

La danse de la conscience dans un cerveau synthétique

Un système artificiel complexe pourrait-il avoir une conscience ? La question est fascinante. Un tel système ne sera pas construit dans les prochaines décennies, ni dans les prochains siècles, mais une simple expérience de pensée montre qu'un cerveau artificiel correctement organisé aurait le même type de conscience qu'un être humain.

Considérons un système constitué de puces en silicium qui ont la même organisation et le même fonctionnement que les neurones de notre cerveau. Chaque puce fait exactement ce que fait son analogue naturel, tout en étant reliée de la même manière aux éléments environnants. Le comportement de ce système artificiel sera exactement le même que le nôtre. Sera-t-il conscient de la même manière que nous ?

Supposons qu'il ne le soit pas : soit il a une conscience différente (il ressent du bleu lorsque nous ressentons du rouge), soit il n'a pas de conscience du tout. Nous allons examiner le premier cas (le raisonnement est le même dans les deux cas).

Comme les puces et les neurones ont les mêmes fonctions, ils sont interchangeables, à condition d'avoir une interface adaptée. Les puces peuvent donc remplacer les neurones, et l'on produit un continuum de situations où une proportion croissante de neurones est remplacée par des puces. Dans ce continuum, la conscience du système change aussi. Nous pourrions remplacer

tous les neurones de notre cortex visuel par des puces. Le cerveau résultant, dont le cortex visuel est artificiel, a une conscience différente de l'original : là où précédemment nous voyions du rouge, nous verrions du violet.

Imaginons alors que nous relierons les deux cortex visuels au cerveau, par l'intermédiaire d'un commutateur à deux positions. Lorsque le commutateur est dans une position, nous utilisons le cortex visuel naturel ; dans l'autre position, c'est le cortex artificiel qui est activé. Notre sensation changerait alors du rouge au violet, ou réciproquement. Lorsqu'on actionne le commutateur de manière répétitive, nos sensations "dansent" entre les deux états conscients différents (rouge et violet).

Comme l'organisation de notre cerveau ne change pas, il ne peut y avoir de changement comportemental quand on bascule le commutateur. Par conséquent, lorsqu'on nous demande ce que nous voyons, nous disons que rien n'a changé : nous ne voyons que du rouge, bien que les deux couleurs dansent sous nos yeux. Cette conclusion est absurde : l'hypothèse qu'un système artificiel, dont l'organisation et le fonctionnement sont les mêmes que ceux d'un cerveau neuronal, a des sensations conscientes différentes est donc absurde. Les systèmes qui ont la même organisation ont donc la même conscience.



Si un cerveau synthétique en tout point semblable au nôtre avait une conscience différente, une pomme pourrait nous apparaître alternativement rouge ou bleue.

leurs dansent sous nos yeux. Cette conclusion est absurde : l'hypothèse qu'un système artificiel, dont l'organisation et le fonctionnement sont les mêmes que ceux d'un cerveau neuronal, a des sensations conscientes différentes est donc absurde. Les systèmes qui ont la même organisation ont donc la même conscience.

L'information, ou du moins certaines informations, posséderait donc deux aspects de base : l'un physique et l'autre intime. Cette hypothèse est un principe fondamental, sur lequel reposeraient les relations qui unissent les opérations physiques et la conscience. Partout où nous trouvons de la conscience, elle est l'un des aspects d'un état d'information, dont l'autre aspect est codé dans un processus physique à l'intérieur du cerveau. Il faudrait étoffer cette proposition pour en faire une théorie satisfaisante, mais elle remplit convenablement les principes précédemment mentionnés (des systèmes qui ont la même organisation matérialisent la même information, par exemple) et elle expliquerait de nombreux aspects de la conscience.

L'idée est au moins compatible avec plusieurs autres, telle la proposition du physicien John Wheeler, selon laquelle l'information est un fondement de la physique de l'Univers. Les lois de la physique pourraient être reformulées en termes d'information : les lois physiques et psychophysiques se rejoindraient alors. Les théories de la physique et de la conscience pourraient même être réunies en une super théorie de l'information.

La généralité excessive du concept d'information pose toutefois un problème : un thermostat, qui contient de l'information, a-t-il une conscience ? Il y a au moins deux réponses possibles. Nous pourrions inclure dans les lois fondamentales le fait qu'une partie seulement de l'information a un aspect de conscience, peut-être en fonction du traitement physique qu'elle subit. Nous pourrions, au contraire, admettre que toute information a un aspect de conscience : lorsqu'il y a un traitement complexe de l'information, il y a une conscience complexe, et lorsqu'il y a un traitement simple de l'information, il y a une conscience simple. Dans ce cas, même un thermostat pourrait avoir une conscience, mais elle serait beaucoup plus simple que même la conscience fondamentale que nous avons d'une couleur, et il n'aurait aucune émotion ni pensée associée. Une telle idée semble bizarre, mais si la conscience est vraiment fondamentale, elle doit être largement répandue. De ces deux possibilités, nous devrions choisir celle qui s'intégrerait dans la théorie la plus puissante.

Ces idées produiront-elles une théorie plus vaste, qui prédira la structure précise de notre conscience à partir des

mécanismes physiques de notre cerveau ? Si le projet échoue et que mes idées se révèlent fausses, d'autres idées seront explorées, et d'autres théories fondamentales seront sans doute élaborées. Nous connaissons peut-être un jour le plus grand mystère de l'esprit.

David CHALMERS est membre du département de philosophie de l'Université de Santa Cruz.

