





Correction *in vitro* de la fonction de variants d'ABCB11 par des molécules potentiatrices :

Une thérapie ciblée pour la PFIC2

Elodie Mareux, Martine Lapalus, Mounia Lakli, Marion Almes, Isabelle Callebaut, Thomas Falguières, Emmanuel Jacquemin, Emmanuel Gonzales

Inserm UMR_S1193, Physiopathogénèse et traitement des maladies du foie, Université Paris-Saclay, Hepatinov, 91400 Orsay, France.

AP-HP, Université Paris-Saclay, CHU Bicêtre, Service d'hépatologie et transplantation hépatique pédiatriques, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France.

UMR CNRS 7590, Institut de Minéralogie, de Physique des Matériaux et de Cosmochimie, Sorbonne Université, Muséum National d'Histoire Naturelle, 75005 Paris, France.

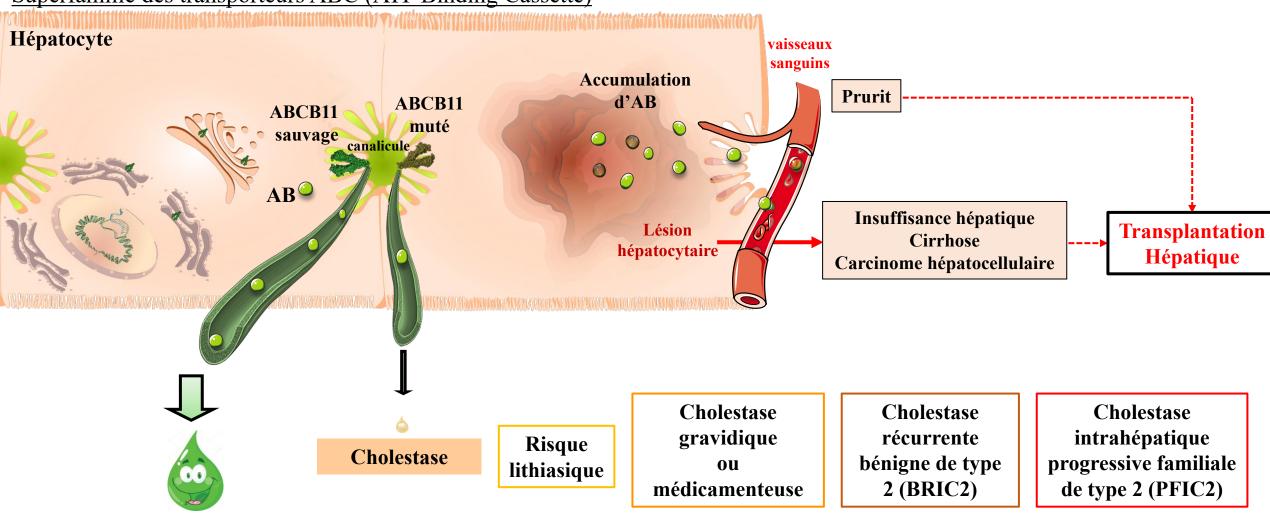




La Cholestase Intrahépatique Progressive Familiale Type 2 (PFIC2)

Bile Salt Export Pump (BSEP)/ABCB11

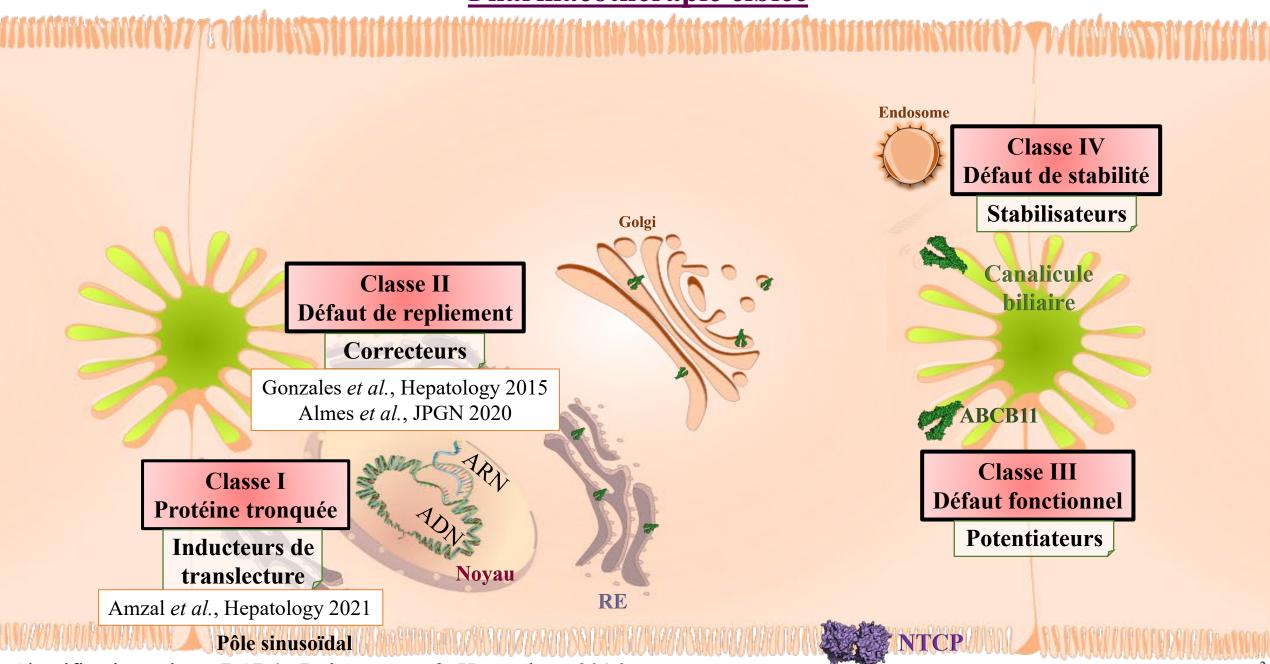
Superfamille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette)



Sévérité de l'atteinte

AB : Acides Biliaires

Pharmacothérapie ciblée

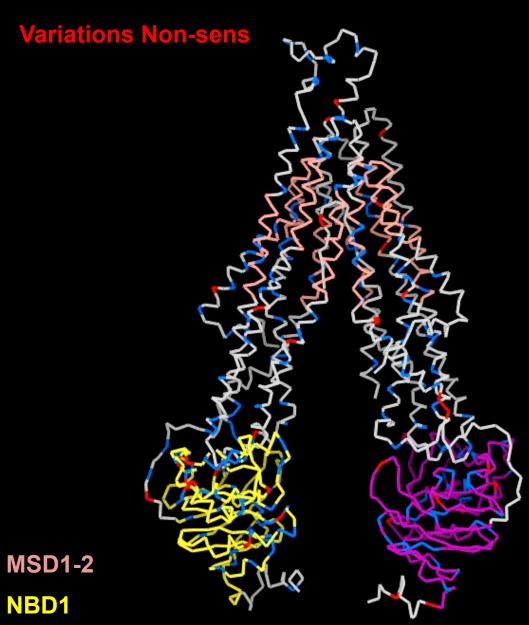


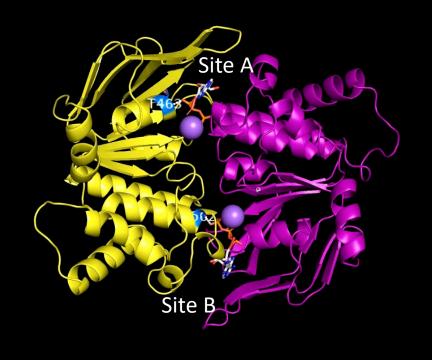
Classification selon ABCB4: Delaunay et al., Hepatology 2016

Variations Faux sens

NBD2

Sélection des variations





- A257V: **MSD1, TM4**

- T463I : **NBD1** site A

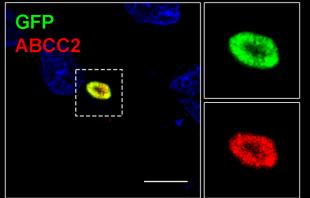
- G562D : **NBD1** site B

Les variations A257V, T463I et G562D n'impactent pas l'adressage aux canalicules biliaires d'Abcb11

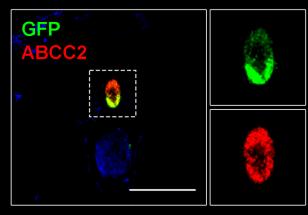
Cellules : HepG2

Transfection: Abcb11-GFP

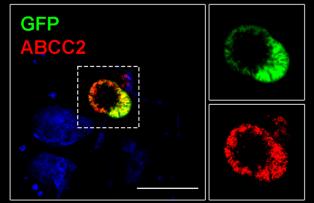
Abcb11-wt-GFP



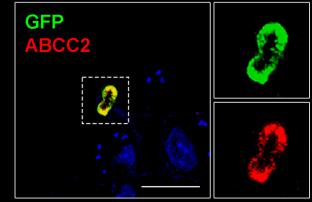
Abcb11-A257V-GFP



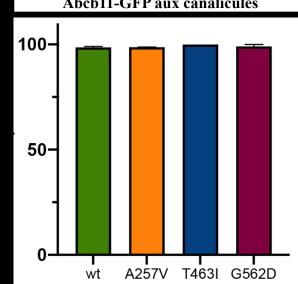
Abcb11-T463I-GFP



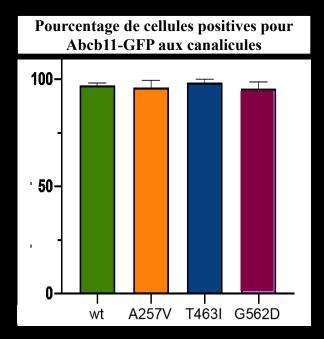
Abcb11-G562D-GFP



Pourcentage de cellules positives pour Abcb11-GFP aux canalicules



Cellules : Can 10

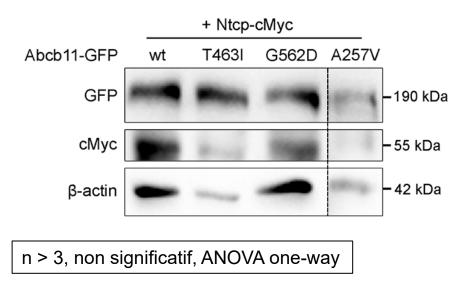


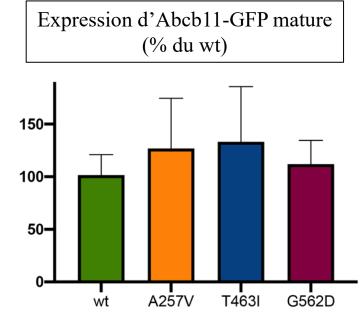
Cellules : HepG2

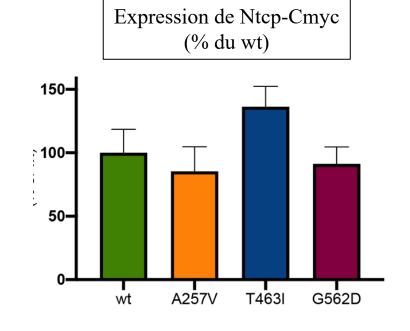
Expression des variants dans MDCK

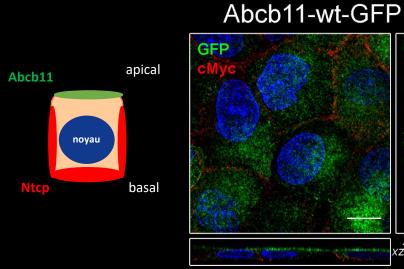
Cellules: MDCK

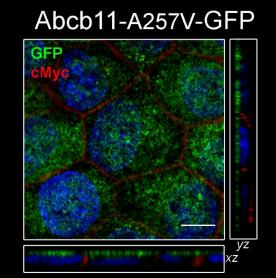
Transfection stable : Abcb11-GFP Infection lentivirale : Ntcp-cMyc

