

(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.

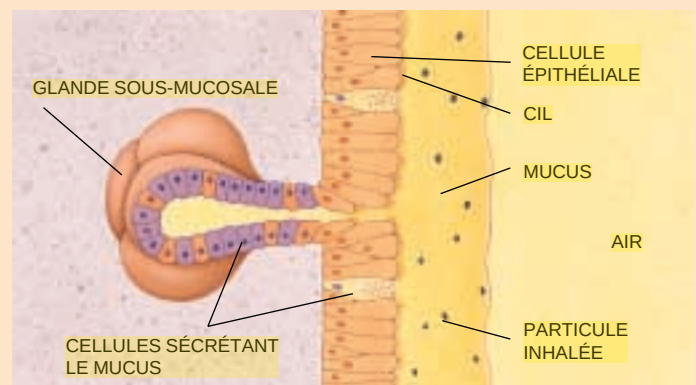
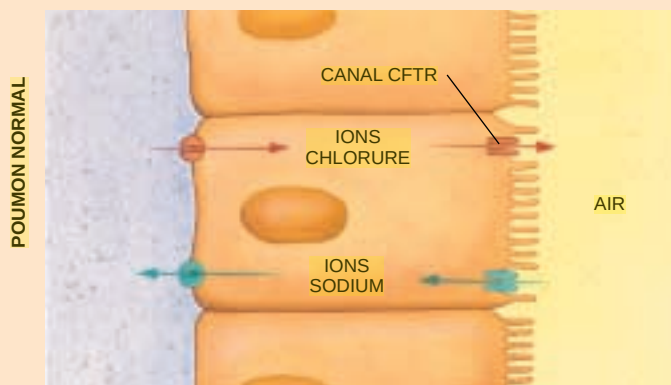
La troisième hypothèse se révéla la bonne : la protéine CFTR était un canal chlore. Nous avons montré que l'introduction d'un gène codant cette protéine dans des cellules imperméables aux ions chlorure permettait le transport transmembranaire de ces ions. Quand ce gène était modifié dans les régions 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.

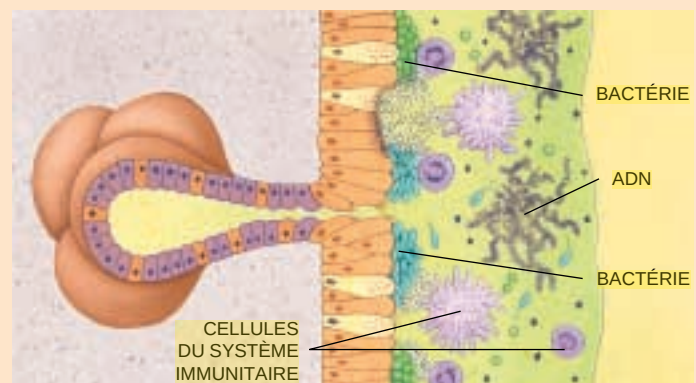
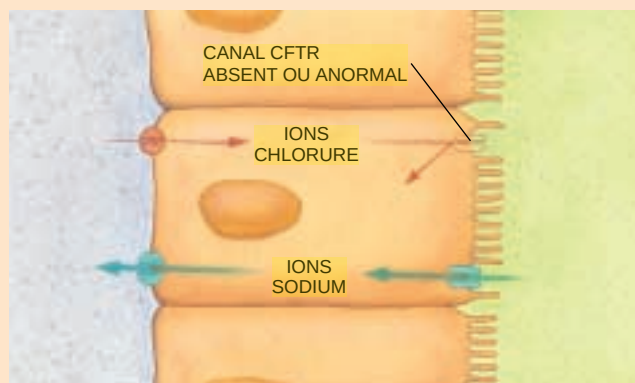
Le mucus humide et fluide piège les particules inhalées ; les cils propulsent le mucus vers la gorge, d'où il est évacué.



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.

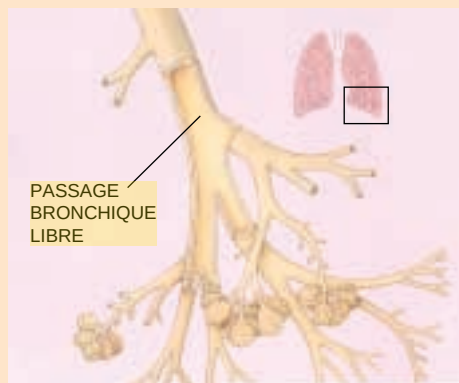
Pour beaucoup, la décision à prendre lorsqu'on a les résultats des tests est très difficile à prendre : les tests génétiques réalisés en laboratoire ne permettent d'identifier que les mutations les plus fréquentes du gène CFTR, de sorte qu'un test négatif, certes rassurant, n'élimine pas totalement l'éventualité 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.

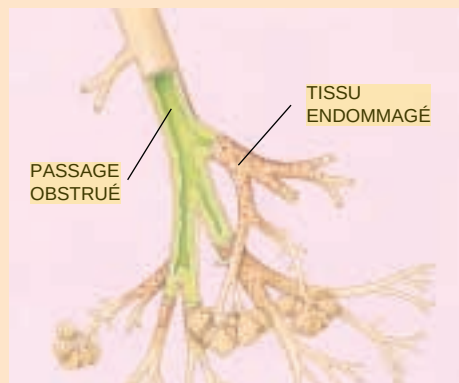
Les couples contraints à prendre des décisions difficiles sont partagés entre l'inefficacité relative des traitements dont on dispose aujourd'hui et l'espoir immense mis dans les techniques en cours d'élaboration.

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).