



Restauration de la fonction de transport du chlorure et du bicarbonate dans la mucoviscidose par Kaftrio

Auteurs:

Marcel J.C. ^{Bijveldsa}, Floris J.M. ^{Roosb}, Kelly F. Meijnsena, Henk P. Roestb, Monique M.A. Verstegenb, Hettie M. Janssensc, Luc J.W. van der Laanb, Hugo R. de Jongea

Affiliations:

a Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Erasmus MC, Centre médical universitaire de Rotterdam, Pays-Bas

b Département de chirurgie, Erasmus MC Transplant Institute, Erasmus MC, Centre médical universitaire de Rotterdam, Pays-Bas

c Département de pédiatrie, Division de médecine respiratoire et d'allergologie, Hôpital pour enfants Erasmus MC-Sophia, Rotterdam, Pays-Bas

Quelle était la question de recherche ?

Kaftrio est-il capable de restaurer à la fois la fonction de transport du chlorure et du bicarbonate du canal CFTR dans deux des principaux organes touchés par la mucoviscidose, l'intestin et le foie ?

Pourquoi est-ce important ?

La protéine CFTR qui est mutée dans la mucoviscidose sert non seulement de canal chlorure, mais transporte également le bicarbonate. De nombreuses études ont montré que les médicaments modulateurs CFTR, y compris Kaftrio, améliorent le transport du chlorure CFTR. Cependant, leurs effets sur le transport du bicarbonate a été mal étudié, même si la perte de sécrétion de bicarbonate joue un rôle clé dans l'accumulation typique du mucus visqueux dans les voies respiratoires et l'intestin.

Qu'avez-vous fait?

Nous avons prélevé de petits échantillons de tissus (biopsies) de l'intestin grêle et du foie de sujets atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation CFTR la plus courante, F508del, et les avons utilisés pour générer des organoïdes intestinaux et biliaires (mini-organes). Ces organoïdes ont été cultivés sous forme de feuilles épithéliales sur des filtres, montés dans des chambres dites de Ussing et exposés à des fluides riches en chlorure ou en bicarbonate. Cela nous a permis de mesurer séparément le transport du chlorure et du bicarbonate à travers ces épithéliums et de surveiller la restauration du transport après un traitement avec elexacaftor, ivacaftor et tezacaftor (ELX / IVA / TEZ), les composants clés du Kaftrio.

Qu'avez-vous trouvé ?

ELX/IVA/TEZ a fortement amélioré le transport du chlorure et du bicarbonate dans les organoïdes intestinaux, atteignant 50 % des valeurs des témoins non atteints. Étonnamment, dans les organoïdes biliaires, le cocktail modulateur a efficacement amélioré le transport du chlorure, mais n'a pas réussi à rétablir le transport du bicarbonate. Cependant, ce défaut est susceptible d'être compensé par deux autres transporteurs de bicarbonate que nous avons trouvés fortement exprimés dans les organoïdes biliaires, c'est-à-dire un canal non CFTR et un échangeur chlorure/bicarbonate. En effet, nous avons constaté que ce canal alternatif transporte le bicarbonate dans la mucoviscidose ainsi que dans les organoïdes non atteints de mucoviscidose. De plus, il est probable que le transport de chlorure amélioré par le modulateur CFTR stimulera la sécrétion de bicarbonate via l'échangeur.

Qu'est-ce que cela signifie et des raisons de prudence?

Notre étude prédit que l'incapacité d'ELX/IVA/TEZ à améliorer le transport du bicarbonate dans le foie de la mucoviscidose est compensée par sa capacité à stimuler la sécrétion de chlorure jusqu'à des niveaux qui dépassent la sécrétion de chlorure dans les organoïdes non atteints. Ce chlorure peut réintégrer la cellule en échange de bicarbonate, fournissant un mécanisme compensatoire pour restaurer la sécrétion de bicarbonate dans les voies biliaires CF. La preuve directe de ce modèle attend le développement de méthodes plus sensibles pour

monitorer la sécrétion de bicarbonate par l'échangeur, qui échappe à la détection dans les mesures de courant électrique utilisées dans cette étude.

Quelle est la prochaine étape ?

Notre ambition est d'étendre cette étude aux organoïdes d'autres épithéliums atteints de mucoviscidose (voies respiratoires, pancréas), d'examiner l'effet de l'ELX/IVA/TEZ sur d'autres mutations du CFTR et de tester la récupération du bicarbonate par d'autres modulateurs du CFTR, y compris de nouveaux médicaments émergeant. Nous sommes particulièrement intéressés à savoir si certains de ces médicaments restaurent le transport du bicarbonate aussi bien ou même mieux que le transport du chlorure.

Citation manuscrite originale dans PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34922851/>