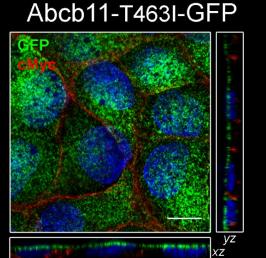


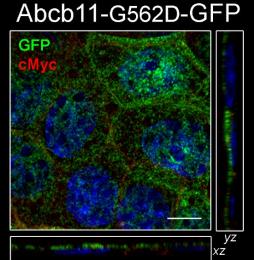




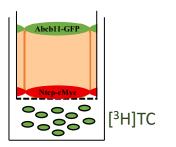


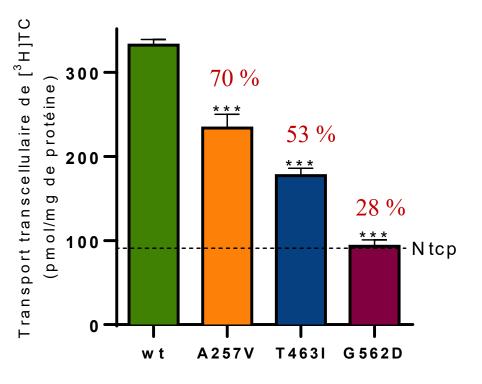


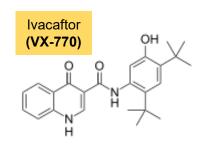




Les variations A257V, T463I et G562D affectent le transport d'Abcb11







 H_2N

GLPG1837

Kalydeco[®], AMM traitement mucoviscidose :

- FDA 2012
- EMA 2012



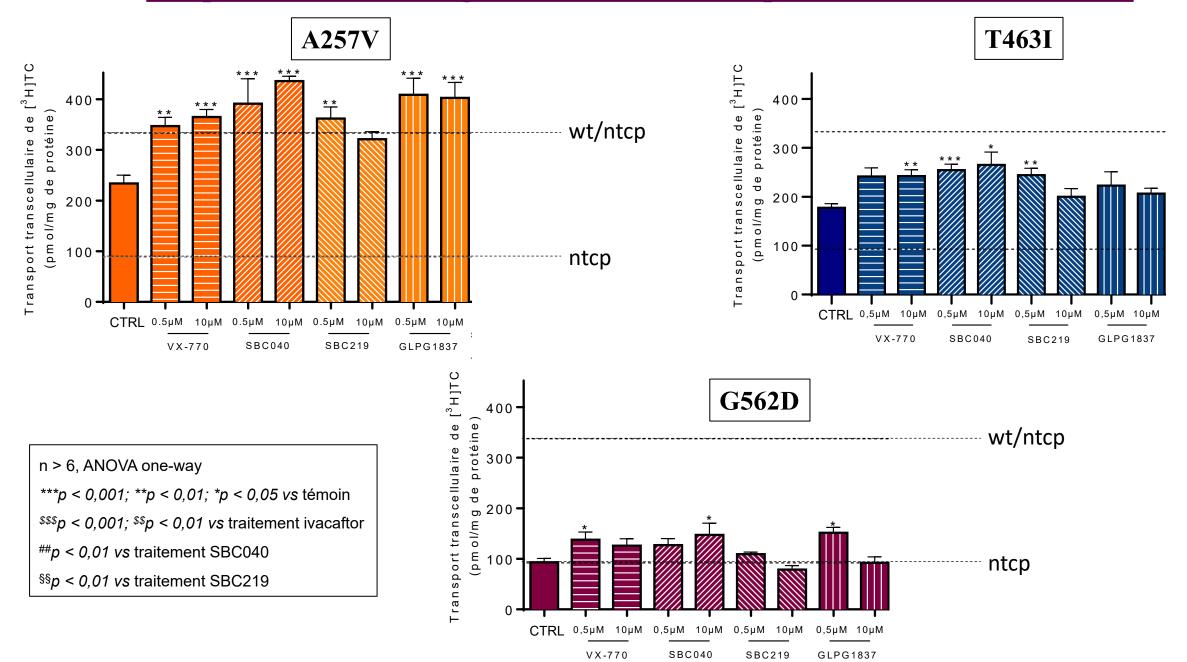
Essais cliniques de phase 2 :

- SAPHIRA 1 NCT02707562 (CFTR-G551D)
- SAPHIRA 2 NCT02690519 (CFTR-S1251N)

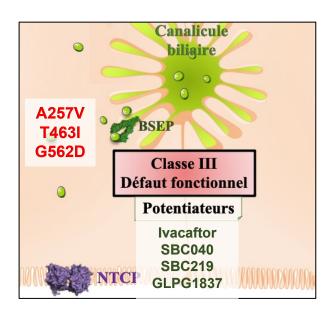
Galápagos

Froux et al., 2020

Les potentiateurs corrigent le défaut de transport des variants d'Abcb11



Conclusion



- Structure/fonction : Prédiction de l'effet des variations afin d'établir la bonne stratégie thérapeutique
- Etudes in vitro :
 - Caractériser les variations
 - Tester l'efficacité des molécules
- Nouvelle option thérapeutique pour certains patients présentant des déficits en ABCB11 porteurs de variations de classe III

Perspectives

- Stratégie de multithérapie : inducteurs de translecture et/ou correcteurs et/ou potentiateurs (ex : Symkevi®, Kaftrio®)
- Applications potentielles à d'autres maladies génétiques impliquant des transporteurs ABC

Remerciements



Inserm UMRS 1193

Physiopathogénèse et traitement des maladies du foie

- Emmanuel Jacquemin
- Emmanuel Gonzales
- Thomas Falguières
- Martine Lapalus
- Rachida Amzal
- Amel Ben Saad
- Mauricette Collado
- Pauline Adnot
- Mounia Lakli
- Alice Thébaut
- Marion Almes
- Thierry Tordjmann



Inserm UMR_S 938

Centre de recherche Saint-Antoine

- Tounsia Aït-Slimane
- Jean-Louis Delaunay



Inserm UMR_S 1196

Institut Curie

Sophie Bombard



UMR CNRS 9198

Institut de Biologie Intégrative de la Cellule

- Rodolphe Auger
- Michel Lepoivre



APHP - CHU Bicêtre

Service de Biologie médicale

- Anne Davit-Spraul
 Service d'anatomopathologie
- Catherine Guettier
 Service d'hépatologie et

transplantation hépatiques pédiatriques



UMR CNRS 7590

Institut de Minéralogie, de Physique des Matériaux et de Cosmochimie

Isabelle Callebaut



Plateforme Vecteurs Viraux et Transfert de Gènes (VVTG)



Associations

Association pour la Recherche en Hépatologie Pédiatrique (ARHP)

Association Robert Debré pour la Recherche Médicale (ARDRM)





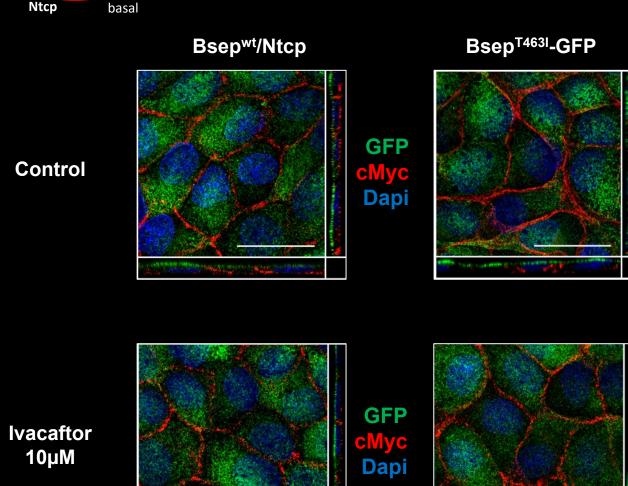
Merci de votre attention!



Bsep apical nucleus Ntcp basal

Traitement Ivacaftor sur les MDCK

10 µM



- **V** Pas d'effet de l'ivacaftor sur :
 - la morphologie des cellules MDCK
 - la distribution apicobasal de Bsep et Ntcp