Daniel DENNETT, *La conscience expliquée*, Éditions Odile Jacob, 1993.

Roger PENROSE, *Les ombres de l'esprit*, InterÉditions, 1995.

David CHALMERS, *Absent Qualia, Fading Qualia, Dancing Qualia*, in *Conscious Experience*, sous la direction de Thomas Metzinger, Ferdinand Schöningh, 1995.

Explaining Consciousness : The «Hard Problem», numéro spécial du *Journal of Consciousness Studies*, vol. 2, n° 3, automne 1995.

Daniel PINKAS, *La matérialité de l'esprit*, Éditions La Découverte, 1995.

The Nature of Consciousness : Philosophical and Scientific Debates, sous la direction de Ned Block, Owen Flanagan et Güven Güzeldere, MIT Press (à paraître).

La mucoviscidose

MICHAEL WELSH • ALAN SMITH

Cette maladie mortelle est due à une anomalie génétique, dont une des conséquences est la production de sécrétions très visqueuses qui obstruent notamment les voies respiratoires.

« **M**alheur à l'enfant qui laisse un goût de sel lorsqu'on l'embrasse sur le front. On lui a jeté un sort, et il mourra bientôt. » Ce dicton d'Europe du Nord décrivait correctement la mucoviscidose ; il reconnaissait que les jeunes enfants dont la sueur était excessivement salée étaient condamnés.

Le front salé est la plus bénigne des manifestations de cette anomalie héréditaire qui aboutit surtout à la destruction des poumons et à des dysfonctionnements graves du pancréas, des intestins et du foie. Au cours des dernières décennies, les progrès thérapeutiques ont permis à plus de la moitié des enfants atteints de vivre jusqu'à l'âge de 20 ans, et même au-delà. Malheureusement, aucun des traitements disponibles ne corrige encore l'anomalie biochimique ni n'efface l'angoisse d'une disparition prématurée.

Au début des années 1980, les généticiens ont tenté d'identifier l'anomalie responsable de la mucoviscidose. Après presque dix années d'efforts, ils ont isolé le gène atteint et localisé la mutation qui cause le plus souvent la maladie. On ignorait alors la fonction de la protéine normalement codée par le gène muté chez les enfants malades, mais on sait aujourd'hui que cette protéine est un canal par lequel les ions chlorure entrent dans les cellules et en sortent (le sel est constitué d'ions sodium et d'ions chlorure). Les généticiens ont également expliqué pourquoi l'anomalie génétique bloque le transport des ions chlorure ; aujourd'hui, ils cherchent à comprendre comment ce blocage déclenche les signes cliniques de la mucoviscidose. Comme on l'espérait, ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques. L'une d'entre elles guérira-t-elle un jour les enfants atteints ?

Ces progrès sont dus en grande partie aux médecins qui ont collecté au chevet des malades les premiers indices sur la nature de la mucoviscidose : pendant des décennies, la recherche clinique a fourni davantage d'informations sur cette maladie que ne l'a fait la recherche biochimique.

Ainsi, en 1938, à l'Université Columbia, Dorothy Andersen a autopsié des nourrissons et des enfants, et elle a décrit avec précision les symptômes de la mucoviscidose et les anomalies des organes : la destruction quasi systématique du pancréas (même chez les nourrissons), des anomalies des poumons et des infections pulmonaires.

À la fin des années 1940, les médecins observèrent également que des sécrétions très visqueuses bouchent progressivement l'ensemble des canaux présents dans les organes. Ainsi, dans le pancréas, les canaux assurant l'approvisionnement des intestins en enzymes digestives sont presque toujours obstrués : l'organisme ne peut plus dégrader les aliments et en extraire les substances nutritives.

Les poumons, les bronches et les bronchioles sont également encombrés. Normalement, la surface interne des bronches est recouverte d'une mince couche de mucus qui piège les particules inhalées et les propulse jusque dans la gorge, d'où elles sont expectorées. Chez les patients atteints de mucoviscidose, le mucus épais est difficile à expulser, et le rétrécissement des voies bronchiques diminue la capacité respiratoire. De surcroît, les bactéries qui stagnent dans les voies respiratoires déclenchent des infections récurrentes qui endommagent le tissu pulmonaire, car les cellules immunitaires chargées de combattre les micro-organismes infectieux sécrètent des enzymes et des

composés qui détruisent le tissu pulmonaire. La destruction progressive des bronches par ces infections chroniques et l'obstruction des voies respiratoires supérieures aboutissent à une défaillance respiratoire.

En 1946, on entrevit les bases génétiques de la maladie en étudiant sa transmission héréditaire dans les familles atteintes : la mucoviscidose semblait être une maladie récessive due à la mutation d'un seul gène. Un nourrisson recevant de ses parents une copie anormale du gène en cause et une copie normale produit la protéine normale et n'est pas malade (le gène normal l'emporte sur le gène muté) ; en revanche, un enfant recevant les deux versions anormales du gène souffre de mucoviscidose.

Aujourd'hui, on sait que la mucoviscidose est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes et qu'elle touche surtout les Blancs. Environ cinq pour cent sont des porteurs asymptomatiques d'un seul gène anormal : leurs cellules contiennent une version normale et une version anormale du gène incriminé. Un enfant sur 2 500 acquiert deux gènes anormaux et est atteint de mucoviscidose. On estime à 6 000 le nombre de personnes atteintes en France, et à 200 le nombre de nouveau-nés qui naissent, chaque année, atteints de la maladie.

Une vague de chaleur révélatrice

En 1953, à New York, une vague de chaleur conduisit fortuitement à la découverte d'un diagnostic de la mucoviscidose. De nombreux enfants atteints de mucoviscidose ayant été conduits à l'hôpital parce qu'ils semblaient se déshydrater beaucoup plus vite que les autres enfants ; Paul di Sant' Agnese

et ses collègues de l'Université Columbia constatèrent que ces enfants perdaient un excès de sel dans leur sueur. Pendant plusieurs années, on ne comprit pas la cause de cette anomalie, mais on mit à profit l'observation en élaborant un test de dépistage qui mesure la concentration en ions chlorure dans la transpiration.

Ce test a permis de faire des diagnostics plus précoces et plus précis, et de mieux adapter les traitements. Ainsi le dysfonctionnement pancréatique n'est-il plus que rarement mortel, parce que l'on sait administrer des enzymes digestives au cours des repas. Les anomalies digestives étant compensées, 90 pour cent des incapacités ou des décès des patients atteints de mucoviscidose sont dus, aujourd'hui, aux troubles pulmonaires.

Contre ces derniers, plusieurs traitements sont également apparus. Les techniques les plus anciennes sont le drainage postural et la percussion thoracique : les patients étant allongés, la tête légèrement en contrebas, on leur tapote le dos ou la poitrine afin de décoller le mucus contenu dans les voies respiratoires. En outre, on administre des antibiotiques afin de combattre les infections à répétition (sans toutefois parvenir à les éliminer). Il y a près de deux ans, un nouveau traitement est apparu : on fait inhaler aux patients une préparation contenant l'enzyme DNase, qui liquéfie le mucus en hydrolysant les brins d'ADN longs et collants libérés par les cellules mortes.

L'étude biochimique de la mucoviscidose a progressé plus lentement

que l'étude clinique, mais le rythme s'est accéléré entre 1980 et 1985, quand on a compris que l'épithélium de tous les organes atteints est anormal (un épithélium est une couche de cellules qui produit souvent du mucus, sépare différents compartiments de l'organisme et tapisse notamment les intestins et les bronches). Rapidement on a compris que certains canaux chlore du tissu épithélial de ces patients fonctionnent mal.

Paul Quinton, de l'Université de Riverside, a montré que les épithéliums qui tapissent les conduits des glandes sudoripares n'extraient pas suffisamment d'ions chlorure de ces glandes. On tenait enfin l'explication de la saveur anormalement salée de la sueur des patients atteints de mucoviscidose. Normalement, la

1. EN TAPOTANT sur la poitrine de son enfant atteint de mucoviscidose, cette femme décolle le mucus qui encombre les voies respiratoires (le boîtier blanc sur le bras de l'enfant contient un dispositif de perfusion intraveineuse d'antibiotiques, qui combattent les

infections pulmonaires). À mesure qu'ils découvrent les causes moléculaires de la maladie, les biologistes en précisent les mécanismes ; ils espèrent trouver des médicaments qui empêcheraient l'obstruction des voies respiratoires.



Organes atteints par la mucoviscidose

L'anomalie génétique à l'origine de la mucoviscidose perturbe le fonctionnement de plusieurs organes, car différents conduits finissent par être obstrués par un mucus, ou autres sécrétions, épais et visqueux.

LES VOIES RESPIRATOIRES

L'encombrement et l'infection des bronches gêne la respiration. Les infections détruisent progressivement les poumons. L'atteinte pulmonaire est responsable de la plupart des décès des patients atteints de mucoviscidose.

LE FOIE

Chez cinq pour cent environ des patients, l'obstruction des petits canaux biliaires perturbe le fonctionnement du foie et la digestion.

LE PANCRÉAS

Chez 85 pour cent des malades, l'obstruction des canaux empêche le pancréas de déverser dans l'intestin les enzymes digestives indispensables. Un diabète peut apparaître.

L'INTESTIN GRÊLE

Chez dix pour cent environ des nouveau-nés atteints, un bouchon épais obstrue l'intestin et nécessite une intervention chirurgicale.

L'APPAREIL REPRODUCTEUR

L'absence des petits conduits, tels les canaux déférents, rend stériles 95 pour cent des hommes atteints. Les femmes sont parfois stériles également, car un épais bouchon de mucus empêche la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus.



GLANDE SUDORIPARE

LA PEAU

En raison d'un mauvais fonctionnement des glandes sudoripares, la transpiration contient un excès de sel (chlorure de sodium). On diagnostique la maladie en mesurant la concentration en ions chlorure dans la sueur.

sueur se forme à la base des glandes sudoripares, puis s'échappe vers la surface de la peau par un étroit canal. Au début, c'est une solution riche en ions sodium et en ions chlorure, mais, à mesure que le liquide parcourt le canal, des ions repassent dans l'épithélium, et seule reste l'eau : la sueur qui perle pour rafraîchir la surface de la peau est peu salée. Au contraire, chez les patients atteints de mucoviscidose, le tissu épithélial n'absorbe pas les ions chlorure – ni les ions sodium –, de sorte que la concentration en sel de la sueur augmente anormalement.

En outre, Michael Knowles et Richard Boucher, de l'Université de Chapel Hill, examinèrent des poumons et observèrent que l'épithélium piège un excès d'ions chlorure : le flux de ces ions de l'épithélium vers la lumière (le centre) des voies respiratoires est faible, et l'absorption d'ions sodium par l'épithélium est excessive. De même, le transport des ions chlorure est anormal dans l'épithélium des canaux pancréatiques de souris malades, tout comme dans l'intestin humain.

La découverte du gène

Alors que plusieurs équipes de biochimistes étudiaient le transport des ions chlorure, des biologistes moléculaires cherchaient le gène responsable de la mucoviscidose. En 1989, Lap-Chee Tsui, John Riordan et leurs collègues de l'Hôpital des enfants malades de Toronto, en collaboration avec Francis Collins, à l'Université du Michigan, ont isolé ce gène. Comme la protéine produite par ce gène agit directement ou indirectement sur le mouvement des ions chlorure, ils l'ont nommée CFTR, pour *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, c'est-à-dire «régulateur de la conductance transmembranaire dans la mucoviscidose». Au cours de la recherche du gène, l'équipe décéléla une anomalie de l'ADN présente dans près de 70 pour cent des cas de mucoviscidose. Cette mutation, nommée $\Delta F508$, est une délétion de trois nucléotides (les briques constitutives de l'ADN) de ce gène ; elle provoque, dans la protéine codée par ce gène amputé, la disparition d'un acide aminé : une phénylalanine en position 508.

Comment prouver que ce gène était bien responsable de la mucoviscidose ? On aurait pu insérer un exemplaire normal du gène dans des cellules d'un

patient atteint de mucoviscidose et vérifier que, de cette façon, on corrigeait bien le transport des ions chlorure, mais les généticiens eurent des difficultés à construire ne serait-ce qu'une version simplifiée du gène. Le problème fut résolu au cours de l'été 1990, par Richard Gregory, de la Société Genzyme Corporation.

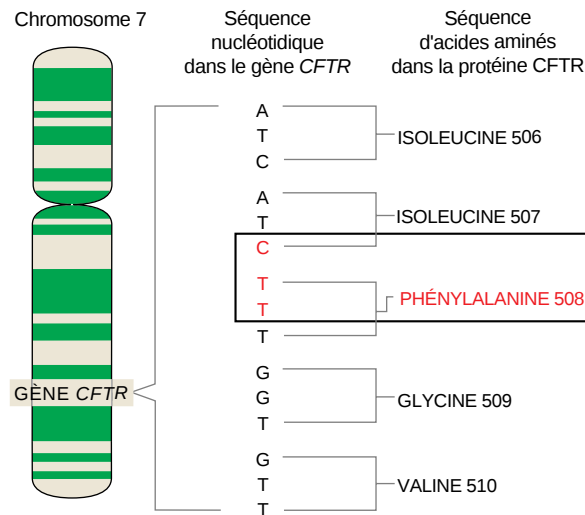
Nous avons alors introduit le gène normal dans des cellules épithéliales prélevées dans les voies respiratoires supérieures de patients atteints de mucoviscidose. Puis nous avons exposé ces cellules à de l'AMP cyclique, une molécule qui, normalement, stimule le transport des ions chlorure dans l'épithélium des voies respiratoires, mais qui est sans effet sur du tissu prélevé chez ces patients. Nous avons alors constaté que l'AMP cyclique déclenchait un flux d'ions chlorure hors des cellules traitées : le gène semblait normaliser ces cellules. Nous n'étions pas les seuls à nous réjouir : par des méthodes différentes, d'autres équipes avaient obtenu des résultats similaires sur des cellules de l'épithélium pancréatique.

Puisque l'on réussissait à normaliser des cellules en culture, pourrait-on, un jour lointain, administrer le gène *CFTR* normal aux patients et corriger ainsi l'anomalie biochimique incriminée ? Nous savions déjà que cette voie serait semée d'embûches. La suite des études l'a confirmé.

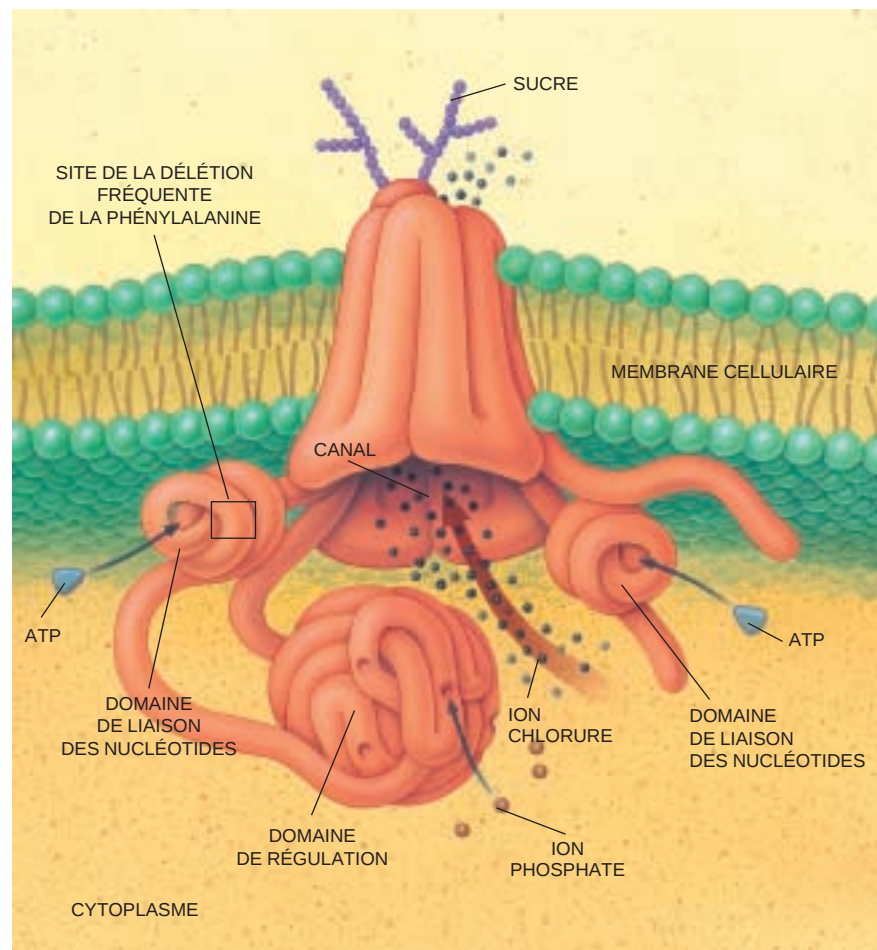
Le rôle de la protéine CFTR

À ce moment apparut un autre résultat important sur le rôle de la protéine CFTR dans le transport des ions chlorure. La séquence en acides aminés de la protéine, déduite de celle du gène, donnait quelques indices sur sa fonction. Elle ressemblait beaucoup à celle des protéines nommées transporteurs ATPases ou transporteurs ABC. Cette similitude indique que le comportement et la structure tridimensionnelle de la protéine CFTR sont semblables à ceux des protéines de cette famille.

Les bactéries pompent les substances nutritives de leur milieu à l'aide de protéines de la famille des transporteurs ATPases. La protéine de résistance multidrogue, qui rejette malheureusement les substances chimiothérapeutiques hors des cellules cancéreuses, fait également partie de cette famille. Lorsqu'elles sont repliées, ces ATPases présentent généralement quatre domaines : deux traversent la membrane



2. LE GÈNE RESPONSABLE DE LA MUCOVISCIDOSE se trouve sur le chromosome 7 (à gauche) et produit une protéine nommée CFTR. L'anomalie le plus souvent responsable de cette maladie est une délétion de trois nucléotides du gène (les lettres rouges, au centre) ; le gène qui contient cette mutation $\Delta F508$ code une protéine CFTR tronquée, à qui il manque un acide aminé, la phénylalanine en position 508 (à droite). La machinerie cellulaire qui exprime le gène voit, en position 507, la séquence ATT au lieu de la séquence ATC TTT, de sorte qu'elle fabrique une isoleucine au lieu d'une phénylalanine, normalement suivie par une glycine.



3. LA PROTÉINE CFTR NORMALE forme un canal perméable aux ions chlorure, inséré dans la membrane externe de nombreuses cellules. La structure de cette protéine n'est pas encore totalement élucidée, mais on sait que trois domaines cytoplasmiques commandent les mouvements des ions chlorure dans le canal. Le passage a seulement lieu lorsque les deux domaines de liaison des nucléotides fixent l'adénosine triphosphate (ATP) et la dégradent, et quand le domaine régulateur capte des groupes phosphate.

(chacun d'eux contient plusieurs segments transmembranaires) et deux baignent dans le cytoplasme. Ces derniers, nommés domaines de liaison des nucléotides, captent l'ATP (l'adénosine triphosphate) et en dissocient des groupes phosphate afin de produire l'énergie nécessaire au pompage. On avait alors supposé que la molécule CFTR avait sans doute la même forme, avec en outre un domaine localisé dans le cytoplasme, qui lui conférait des propriétés supplémentaires.

Certains biochimistes supposèrent ainsi que la protéine CFTR était une pompe actionnée par l'ATP, qui participait au transport de composés spécifiques, de l'intérieur vers l'extérieur des cellules épithéliales, ou inversement ;

les composés pompés auraient déclenché la traversée des membranes cellulaires par les ions chlorure, dans un canal séparé. Pourquoi un canal séparé ? Parce qu'aucun des canaux chlore connus (nécessaires au transport direct des ions chlorure) n'avait la structure repliée qui semblait être celle de la protéine CFTR.

Une deuxième possibilité aurait été que la protéine CFTR elle-même se fixe sur les canaux chlore et commande leur activité. Enfin, il était également possible que la protéine CFTR soit un canal chlore, bien que sa structure fût totalement différente de celle des canaux ioniques connus alors ; les deux domaines traversant la membrane auraient alors formé le pore où les ions chlorure seraient passés.

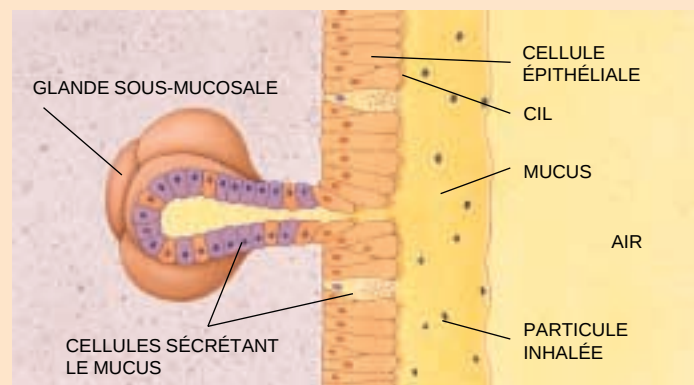
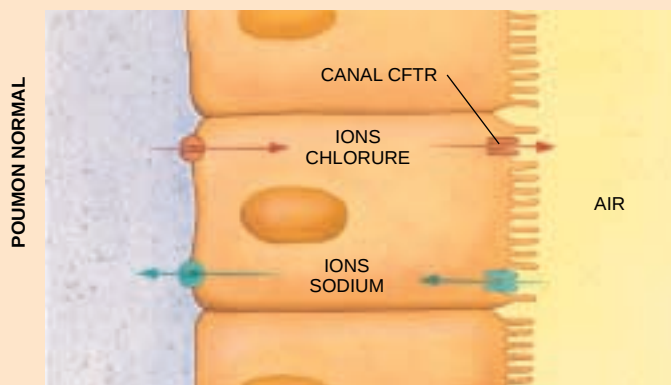
La troisième hypothèse se révéla la bonne : la protéine CFTR était un canal chlore. Nous avons montré que l'introduction d'un gène codant cette protéine dans des cellules imperméables aux ions chlorure permettait le transport transmembranaire de ces ions. Quand ce gène était modifié dans les régions supposées participer au mouvement des ions chlorure dans le canal, l'affinité du canal pour les ions chlorure diminuait. Les derniers doutes furent dissipés quand J. Riordan et ses collègues introduisirent des protéines CFTR purifiées dans des membranes cellulaires artificielles (des bicouches lipidiques) dépourvues d'autres canaux ioniques : l'introduction de la protéine rendit la membrane perméable aux ions.

CELLULES ÉPITHÉLIALES

À L'INTERFACE DE L'ÉPITHÉLIUM ET DE L'AIR

Sécrétion d'ions chlorure dans les voies respiratoires et absorption d'ions sodium.

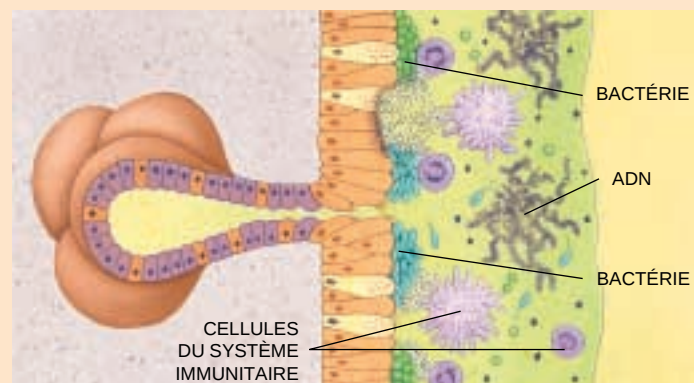
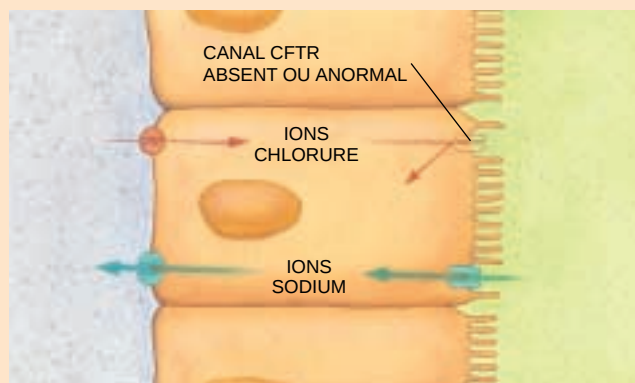
Le mucus humide et fluide piège les particules inhalées ; les cils propulsent le mucus vers la gorge, d'où il est évacué.



POUMON DE PATIENT ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE

Les ions chlorure ne peuvent pas quitter la cellule et l'absorption d'ions sodium augmente.

Le mucus s'épaissit et devient difficile à évacuer. Les bactéries prolifèrent et activent les cellules du système immunitaire, qui risquent d'endommager le tissu sain. L'ADN libéré par les bactéries et par les cellules pulmonaires détruites participe aussi à cet épaississement.



4. LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES de l'atteinte pulmonaire, chez les personnes souffrant de mucoviscidose, sont progressivement élucidés. Chez les individus sains, les principales cellules épithéliales qui tapissent les voies respiratoires (*en haut à gauche*) ont au moins deux types de canaux, situés du côté du passage de l'air. L'un d'eux, le canal CFTR (*en rouge*), libère des ions chlorure dans la bronchiole ;

l'autre (*en vert*) capte des ions sodium. Ces échanges permettent au mucus produit par d'autres cellules de rester fluide et de s'évacuer aisément des voies respiratoires (*en haut au centre*) ; ces dernières restent dégagées (*en haut à droite*). Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, une absence ou une anomalie du canal chlore CFTR inhibe tout mouvement des ions chlorure (*en bas à gauche*) et entraîne,

Puis des études élucidèrent le rôle de la région «spécifique» de la protéine CFTR, absente des transporteurs ATPases : c'est un domaine de régulation, nommé domaine R, dont l'activité est commandée, dans le cytoplasme, par l'addition ou l'élimination de groupes phosphate. Quand le domaine R ne porte pas de groupes phosphate, les ions chlorure ne peuvent pas pénétrer dans le canal. En revanche, à la suite de diverses modifications chimiques dans les cellules (notamment, d'une augmentation de la concentration en AMP cyclique), des enzymes ajoutent un groupe phosphate au domaine R, ce qui amorce le mouvement des ions chlorure dans le canal.

Ainsi un domaine régulateur se comporterait comme un portillon qui bloque l'ouverture du canal vers le cytoplasme, lorsqu'il n'est pas phosphorylé (c'est-à-dire qu'il est dépourvu de groupe phosphate). L'addition de groupes phosphate déplace le domaine, ouvre le portillon, permettant aux ions chlorure de traverser le canal. D'autres études ont montré que des domaines de liaison des nucléotides agissent aussi sur l'activité du canal. Pour que les ions puissent traverser le canal, ces domaines doivent vraisemblablement fixer de l'ATP et le dégrader.

Les dégâts causés par les mutations

À ce stade, on savait que la protéine CFTR forme un canal chlore et l'on avait quelques indices sur son mode de fonctionnement, mais on ignorait encore pourquoi les mutations du gène CFTR l'inhibent. Les conséquences de la mutation la plus courante – la délétion qui supprime la phénylalanine en position 508 de la protéine CFTR – ont été particulièrement étudiées.

Cette délétion perturbe les déplacements intracellulaires de la protéine CFTR. De nombreuses protéines et, notamment, la protéine CFTR normale subissent diverses modifications dans le cytoplasme de la cellule, après leur synthèse. Dans un compartiment cellulaire nommé réticulum endoplasmique, elles sont liées à quelques groupes sucre ; puis, dans l'appareil de Golgi, elles reçoivent encore d'autres groupes sucre, avant d'être acheminées vers la membrane cellulaire. Au contraire, la protéine mutante reste dans le réticulum endoplasmique : sa migration est vraisemblablement bloquée parce que le système de «contrôle de la qualité» du réticulum endoplasmique détecte une anomalie de repliement de la protéine. Les protéines défectueuses sont retenues pour être dégradées et ne subissent pas les étapes ultérieures de maturation.

Bien que la mutation située en position 508 soit la plus fréquente, des centaines d'autres ont été identifiées chez les patients atteints de mucoviscidose. La majorité d'entre elles empêchent la protéine de progresser jusqu'à la membrane cellulaire. Certaines interdisent la synthèse de la protéine CFTR, d'autres autorisent cette synthèse et l'insertion de la protéine dans la membrane cellulaire, mais le canal ne fonc-

tionne pas. Les mouvements des ions chlorure seraient alors interdits, parce que le domaine de liaison des nucléotides ou la paroi interne du canal ionique seraient anormaux.

Généralement, les patients dont les deux copies du gène CFTR sont mutés en position 508 sont gravement malades, sans doute parce qu'une

Tests et dilemmes

Aujourd'hui, on connaît de nombreuses mutations génétiques responsables de la mucoviscidose, et les parents qui le veulent peuvent aisément savoir s'ils sont porteurs de la maladie, c'est-à-dire si leurs cellules contiennent une copie mutée du gène CFTR. Une femme peut également savoir si le fœtus qu'elle porte a hérité de deux copies anormales de ce gène (une copie provenant de chacun des parents) et s'il risque d'être atteint de mucoviscidose.

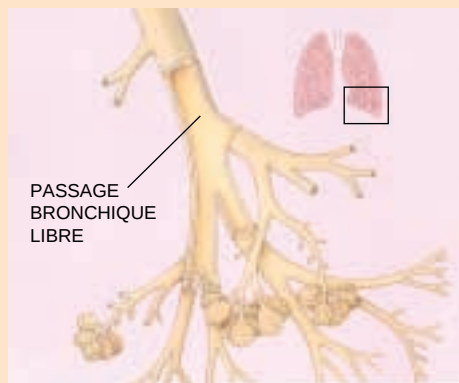
Pour beaucoup, la décision à prendre lorsqu'on a les résultats des tests est très difficile à prendre : les tests génétiques réalisés en laboratoire ne permettent d'identifier que les mutations les plus fréquentes du gène CFTR, de sorte qu'un test négatif, certes rassurant, n'élimine pas totalement l'éventualité qu'une personne soit un porteur sain, ni qu'un embryon soit porteur de deux gènes mutés. Toutefois, on considère qu'un test prénatal est normal quand le fœtus ne porte aucun des mutants CFTR présents chez les parents. De surcroît, on ne sait pas prévoir la gravité de la maladie chez un enfant qui reçoit deux gènes CFTR mutés : la maladie est grave, voire très grave dans la plupart des cas, mais certaines personnes ne sont que modérément malades.

Certains parents veulent croire que les progrès de la médecine seront assez rapides pour prévenir, chez les enfants qui naissent aujourd'hui, la détérioration fatale des poumons, caractéristique de la mucoviscidose. Toutefois, les recherches médicales se heurtent souvent à des obstacles inattendus et échouent avant d'avoir atteint leurs objectifs. C'est pourquoi, même si les traitements gagnent en efficacité au cours des prochaines années, personne ne peut prévoir quand on saura guérir la mucoviscidose.

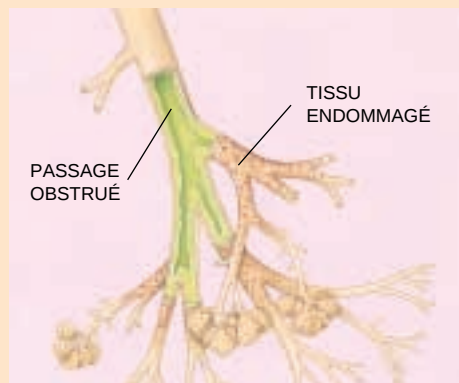
Les couples contraints à prendre des décisions difficiles sont partagés entre l'inefficacité relative des traitements dont on dispose aujourd'hui et l'espoir immense mis dans les techniques en cours d'élaboration.

BRONCHES ET BRONCHIOLES

Les voies respiratoires sont dégagées et la respiration est aisée.



