



Mucoviscidose: pourquoi autant de complications respiratoires?

Des chercheurs de l'UNIGE montrent comment la protéine Vav3, en créant des «stations d'ancrage à bactéries», facilite l'infection des voies respiratoires des personnes atteintes de mucoviscidose.

La mucoviscidose, l'une des maladies génétiques les plus fréquentes en Suisse, provoque des troubles respiratoires et digestifs sévères. Malgré des avancées thérapeutiques considérables, cette maladie réduit toujours l'espérance de vie des personnes atteintes en raison, notamment, d'infections respiratoires parfois mortelles. Des scientifiques de l'Université de Genève (UNIGE) ont découvert la raison de ce grand nombre d'infections pulmonaires: une protéine, Vav3, favoriserait ces infections en créant une «station d'ancrage à bactéries» à la surface des voies respiratoires des personnes atteintes. Inhiber cette protéine empêcherait les bactéries de s'amarrer à la surface des voies respiratoires et de provoquer des infections à répétition. Ces résultats, à lire dans la revue *Cell Reports*, ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes pour limiter les complications respiratoires chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

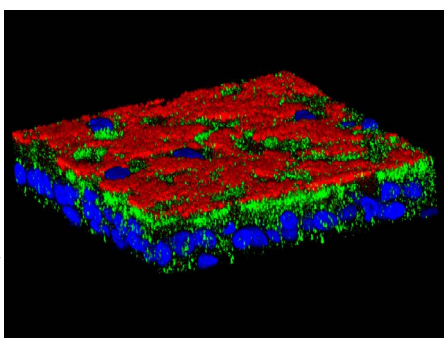
La mucoviscidose, qui touche plus de 700 000 personnes dans le monde, est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes en Suisse. Elle est due à des mutations dans le gène responsable d'une protéine qui participe à la sécrétion de mucus, rendant celui-ci anormalement épais. L'altération de cet unique gène provoque de sévères dysfonctionnements respiratoires et digestifs et limite la qualité comme l'espérance de vie des personnes atteintes. Dans les poumons, par exemple, le mucus hyper-visqueux stagne et obstrue les voies respiratoires.

Des infections à répétition

L'accumulation de mucus ne se contente pas d'obstruer les voies respiratoires, elle favorise aussi les infections pulmonaires chroniques. Malgré d'importantes avancées thérapeutiques, ces infections pulmonaires restent fréquentes et graves. Elles sont en majorité dues à une bactérie connue pour sa résistance aux antibiotiques, *Pseudomonas aeruginosa*. «Si l'on sait que la viscosité du mucus joue un rôle en retenant les bactéries, la raison pour laquelle elles s'arriment si facilement aux voies respiratoires restait inconnue, explique Marc Chanson, professeur au Département de physiologie cellulaire et métabolisme de la Faculté de médecine de l'UNIGE. L'ancrage de *Pseudomonas aeruginosa* aux cellules des voies respiratoires est le point de départ de ces infections souvent mortelles. Comprendre ce processus pourrait permettre d'empêcher leur apparition.»

Une station d'ancrage à bactéries

Les chercheurs de l'UNIGE ont comparé des cellules des voies respiratoires de personnes malades à des cellules saines. «Tout le projet a commencé quand nous avons constaté que la protéine Vav3, dont aucune implication n'avait été montrée dans cette maladie jusqu'à pré-



La protéine Vav3 (en vert) crée à la surface (en rouge) des cellules respiratoires (noyaux en bleu) des «stations d'ancrage à bactéries» qui facilitent l'infection des voies respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose.

sent, était sur-exprimée dans les cellules malades», s'enthousiasme Mehdi Badaoui, chercheur dans l'équipe de Marc Chanson et premier auteur de ces travaux. Après de nombreuses analyses in vitro, les scientifiques ont découvert le rôle clé de cette protéine: elle dirige la construction d'une véritable station d'ancrage à bactéries. Concrètement, Vav3 force deux autres protéines, la fibronectine et l'intégrine $\beta 1$, à s'associer avec elle à la surface des cellules afin de créer un complexe favorisant les infections par *Pseudomonas aeruginosa*.

«C'est la première fois qu'est mis en évidence un mécanisme permettant de créer un micro-environnement favorable à une bactérie avant même son arrivée, souligne Marc Chanson. Cela expliquerait le nombre élevé d'infections pulmonaires chroniques chez les personnes atteintes de mucoviscidose.»

Inhiber Vav3 pour limiter les infections respiratoires

Comment exploiter ce mécanisme à des fins thérapeutiques? En inhibant Vav3 dans des cellules malades, les scientifiques ont réussi à empêcher l'expression des deux autres protéines composant la station d'ancrage. «Et, effectivement, l'absence de cette structure limite l'adhésion de *Pseudomonas aeruginosa*», ajoute Mehdi Badaoui. Bien que le lien exact entre la protéine Vav3 et le défaut génétique à l'origine de la mucoviscidose reste à déterminer, cette découverte constitue une cible thérapeutique prometteuse pour limiter les complications respiratoires.

Ces travaux ont pu être menés grâce, notamment, au soutien du Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS) et de la Société suisse pour la mucoviscidose.

contact

Marc Chanson

Professeur ordinaire
Département
de physiologie cellulaire
et métabolisme
Faculté de médecine
+ 41 22 379 52 06
Marc.Chanson@unige.ch

Mehdi Badaoui

Post-doctorant
Département
de physiologie cellulaire
et métabolisme
Faculté de médecine
+ 41 22 379 52 05
Mehdi.Badaoui@unige.ch

DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107842

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication
24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4
Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch