

Isabelle Callebaut, DR CNRS PARIS – Meeting Académie 4 – 29 juin 2018

Approches structurales pour l'étude des fonctions et dysfonctions de CFTR et pour le développement d'une médecine personnalisée pour le traitement de la mucoviscidose.

Le CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) est un membre de la superfamille de transporteurs ABC (ATP-Binding Cassette). Il fonctionne comme un canal ionique dépendant de l'hydrolyse de l'ATP pour le transport d'anions Chlorure à travers la membrane plasmique des cellules. Les défauts de fonction de ce transporteur sont responsables de la Mucoviscidose.

La recherche de modulateurs spécifiques du CFTR représente un enjeu majeur dans le domaine de la médecine personnalisée, puisque les mutations de ce transporteur conduisent à une variété de phénotypes, qui semblent nécessiter différents traitements spécifiques. Le développement de médicaments pour traiter la mucoviscidose est compliqué également par la nécessité de préserver une balance entre stabilité et flexibilité, balance requise pour une fonction optimale de la protéine CFTR.

Je décrirai comment des données structurales, provenant spécialement d'approches théoriques (modélisations moléculaires et simulations de dynamiques moléculaires), peuvent être exploitées dans ce contexte pour comprendre les mécanismes moléculaires des mutations associées à la maladie, pour caractériser les mécanismes d'actions des modulateurs déjà connus et pour concrétiser la recherche de nouveaux composés spécifiques.