Les voies respiratoires s'obstruent et commencent à se détériorer.



indirectement, l'absorption d'ions sodium en excès (la flèche verte épaisse). Le mucus s'épaissit et devient difficile à évacuer (en bas au centre) ; les bactéries qui y sont piégées prolifèrent. Les voies respiratoires sont obstruées et détériorées (en bas à droite).

Quelques traitements des anomalies pulmonaires

La maladie pulmonaire associée à la mucoviscidose peut être combattue de diverses façons. Les traitements vont de la greffe d'un poumon sain à la thérapie génique, en cours d'élaboration et qui devrait compenser l'anomalie génétique responsable des lésions pulmonaires.

ANOMALIE	TRAITEMENT POTENTIEL	SITUATION ACTUELLE
Mutation du gène <i>CFTR</i>	Apporter un gène normal par thérapie génique ; apporter une protéine CFTR normale aux cellules	Des essais cliniques sont en cours pour tester la thérapie génique ; les méthodes d'administration des protéines ne sont pas efficaces
La protéine CFTR ne parvient pas jusqu'à la membrane cellulaire extérieure	Administer des médicaments capables d'escorter la protéine jusqu'à la membrane cellulaire des cellules épithéliales	On ne dispose d'aucune «escorte moléculaire»
Le transport des ions chlorure à travers les canaux CFTR de la membrane cellulaire est anormal	Administer des médicaments qui stimuleraient l'activité d'autres classes de canaux chlore présents sur les cellules épithéliales	De telles substances sont en cours d'essais cliniques
Les voies respiratoires sont obstruées par un mucus visqueux	Tapoter la poitrine pour faciliter l'élimination des sécrétions ; administrer de la DNase et autres substances qui liquéfient les sécrétions.	La percussion thoracique est une méthode classique ; l'utilisation de la DNase est aujourd'hui fréquente ; des substances analogues sont testées sur des animaux
Des infections à répétition endommagent les poumons	Administer des antibiotiques qui détruisent les bactéries ou des anticorps (des molécules du système immunitaire) qui éliminent les micro-organismes	Les antibiotiques sont très utilisés ; les anticorps sont en cours d'essais cliniques préliminaires
La réaction immunitaire dirigée contre les bactéries endommage le tissu pulmonaire	Administer des médicaments qui limitent les effets néfastes de la réaction immunitaire	On utilise parfois des anti-inflammatoires stéroïdiens ; d'autres agents anti-inflammatoires sont en cours d'évaluation
Destruction du poumon	Greffer un poumon sain	La transplantation est parfois pratiquée.

Même si l'on améliore l'efficacité des dispositifs de distribution des gènes thérapeutiques, un obstacle subsistera : dans les épithéliums, la plupart des cellules sont renouvelées au bout de quelques mois. À moins d'introduire le gène *CFTR* normal dans les cellules souches, on devrait alors renouveler la thérapie génique plusieurs fois par an, ce qui serait contraignant pour les malades et coûteux. De surcroît, une réaction immunitaire dirigée contre les adénovirus risque d'apparaître chez ces patients, détruisant le vecteur de l'ADN thérapeutique. Pour que la thérapie génique réussisse, on devra trouver un moyen de masquer les adénovirus au système immunitaire ou de créer des vecteurs qui ne déclenchent pas de réaction immunitaire.

Au lieu d'utiliser des virus, on pourrait introduire le gène thérapeutique dans des liposomes (des molécules de graisse s'assemblant en une vésicule) qui pénètrent aisément dans les cellules, mais que le système immunitaire

ne détecte pas comme des intrus. Les travaux d'Eric Alton et de ses collègues de l'Hôpital Brompton, à Londres, indiquent que ce procédé restaure la perméabilité aux ions chlorure de l'épithélium nasal. En outre, l'efficacité des vecteurs non viraux de gènes thérapeutiques doit encore être améliorée.

Michael WELSH est professeur de médecine, de physiologie et de biophysique à la Faculté de médecine d'Iowa. Alan SMITH est responsable de la recherche de la Société Genzyme, à Framingham.

Francis S. COLLINS, *Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications*, in *Science*, vol. 256, pp. 774-779, 8 mai 1992.

M.J. WELSH, M.P. ANDERSON, D.P. RICH, H.A. BERGER, G.M. DENNING, L.S. OSTEDGAARD, D.N. SHEPPARD, S.H. CHENG, R.J. GREGORY et A.E. SMITH, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: A Chloride Channel with*

Il reste beaucoup à faire avant de comprendre comment l'absence de la protéine CFTR provoque les symptômes de la mucoviscidose et avant d'utiliser la thérapie génique en routine. Néanmoins les progrès rapides suscitent un espoir raisonnable chez ceux qui se préoccupent de la mucoviscidose.

Novel Regulation, in *Neuron*, vol. 8, n° 5, pp. 821-829, mai 1992.

J.R. RIORDAN, *The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, in *Annual Review of Physiology*, vol. 55, pp. 609-630, 1993.

M.J. WELSH et A.E. SMITH, *Molecular Mechanisms of CFTR Chloride Channel Dysfunction in Cystic Fibrosis*, in *Cell*, vol. 73, n° 7, pp. 1251-1254, 2 juillet 1993.

M.J. WELSH, L.C. TSUI, T.F. BOAT et A.L. BEAUDET, *Cystic Fibrosis*, in *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, sous la direction de C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly et D. Valle, McGraw-Hill, 1994.

