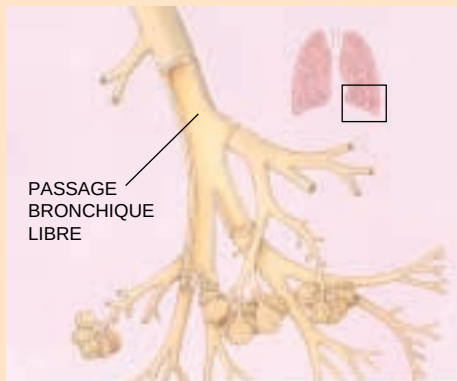


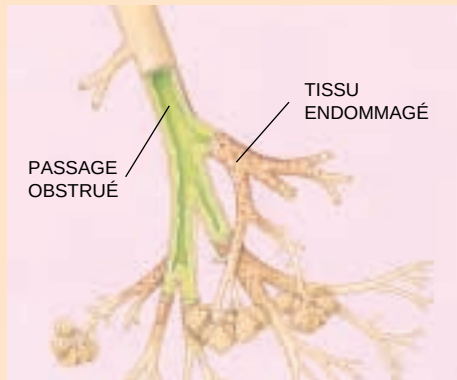
Puis des études élucidèrent le rôle de la région «spécifique» de la protéine CFTR, absente des transporteurs ATPases : c'est un domaine de régulation, nommé domaine R, dont l'activité est commandée, dans le cytoplasme, par l'addition ou l'élimination de groupes phosphate. Quand le domaine R ne porte 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.

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).

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 mutées 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.

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.

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.

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*

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.