



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Bruxelles, le 14 juin 2019

Mucoviscidose : nouvelle voie thérapeutique

Près de 30 ans après la découverte du gène responsable de la mucoviscidose, cette terrible maladie demeure l'affection génétique mortelle la plus fréquente dans nos pays. Elle est due à des mutations dans le gène codant pour la protéine CFTR qui est normalement responsable de l'équilibre de fluides dans des organes importants comme les poumons ou le système digestif. Malgré des récentes avancées, les traitements restent peu efficaces pour la plupart des patients.

En collaboration avec l'équipe du professeur Riordan (Université de Caroline du Nord, USA) et du professeur Steyaert (VUB), notre équipe s'est attelée à développer une approche différente dans le développement de nouvelles thérapies. En sachant que dans la plupart des cas les mutations provoquent une déstabilisation fatale de la protéine CFTR, nous avons développé des nanobodies visant justement à rétablir ce déséquilibre moléculaire et à restabiliser la protéine CFTR. Les nanobodies sont des mini-anticorps obtenus après vaccination de lamas ou de dromadaires mais qui présentent des caractéristiques étonnantes qui leur confèrent des propriétés thérapeutiques.

Notre équipe a réussi à isoler différents nanobodies qui sont capables de stabiliser CFTR, une première mondiale, qui ouvre une toute nouvelle voie dans le développement de médicaments contre la mucoviscidose. En étudiant en détail les propriétés de ces molécules, et en particulier les structures atomiques des complexes CFTR-nanobodies, l'équipe a non seulement réussi à comprendre le mécanisme de stabilisation à l'échelle moléculaire, mais également à proposer une stratégie pour concevoir de manière rationnelle des molécules thérapeutiques.

L'étude publiée dans *Nature Communications*, montre également que ces nanobodies nous permettent de mieux comprendre le fonctionnement normal de la protéine CFTR, en mettant en évidence des conformations inattendues de cette protéine particulièrement importante.

La route étant tracée, il faut maintenant utiliser les informations structurales présentées dans l'étude pour démarrer un véritable programme de drug discovery, le prochain objectif de notre équipe.

Cette recherche a été rendue possible grâce au soutien financier de : la Fondation ULB, la Fondation Air Liquide, le Fonds Forton, le Welbio, Vaincre la Mucoviscidose, ABCF2, Mukoviszidose e.V., l'Association Luxembourgeoise de Lutte contre la Mucoviscidose, la Chiesi Foundation et la Cystic Fibrosis Foundation.

Domain-interface dynamics of CFTR revealed by stabilizing nanobodies

Domain-interface dynamics of CFTR revealed by stabilizing nanobodies Maud Sigoillot, Marie Overtus, Magdalena Grodecka, Daniel Scholl, Abel Garcia-Pino, Toon Laeremans, Lihua He, Els Pardon, Ellen Hildebrandt, Ina Urbatsch, Jan Steyaert, John R. Riordan & Cedric Govaerts

Nature Communications, volume 10, Article number: 2636 (2019)

Pour en savoir plus : www.fondation.ulb.ac.be/mucoviscidose