



**HAL**  
open science

## SLC6A14, UN GENE MODIFICATEUR DANS LA MUCOVISCIDOSE

Manon Ruffin, Julia Mercier, Claire Calmel, Julie Mésinèle, Harriet Corvol,  
Loic Guillot

► **To cite this version:**

Manon Ruffin, Julia Mercier, Claire Calmel, Julie Mésinèle, Harriet Corvol, et al.. SLC6A14, UN GENE MODIFICATEUR DANS LA MUCOVISCIDOSE. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37 (3), pp.218-221. 10.1016/j.rmr.2020.02.008 . hal-02880137

**HAL Id: hal-02880137**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02880137>**

Submitted on 24 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# SLC6A14, UN GENE MODIFICATEUR DANS LA MUCOVISCIDOSE

Manon Ruffin, Julia Mercier, Claire Calmel, Julie Mésinèle, Harriet Corvol,  
Loic Guillot

## ► To cite this version:

Manon Ruffin, Julia Mercier, Claire Calmel, Julie Mésinèle, Harriet Corvol, et al.. SLC6A14, UN GENE MODIFICATEUR DANS LA MUCOVISCIDOSE. Revue des Maladies Respiratoires, Elsevier Masson, 2020, 37 (3), pp.218-221. 10.1016/j.rmr.2020.02.008 . hal-02880137

**HAL Id: hal-02880137**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02880137>**

Submitted on 24 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## **SLC6A14, UN GENE MODIFICATEUR DANS LA MUCOVISCIDOSE**

Manon RUFFIN <sup>a</sup>, Julia MERCIER <sup>a</sup>, Claire CALMEL <sup>a</sup>, Julie MÉSINÈLE <sup>a</sup>, Harriet CORVOL <sup>a,b</sup>,  
Loic GUILLOT <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, INSERM UMR S 938, Centre de Recherche Saint  
Antoine (CRSA), Paris, France

<sup>b</sup> Pneumologie Pédiatrique, APHP, Hôpital Trousseau, Paris, France

## Résumé

Bien que la mucoviscidose soit une maladie monogénique, une diversité phénotypique considérable est observée chez des patients portant les mêmes mutations de *CFTR*. Grâce au développement d'outils nouveaux et puissants pour la réalisation d'études génétiques, de nombreux gènes appelés « gènes modificateurs » ont été découverts comme étant associés à la sévérité de l'atteinte pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose. Parmi ces gènes, le gène *SLC6A14* pourrait moduler la réponse anti-infectieuse et l'intégrité de l'épithélium des voies aériennes, constituant ainsi une cible thérapeutique potentielle pour améliorer la fonction respiratoire des patients.

**Mots clés :** mucoviscidose ; gènes modificateurs ; *SLC6A14* ; infection

## Summary

Although cystic fibrosis is a monogenic disease, a considerable clinical phenotypic variability is observed in patients with the same *CFTR* mutations. Thanks to the development of new and powerful tools for carrying out genetic studies, several genes called "modifier genes" have been identified as associated with the severity of lung function in cystic fibrosis patients. Among these genes, *SLC6A14* may modulate the anti-infective response and epithelial integrity in the lung, thus providing a potential therapeutic target to improve patient's lung function.

**Keywords:** cystic fibrosis; modifier genes; *SLC6A14*; infection

### ***SLC6A14* est un gène modificateur de la sévérité de l'atteinte pulmonaire dans la mucoviscidose**

La mucoviscidose (ou *cystic fibrosis* en anglais : CF) est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive dont les manifestations cliniques concernent plusieurs organes. Cependant, la prise en charge de l'atteinte pulmonaire demeure la première préoccupation car l'insuffisance respiratoire est la principale cause de morbi-mortalité des patients atteints de mucoviscidose. La présence de variants génétiques dans la séquence codante du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) induit une perturbation des échanges ioniques et hydriques au niveau de l'épithélium des voies aériennes. On observe alors une altération de la clairance mucociliaire qui favorise la colonisation des voies aériennes par différents pathogènes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus fumigatus*, *Stenotrophomonas maltophilia*), une inflammation exacerbée et une réparation anormale de l'épithélium des voies aériennes ayant pour conséquence une destruction progressive du tissu pulmonaire.

Bien que la mucoviscidose soit une maladie monogénique, le phénotype pulmonaire des patients portant les mêmes variants génétiques de *CFTR* et vivant dans le même environnement est variable. Pour l'atteinte pulmonaire en particulier, le déclin de la fonction respiratoire au cours du temps est plus ou moins rapide. Ceci suggère que des variants génétiques, situés en dehors du locus de *CFTR*, pourraient contribuer à la sévérité de l'atteinte pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose. Les gènes dans lesquels sont situés ces variants génétiques sont appelés « gènes modificateurs » et leur contribution à la variation de la fonction respiratoire est estimée à près de 50% [1]. Les études génétiques réalisées depuis les années 2000 sur des cohortes de patients atteints de mucoviscidose ont permis d'identifier plusieurs gènes modificateurs de la fonction respiratoire des patients. Ainsi, une étude génétique de grande ampleur (6365 patients CF) a permis d'identifier 5 régions chromosomiques (chr3q29 : *MUC4/MUC20*, chr5p15.3 : *SLC9A3*, chr6p21.3 : *HLA de classe II*, chr11p12-p13 : *EHF/APIP* et chrXq22-q23 : *AGTR2/SLC6A14*) contenant des gènes potentiellement responsables d'une partie de la variabilité du phénotype pulmonaire [2]. Cette étude a notamment mis en évidence une association entre certains variants génétiques du gène *SLC6A14* (*Solute Carrier Family 6 Member 14*, aussi connu sous le nom *ATB<sup>0,+</sup>*) et la sévérité du phénotype pulmonaire des patients. Par ailleurs, certains variants

génétiques de *SLC6A14* ont été associés à la précocité de la survenue de l'infection pulmonaire à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose [3]. Ces études suggèrent que la protéine SLC6A14 pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie pulmonaire de cette pathologie.

Notre objectif est ainsi de déterminer les mécanismes par lesquels SLC6A14 intervient dans la physiopathologie de la mucoviscidose.

### **Hypothèses sur les rôles possibles de SLC6A14 dans la physiopathologie pulmonaire de la mucoviscidose**

Le gène *SLC6A14* est localisé sur le chromosome X et code pour une protéine de 642 acides aminés et 72,15 kDa. La protéine SLC6A14 est un transporteur membranaire qui utilise l'énergie fournie par les gradients d'ions Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> pour importer des acides aminés dans le cytoplasme de différents types de cellules. La séquence protéique de SLC6A14 suggère qu'elle est constituée de 12 domaines transmembranaires et que ses extrémités N- et C-ter sont situées du côté cytoplasmique.

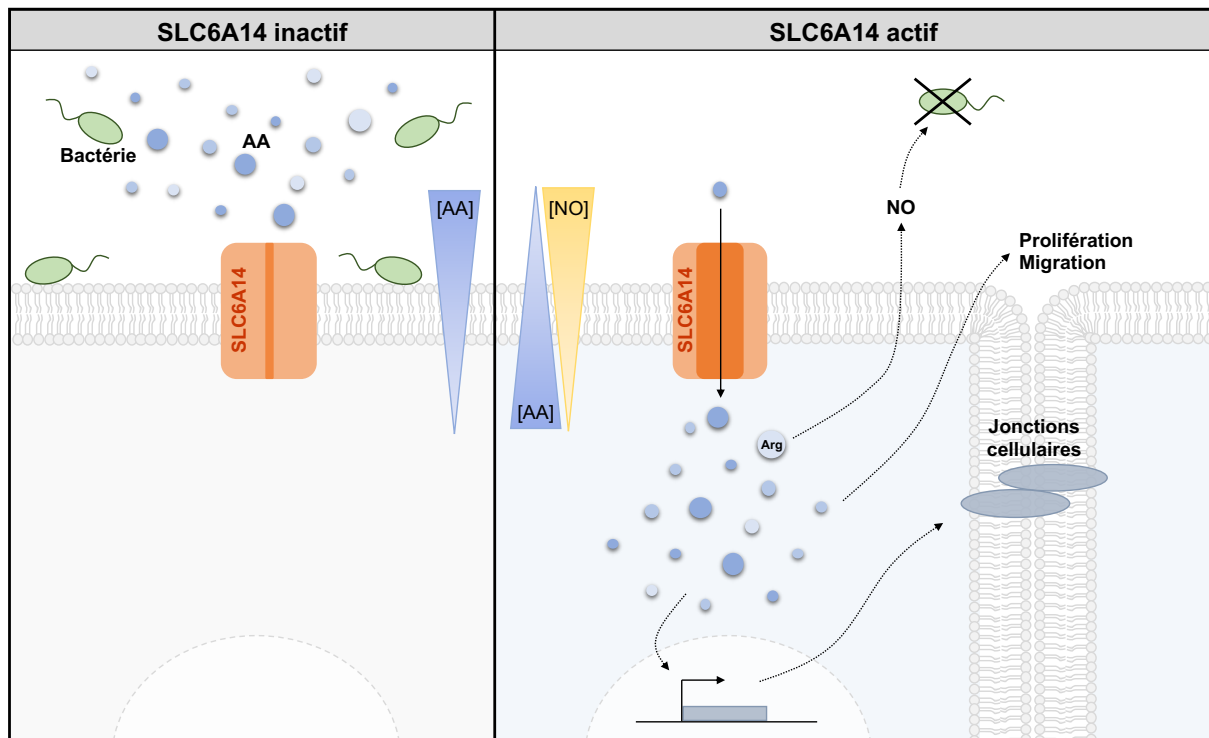
Parmi les transporteurs d'acides aminés connus, SLC6A14 est celui qui possède la plus large sélectivité, il transporte tous les acides aminés protéinogènes sauf l'aspartate, le glutamate et la proline. Par ailleurs, il a la capacité à concentrer de manière très importante les acides aminés qu'il transporte dans le cytoplasme des cellules induisant ainsi une déprivation du milieu extracellulaire en acides aminés.

