

Identification de marqueurs sanguins associés aux mutations GBA1 chez les patients MCL

Investigatrice Principale : Mélanie FRANCO, Maître de Conférence à l'Université Paris Cité, INSERM U1134, « Biologie Intégrée des Globules Rouges »

Co-investigateur : François MOUTON-LIGER, Maître de Conférence à l'Université Paris Cité, INSERM U1144, « OPTimisation En Neuropsychopharmacologie »

Contexte, problématique

Les mutations mono-alléliques sur le gène GBA1, codant pour l'enzyme glucocérébrosidase (GCérase), sont le plus important facteur de risque génétique de la MCL, mais la contribution de ces mutations dans la physiopathologie de la maladie reste encore mal connue. La maladie de Gaucher (MG) pourrait nous aider à mieux comprendre ces mécanismes. La MG est une maladie génétique causée par des mutations bi-alléliques du gène GBA1 et caractérisée par une déficience en GCérase, enzyme responsable du catabolisme des sphingolipides. La physiopathologie de la MG se traduit notamment par des anomalies observables dans les cellules sanguines. Les patients atteints de MG présentent une accumulation en SL, conduisant à une suractivation macrophagique et des anomalies morphologiques des globules rouges (GR). Ces altérations entraînent une élévation plasmatique de plusieurs marqueurs d'activité macrophagique et érythrocytaire : CCL18, GpNMB et la sémaphorine 7A (Sema7A).

De manière intéressante, plusieurs éléments suggèrent que les cellules sanguines de patients MCL pourraient également présenter certaines de ces anomalies. Les macrophages de patients MCL ont un profil inflammatoire spécifique et les GR sont le principal réservoir sanguin de l' α -synucléine (α -Syn). Cette dernière, dont le niveau est dérégulé dans le sérum des patients MCL, pourrait jouer un rôle clef au niveau membranaire sur la morphologie des GR. En s'appuyant sur ces observations, notre hypothèse est que les mutations GBA1 pourraient impacter la physiologie des cellules sanguines dans la MCL.

Objectifs- A partir de sang de patients MCL, nos objectifs sont i) de déterminer chez ces patients les taux plasmatiques des marqueurs d'inflammation, macrophagiques et érythrocytaires connus dans la MG ; ii) d'étudier les taux d'expression et les niveaux d'agrégation de l' α -Syn érythrocytaire notamment au niveau membranaire.

Méthodologie- L'unité U1134 dispose d'une expertise reconnue dans l'étude des cellules érythrocytaires et macrophagiques chez les patients Gaucher. Le centre de neurologie cognitive de l'hôpital Lariboisière (Paris) associée à l'unité U1144 suit une importante cohorte de patients MCL génotypés pour rechercher des mutations GBA1. Notre projet s'appuiera ainsi sur 2 groupes de patients MCL porteurs d'une mutation GBA1 (n=20), et non porteurs (n=30), et d'un groupe de sujets contrôles (n=30). Les dosages des marqueurs CCL18, GpNMB et Sema7A et des autres marqueurs inflammatoires seront effectués par ELISA. Les résultats ainsi obtenus seront corrélés aux niveaux mesurés dans le LCS (liquide cérébro-spinal) des mêmes patients (dosages actuellement en cours). Le niveau d' α -Syn, son agrégation et sa localisation dans les globules rouges seront étudiés par immunoblot suite à des étapes de séparation. Pour certains patients, des études par RT quick sont également programmées sur les mêmes patients dans le cadre d'un autre projet et nous permettront de rechercher d'éventuelles corrélations.

Résultats attendus- Identifier des marqueurs sanguins de l'altération de la voie GBA1 chez les patients MCL et ainsi améliorer la compréhension de la maladie et le suivi des patients.

Période du projet- 2 ans