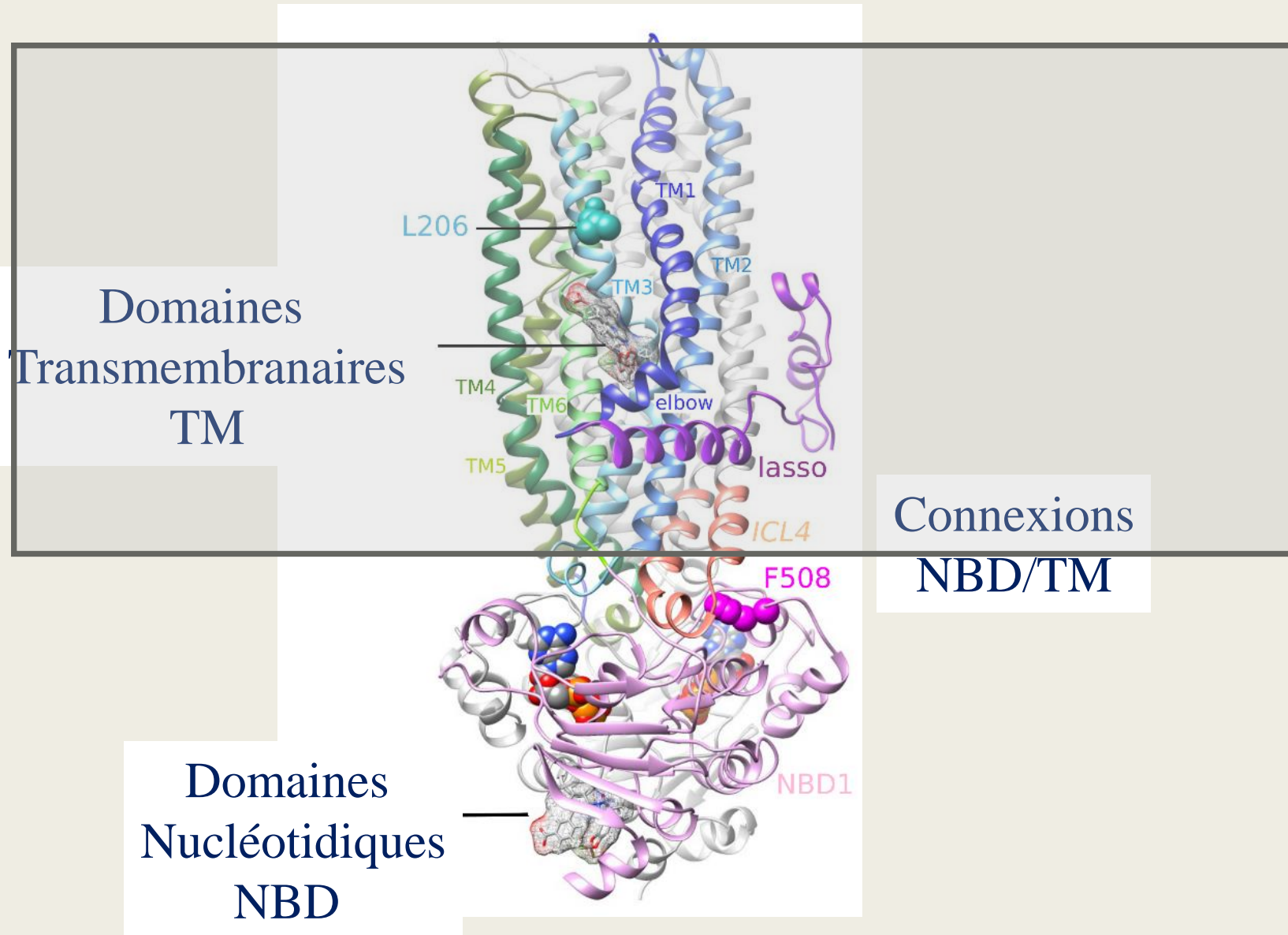


## 17èmes Journées Scientifiques de la mucoviscidose

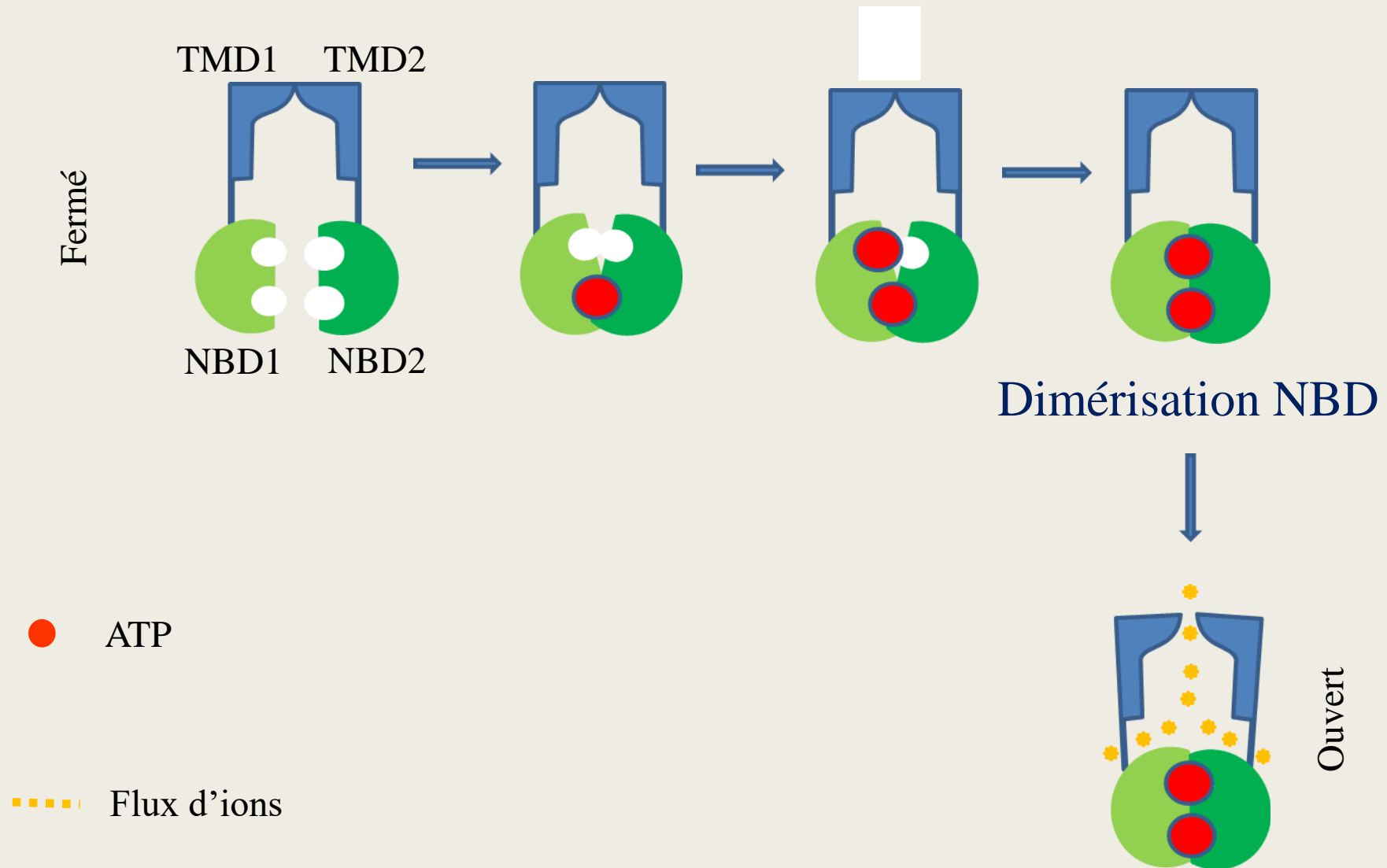
# MÉCANISMES MOLÉCULAIRES D'ACTION DES MODULATEURS DE CFTR

I Sermet-Gaudelus

# CFTR

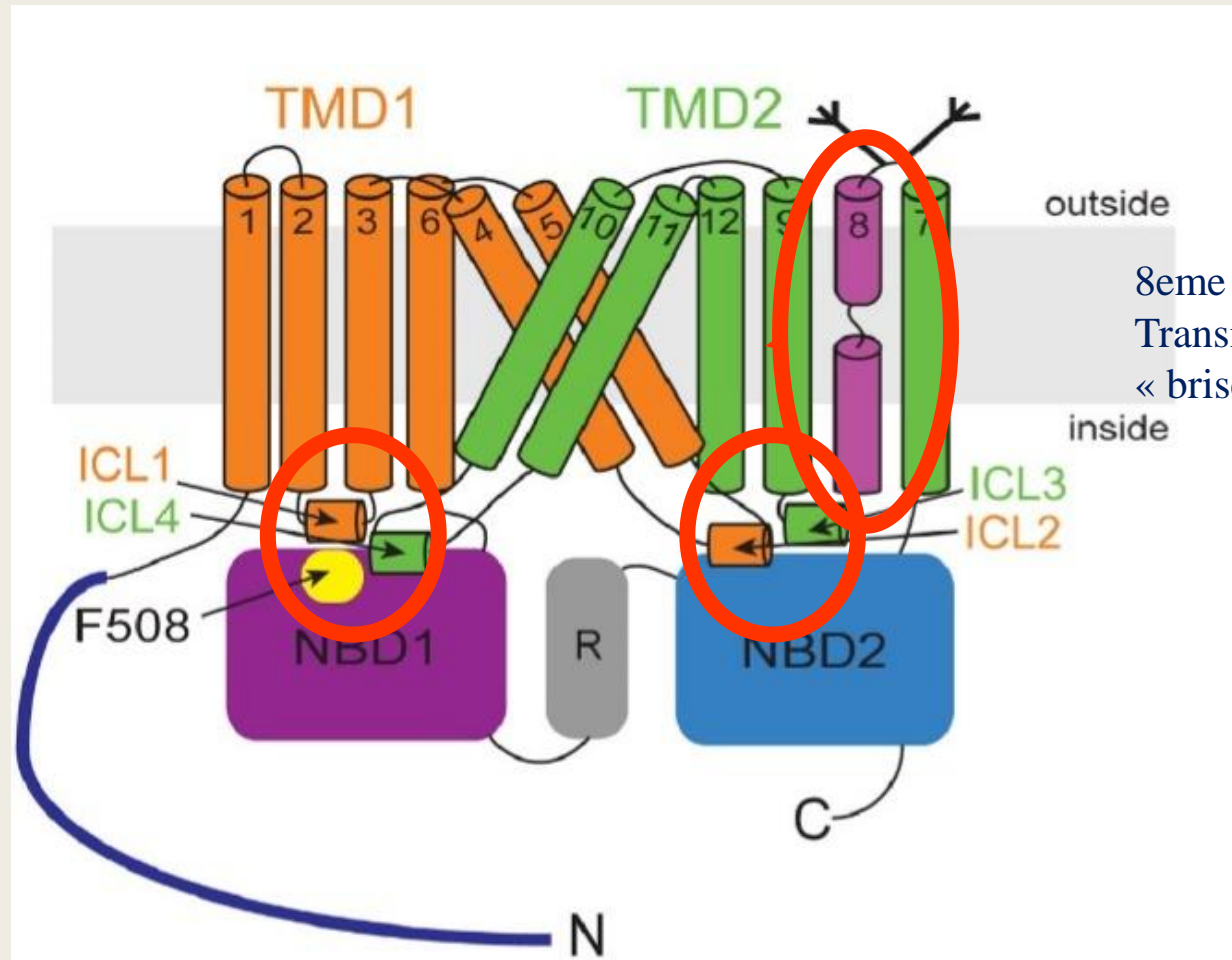


