

Prix de Thèse GREMI 2012

Rôle de la balance protéolytique dans l'immunité de la muqueuse intestinale

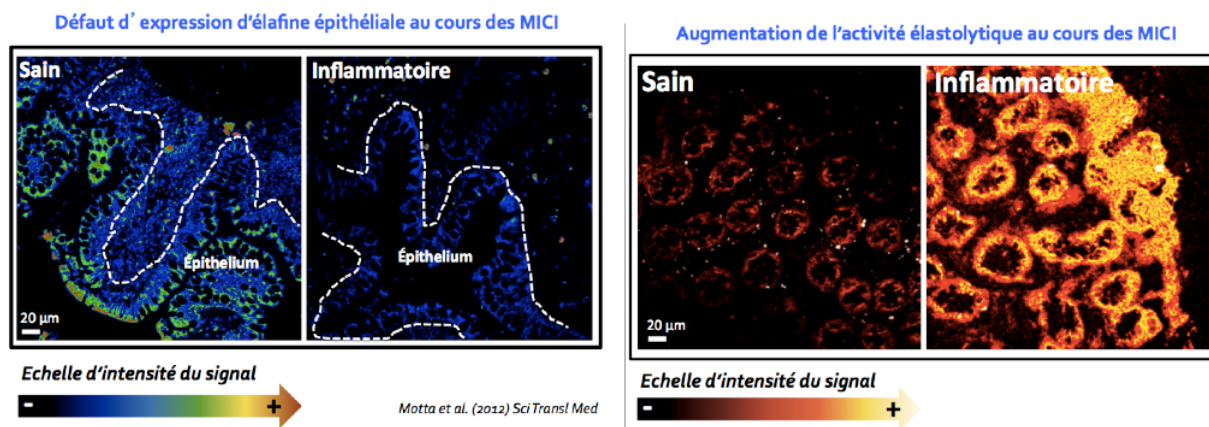
Jean-Paul MOTTA

Sous la direction du Dr Nathalie Vergnolle, INSERM U1043, CHU Purpan,

CPTP, Toulouse.

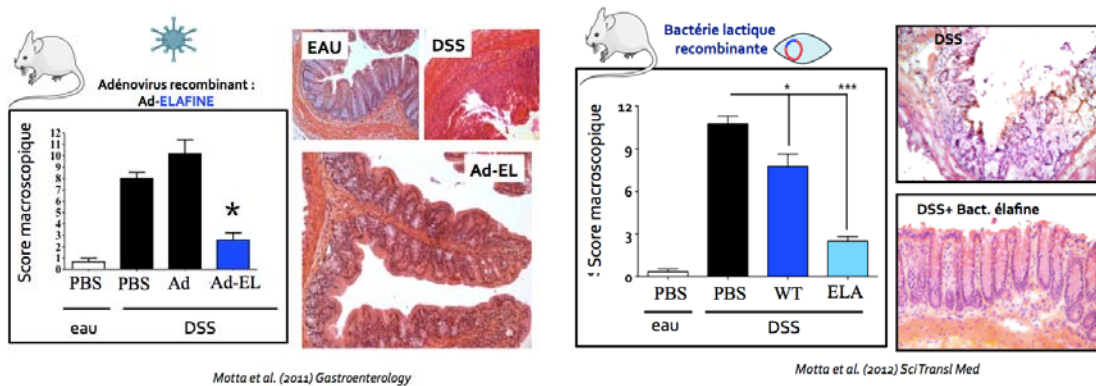
Le traitement des patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) représente un enjeu d'avenir. Les processus inflammatoires dans l'intestin impliquent plusieurs types cellulaires et moléculaires. Parmi eux, les protéases à sérine initient plusieurs voies de la réponse inflammatoire. Dans les travaux de cette thèse, nous avons montré qu'il y avait un déséquilibre entre les protéases élastolytiques et leur inhibiteur (élafine) au cours des MICI. D'une part, les tissus coliques de ces patients libéraient davantage d'activité protéolytique en comparaison aux tissus sains. D'autre part, les patients atteints de MICI exprimaient dans la muqueuse intestinale une quantité réduite d'ARN messager de l'élafine. **Nous avons donc émis l'hypothèse que l'inflammation peut être réduite en rééquilibrant cette balance grâce à l'administration d'élafine dans le côlon.**

