

Découverte et caractérisation d'une nouvelle forme de pancréatite chronique.

Angeline Fages, Memoona Rajput Bhatti, Raphael Helaers, Axelle Lorient, Younes Achouri, Isabelle Scheers,
Patrick Jacquemin

Université catholique de Louvain, de Duve Institute, Bruxelles, Belgique

Les causes à l'origine de la pancréatite chronique chez l'enfant sont en partie différentes de celles trouvées chez l'adulte et restent mal connues. Ainsi, la présence de mutations génétiques prédisposant à la pancréatite est suspectée être une cause plus fréquente chez l'enfant. Dans ce contexte, parmi des patients pédiatriques présentant des signes précurseurs de pancréatite, nous avons identifié une catégorie de patients souffrant de symptômes typiquement associés aux ciliopathies, un groupe de désordres génétiques liés à un dysfonctionnement du cil primaire.

Dans ce travail, nous avons donc pour objectif d'identifier des mutations de gènes ciliaires chez ces patients, et d'établir un lien entre ces mutations et le développement d'une pancréatite.

Via le Whole Exome Sequencing de l'ADN génomique de 43 patients pédiatriques présentant une pancréatite chronique idiopathique, nous avons tout d'abord identifié chez trois d'entre eux une mutation dans les gènes ciliaires/ciliogéniques PKHD1, HNF1 β et NPHP3. Nous nous sommes ensuite focalisés sur le gène NPHP3 et avons généré par la technique de CRISPR/Cas9 deux nouveaux modèles murins transgéniques ; l'un reproduit les mutations du gène NPHP3 présentes chez le patient correspondant (modèle NPHP3^{mut1/mut2}), tandis que l'autre est une inactivation conditionnelle de NPHP3 (modèle NPHP3^{f/f}). L'analyse phénotypique de ces deux modèles nous a permis de conclure qu'une perte de fonction de NPHP3 dans les cellules canalaire pancréatiques conduisait à une inflammation et une fibrose légère associées à une atrophie acinaire importante et une lipomatose sévère. Ce tableau fait penser à la présence, dans ces modèles de souris, d'une nouvelle forme de pancréatite caractérisée par une origine ciliopathique.

Afin de confirmer la présence de lipomatose pancréatique chez des patients présentant des mutations de HNF1 β et NPHP3, des premières analyses par IRM ont été réalisées et ont permis de révéler un pourcentage important de tissu adipeux au sein du pancréas de ces patients. Une analyse plus approfondie des modèles murins, notamment pour caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans les phénotypes observés, et le recrutement d'un plus grand nombre de patients et de sujets contrôles doit nous permettre de confirmer l'existence de cette nouvelle forme de pancréatite d'origine ciliopathique.