

RESEARCH PROJECT

Développement d'une nouvelle biothérapie ciblant les mécanismes inflammatoires du syndrome de Netherton

Description

"Le syndrome de Netherton (SN) est une maladie génétique orpheline responsable d'une inflammation sévère de la peau et d'une desquamation. Nous avons précédemment identifié le gène muté, SPINK5 (serine protease inhibitor Kazal type 5) codant LEKTI. Nous avons récemment identifié par séquençage d'ARNm, l'augmentation d'une voie pro-inflammatoire majeure déclenchée par une cytokine (que nous appellerons A1) dans les modèles murins et la peau de sujets SN. Nous faisons l'hypothèse que cette voie joue un rôle central dans l'inflammation cutanée du SN et que son invalidation ou neutralisation peut améliorer le SN.

Ce projet vise à déchiffrer les bases moléculaires et cellulaires de la signalisation par A1 à l'aide de modèles murins et chez les patients SN. Les objectifs sont de découvrir le rôle de A1 dans l'inflammation cutanée, de déterminer l'impact de kallikréines (KLK) sur l'activation d'A1 et d'évaluer le rôle du blocage de la voie de A1 comme une nouvelle stratégie pour réduire l'inflammation cutanée du SN. Ce projet regroupe 2 scientifiques d'expertise complémentaire (AH et ML) et 2 cliniciens (EB et LW) qui ont un grand intérêt pour le SN et/ou les modèles murins de maladies inflammatoires cutanées.

Dans le WP1, nous étudierons la signature de A1 dans la peau de patients SN et le rôle des KLKs dans l'activité biologique de A1 dans un modèle 3D épidermique du SN (AH, EB and LW). Nous caractériserons une cohorte de patients SN adultes et pédiatriques suivie respectivement par EB et LW. Les aspects cliniques seront recueillis lors des poussées, les cytokines sériques seront étudiées par Luminex, le séquençage ARNm de biopsies cutanées et un phénotypage lymphocytaire seront réalisés. Un modèle épidermique 3D de SN permettra de déterminer si la sur-expression de A1 est une anomalie intrinsèque des kératinocytes SN. Les effets de A1 sur un modèle 3D d'épiderme normal seront comparés au modèle 3D SN. Enfin, l'impact de KLKs sur l'activation protéolytique de A1 et l'effet de leur inhibition ou de leur invalidation par CRISPR/Cas9 seront étudiés.

Le WP2 explorera le rôle de la voie biologique de A1 dans les modèles murins SN et déterminera ses mécanismes cellulaires et moléculaires (AH et ML). Le modèle ko inducible Spink5 (développé par AH et ML) sera croisé avec le modèle ko existant pour le récepteur de A1 (fourni par une Biopharma) pour générer des souris double ko inducibles. Ces animaux seront étudiés pour évaluer l'effet de

la délétion du récepteur de A1 sur le phénotype SN. Les souris TghKLK5 (générées par AH) seront croisées avec les souris ko pour le récepteur de A1 pour évaluer l'effet de la délétion de ce récepteur sur le phénotype. Nous déchiffrerons aussi la redondance fonctionnelle et la spécificité de la famille des cytokines A dans le SN en générant des souris déficientes pour A1 et A2 (même cluster)(générées par ML) et pour A1 seule. Chacune de ces souris sera croisée avec la lignée Spink5 ko inductible pour analyser les effets sur le phénotype.

Dans le WP3, nous développerons des stratégies thérapeutiques pour bloquer la voie de A1 dans les souris SN. Nous injecterons par voie intrapéritonéale un anticorps neutralisant existant (fourni par la même Biopharma) pour traiter des souris Spink5 ko inductibles. L'étude de ces souris cherchera à déterminer si l'anticorps neutralisant améliore le phénotype SN (AH). D'autres expériences utiliseront le calcipotriol (+/-betamethasone) local pour bloquer la voie de A1 (comme récemment montré par ML) pour améliorer le phénotype SN des souris Spink5 ko inductible (ML).

Ce projet pourrait représenter une étape majeure vers un traitement efficace d'une maladie orpheline cutanée qui menace le pronostic vital et pour laquelle le besoin médical est très grand. La faisabilité d'un essai clinique serait élevée en raison de l'existence d'un anticorps neutralisant anti-récepteur de A1 très efficace chez l'homme développé par une Biopharma qui montre un intérêt pour le SN."

Diseases :

- Netherton syndrome ORPHA:634

Start date : 01/12/2019

End date : 30/06/2023

Funding body : Agence nationale de la recherche - ANR

Main researcher: Alain Hovnanian

Institution of Researcher : IHU IMAGINE - INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES