

## Résumé

### Stimulation de cellules épithéliales bronchiques humaines par la GnRH : effet sur le transport ionique médié par la protéine CFTR

---

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomale récessive causée par des mutations dans le gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Ce dernier code un canal chlorure AMPc-dépendant localisé dans la membrane apicale des cellules épithéliales, dont l'activité est régulée par de nombreuses interactions protéine-protéine. Dans le cadre de la recherche de nouveaux partenaires du CFTR, une interaction directe entre le canal (sauvage et muté F508del) et l'annexine A5 (AnxA5) a été mise en évidence dans notre laboratoire. Des stratégies de sur et de sous-expression nous ont également permis d'établir un lien fonctionnel entre les deux protéines. En effet, nos travaux montrent que les sécrétions ioniques dépendantes du CFTR sont corrélées au niveau d'expression intracellulaire de l'AnxA5. Par ailleurs, une élévation des courants médiés par le CFTR ainsi qu'une augmentation de la quantité de canaux dans la membrane plasmique sont observées suite à la surexpression de l'AnxA5 dans des cellules exprimant le CFTR muté F508del.

Au vu de ces observations, l'AnxA5 apparaît comme une cible potentielle pour la correction de certains défauts engendrés par la mutation F508del. Une piste thérapeutique pourrait être l'identification de composés capables d'augmenter son expression dans des cellules épithéliales exprimant le mutant F508del de la protéine CFTR. Considérant les informations fournies par la littérature, notre choix s'est porté sur la GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*), molécule utilisée en thérapeutique humaine depuis plus de 25 ans. Ainsi, nous avons évalué l'effet de la GnRH sur la modulation de l'expression de l'AnxA5 et sur le transport ionique dépendant du CFTR dans nos différents modèles d'étude.

Outre la présence du récepteur de la GnRH dans nos modèles cellulaires, nous montrons également que l'expression de l'AnxA5 y est augmentée dès 60 minutes de traitement avec l'hormone (1 nM). De plus, comparativement à des cellules non stimulées, des cellules prétraitées avec la GnRH présentent une hausse significative des sorties actives d'iodure, corrélant avec une augmentation de la quantité de CFTR à la surface cellulaire. Ces observations ont été faites dans les modèles exprimant le CFTR muté F508del ainsi que dans ceux exprimant le CFTR sauvage.

Dans nos modèles et selon nos conditions de stimulation, un traitement avec la GnRH augmente l'expression intracellulaire de l'AnxA5 et conduit à une élévation des sécrétions ioniques médiées par le canal CFTR. Néanmoins, au vu de la multitude de voies de signalisation susceptibles d'être activées et de gènes pouvant être régulés suite à la liaison de la GnRH sur son récepteur, l'effet observé sur l'AnxA5 ne représente probablement pas le seul évènement cellulaire à l'origine de l'impact positif enregistré sur l'activité du canal CFTR.

**Mots clés** : CFTR, mutation F508del, transport ionique, AnxA5, GnRH, récepteur de la GnRH