

# Projet Dr Ruggiero

1

## TITRE DU PROJET

Le syndrome d'Ehlers-Danlos induit par une déficience en Collagène V ou Ténascine-X: vers l'analyse d'un mécanisme commun.

## DEMANDEUR

### Florence RUGGIERO

Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon

ENS-Lyon/UMR 5242

Lyon, France

## PARTENAIRE

### Ulrich VALCOURT

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL)

UMR 5286 CNRS - 1052 INSERM - Université Lyon 1

Lyon, France

## DUREE DU PROJET 2 ans

## RESUME

Les symptômes principaux du syndrome d'Ehlers-Danlos classique (SEDc) sont l'hyperextensibilité de la peau, la présence de cicatrices atrophiques et l'hypermobilité des articulations. La cause moléculaire majeure du SEDc est une déficience en Collagène V (COLV), un collagène fibrillaire présent en faible quantité dans les tissus affectés par la maladie, comme la peau notamment. Cette forme classique peut également, mais plus rarement, être imputée à des mutations sur la Ténascine-X (TN-X), une glycoprotéine de la matrice extracellulaire. L'établissement de modèles murins pour la pathologie a montré qu'une haploinsuffisance en COLV conduisait à un défaut de fibrillogenèse dans le derme. Toutefois, ce défaut ne peut ni expliquer les nombreuses manifestations cliniques observées chez les patients atteints du SEDc, ni rendre compte de l'hétérogénéité des causes moléculaires. Ce projet réunit deux équipes, celle de F. Ruggiero (IGFL, Lyon) et celle de U. Valcourt (CRCL, Lyon) dont les travaux sur COLV et TN-X, respectivement, sont largement reconnus. Nous avons montré que ces 2 protéines interagissaient physiquement *in vitro*, et étaient également capables de se lier au TGF- $\beta$  latent. Cette cytokine doit être activée pour induire une signalisation cellulaire et réguler notamment l'homéostasie de la matrice extracellulaire. Notre hypothèse de travail est qu'un lien pourrait exister entre la pathogénèse du SED et l'absence d'activation du TGF- $\beta$  due à une haploinsuffisance ou déficience totale en TN-X ou COLV. Nous proposons (1) d'analyser les interactions moléculaires et fonctionnelles du complexe TGF- $\beta$ •COLV•TN-X par différentes approches (Biacore, ELISA, immunoprécipitation), et de définir les sites d'interactions en utilisant les domaines constitutifs de ces protéines produits sous une forme recombinante; (2) d'utiliser les différents modèles murins à

notre disposition afin d'étudier le rôle de l'activation du TGF- $\beta$  par la TN-X et du COLV dans la régulation de l'homéostasie matricielle; (3) de valider nos résultats en utilisant des fibroblastes dermiques issus de patients atteints du SEDc montrant une déficience en COLV. Nous espérons ainsi apporter (1) une meilleure connaissance sur le rôle crucial que jouent ces deux protéines matricielles dans la physio-pathogénie du SED classique/hypermobile et, (2) un outil supplémentaire de diagnostic pour établir une relation génotype-phénotype du SED, lorsque les mutations affecteront les sites d'interactions définis dans cette étude.