



## Comment améliorer la fonctionnalité de la protéine CFTR pour les mutations NK1303K et S1235R ?

### Auteurs :

Qiangni Liu, Inna Sabirzhanova, Murali K. Yanda, Emily A.S. Bergbower, Clément Boinot, William B. Guggino, Liudmila Cebotaru

### Affiliations :

Departments of Medicine and Physiology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

### Quelle est la problématique de votre recherche ?

De nombreuses modifications dans le code ADN du gène CFTR (mutations) peuvent provoquer un défaut de la protéine du canal CFTR, ce qui est la cause de la mucoviscidose. Bien que l'on observe le développement de thérapies innovantes pour la mutation  $\Delta F508$ , la mutation la plus répandue, des questions se posent quant à savoir si des thérapies peuvent être développées pour d'autres mutations CFTR. Nous nous sommes concentrés sur deux mutations appelées N1303K et S1235R.

### Pourquoi est-ce important ?

La mutation  $\Delta F508$  entraîne un défaut de maturation de la protéine CFTR (un mauvais repliement) et par conséquent la protéine est éliminée par la cellule par une voie de dégradation. Cette mutation était auparavant jugée comme étant non corrigible, mais un médicament appelé lumacaftor a été découvert, empêchant la destruction de la protéine CFTR et permettant son acheminement à la membrane plasmique (endroit où le canal CFTR permet l'échange d'ions chlorure entre l'intérieur et l'extérieur des cellules). Ce médicament est associé à un autre médicament, l'ivacaftor, qui aide le canal CFTR à rester ouvert et à accomplir sa fonction. Cette combinaison (connue sous le nom d'Orkambi) permet une restauration partielle du trafic et de la fonction de la protéine CFTR mutée ( $\Delta F508$ ). Bien que l'on observe le développement de nouvelles thérapies innovantes traitant la

mutation  $\Delta F508$ , des questions se posent quant à savoir si des thérapies peuvent être développées pour d'autres mutations de CFTR.

### **Quels sont les travaux réalisés ?**

Nous avons précédemment étudié les deux mutations NK1303K et S1235R et avons constaté qu'elles présentaient toutes les deux certaines caractéristiques similaires à la mutation  $\Delta F508$  mais qu'elles étaient uniques sous d'autres aspects. Nous étudions de manière plus détaillée la manière dont les protéines CFTR mutées (NK1303K et S1235R) sont dégradées et si leur expression et leur fonctionnalité peuvent être restaurées, particulièrement pour la mutation N1303K qui provoque une mucoviscidose sévère. Dans une étude récente, nous avons découvert qu'une voie différente est impliquée dans la dégradation de la protéine CFTR mutée (N1303K). Cette voie est appelée autophagie et c'est un processus qui débarrasse la cellule des composants qui ne peuvent pas être dégradés et qui « avale » les protéines défectueuses dans leur intégralité.

### **Quels sont les résultats ?**

Nous avons découvert que la protéine CFTR mutée (N1303K) s'associe à plusieurs molécules qui sont généralement impliquées dans le processus de dégradation. Cependant, au lieu d'être dégradée, la protéine CFTR mutée (N1303K) paralyse le processus d'autophagie et demeure en tant que protéine endommagée. Nous avons découvert qu'en traitant les protéines CFTR mutées (N1303K et S1235R) avec une combinaison de correcteurs chimiques, celles-ci sont ainsi libérées du processus d'autophagie et par conséquent la fonction CFTR est améliorée.

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

Le défi sera de développer des cocktails de correcteurs efficaces pour traiter les patients porteurs de ces mutations CFTR.