

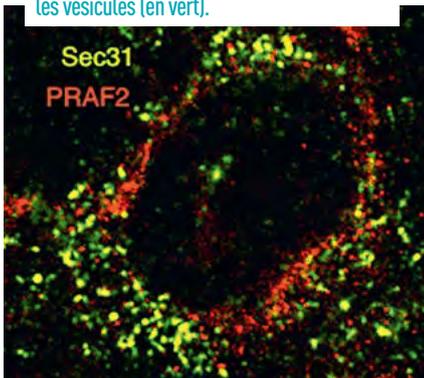
MUCOVISCIDOSE

Le mécanisme
de la trithérapie
élucidé

Depuis 2019, une trithérapie est disponible aux États-Unis pour traiter la mucoviscidose. Ses résultats sont spectaculaires, mais son mécanisme d'action précis restait jusque-là inconnu. Des travaux de l'Inserm viennent de lever le voile sur ce fonctionnement.

« Certains traitements fonctionnent bien, mais on ne sait pas exactement comment. » Cette constatation, énoncée par **Stefano Marullo**, directeur de recherche Inserm à l'institut Cochin à Paris, illustre parfaitement le cas de la trithérapie contre la mucoviscidose (Kaftrio®). Très efficace et déployé aux États-Unis depuis 2019, ce médicament attend une autorisation de mise sur le marché en France. « Les travaux que nous avons réalisés expliquent pourquoi deux des trois composés de ce cocktail pharmaceutique sont bénéfiques pour les patients », se réjouit le chercheur.

⬇ Dans la mucoviscidose, PRAF2 (en rouge) retient CFTR en concentration insuffisante pour sortir du réticulum endoplasmique via les vésicules (en vert).



© S. Marullo/T. Guilbert



© Magicmine/Adobe Stock

La mucoviscidose est due, dans une grande majorité des cas, à une mutation qui affecte le gène *CFTR*. En raison de cette anomalie, la protéine produite à partir de ce gène ne peut parvenir à sa destination finale normale : la surface des cellules. Elle reste coincée à l'intérieur, dans un compartiment appelé réticulum endoplasmique. La protéine ne peut donc pas jouer son rôle physiologique et il en résulte des dysfonctionnements responsables des symptômes de la maladie (difficultés respiratoires, augmentation du risque d'infection et atteintes des fonctions digestives).

« Notre laboratoire cherche à comprendre comment les protéines présentes à la surface de nos cellules sont régulées. C'est ainsi que nous avons été amenés à travailler sur *CFTR* », rapporte Stefano Marullo. Au niveau du réticulum endoplasmique, une autre protéine, PRAF2, joue un rôle important dans la rétention de la protéine *CFTR* : la première se lie à la seconde juste avant leur transfert vers la surface cellulaire. « Néanmoins, nous avons montré que PRAF2 interagit de façon identique avec la protéine *CFTR*, qu'elle soit mutée ou non », précise le chercheur. C'est donc que le problème de transfert se situe en amont. « Ce transfert est dose-dépendant », continue-t-il. Il faut une quantité suffisante de *CFTR* accumulée au niveau des sites de sortie du réticulum pour le déclencher. « Nous avons montré que la version mutée de *CFTR* s'y accumule en moins grande quantité, parce qu'elle est préférentiellement reconnue comme anormale par l'organisme, qui tente de s'en débarrasser. » Forts de ces découvertes, les chercheurs ont voulu savoir si elles avaient un lien avec le

fonctionnement de la trithérapie qui révolutionne depuis quelques années le pronostic des enfants atteints de mucoviscidose. « Ces traitements sont développés en criblant des molécules : on en teste des milliers et on retient celles qui ont un effet fonctionnel bénéfique, sans forcément connaître le mécanisme exact mis en jeu. Nous avons donc eu l'idée de vérifier si les composés de ce médicament interagissaient avec PRAF2. » Bingo ! Il existe bien un lien : un des composés de la trithérapie (tezacaftor) stabilise la version mutée de *CFTR*. Elle a ainsi moins tendance à être éliminée par l'organisme et se présente en plus grande quantité aux sites de sortie, où elle se lie à PRAF2. Un deuxième composé (élexacaftor) inhibe la liaison entre *CFTR* et PRAF2, ce qui diminue la rétention de *CFTR* dans le réticulum et augmente la dose transférée vers la surface de la cellule. Ces résultats pourraient en outre servir à améliorer la compréhension d'autres pathologies également dues à un problème de transfert de protéine vers la surface des cellules, comme le diabète insipide¹ ou l'hypercalcémie hypocalciurique familiale². « Nous allons pouvoir étudier le rôle de PRAF2 dans ces pathologies », envisage Stefano Marullo.

Bruno Scala

¹ **Diabète insipide.** Maladie caractérisée par une soif excessive et la production de grandes quantités d'urine très diluée, due à une déficience en hormone antidiurétique ou à une insensibilité des reins à cette hormone

² **Hypercalcémie hypocalciurique familiale.** Maladie génétique bénigne, caractérisée par un taux de calcium élevé dans le sang et bas dans les urines

Stefano Marullo : unité 1016 Inserm/CNRS/Université de Paris

✎ K. Saha et al. *Cell Mol Life Sci.*, 27 septembre 2022, doi : 10.1007/s00118-022-04564-1