# Mécanisme d'ouverture proposé du canal CFTR



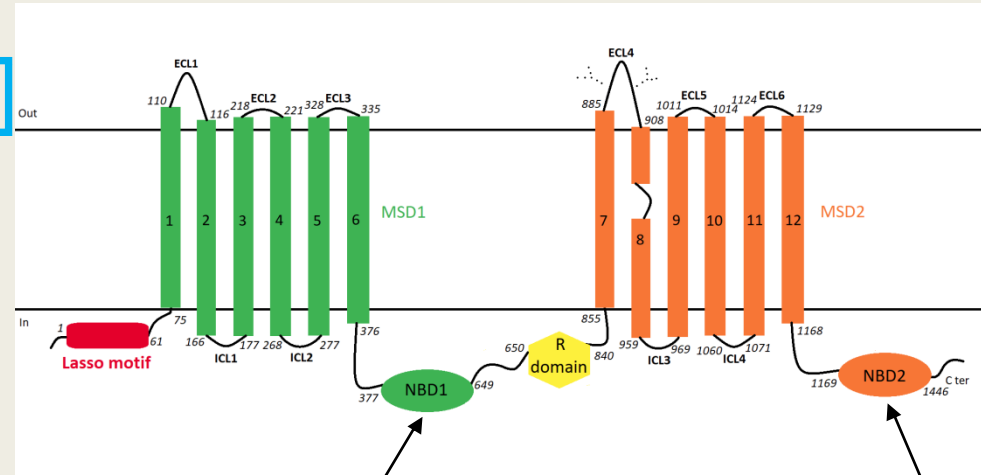
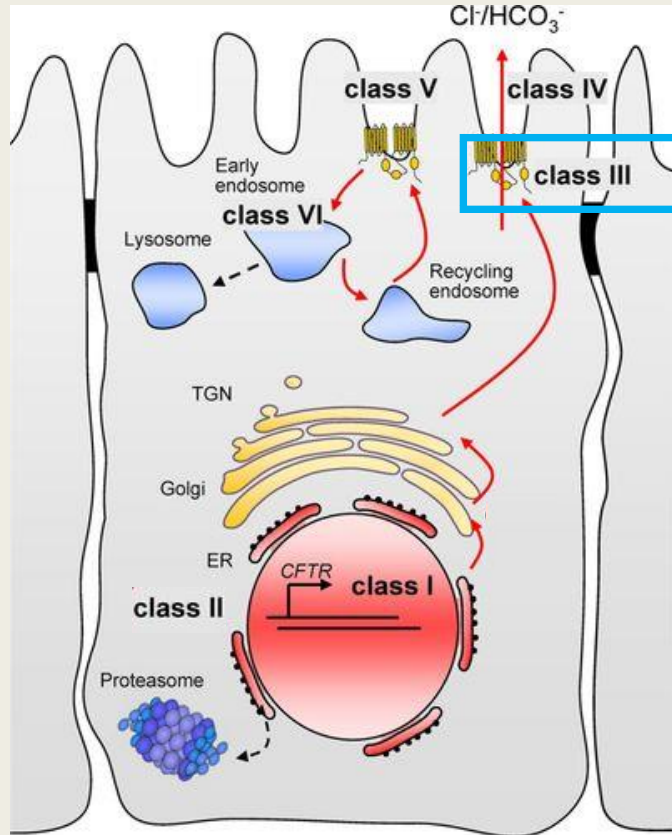
# L'ouverture/fermeture du canal est permise par la connexion entre les domaines transmembranaires et les NBD

Flexibilité/Connexion entre NBD et le pore  
Facilite ouverture/fermeture rapide du canal



# Classes de mutations du gène *CFTR*

## Classe III : défaut d'activité/d'activation



G551D

G1349D

# Identification du potentiateur VX-770 (Ivacaftor)

Réduction de  $p_0$



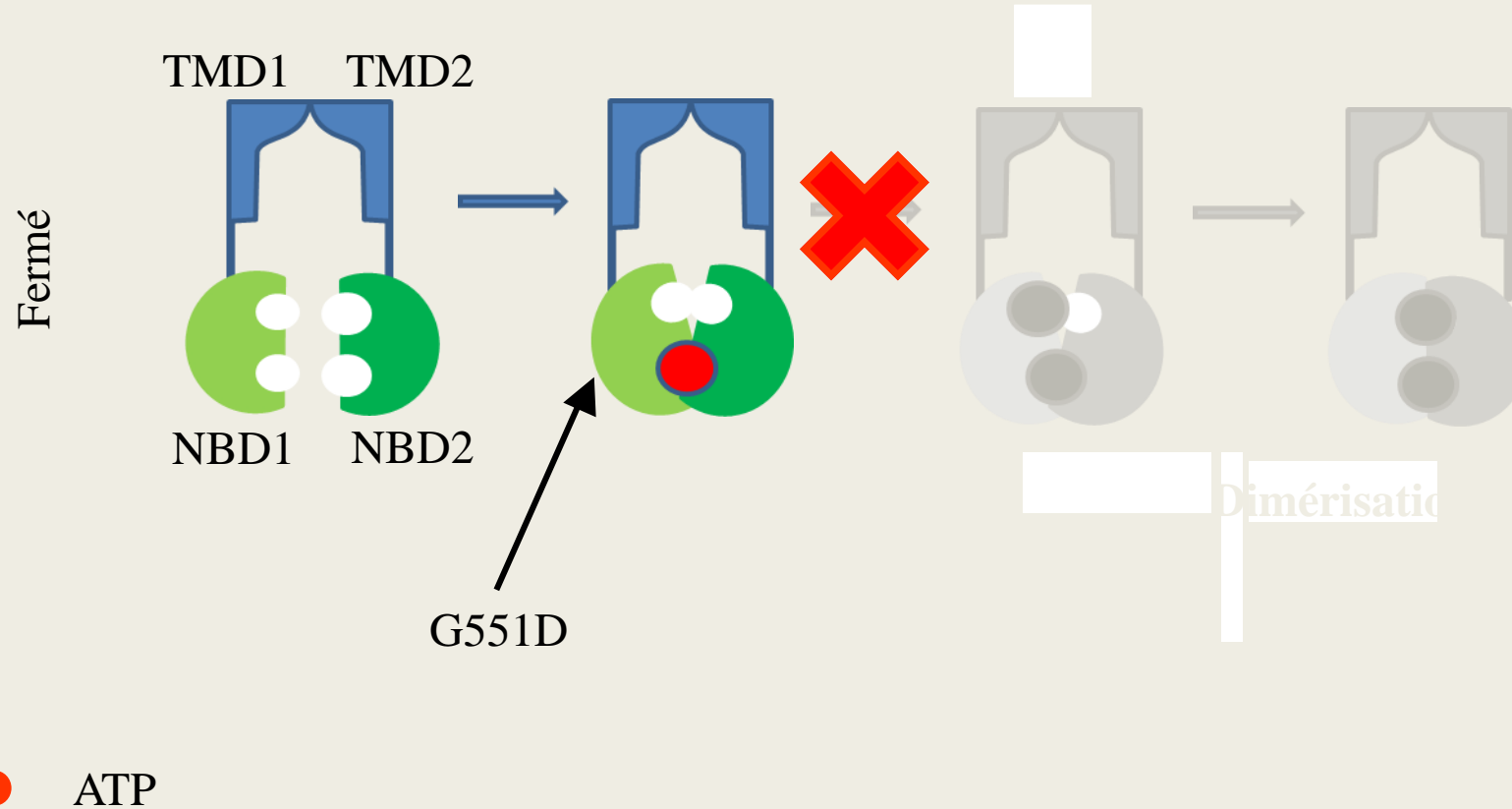
WT



G551D

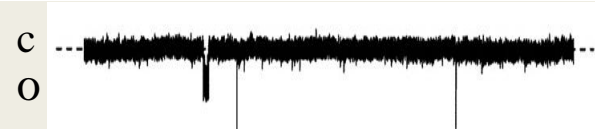
Probabilité d'ouverture réduite

# Les mutations de gating empêchent la dimérisation des NBD



# Identification du potentiateur VX-770 (Ivacaftor)

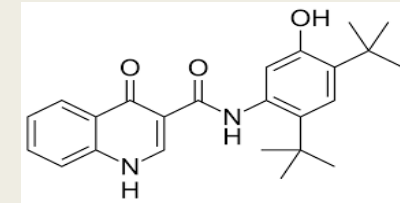
Réduction de  $p_0$



Augmentation de  $p_0$  = potentiateur



Criblage à haut débit



VX-770  
(Ivacaftor)

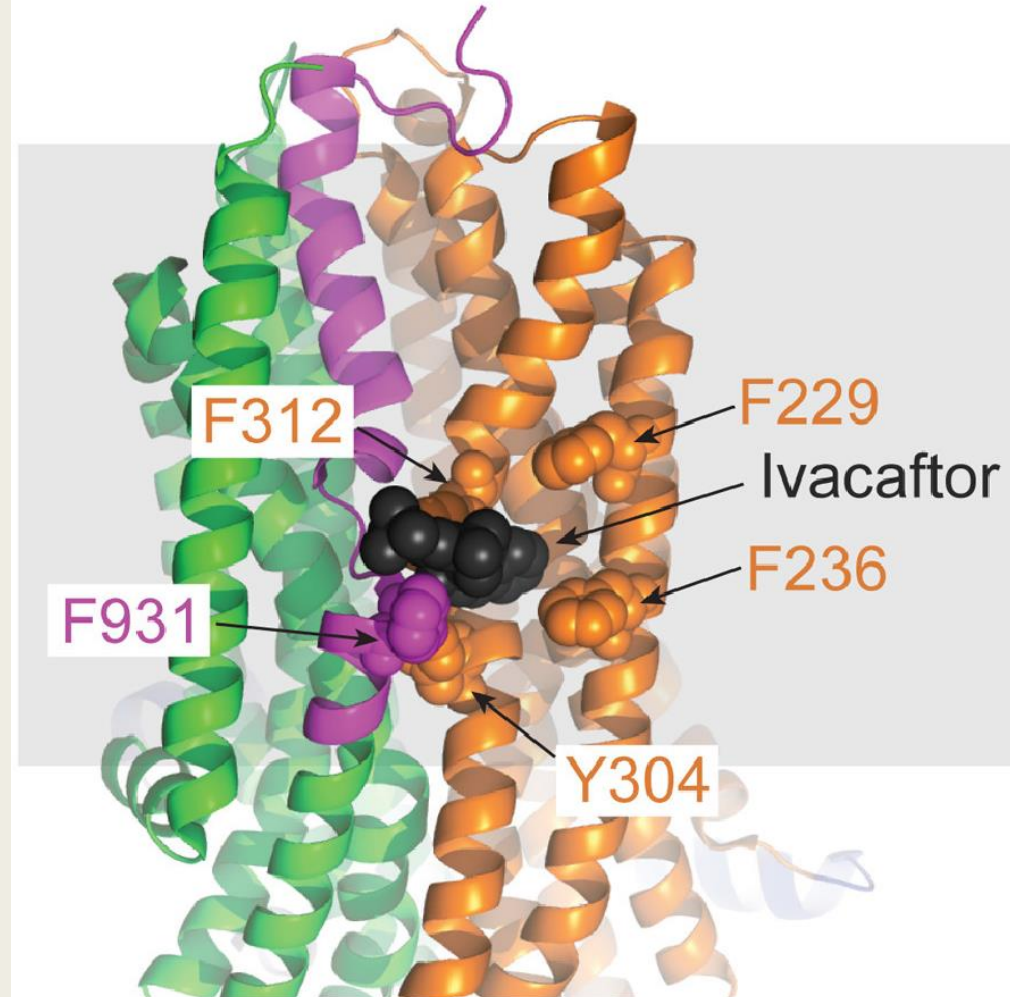
Van Goor et al, PNAS, 2009

Maintient le canal ouvert plus longtemps



# Identification du site de liaison du VX-770 (Ivacaftor)

Ivacaftor se fixe sur le site de « brisure » de hélice TM8 (Tyr304), dans MSD2  
Permet le maintien du canal ouvert sans dimérisation  
Site identifié en Cryo-microscopie électronique

