



Le traitement par Orkambi® favorise la réparation de cellules épithéliales des voies respiratoires en culture prélevées chez des patients atteints de mucoviscidose présentant des mutations de classe II

Auteurs:

Damien Adam^{1,2}, Claudia Bilodeau^{1,2}, Laura Sognigbé^{1,2}, Émilie Maillé¹, Manon Ruffin^{1,2}, Emmanuelle Brochiero^{1,2}

Affiliations:

1Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Québec, Canada

2Département de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Quelle est la problématique de votre recherche?

Nos précédents travaux ont révélé que des molécules appelées « correcteur » étaient capables non seulement de restaurer la protéine CFTR (pour *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) mais aussi d'améliorer la capacité de réparation de l'épithélium respiratoire lorsqu'il est endommagé. Notre objectif est maintenant d'évaluer l'efficacité clinique d'Orkambi® (combinaison du correcteur VX809 et du potentiateur VX770) sur la réparation de l'épithélium pulmonaire dans des conditions infectieuses.

Pourquoi est-ce important ?

L'insuffisance respiratoire due à des lésions pulmonaires progressives demeure la principale cause de décès chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Malheureusement, nos données ont montré que les lésions de l'épithélium respiratoire des patients atteints de mucoviscidose guérissent plus lentement

que dans un épithélium sain. Ce phénomène est probablement dû au dysfonctionnement de la protéine CFTR et aux infections, en particulier par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, fréquemment observée dans les poumons des malades de la mucoviscidose. En outre, plusieurs résultats, incluant ceux de notre laboratoire, indiquent que ces bactéries modifient l'efficacité des correcteurs de CFTR. Ces observations peuvent expliquer, au moins en partie, l'efficacité limitée des traitements par les correcteurs de CFTR dans la restauration de la fonction pulmonaire chez les personnes souffrant d'infections chroniques.

Quels sont les travaux réalisés?

Nous avons utilisé des tissus des voies aériennes prélevés chez des patients non-muco et muco (porteurs de la mutation la plus fréquente, F508del, ou d'autres mutations de la même classe) à l'occasion d'une chirurgie nasale ou d'une transplantation pulmonaire, en nous appuyant sur des protocoles de pointe établis dans notre laboratoire. Grâce à ces protocoles, nous avons pu isoler les cellules épithéliales, puis recréer des épithéliums respiratoires imitant les principales caractéristiques de ces tissus tels qu'observés dans les poumons. La capacité de réparation, après une lésion, a ensuite été comparée après des traitements par le correcteur VX-809 seul ou en association avec le potentiateur VX-770, en présence ou en absence d'infection par *Pseudomonas aeruginosa*.

Quels sont les résultats?

Notre étude a révélé qu'Orkambi® (VX-809 + VX-770) avait un effet bénéfique plus élevé sur la réparation de l'épithélium des voies respiratoires que le correcteur VX-809 seul, en l'absence d'infection. Ce traitement par Orkambi® a été efficace non seulement sur les tissus de patients homozygotes pour la mutation F508del mais également chez les patients hétérozygotes porteurs de F508del et d'une autre mutation de la même catégorie (classe II, N1303K ou I507del). En condition d'infection par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, la réparation de l'épithélium est atténuée et après le traitement par Orkambi®, une amélioration légère mais significative a été observée.

Que cela signifie-t-il et pourquoi faut-il rester prudent ?

Notre étude a d'abord mis en évidence que malgré la variabilité entre les patients, le traitement par Orkambi® permet non seulement la restauration partielle de CFTR, mais favorise également la réparation de l'épithélium des voies respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose présentant différentes mutations de classe II. Cependant, l'amélioration relativement modeste observée en présence d'une infection peut expliquer, au moins en partie, l'effet bénéfique limité d'Orkambi® sur la

fonction pulmonaire des personnes atteintes de mucoviscidose, en particulier celles atteintes de lésions pulmonaires sévères et d'infections bactériennes. Des approches complémentaires sont donc nécessaires pour améliorer encore la restauration de CFTR, du tissu pulmonaire et de la fonction respiratoire chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

Quelles sont les perspectives?

Nous étudions l'identité des produits bactériens nocifs et développons des stratégies pour contrer leur effet négatif afin d'améliorer l'efficacité du traitement.

Notre objectif est également d'identifier les combinaisons de molécules les plus efficaces pour restaurer le tissu et la fonction pulmonaire, même en cas d'infection, chez les personnes qui portent différents types de mutations.

Lien vers l'article complet :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=CFTR%20rescue%20with%20VX-809%20and%20VX-770%20favors%20the%20repair%20of%20primary%20airway%20epithelial%20cell%20cultures%20from%20patients%20with%20class%20II%20mutations%20in%20the%20presence%20of%20Pseudomonas%20aeruginosa%20exoproducts>