

PROGRAMME DE STAGES D'ÉTÉ
Initiation à la recherche biomédicale
au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
Été 2019

Rôle de IL-6 dans le travail préterme : découverte d'un nouvel antagoniste

Numéro de l'offre de stage : No. 18

Équipe de recherche

Sylvain Chemtob, M.D., Ph.D., FRCPC

Néonatalogie

Axe de recherche : Pathologies fœtomaternelles et néonatales

Coordonnées

Sylvain.chemtob@gmail.com ; cquiniou@gmail.com

Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine

Montréal, Qc, H3T 1C5

Responsable de la supervision du stagiaire

Christiane Quiniou

Associée de recherche

Description du projet

La naissance prématurée (PTB) définie comme étant une naissance avant la 37^e semaine de grossesse, demeure l'une des causes principales de mortalité et de morbidité néonatale. En effet, à elle seule, PTB compte pour 75% des causes de mortalités à la naissance. Des nombreuses étiologies possibles de PTB, seule l'inflammation, d'origine stérile ou infectieuse, a été fermement démontrée comme responsable de son induction. Celle-ci est exacerbée suite à une augmentation des cellules immunitaires et de cytokines pro-inflammatoires, toutes deux associée avec l'activation utérine. L'inflammation se propage dans la circulation fœtale, causant des dommages aux foetus, principalement aux tissus ayant une plus grande perfusion. En ce sens, la cytokine interleukine(IL)-6 est un acteur important dans le développement de l'inflammation puisqu'elle est impliquée dans la phase aiguë de l'inflammation, elle induit l'expression des protéines activatrices de l'utérus, et engendre le PTB. Les tocolytiques présentement utilisés ont une efficacité négligeable et ne protège pas le fœtus. Ainsi, afin de prévenir une inflammation pathologique, une modulation adéquate de IL-6 pourrait être une thérapie avantageuse.

PROGRAMME DE STAGES D'ÉTÉ

Initiation à la recherche biomédicale au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine Été 2019

Dans cette optique le laboratoire du Dr Sylvain Chemtob a développé un nouveau nano-peptide, nommé 633, qui module le récepteur de l'IL-6; son approche est similaire à celle qui a mené à la découverte d'autres antagonistes, notamment aux récepteurs de l'IL-1 et de FP; ce dernier est présentement en phase clinique II. Le récepteur à l'IL-6 active trois voies canoniques, soient celles de STAT3, Akt et Erk. En se liant de manière allostérique, 633 permet l'inhibition sélective de STAT3, tout en préservant les deux autres voies. STAT3 a principalement un effet sur la production de protéines de la phase aiguës, amplifiant ainsi le signal initial pro-inflammatoire. Pour ce qui est de Akt et de Erk, ils ont plutôt un rôle dans la survie, la prolifération et la croissance cellulaire, ainsi important a conservé. Notre hypothèse est que (i) IL-6 peut induire des dommages sur les tissus fœtaux, et (ii) dans un contexte inflammatoire 633 permet de prolonger la gestation (et ainsi la maturation fœtale) en maintenant une intégrité des tissus fœtaux.

(i) En utilisant un modèle murin établi de naissance prématurée induit par des stimulants inflammatoires pertinents, notamment LPS et LTA (Nadeau-Vallée et al, J Immun, 2015), nous évaluerons le degré d'inflammation utéro-placentaire et dans les organes majeurs (cerveau, poumons, intestins) du fœtus en mesurant l'IL-1, IL-6, IL-8, TNF, en fonction du temps avant et après stimulation du PTB. (ii) Comparer l'efficacité du 633 par rapport au Tocilizumab (anti-IL-6R commercialement disponible [traverse peu le placenta]) sur les paramètres inflammatoires, la durée de gestation, la survie fœtale, et l'intégrité des organes fœtaux.

Nous anticipons que IL-6 contribue de manière significative à l'inflammation des tissus reproductifs et fœtaux suite à une induction par des stimulis pertinents. De plus, nous prévoyons que 633 (MW ~ 1 KDa) soit plus efficace que Tocilizumab (148 KDa) à prolonger la gestation et maintenir l'intégrité fœtale, en partie dû à la distribution limitée du Tocilizumab dans le placenta et les tissus fœtaux. Nos études proposeraient le 633 comme prototype thérapeutique pour prévenir la naissance prématurée associée à l'inflammation.

Mots clés

Travail préterme, IL-6, antagoniste, devenir du fœtus, inflammation

