

LGB

Laboratoire de génét et biologie cellu

ÉTUDE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE DE DROSOPHILES MIMANT LA MUCOVISCIDOSE AUX INFECTIONS PAR DES PATHOGÈNES PRÉVALENTS CHEZ LES PATIENTS

Responsable : Sébastien Szuplewski

En collaboration avec l'équipe voisine EPIM de l'U1173 (INSERM-UVSQ), nous avons établi la drosophile comme hôte d'infections systémiques par des bactéries prévalentes chez les patients atteints de la mucoviscidose (*Staphylococcus aureus* et *Burkholderia cepacia*), et en particulier à *Mycobacterium abscessus* (Touré et al., 2023a, 2023b, 2024). Cette dernière est une mycobactérie à croissance rapide opportuniste qui est résistante aux traitements antibiotiques et antituberculeux.

La mucoviscidose est une maladie génétique causée par la perte d'activité d'un canal

anionique appelé CFTR, qui régulerait négativement le canal épithélial sodique (ENaC). Des phénotypes cellulaires rappelant ceux de la pathologie ont été décrits chez des mouches dont les entérocytes sont déplétées des transcrits *Cftr* et chez les mouches dépourvues du micro-ARN *miR-263a*, qui régule négativement la quantité de transcrits codant des sous-unités d'ENaC (Kim et al., 2017, 2020, Touré et al., 2023c).

Nous avons récemment rapporté que ces mouches mutantes pour *miR-263a* présentent également une hypersusceptibilité à l'infection systémique par *M. abscessus*, *S aureus* ou *B. cepacia*, associée à une réduction de la quantité de transcrits codant des peptides antimicrobiens et d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'hormone stéroïde, l'ecdysone. Ces phénotypes sont supprimés par l'ajout de la forme active de l'ecdysone dans la nourriture des mouches mutantes infectées (Touré et al., 2025).

Nous souhaitons :

- » identifier le(s) tissu(s) responsable(s) de ces phénotypes,
- » tester si des phénotypes comparables sont observés chez les mouches dont les transcrits du gène codant le *Cftr* de drosophile sont déplétés dans le domaine d'expression de *miR-263a*,
- » développer de nouveaux modèles drosophile de mucoviscidose en déplétant les transcrits du gène *Cftr* de drosophile et exprimant des allèles mutés du gène *Cftr* humain dans le domaine d'expression de *miR-263a* et dans les tissus responsables des phénotypes d'intérêt.

Nous devrions ainsi valider au moins un nouveau modèle de mucoviscidose qui est sensible aux infections systémiques par au moins trois pathogènes prévalents chez les patients atteints de la maladie. Ce modèle permettra d'explorer le contrôle hormonal de l'immunité innée de la drosophile et de déterminer si la prévalence des infections chez les patients est due à la nature des mutations du gène *Cftr* dont ils sont porteurs. Cette approche pourrait contribuer à la résolution de la controverse concernant l'association entre CFTR et ENaC dans le contexte de la mucoviscidose.

Touré et al. (2023a) PLoS Pathog doi: 10.1371/journal.ppat.1011257

Touré et al. (2023b) Microbiol Spectr. doi: 10.1128/spectrum.00777-23

Kim et al. (2017) Dev. Cell. doi: 10.1016/j.devcel.2016.11.023

Kim et al. (2017) PNAS. doi: 10.1073/pnas.1913127117

Touré et al. (2023c) Infect Immun. doi: 10.1128/iai.00240-23

Touré et al. (2024) Sci Rep. doi: 10.1038/s41598-024-80994-y

