



*L'activité protéasique de la trypsine-like dans les expectorations en relation aux résultats cliniques de la mucoviscidose*

**Auteurs :**

James A. Reihill<sup>1</sup>, Kelly L. Moffitt<sup>1</sup>, Lisa E.J. Douglas<sup>1</sup>, J. Stuart Elborn<sup>2</sup>, Andrew M. Jones<sup>3</sup> & \*S. Lorraine Martin<sup>1</sup>.

**Affiliations :**

<sup>1</sup>School of Pharmacy, <sup>2</sup>Wellcome-Wolfson Institute for Experimental Medicine, Queen's University Belfast, Northern Ireland, BT9 7BL, UK. <sup>3</sup>Wythenshawe Hospital, Manchester Adult Cystic Fibrosis Centre, South Moor Road, Manchester, M23 9LT, UK.

**Quelle était votre question de recherche ?**

La suractivation d'un canal d'ion « sodium » (ENaC) par des enzymes spécifiques (protéase de type trypsine-like; TLPs) provoque deux des principales caractéristiques de la mucoviscidose (CF), Assèchement voies respiratoires et mucus épaissi. Dans cette étude, nous voulions déterminer si l'activité TLPs mesurée dans les crachats de patients muco pouvait avoir un rapport avec la fonction pulmonaire et finalement à l'état du patient.

**Pourquoi est-ce important ?**

À ce jour, la recherche sur les protéases dans la mucoviscidose a porté sur une enzyme appelée neutrophile elastase (NE), qui est un marqueur important de l'infection et l'inflammation. Un certain nombre de chercheurs ont mis en évidence une occasion de réguler l'ENaC et peut-être de rétablir des processus efficaces d'éclaircissement du mucus par l'inhibition des TLPs. Cependant, en dépit de la relation de l'activité de TLPs et les ENaC, ayant pour résultat la déshydratation des voies respiratoires et l'épaississement du mucus, il n'y a eu aucune étude pour vérifier un lien entre les niveaux de TLPs et un rapport à la sévérité ou à la progression de la maladie.

**Quels sont les travaux réalisés ?**

Nous avons analysé un échantillon liquide (sol) préparé à partir d'expectorations de patients atteints de mucoviscidose obtenue auprès de deux populations distinctes (29 et 33 adultes dans chaque

population, respectivement). Les activités Protéasiques ont été déterminées en mesurant la libération d'un produit fluorescent ou par une méthode de détection utilisant un anticorps. La fonction pulmonaire a été évaluée par spirométrie. Mesure du temps en mois jusqu'au décès ou la transplantation pulmonaire a été déterminée après la collecte des expectorations et utilisée pour une analyse de la survie après l'obtention de l'échantillon.

### **Quels sont les résultats ?**

Les résultats démontrent que l'activité du TLPs est d'autant plus élevée chez les personnes dont l'atteinte pulmonaire est plus grave et est également plus grande chez les personnes qui n'ont pas survécu au-delà de 5 ans à compter du moment de la collecte de l'échantillon. D'autres analyses statistiques ont démontré une réduction significative de la survie chez les personnes ayant une activité TLPs élevée. En revanche, l'activité de neutrophile élastase n'a montré aucune relation significative avec la fonction respiratoire ou la survie de patient. Les résultats étaient similaires dans les deux populations étudiées.

### **Que cela signifie-t-il et pourquoi faut-il rester prudent ?**

L'augmentation de l'activité du TLPs peut contribuer à l'altération du transport d'ions qui est une caractéristique clé des cellules des voies respiratoires dans la mucoviscidose. En plus de la perte de la fonction CFTR (en raison de mutations génétiques dans la mucoviscidose), l'ENaC hyperactif conduit à des sécrétions déshydratées et collantes de mucus qui sont difficiles à éliminer et peuvent mener à des infections pulmonaires nécessitant des traitements. L'activité TLPs dans les expectorations peut représenter un nouveau biomarqueur non invasif et/ou une cible thérapeutique pour la fonction pulmonaire dans la mucoviscidose. Ceci est important car l'identification des biomarqueurs prédictif des résultats futurs peut aider à notre compréhension des mécanismes de la maladie et à l'évaluation de nouvelles thérapies.

### **Quelles sont les perspectives ?**

Des études détaillées sont en cours, ce qui pourrait nous aider à mieux comprendre les effets possibles des niveaux élevés d'activité des TLP dans la mucoviscidose. De futures études cliniques sur la progression et les résultats de la maladie peuvent également aider à déterminer l'utilité de l'activité TLPs en tant que biomarqueur potentiel et/ou cible thérapeutique.

### **Lien vers le manuscrit original sur PubMed :**

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932105-sputum-trypsin-like-protease-activity-relates-to-clinical-outcome-in-cystic-fibrosis/?from\\_single\\_result=Sputum+trypsin-like+protease+activity+relates+to+clinical+outcome+in+cystic+fibrosis](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932105-sputum-trypsin-like-protease-activity-relates-to-clinical-outcome-in-cystic-fibrosis/?from_single_result=Sputum+trypsin-like+protease+activity+relates+to+clinical+outcome+in+cystic+fibrosis).