

Dossier de candidature

Date d'envoi : 14/03/2019

Appel d'Offre : APPEL D'OFFRES SEMESTRIEL DE RECHERCHE EN DERMATOLOGIE
DE LA SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE

Titre du programme de recherche : Etude des signatures transcriptomique et protéomique de la maladie de Darier

Nom responsable du projet : Hovnanian

Prénom responsable du projet : Alain

Unité / service de rattachement : INSERM UMR 1163

Mail du demandeur : alain.hovnanian@inserm.fr

Membre de la SFD : Oui

Parrain membre de la SFD : Aucun

Projet soumis à CPP : Non

J'accepte d'être sollicité comme expert : Oui

Je m'engage à toute publication : Oui

Présentation lors d'une séance de la SFD : Oui

Votre équipe a déjà reçu un financement sfd : Oui

Titre : Physiopathologie de la maladie de Darier : un modèle d'étude de
l'adhésion inter-cellulaire et de la réponse au stress du reticulum

Année : 2009

Résumé structuré pour publication

Résumé :

Introduction

La maladie de Darier (MD) est une maladie génétique cutanée rare, souvent sévère, transmise sur le mode autosomique dominante, due à des mutations du gène ATP2A2 codant SERCA2, une pompe à Ca²⁺ du réticulum endoplasmique. La MD est une maladie orpheline pour laquelle il n'existe pas de traitement satisfaisant. L'identification du gène de la MD a révélé le rôle clef de SERCA2 dans l'homéostasie calcique de l'épiderme, mais les mécanismes physiopathologiques précis restent encore mal compris. Les travaux antérieurs ont montré des anomalies complexes impliquant un stress du RE, un défaut d'adressage à la membrane des protéines d'adhésion inter-cellulaire, des anomalies de glycosylation des cadhérines desmosomales et de régulation du système d'entrée du Ca²⁺.

Objectif

L'objectif de ce projet est d'identifier des voies biologiques impliquées dans la MD en utilisant des approches combinées non biaisées de transcriptomique et protéomique.

Il repose sur l'identification des différences quantitatives d'expression de transcrits du génome entier et des protéines. En raison de l'importance du Ca²⁺ dans les phénomènes de glycosylation, nous y associerons une analyse protéomique de la N-glycosylation.

Méthodologie

- Ce projet comporte une étude in vivo portant sur des biopsies de peau lésée et de peau non lésée de sujets présentant une MD sévère ou segmentaire (correspondant à un mosaïcisme somatique), comparées à la peau saine de témoins, et une étude in vitro comparant les kératinocytes primaires en culture différenciés des mêmes sujets MD et de témoins.

- 10 sujets MD classique et 4 sujets présentant une MD segmentaire seront inclus. 10 témoins sains seront appariés selon l'âge et le genre.

- Les études de transcriptomique et de protéomique (globale et N-glycosylation) porteront sur ces biopsies cutanées et les kératinocytes en culture des sujets MD comparés aux sujets témoins appariés.

- Le séquençage d'ARNm et les analyses intégrées et combinatoires seront réalisées à la plateforme Génomique et de bioinformatique de l'Institut Imagine, les analyses protéomiques par spectrométrie de masse à haute résolution à la plateforme protéomique de la Structure Fédérative de Recherche de Necker.

Conséquences attendues

- Ce projet permettra une meilleure compréhension de la physiopathologie de la MD en identifiant des signatures moléculaires transcriptomiques et protéomiques in vivo de la peau lésée MD et in vitro des kératinocytes, comparativement à la peau et aux kératinocytes de sujets témoins.

- Une analyse fonctionnelle combinatoire et intégrée des voies de signalisation/processus biologiques dérégulés donnera une image plus complète des perturbations cellulaires et moléculaires et validera ou non les hypothèses physiopathologiques.

- Cette étude protéogénomique pourrait guider de nouveaux traitements en identifiant des cibles thérapeutiques et/ou des marqueurs biologiques pouvant être utilisés pour des criblages de molécules thérapeutiques.