



Dans la mucoviscidose, les sécrétions des canaux pancréatiques peuvent altérer le fonctionnement des îlots

Auteurs : Pavana G. Rotti^{1,3}, Idil A, Evans¹, Yulong Zhang¹, Bo Liang¹, Nathan Cunicelli¹, Yunxia O'Malley², Andrew W. Norris², Aliye Uc², John F. Engelhardt^{1,3*}

Affiliations :

¹Dept. of Anatomy and Cell Biology,

²Stead Family Department of Pediatrics Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, ³Dept. Biomedical Engineering, The Univ. of Iowa, Iowa City, IA, USA

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Dans le pancréas, différents types de cellules communiquent par le biais de signaux, comme des messages en réseau, qui, ensemble, sont importants afin d'aider le pancréas à réguler la digestion des aliments et les taux de glucose dans le sang. Nous avons élevé des furets atteints de mucoviscidose et avons observé leurs cellules canalaire afin de voir si CFTR (pour cystic fibrosis transmembrane regulator, ou régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose, qui est responsable de la régulation du flux de sel et de fluides dans et depuis les cellules) affecte les signaux envoyés par les cellules canalaire aux autres types de cellules pancréatiques, y compris les îlots produisant de l'insuline.

Pourquoi est-ce important ?

L'insuffisance pancréatique dans la mucoviscidose peut entraîner un diabète et aggraver l'atteinte pulmonaire. La cause du fonctionnement anormal des cellules qui produisent de l'insuline et d'un éventuel diabète n'est pas claire, mais d'une manière générale, on estime que ces cellules fonctionnent de manière anormale chez les patients atteints de mucoviscidose en raison d'une détérioration et d'une inflammation du pancréas. Nous

pensions que, dans la mucoviscidose, une modification des messages entre les cellules du pancréas pourrait affecter le fonctionnement des cellules qui produisent de l'insuline. Nous avons donc voulu voir si les cellules des canaux du pancréas envoient des signaux altérés (des messages) en l'absence de CFTR. Le blocage de ces messages causant des dégâts ou la création de messages manquants pourraient alors représenter un traitement utile afin d'améliorer le fonctionnement des cellules qui produisent de l'insuline.

Quels sont les travaux réalisés ?

Comme les personnes atteintes de mucoviscidose, les furets sans CFTR normal développent une maladie pancréatique et du diabète. Nous avons donc travaillé afin de trouver comment isoler les cellules des canaux pancréatiques chez des furets normaux mais aussi chez des furets atteints de mucoviscidose. Nous avons multiplié ces cellules en laboratoire afin d'imiter le fonctionnement de cellules dans les canaux pancréatiques. Ce système cellulaire simule les sécrétions trouvées à l'intérieur du canal pancréatique (sécrétions apicales) et celles sécrétées au travers des autres membranes (sécrétions basolatérales). Nous avons identifié les protéines sécrétées et cellulaires et les avons quantifiées à l'aide d'une spectrométrie de masse, afin de comparer les modifications dans les messages provenant des canaux normaux et des canaux avec mucoviscidose.

Quels sont les résultats ?

Nous avons constaté que 35 protéines étaient sécrétées de manière anormale par les cellules des canaux avec mucoviscidose. De la même manière, 303 protéines trouvées à l'intérieur des cellules des canaux différaient significativement en cas de mucoviscidose, y compris 85 protéines connues pour leur interaction directe avec CFTR. Nous avons constaté que les messages envoyés et reçus par les cellules des canaux avec mucoviscidose étaient très différents de la normale, ce qui suggère que les voies de communication avec d'autres cellules du pancréas pourraient également être modifiées. Par exemple, les cellules canalaire avec mucoviscidose en culture ont produit une protéine appelée IGFBP7 en quantité moindre et ceci reflétait le contenu d'IGFBP7 réduit dans les canaux avec mucoviscidose intacts du pancréas. Quand les protéines pures IGFBP7 étaient mise sur des îlots isolés, elles étaient en particulier plus sensibles au glucose et produisaient plus d'insuline.

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

Nous avons vu que les cellules canalaire pancréatiques avec mucoviscidose se comportent différemment des canaux normaux. Nos recherches suggèrent que CFTR altère directement le comportement des cellules canalaire et leur manière de communiquer avec d'autres types de cellules du pancréas. Certains de ces messages altérés pourraient endommager des cellules et pourraient donc être la cible de traitements afin de restaurer leur fonctionnement. Alors que notre étude décrit les signaux envoyés entre les cellules canalaire avec mucoviscidose, nous pouvons uniquement spéculer sur les mécanismes qui causent ces modifications. Leur rôle dans l'apparition du diabète dans la mucoviscidose reste à étudier.

Quelles sont les perspectives ?

Il est nécessaire de continuer la recherche afin de comprendre les mécanismes qui mènent aux modifications dans la composition et les sécrétions des cellules canalaire avec mucoviscidose. Si nous voulons déterminer si les messages altérés depuis les cellules canalaire avec mucoviscidose contribuent au développement d'un diabète, nous devons mener des études sur des modèles animaux avec mucoviscidose. De telles études nécessiteraient la manipulation de chaque message altéré à l'aide de petites molécules et le test de possibles protections thérapeutiques contre le diabète.