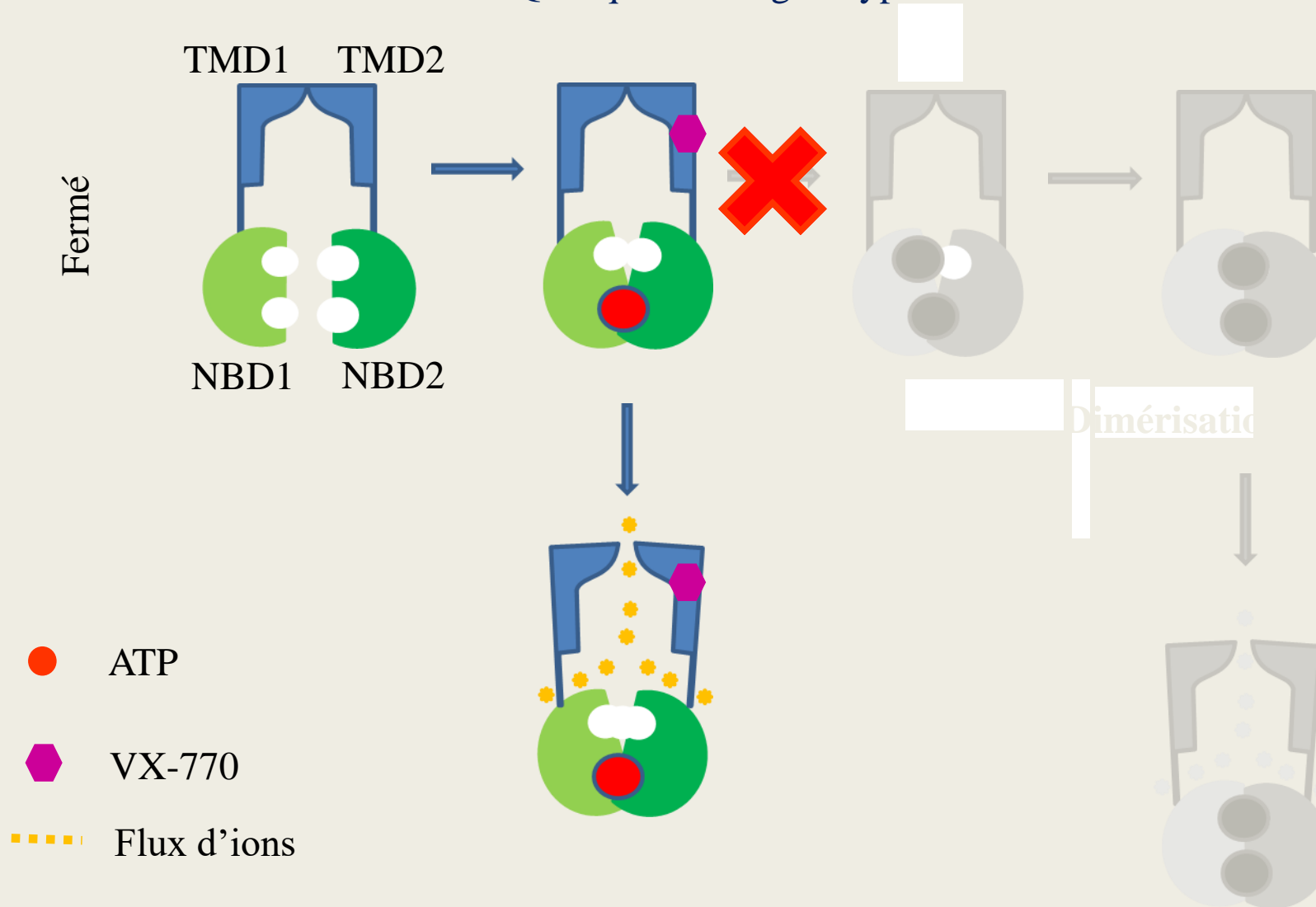


# Mode d'action du VX-770

Maintien du canal en conformation ouverte

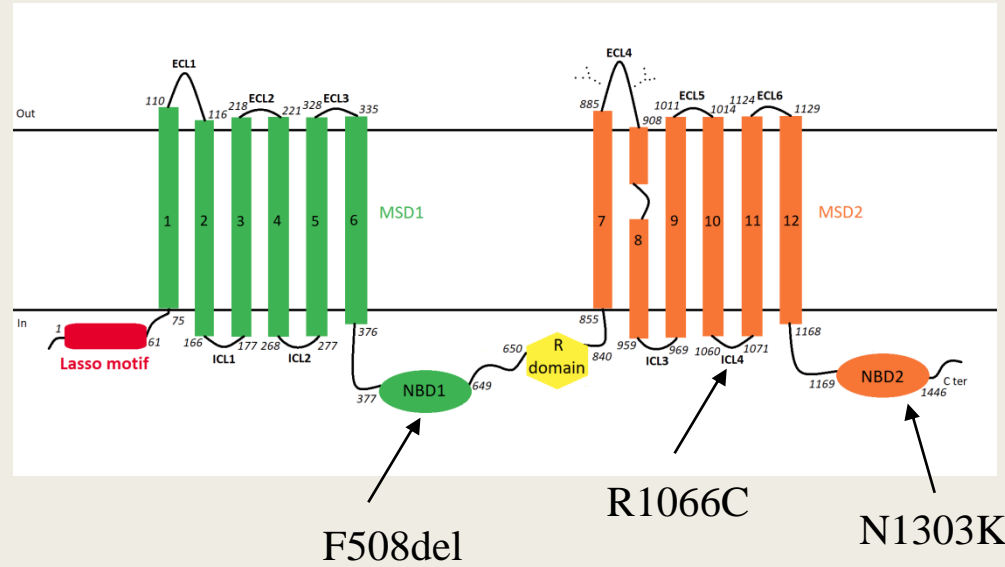
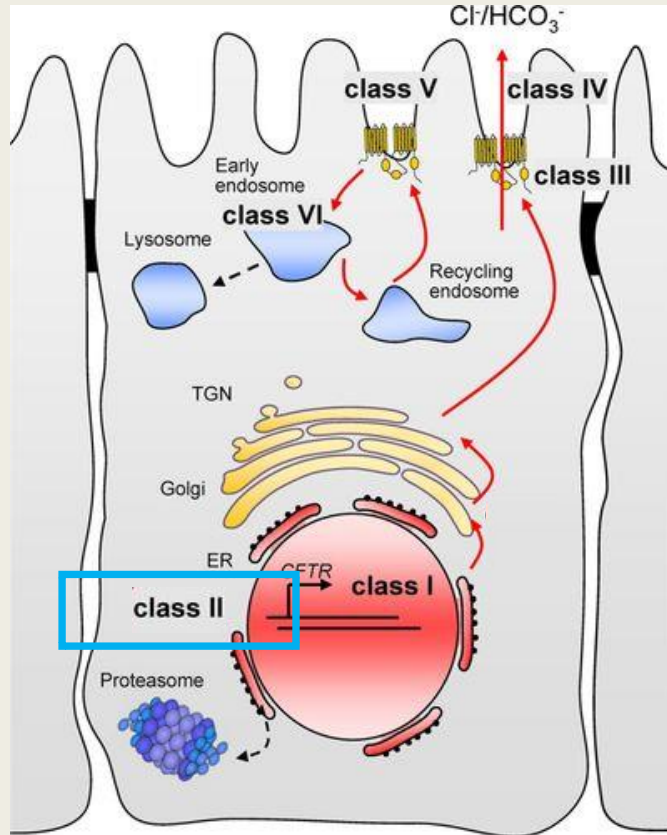
Sans dimérisation

Quel que soit le génotype



# Classes de mutations du gène *CFTR*

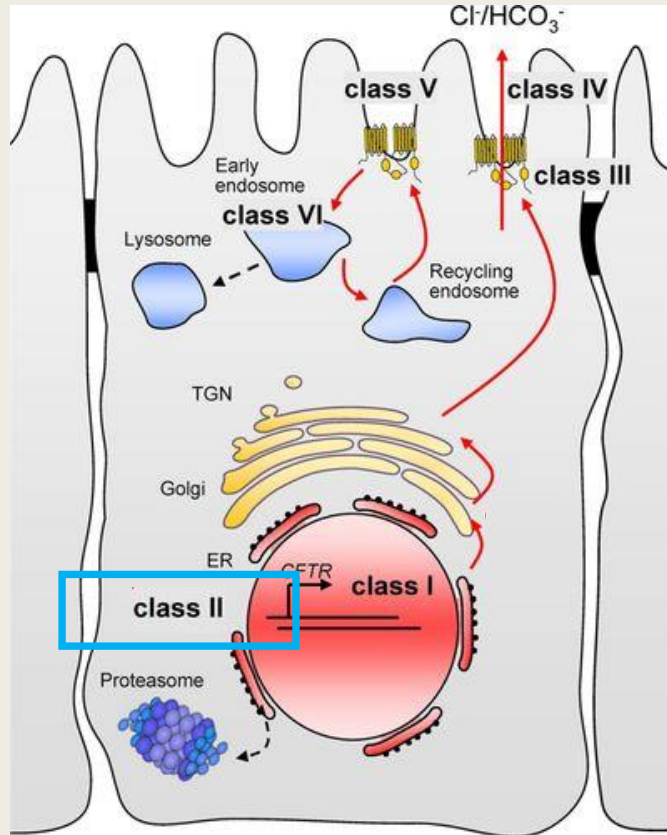
## Classe II : défaut de repliement



Veit et al, MBoC, 2017

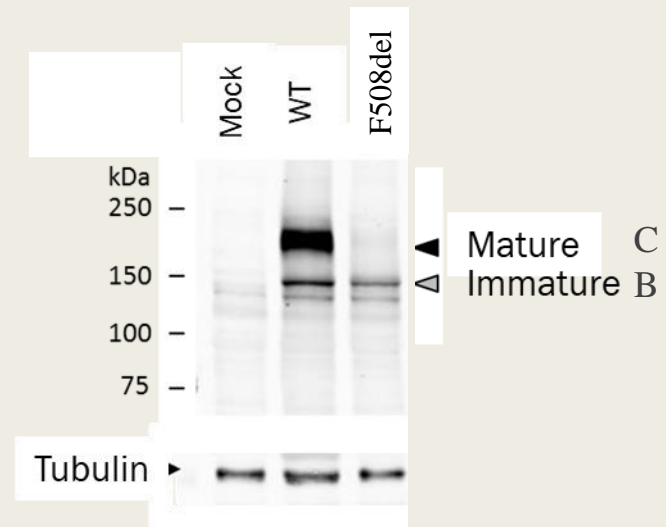
# Classes de mutations du gène *CFTR*

Classe II : défaut de repliement

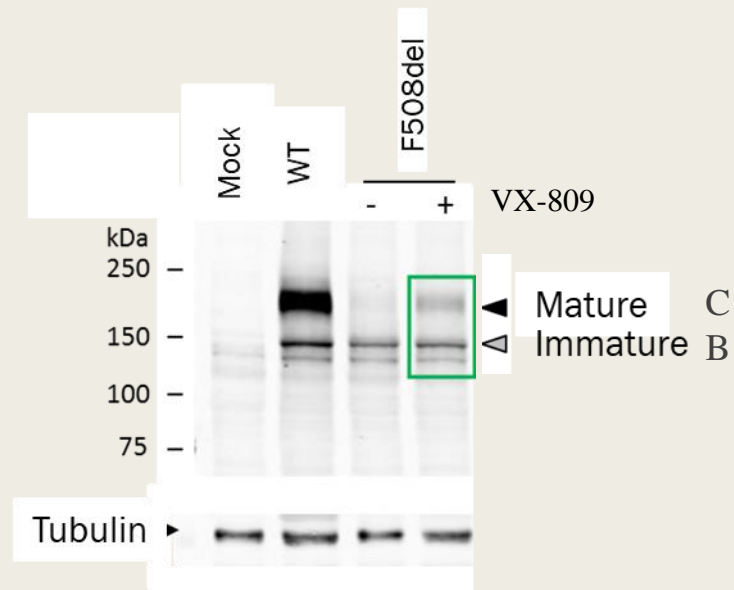


Veit et al, MBoC, 2017

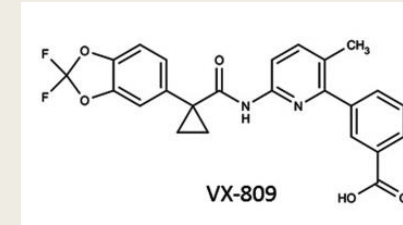
Réduction de la maturation



# Identification du correcteur VX-809 (Lumacaftor)



Criblage à haut débit



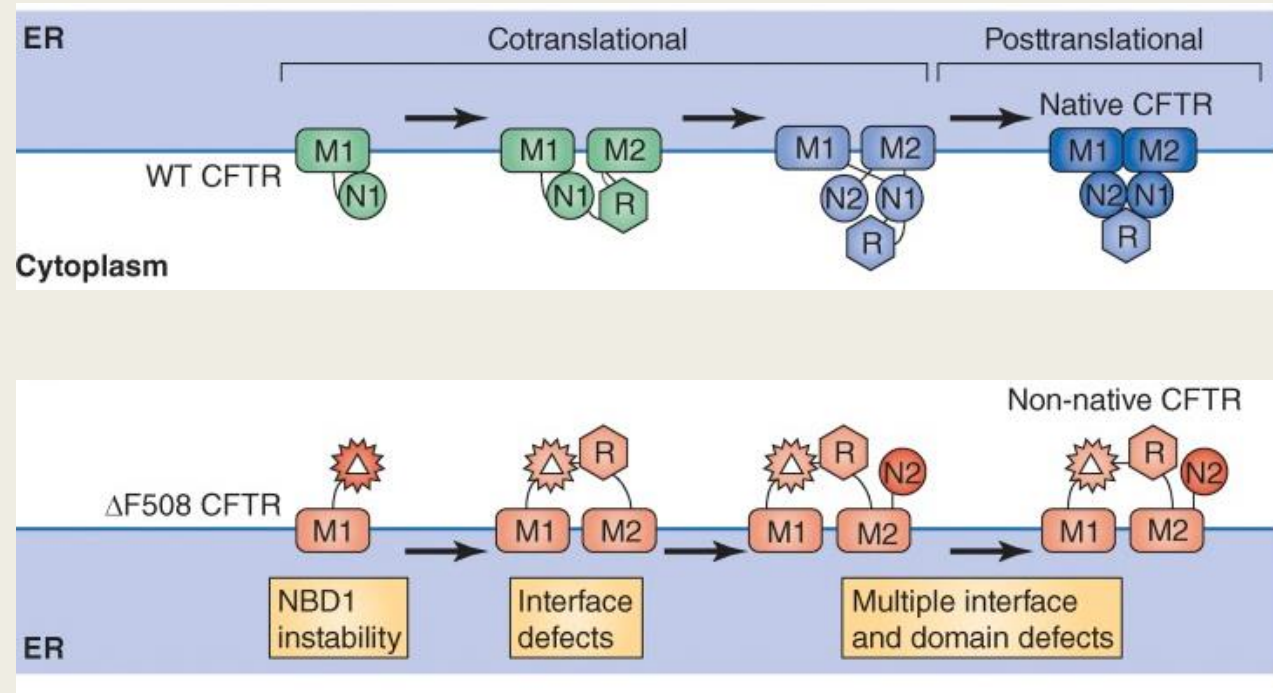
VX-809  
(Lumacaftor)

Van Goor et *al*, PNAS, 2011

Amélioration de la maturation  
= correcteur

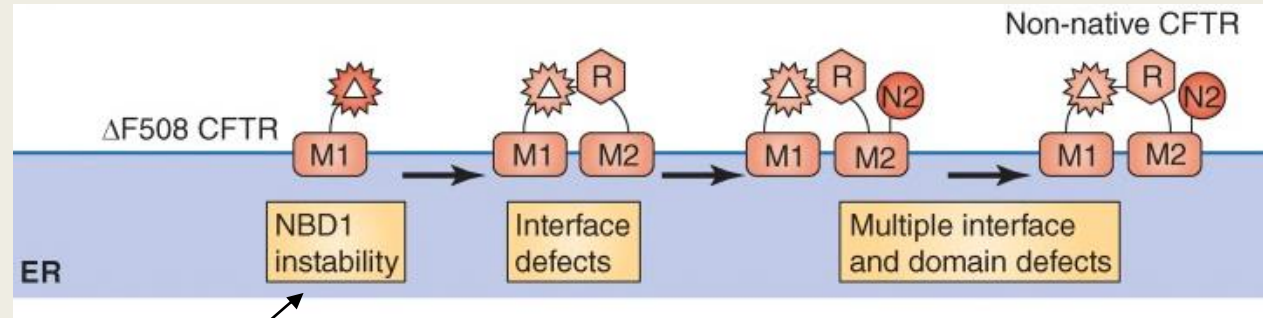
# Repliement de CFTR : plusieurs étapes

La conformation correcte de chacun des domaines permet l'interaction entre les domaines, comme dans un puzzle



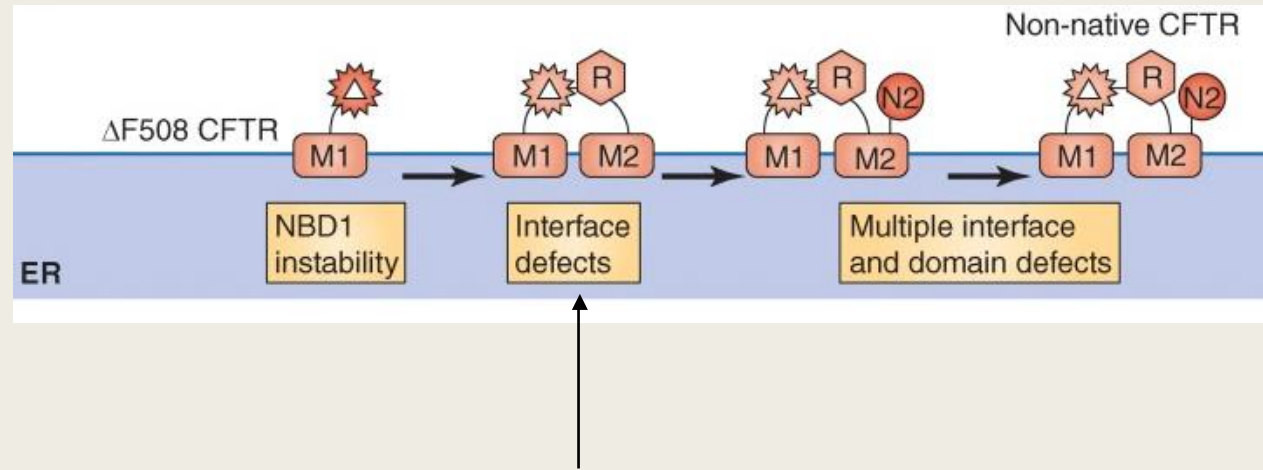
F508del: défaut de repliement de NBD1  
assemblage défectueux  
dégradation

# Co- correction du repliement de CFTR



Stabilisation des NBDs  
Cor 4a, VX-445 (Elexa)

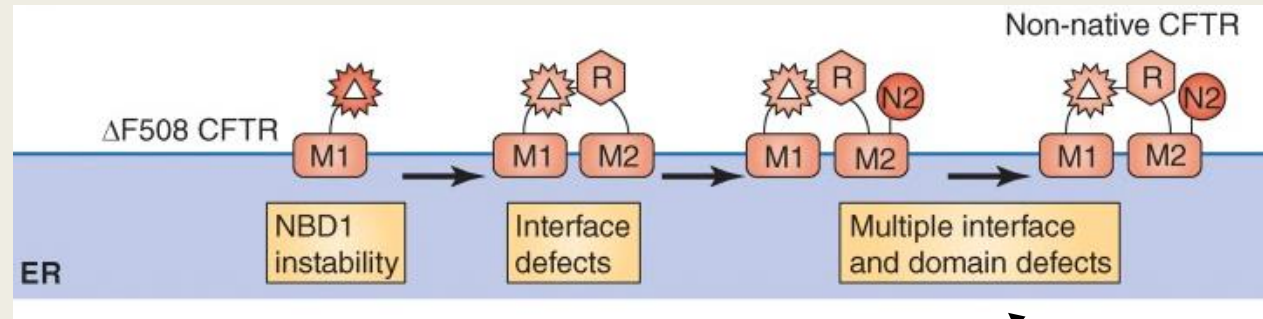
# Co- correction du repliement de CFTR



Interfaces entre MSD1 et NBD1  
VX-809 (Luma) et VX-661 (Teza), galicافتor  
Effet allostérique

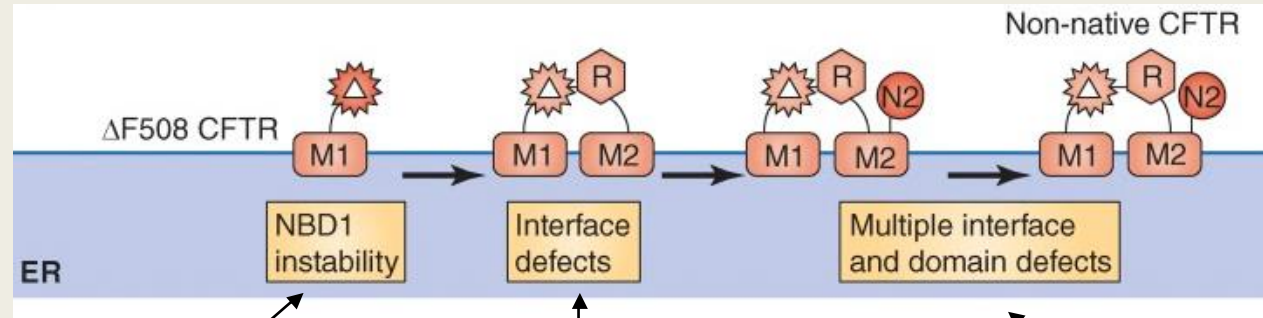


# Co- correction du repliement de CFTR



Assemblage entre  
les domaines transmembranaires  
VX-445 (elexa), bamocafort

# Co- correction du repliement de CFTR



VX-445 (Elexa)  
Stabilise NBD1

VX-809 (Luma) et VX-661 (Teza)  
Interface entre MSD1 et NBD1  
Effet allostérique

VX-445 (elexa)  
Assemblage entre  
les domaines transmembranaires

# Sites de liaison du VX-661 et VX-445: MSD1

VX-445  
Interface entre  
MSD1 (lasso) et MSD2 (TM10/11)

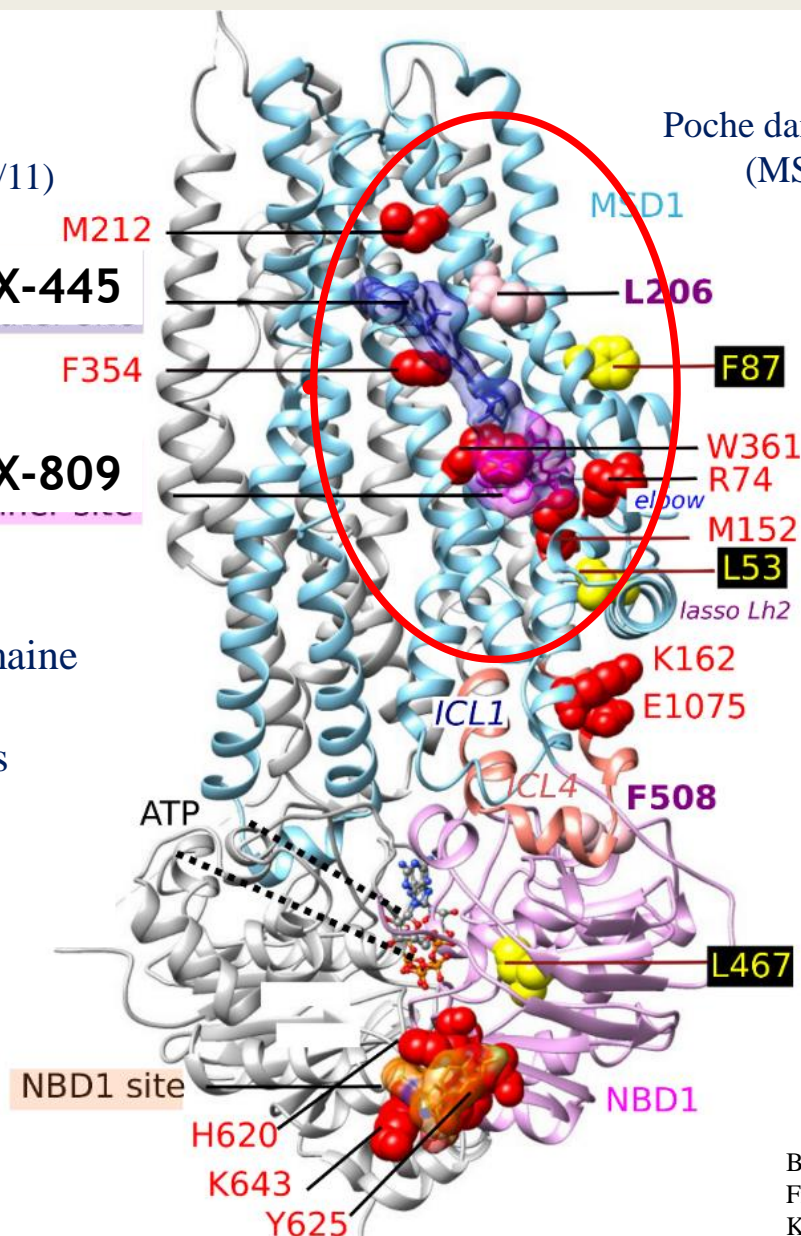
VX-809 et VX-661  
Poche dans le domaine transmembranaire  
(MSD1) définie par F87 et L53  
Validé en cryo ME

Synergie

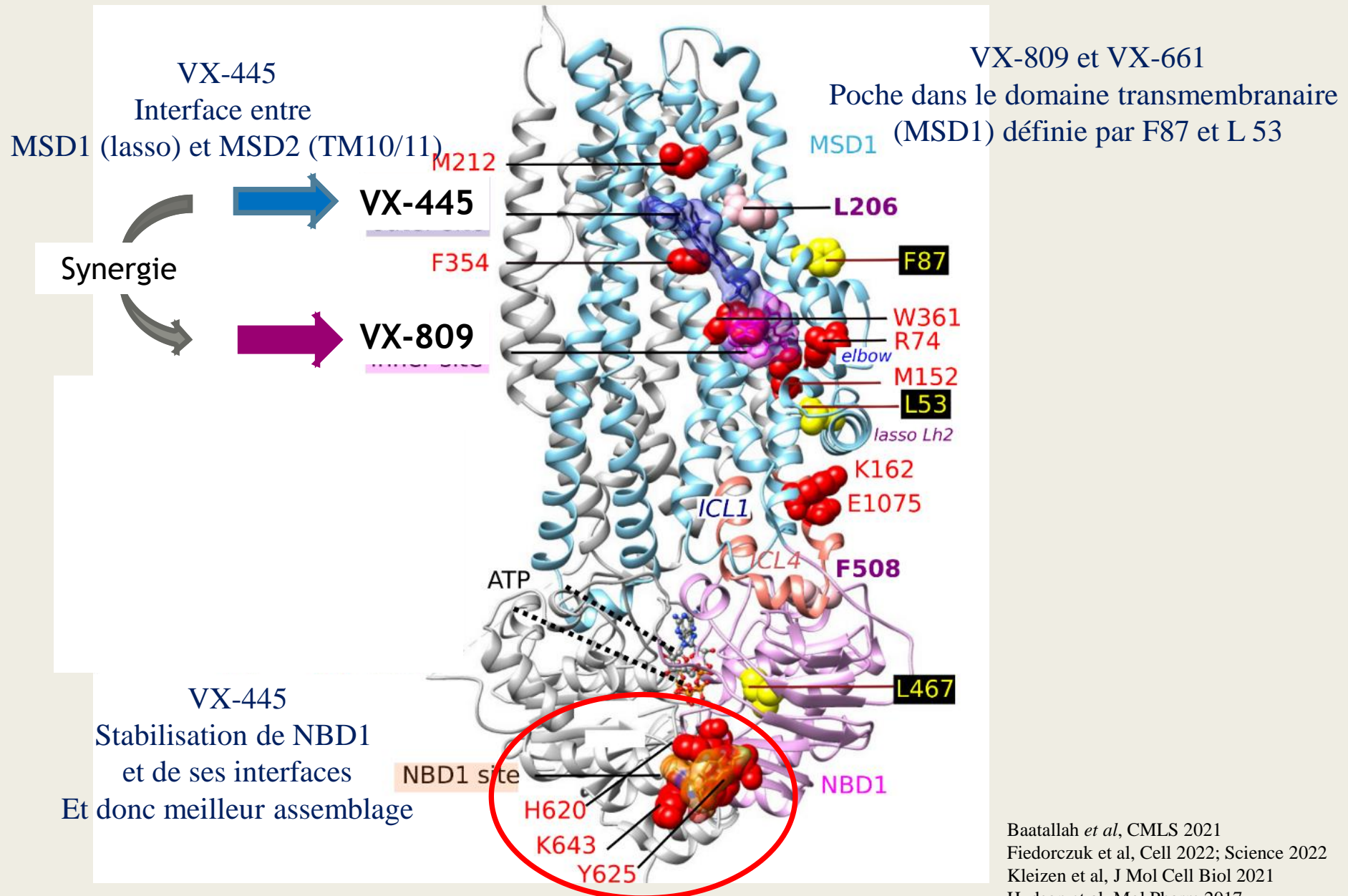
VX-445

VX-809

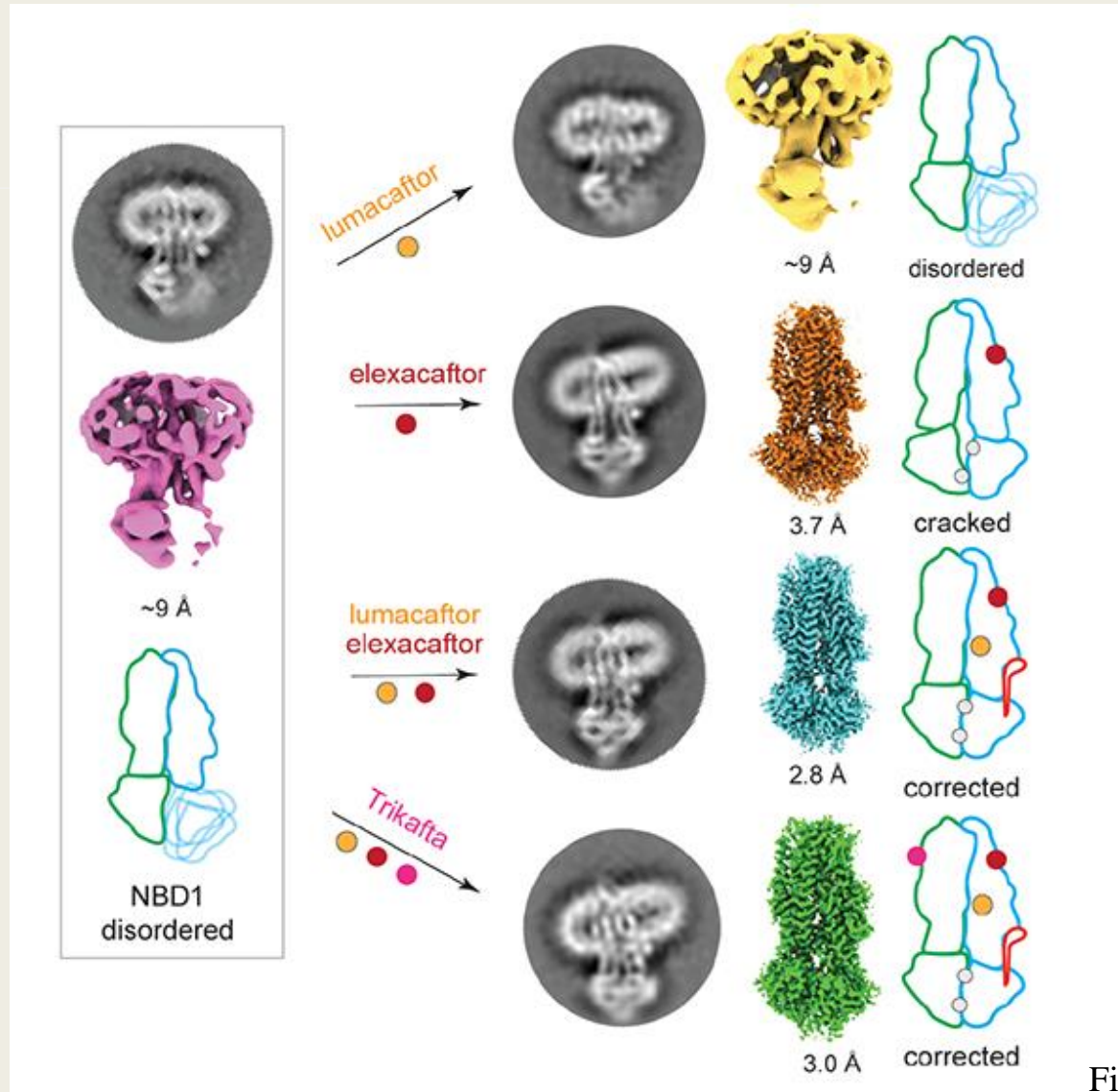
Stabilisation des hélices du domaine  
Transmembranaire  
Meilleur assemblage des hélices  
Et probablement des NBDS  
Ne corrige pas un défaut  
Mais « compacte » mieux  
Meilleur « rendement »



# Sites de liaison du VX-661 et VX-445: NBD1



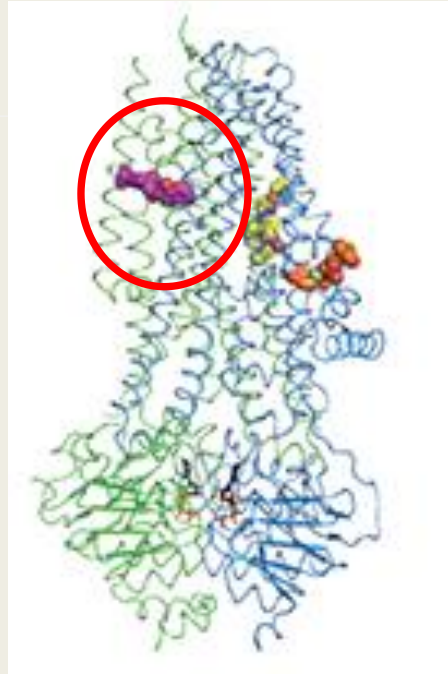
# Effet de VX-445, VX-661, VX-770 sur CFTR (cryoEM) Stabilisation et restauration de dimérisation des NBDs



# Effet de VX-445, VX-661, VX-770 sur CFTR (cryoEM)

VX-770 site de liaison unique sur MSD2

=> Liaison stabilise la forme ouverte du canal



# Combinaison de multiples modulateurs nécessaire



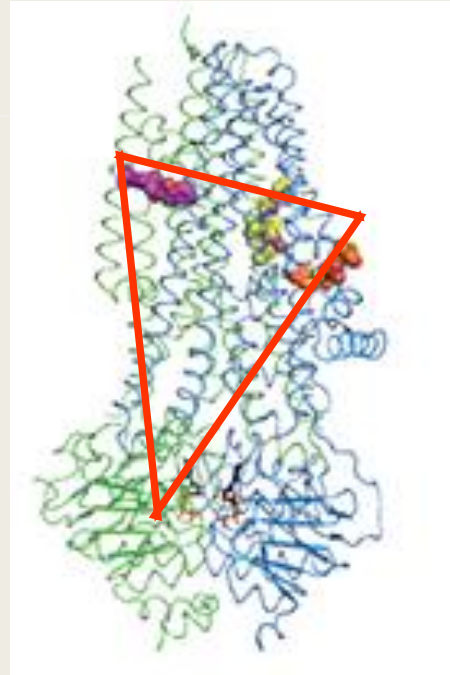
Correcteurs: sites de liaison multiples

VX-809/VX-661 sur MSD1

VX-445 sur MSD1 (fente étroite à la surface et probable sur NBD1)

=> Liaison stabilise des intermédiaires de repliement

## Effet de VX-445, VX-661, VX-770 sur CFTR (cryoEM)



Triangle encerclant les domaines transmembranaires et les ajustant à NBD

Restore dimérisation des NBD

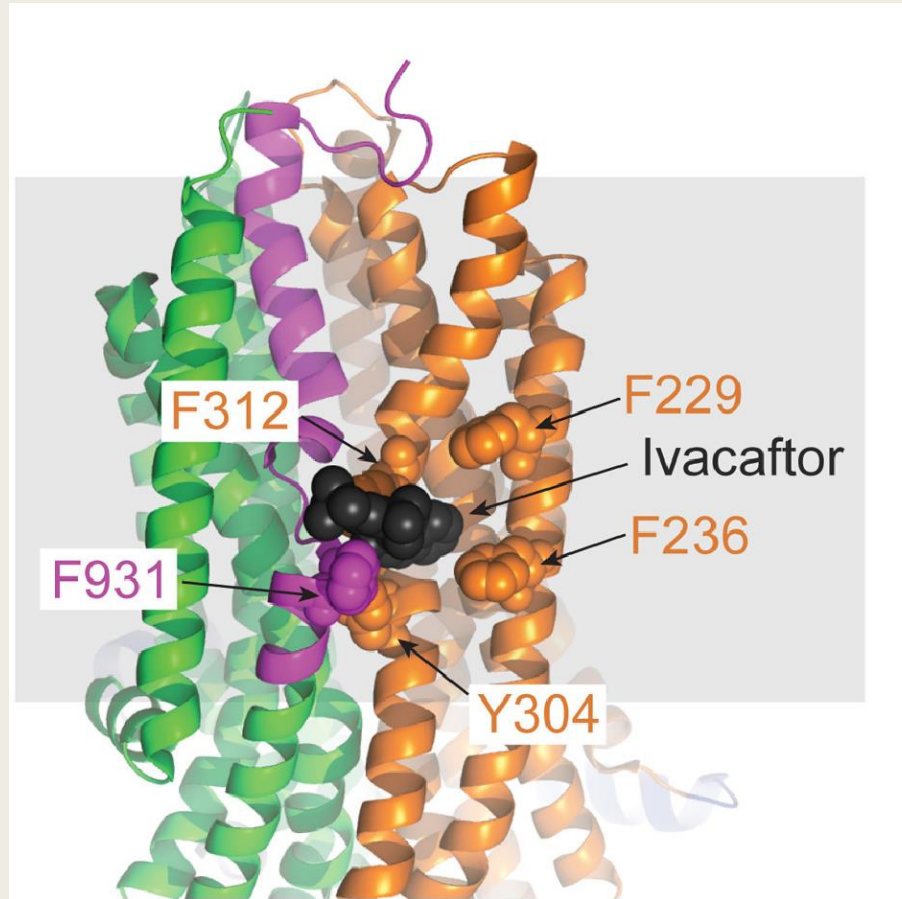
Ancre NBD1 aux domaines transmembranaires

Compacte l'ensemble de la protéine pour un meilleur repliement

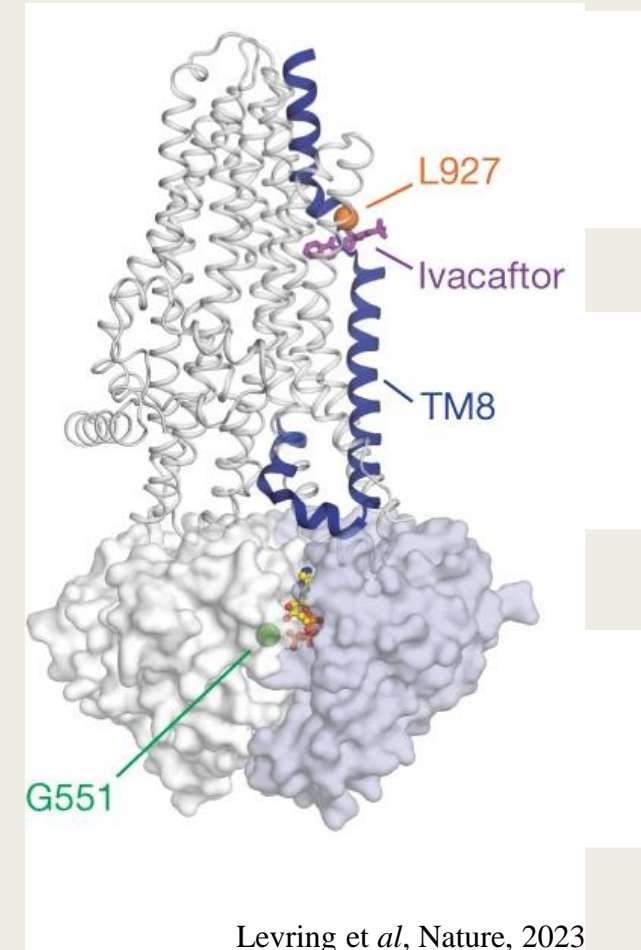


# Identification du site de liaison du VX-770 (Ivacaftor)

2eme site? : module la sensibilité du canal à ATP et à phosphorylation



Kleizen et al, JCF, 2020



Levring et al, Nature, 2023