

Protéine de liaison à la vitamine D : un nouveau biomarqueur de la gravité de la maladie dans la lymphangioliomyomatose

Heng-Jia Liu, Elizabeth P. Henske
European Respiratory Journal 2018 52: 1801886; DOI: 10.1183/13993003.01886-2018

<https://erj.ersjournals.com/content/52/5/1801886.long>

Traduction Paul Bissegger, février 2022

Voir aussi MILLER :

The vitamin D binding protein axis modifies disease severity in lymphangioliomyomatosis

<https://erj.ersjournals.com/content/52/5/1800951.long>

La protéine de liaison à la vitamine D est un nouveau biomarqueur de la sévérité de la maladie dans la LAM.

La lymphangioliomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire rare qui survient principalement chez les femmes, surtout chez celles en âge de procréer. La LAM est causée par une hyperprolifération de « cellules LAM » anormales, de type muscle lisse, qui portent des mutations désactivant les gènes suppresseurs de tumeurs (TSC1 ou TSC2) [1–4]. Les cellules LAM entraînent une destruction pulmonaire kystique, des pneumothorax et un déclin progressif de la fonction pulmonaire [5]. Un essai clinique déterminant a montré que la rapamycine (sirolimus) peut stabiliser la fonction pulmonaire dans la LAM [6]. Il reste difficile de déterminer quelles femmes atteintes de LAM à un stade précoce sont les plus à risque de futur déclin de la fonction pulmonaire. Les prédicteurs actuels du déclin de la fonction pulmonaire comprennent le statut préménopausique et des taux élevés de facteur de croissance endothélial vasculaire D (VEGF-D) [7–9]. L'identification de biomarqueurs de la progression de la maladie pourrait permettre une thérapie personnalisée pour la LAM et pourrait rationaliser la conception des essais cliniques. Identifier les groupes de femmes présentant la plus forte probabilité de progression de la maladie réduirait la durée et le coût des essais ainsi que le nombre de patientes nécessaires [10].

Dans ce même numéro du *European Respiratory Journal* (2018) MILLER et al. [11] ont utilisé des échantillons précieusement conservés en banque de tissus par le *National Center for LAM* au Royaume-Uni, ainsi que d'échantillons préservés au *National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)* aux États-Unis. Les auteurs ont utilisé la spectrométrie de masse pour étudier les protéines dans le sérum de patientes LAM et d'éléments témoins, identifiant la protéine de liaison à la vitamine D

(VTDB) comme un nouveau biomarqueur de la sévérité de la maladie et des résultats cliniques dans la LAM. 126 protéines ont été détectées chez toutes les patientes (n = 50) et chez les témoins (n = 20) dans la cohorte de découverte initiale. La VTDB était la protéine sérique la plus négativement régulée ($\log_2FC = 2,6$) chez les patientes LAM par rapport aux témoins. Des niveaux inférieurs de VTDB ont été confirmés par ELISA [Méthode immuno-enzymatique ELISA].

Les mécanismes sous-jacents à la diminution des niveaux de VTDB ne sont pas encore entièrement compris. Les auteurs ont réalisé des études de génotypage sur toutes les participantes de la cohorte NHLBI et 65 participantes d'origine européenne de la cohorte britannique, et ont découvert que les fréquences alléliques des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) au sein de trois haplotypes VTDB n'étaient pas différentes chez les patients LAM par rapport à la population générale, ce qui suggère que le génotype, du moins au niveau de ces allèles, n'est pas responsable des niveaux inférieurs de VTDB chez les patientes LAM par rapport aux témoins.

Dans la cohorte de découverte, des niveaux inférieurs de VTDB étaient associés à une maladie évolutive (> 50 mL par an de perte de volume expiratoire maximal en 1 s (VEMS)) au moment de l'inscription à l'étude. Il est important de noter que les chercheurs ont eu accès aux données cliniques longitudinales de ces patients, avec 144 années-patientes d'observation pour la cohorte britannique (moyenne de 19 mois par patiente) et 500 années-patientes pour la cohorte NHLBI (moyenne de 40 mois par patiente). Le VTDB sérique n'était pas associé à des modifications prospectives du VEMS ni au moment du décès ou de la transplantation pulmonaire. Cependant, dans la cohorte NHLBI, une association surprenante a été trouvée entre le génotype VTDB et le délai médian de décès ou de greffe, avec un délai de décès/greffe plus court chez les femmes avec le génotype CC à rs4588 versus AA ou AC (104 mois versus 150 mois). Ce SNP exonique a déjà été associé à des taux sériques de vitamine D inférieurs à ceux du génotype CA ou AA à rs4588 [12], ce qui suggère qu'une limite décès/transplantation accentuée peut être associée à une biodisponibilité réduite en raison d'une affinité de liaison plus faible du VTDB à la vitamine D.

Le fait que les taux sériques de VTDB n'étaient associés ni à l'âge, ni à l'âge au moment du diagnostic, ni au statut ménopausique, ni à la nature des symptômes présents, ni à la présence de sclérose tubéreuse, d'angiomyolipomes, de maladie lymphatique ou au taux sérique de VEGF-D, suggère qu'il peut se présenter comme un marqueur unique de la progression de la maladie.

D'un point de vue mécaniste, comment les taux sériques de VTDB et/ou le(s) génotype(s) pourraient-ils être associés à la progression de la LAM ? Nous savons que les cellules LAM expriment le récepteur des œstrogènes- α (ER- α) et les récepteurs de la progestérone [13], et des études précliniques utilisant des modèles murins ont démontré que les œstrogènes améliorent la survie et la métastase des cellules déficientes en TSC2 [14]. Fait intéressant, dans d'autres maladies sensibles aux œstrogènes, telles que le cancer du sein, la vitamine D a une activité antiproliférative en induisant un arrêt du cycle cellulaire via une régulation à la baisse de l'expression de ER- α [15]. Il est possible qu'un VTDB sérique élevé permette à plus de vitamine D d'être disponible pour les cellules LAM, ralentissant ainsi leur prolifération.

La métalloprotéinase matricielle (MMP)-2 et la MMP-9 sont exprimées par les cellules LAM [16] et sont connues pour dégrader l'élastine et les collagènes, contribuant ainsi au remodelage du tissu conjonctif et alvéolaire dans la LAM. Dans les modèles déficients en TSC2, MMP-2 et MMP-9 sont surexprimées de manière oestro-dépendante [17, 18]. Bien que les taux sériques de MMP-2 et MMP-9 ne soient pas corrélés aux fonctions pulmonaires, l'expression de MMP-9 dans les échantillons de biopsie LAM est corrélée aux paramètres de la fonction pulmonaire, y compris le VEMS et la capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone [19, 20]. La vitamine D peut inhiber la

conversion des métalloprotéinases, notamment la MMP-2 et la MMP-9, en leurs formes actives dans les fibroblastes pulmonaires [21]. Ainsi, un VTDB sérique élevé pourrait contribuer à une accessibilité accrue de la vitamine D dans les poumons, supprimant ainsi l'activité de la métalloprotéinase matricielle et réduisant la destruction des tissus.

En plus d'être un vecteur de vitamine D, le VTDB a des fonctions anti-inflammatoires et immuno-régulatrices [22] qui peuvent avoir un impact direct sur le microenvironnement immunitaire dans la LAM. Ceci est particulièrement intéressant, car des études récentes ont commencé à élucider le microenvironnement immunitaire de la LAM [23-25] et parallèlement des travaux sur des modèles de souris appuient le potentiel du traitement par immunothérapie grâce aux inhibiteurs des points de contrôle [26, 27]. Fait intéressant, deux haplotypes VTDB (GC1F et GC1S) sont liés à une activation accrue des macrophages par rapport à l'haplotype GC2 [28]. Le VTDB peut également agir comme un facteur chimiotactique en se liant au composant complémentaire 5a (C5a), entraînant un recrutement accru de neutrophiles et de macrophages [29, 30]. Ces études suggèrent que le VTDB pourrait offrir une protection contre la progression de la LAM via des effets sur le système immunitaire inné.

En résumé, Miller et al. [11] ont identifié le VTDB sérique comme un nouveau biomarqueur candidat de la LAM associé à la progression de la maladie, et, en parallèle, ont identifié un SNP dans l'haplotype VTDB comme un biomarqueur génétique du délai avant greffe/décès. À ce stade, il n'est pas clair si ces deux résultats (les taux sériques et le génotype) sont liés.

Une mise en garde importante est que les taux sériques de VTDB n'étaient pas associés à tous les changements prospectifs de la fonction pulmonaire dans le NHLBI ou dans la cohorte britannique. S'ils sont validés dans d'autres cohortes, on pourrait envisager un moment où ces biomarqueurs et d'autres biomarqueurs de l'activité et de la progression de la maladie (y compris le VEGF-D, le statut ménopausique et d'autres facteurs) [19] pourraient être combinés en un «score de progression de la LAM», avec des implications critiques pour la prise de décision thérapeutique personnalisée et la conception d'essais cliniques.