SLC6A14 semble être principalement exprimé au niveau du tissu pulmonaire. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer son profil d'expression précis mais il a d'ores et déjà été établi que plusieurs lignées de cellules épithéliales des voies aériennes, principalement d'origine bronchique, expriment SLC6A14 [4-7].

Le rôle précis de SLC6A14 dans la physiologie pulmonaire et les conséquences fonctionnelles de l'expression de ses variants génétiques (qui pourraient moduler son expression) dans la mucoviscidose ont été peu étudiés. Cependant, les informations dont nous disposons à l'heure actuelle sur SLC6A14

permettent de poser plusieurs hypothèses qui pourraient permettre d'expliquer son implication dans la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose.

Au niveau pulmonaire, plusieurs éléments suggèrent que SLC6A14 pourrait être impliqué dans la réponse anti-infectieuse (**Figure 1**). Tout d'abord, SLC6A14 pourrait jouer un rôle important dans la réponse anti-infectieuse en régulant la concentration en acides aminés du liquide de surface des voies aériennes. En effet, l'activation de SLC6A14 pourrait permettre de dépriver le liquide de surface des voies aériennes en acides aminés ce qui créerait un environnement défavorable à la croissance bactérienne. D'autre part, SLC6A14 transporte l'arginine qui est un précurseur de l'oxyde nitrique ou NO. Le NO est une molécule importante car il a été montré qu'elle a des propriétés bactéricides et qu'elle favorise le déclenchement d'une réponse inflammatoire et immunitaire efficace au niveau des voies aériennes. Une modulation de l'import d'arginine par SLC6A14 dans les cellules de l'épithélium des voies aériennes pourrait donc avoir des conséquences importantes sur la réponse de l'hôte à une infection bactérienne [8]. Enfin, il a été montré que l'inhibition du transport d'acides aminés dépendant de SLC6A14 induit une augmentation de l'adhésion de *P. aeruginosa* aux cellules épithéliales bronchiques [4].



SLC6A14 pourrait également être impliqué dans le maintien de l'intégrité de l'épithélium des voies aériennes (**Figure 1**). En effet, il a été montré que SLC6A14, qui est surexprimé dans différents cancers [9-12], est impliqué dans les processus de prolifération et de migration des cellules cancéreuses. Il a par ailleurs été montré que l'expression de SLC6A14, qui est modulée dans certaines pathologies inflammatoires intestinales chroniques comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn [13], pourrait favoriser l'expression de protéines formant les jonctions serrées [14]. Ces résultats suggèrent que SLC6A14 pourrait jouer un rôle important dans le maintien de l'intégrité des épithélium qui est garantie par une bonne imperméabilité (dépendante des jonctions cellule-cellule) et une réparation efficace en cas de lésions (associant des processus de migration et de prolifération cellulaire). Au niveau de l'épithélium des voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose, la présence persistante de facteurs de virulence bactériens et molécules pro-inflammatoires génère des lésions. En condition non-pathologique, des mécanismes de réparation permettent de reconstituer le tissu après lésion mais ils sont dérégulés chez les patients atteints de mucoviscidose [15,16]. L'implication éventuelle de SLC6A14 dans le maintien de l'intégrité de l'épithélium des voies aériennes pourrait expliquer son rôle en tant que gène modificateur de la sévérité de l'atteinte pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose.

## **Conclusion**

Bien que des avancées remarquables en génétique aient permis d'identifier plusieurs gènes modificateurs de la sévérité de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose, nous ne disposons actuellement que de peu d'éléments qui permettraient d'expliquer leurs impacts au niveau physiologique et physiopathologique. *SLC6A14* est l'un de ces gènes. Plusieurs pistes suggèrent que ce transporteur d'acides aminés pourrait moduler la réponse anti-infectieuse et/ou l'intégrité de l'épithélium des voies aériennes mais des études supplémentaires doivent être envisagées pour valider ou invalider ces hypothèses. Déterminer les conséquences fonctionnelles des variants génétiques identifiés est également essentiel pour mieux comprendre leur impact chez les patients. Ces avancées pourraient permettre d'utiliser SLC6A14 comme outil prédictif ou cible thérapeutique pour améliorer la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose.



## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## Références

1. Cutting GR (2015) Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet* 16 (1):45-56. doi:10.1038/nrg3849
2. Corvol H, Blackman SM, Boelle PY, Gallins PJ, Pace RG *et al.* (2015) Genome-wide association meta-analysis identifies five modifier loci of lung disease severity in cystic fibrosis. *Nat Commun* 6:8382. doi:10.1038/ncomms9382
3. Li W, Soave D, Miller MR, Keenan K, Lin F *et al.* (2014) Unraveling the complex genetic model for cystic fibrosis: pleiotropic effects of modifier genes on early cystic fibrosis-related morbidities. *Hum Genet* 133 (2):151-161. doi:10.1007/s00439-013-1363-7
4. Di Paola M, Park AJ, Ahmadi S, Roach EJ, Wu YS *et al.* (2017) SLC6A14 Is a Genetic Modifier of Cystic Fibrosis That Regulates *Pseudomonas aeruginosa* Attachment to Human Bronchial Epithelial Cells. *MBio* 8 (6). doi:10.1128/mBio.02073-17
5. Ingoglia F, Visigalli R, Rotoli BM, Barilli A, Riccardi B *et al.* (2016) Functional activity of L-carnitine transporters in human airway epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1858 (2):210-219. doi:10.1016/j.bbamem.2015.11.013
6. Muller A, Chiotellis A, Keller C, Ametamey SM, Schibli R *et al.* (2014) Imaging tumour ATB0,+ transport activity by PET with the cationic amino acid O-2((2-[18F]fluoroethyl)methyl-amino)ethyltyrosine. *Mol Imaging Biol* 16 (3):412-420. doi:10.1007/s11307-013-0711-2
7. Rotoli BM, Bussolati O, Sala R, Gazzola GC, Dall'Asta V (2005) The transport of cationic amino acids in human airway cells: expression of system y<sup>+</sup>L activity and transepithelial delivery of NOS inhibitors. *FASEB J* 19 (7):810-812. doi:10.1096/fj.04-2924fje
8. Grasemann H, Ratjen F (2012) Nitric oxide and L-arginine deficiency in cystic fibrosis. *Curr Pharm Des* 18 (5):726-736. doi:10.2174/138161212799315911

9. Coothankandaswamy V, Cao S, Xu Y, Prasad PD, Singh PK *et al.* (2016) Amino acid transporter SLC6A14 is a novel and effective drug target for pancreatic cancer. *Br J Pharmacol* 173 (23):3292-3306. doi:10.1111/bph.13616
10. Gupta N, Miyauchi S, Martindale RG, Herdman AV, Podolsky R *et al.* (2005) Upregulation of the amino acid transporter ATB<sub>0,+</sub> (SLC6A14) in colorectal cancer and metastasis in humans. *Biochim Biophys Acta* 1741 (1-2):215-223. doi:10.1016/j.bbadis.2005.04.002
11. Gupta N, Prasad PD, Ghamande S, Moore-Martin P, Herdman AV *et al.* (2006) Up-regulation of the amino acid transporter ATB<sub>(0,+)</sub> (SLC6A14) in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 100 (1):8-13. doi:10.1016/j.ygyno.2005.08.016
12. Karunakaran S, Umapathy NS, Thangaraju M, Hatanaka T, Itagaki S *et al.* (2008) Interaction of tryptophan derivatives with SLC6A14 (ATB<sub>0,+</sub>) reveals the potential of the transporter as a drug target for cancer chemotherapy. *Biochem J* 414 (3):343-355. doi:10.1042/BJ20080622
13. Eriksson A, Jennische E, Flach CF, Jorge A, Lange S (2008) Real-time PCR quantification analysis of five mucosal transcripts in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20 (4):290-296. doi:10.1097/MEG.0b013e3282f3557c
14. Wang H, Ji Y, Wu G, Sun K, Sun Y *et al.* (2015) l-Tryptophan Activates Mammalian Target of Rapamycin and Enhances Expression of Tight Junction Proteins in Intestinal Porcine Epithelial Cells. *J Nutr* 145 (6):1156-1162. doi:10.3945/jn.114.209817
15. Ruffin M, Volland M, Marie S, Bonora M, Blanchard E *et al.* (2013) Anoctamin 1 dysregulation alters bronchial epithelial repair in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 1832 (12):2340-2351. doi:10.1016/j.bbadis.2013.09.012
16. Trinh NT, Bardou O, Prive A, Maille E, Adam D *et al.* (2012) Improvement of defective cystic fibrosis airway epithelial wound repair after CFTR rescue. *Eur Respir J* 40 (6):1390-1400. doi:10.1183/09031936.00221711