

Remodelage pathologique de la matrice pulmonaire distale chez les patients en phase terminale de mucoviscidose

Titre vulgarisé :

La dégradation des protéines pulmonaires provoque des dommages structurels dans les poumons des patients atteints de mucoviscidose

Auteurs :

Meghan R. Pinezich^{a,*}, Manuel A. Tamargo^{a,b,*}, Sharon Fleisher^a, Jonathan A. Reimer^{a,c}, Maria Hudock^a, Ahmed E. Hozain^{a,c}, Sarah R. Kaslow^{a,c}, Yuliya Tipograf^e, Rajesh Kumar Soni^d, Olimpia P. Gavaudan^a, Brandon A. Guenthart^b, Charles C. Marboe^h, Matthew Bacchetta^{e,f}, John D. O'Neillⁱ, N. Valerio Dorrello^j, Gordana Vunjak-Novakovic^{a,b,k #}

Affiliations :

^aDepartment of Biomedical Engineering, Columbia University, New York, NY, USA. ^bDepartment of Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA. ^cDepartment of Surgery, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA. ^dProteomics and Macromolecular Crystallography Shared Resource, Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA.

^eDepartment of Thoracic Surgery and

^fDepartment of Biomedical Engineering, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA. ^gDepartment of Cardiothoracic Surgery, Stanford University, Stanford, CA, USA.

^hDepartment of Pathology and Cell Biology, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA.

ⁱDepartment of Cell Biology, State University of New York Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, USA.

^jDepartment of Pediatrics, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA. ^kCollege of Dental Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA.

*These authors contributed equally: Meghan R. Pinezich and Manuel A. Tamargo

#Corresponding author

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Les poumons sont constitués de nombreux types de cellules qui sont soutenues par un réseau de protéines en 3D appelé la matrice. La matrice sert d'échafaudage sur lequel les cellules se développent. Dans notre étude, nous avons voulu comprendre comment les protéines de la matrice sont modifiées chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

Pourquoi est-ce important ?

La matrice pulmonaire supporte la fonction du poumon et lui donne de l'élasticité, ce qui permet au poumon de s'étirer à l'inspiration et de retrouver sa taille normale à l'expiration. La matrice pulmonaire fournit également des signaux aux cellules du poumon en leur indiquant comment se comporter. Ces

indices peuvent inclure le nombre et les types de protéines présentes dans la matrice, ainsi que leur architecture 3D, leur forme et leur rigidité. La communication entre les cellules et la matrice a un impact sur l'inflammation, la réponse aux lésions et la guérison des tissus dans le poumon. Nous avons voulu comprendre le rôle que joue la matrice pulmonaire dans ces processus chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

Quels sont les travaux réalisés ?

Lors d'une transplantation pulmonaire chez des patients atteints de mucoviscidose, nous avons obtenu une partie de leurs poumons malades qui avaient été retirés. Nous avons ensuite recherché les protéines pulmonaires de support trouvées dans la matrice et enregistré le nombre et les types de protéines. Nous avons également utilisé des techniques d'imagerie pour analyser la structure de ces protéines.

Quels sont les résultats ?

Nous avons constaté que chez les personnes atteintes de mucoviscidose, la plupart des protéines de support de la matrice pulmonaire sont dégradées, notamment les protéines élastiques qui permettent aux poumons de s'étirer et les protéines structurelles qui servent de fine barrière entre l'air inhalé et le sang en circulation. Nous avons également observé une diminution de la quantité de protéines qui permettent à la matrice de communiquer avec les cellules pulmonaires. Ces protéines régulent les réponses aux infections et la cicatrisation du tissu pulmonaire.

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

Nos résultats montrent que la mucoviscidose entraîne des modifications de la matrice pulmonaire, c'est-à-dire de l'environnement pulmonaire à l'extérieur des cellules. Les traitements actuels à base de modulateurs CFTR sont très efficaces pour corriger la cause sous-jacente de la mucoviscidose dans les cellules, mais ils n'agissent pas directement sur l'environnement pulmonaire, qui comprend la matrice pulmonaire de support. Il est donc important de comprendre comment la mucoviscidose entraîne des modifications de la matrice pulmonaire, en particulier pour les adultes atteints de mucoviscidose qui présentaient des lésions pulmonaires importantes avant de commencer le traitement par modulateurs CFTR. Nous pourrions être en mesure de réparer la matrice pulmonaire de support à l'aide de médicaments, et notre étude a identifié des protéines qui pourraient être des cibles pour ces médicaments et donner ainsi des pistes pour de futures études.

Quelles sont les perspectives ?

Maintenant que nous savons que les protéines de la matrice pulmonaire de support dans la mucoviscidose sont largement dégradées, il est important de comprendre comment ces changements affectent les cellules du poumon. Notre étude n'a analysé que les poumons au stade terminal de la mucoviscidose. Pour identifier les traitements susceptibles de prévenir la dégradation de la matrice pulmonaire, il est important d'analyser les protéines de la matrice pulmonaire dans les biopsies de tissus aux premiers stades de la maladie. Enfin, il conviendra d'étudier à l'avenir si les modulateurs CFTR et d'autres médicaments sont capables de permettre à la matrice pulmonaire de se réparer et de s'auto-guérir.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35525782/>