

Etude structure-fonction de vecteurs synthétiques pour la délivrance de protéines par microscopie corrélative

Laurence Dallet^{1,2}, Pauline Peuziat^{3,4} Marion Decossas^{1,2}, Bruno Pitard^{3,4} et Olivier Lambert^{1,2}

¹Univ. Bordeaux, CBMN UMR 5248, Bordeaux INP, IECB, F-33600 Pessac,.

²CNRS, CBMN UMR5248, F-33600 Pessac, France,

³Unité INSERM UMR 1087, CNRS UMR 6291, F-44000 Nantes.

⁴ Université de Nantes, Faculté de médecine, L'institut du Thorax, F-44000 Nantes

La délivrance de protéines thérapeutiques bien que peu exploitée représente une approche originale pour le traitement de pathologies car elles ont la capacité d'agir directement sur les voies de signalisation intracellulaire. La mucoviscidose est une maladie génétique dont la plus fréquente mutation sur le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Channel) concerne la phénylalanine 508 (F508delta-CFTR). Il a été montré récemment que la protéine mutée (F508delta-CFTR) interagit avec la kératine 8 (K8), composant des filaments intermédiaires de type II. La délivrance intracellulaire d'anticorps anti-K8 en utilisant des vecteurs synthétiques pourrait empêcher l'interaction entre K8 et le CFTR muté et ainsi modifier le trafic intracellulaire du CFTR.

Afin d'étudier le trafic intracellulaire de l'anticorps vectorisé par des lipides cationiques, une approche de microscopie corrélative (microscopie à fluorescence et électronique) est utilisée. Un anticorps antiK8-FITC est internalisé efficacement dans des cellules HeLa et se distribue dans la cellule au niveau des filaments. Des coupes ultrafines de ces cellules contenant l'anticorps sont observées par microscopie électronique. Des premiers résultats encourageants montrent la présence de structures multilamellaires dans les cellules associés aux anticorps ce qui nous permet de corréler la délivrance intracellulaire de l'anticorps à l'internalisation. Des études visant à identifier les voies d'internalisation et le trafic intracellulaire sont en cours pour approfondir les mécanismes d'action de l'anticorps notamment son association aux filaments intermédiaires.