Figure 1. Rupture de la balance élastolytique au cours des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin



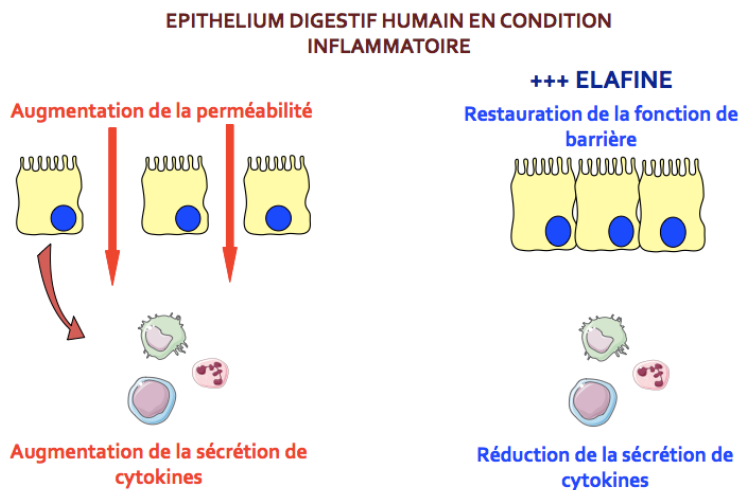
Nous avons développé différentes approches *in vivo* pour connaître le potentiel thérapeutique de l'élafine. Nous avons utilisé un adénovirus et des bactéries lactiques recombinantes pour exprimer de façon transitoire cette molécule dans le côlon inflammatoire de souris.

Figure 2. L'administration d'élafine réduit la sévérité de la colite



En parallèle, nous avons développé des approches *in vitro* pour connaître le rôle de l'élafine dans la physiologie des cellules épithéliales de l'intestin.

Figure 4. L'élafine : gardien de l'homéostasie de l'épithélium digestif



À partir de ces différentes approches, nous avons montré que l'élafine réduisait les symptômes cliniques de la maladie dans différents modèles animaux, la libération de cytokines pro-inflammatoire, l'infiltration des cellules immunitaire et permettait aussi de restaurer l'homéostasie de l'épithélium intestinal au cours de l'inflammation.

L'objectif à long terme de ces résultats est d'aboutir à l'obtention d'une nouvelle piste thérapeutique applicable à l'homme. Le traitement utilisant de l'élafine et a fortiori des bactéries lactiques exprimant l'élafine, permettraient de réduire les signes inflammatoires des patients atteints de MICI. Cette stratégie thérapeutique, aurait l'avantage de diminuer le coût et les effets secondaires liés aux traitements actuels.

Publications:

Motta, J. P., L. Magne, D. Descamps, C. Rolland, C. Squarzoni-Dale, P. Rousset, L. Martin, N. Cenac, V. Balloy, M. Huerre, L. F. Frohlich, D. Jenne, J. Wartelle, A. Belaouaj, E. Mas, J. P. Vinel, L. Alric, M. Chignard, N. Vergnolle and J. M. Sallenave (2011). "Modifying the protease, antiprotease pattern by elafin overexpression protects mice from colitis."

Gastroenterology 140(4): 1272-1282.

Motta, J. P., L. G. Bermudez-Humaran, C. Deraison, L. Martin, C. Rolland, P. Rousset, J. Boue, G. Dietrich, K. Chapman, P. Kharrat, J. P. Vinel, L. Alric, E. Mas, J. M. Sallenave, P. Langella and N. Vergnolle (2012). "Food-grade bacteria expressing elafin protect against inflammation and restore colon homeostasis." Science translational medicine 4(158): 158ra144.