

Mucoviscidose

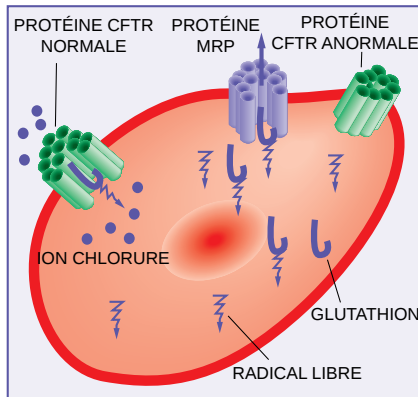
Un traitement anticancéreux améliorerait les patients atteints de cette maladie génétique.

La mucoviscidose est une maladie génétique, la plus fréquente des maladies héréditaires mortelles. Quatre pour cent environ des Européens et des Américains du Nord sont porteurs d'un gène muté et, en France, 6 000 personnes seraient atteintes de la maladie. Jusqu'à présent les traitements restent souvent palliatifs, les tentatives de thérapie génique n'ayant pas donné les résultats escomptés. Les équipes de Jean-Yves Lallemand et de Sylvain Blanquet, à l'École Polytechnique, et celle de Gérard Lenoir, à l'Hôpital Necker-Enfants malades, viennent de proposer un nouveau traitement de la maladie fondé sur une meilleure compréhension des mécanismes qui la déclenchent.

La mucoviscidose se révèle par des manifestations digestives et pulmonaires variées : un amaigrissement persistant ; un déficit de la fonction pancréatique ; des bronchites fréquentes. Une concentration élevée en chlorure de sodium dans la sueur confirme le diagnostic. Au début de la maladie, les petites voies aériennes sont obstruées par un mucus visqueux. Normalement ce mucus élimine les débris cellulaires, les micro-organismes ou les particules inspirées ; les cellules ciliées pulmonaires le font avancer et gagner le haut de la trachée, d'où il est expectoré. Quand le mucus est trop visqueux, il s'accumule et obstrue les bronchioles, où des mécanismes inflammatoires et infectieux se déclenchent.

Un seul gène est en cause. L'enfant atteint hérite de ses parents de deux copies anormales de ce gène. Le gène dont les mutations sont responsables de la maladie code la protéine CFTR, un canal chlore, c'est-à-dire une protéine transmembranaire qui contrôle l'entrée des ions chlorures dans les cellules et leur sortie. La mutation la plus fréquente (dans 70 pour cent des cas) est nommée mutation $\Delta F508$, mais d'autres parties codantes du gène peuvent être le siège de mutations. La protéine CFTR est notamment exprimée dans le pancréas, le poumon, le foie, l'intestin et le rein. Toutefois, s'il a bien été prouvé que la protéine CFTR contrôle la concentration cellulaire en ions chlorures, sa fonction ne semblait pas totalement élucidée.

Progressivement, en associant diverses pièces d'un puzzle biochimique,



Dans une cellule normale, le glutathion «pêche» les radicaux libres délétères et les élimine par un canal CFTR. Quand la protéine CFTR est anormale, elle n'autorise pas cette épuration. La protéine MRP, activée par un médicament anticancéreux, semble soulager les patients atteints de mucoviscidose : elle assurerait l'épuration des cellules, compensant la protéine CFTR inefficace.

les trois équipes ont été conduites à proposer que la protéine CFTR a une seconde fonction. Elle servirait aussi de canal à une autre molécule, le glutathion : ce peptide (un fragment de protéine) servirait de piège pour diverses molécules toxiques qui risquent d'endommager les cellules, par exemple les métaux lourds ou les radicaux libres très oxydants. Lorsqu'une molécule de glutathion a harponné une de ces cibles, elle est expulsée activement par le canal CFTR. Lorsque la protéine CFTR est déficiente, elle ne remplit plus son rôle, de sorte que les éléments toxiques, notamment les radicaux libres, s'accumulent, finissant par détruire la cellule.

Comment les chimistes et les biologistes ont-ils eu l'idée que la molécule CFTR est non seulement un canal passif pour les ions chlorures, mais aussi un canal actif pour le glutathion ? En observant un patient atteint d'une mucoviscidose, mais aussi d'un cancer. Traité par des agents anticancéreux, il fut rapidement soulagé de sa mucoviscidose. On sait que les substances anticancéreuses déclenchent souvent la production d'une protéine endogène de résistance aux agents anticancéreux : cette protéine de défense rend le traitement inefficace, car elle inactive les molécules thérapeutiques agressives pour les cellules tumorales, mais aussi pour les cellules normales. Ainsi, l'administration de substances anticancéreuses aurait déclenché, chez le patient atteint de mucoviscidose, la production des protéines de résistance aux anticancéreux, MRP et MDR. Or la protéine MRP ressemble tellement à la protéine CFTR qu'elle l'aurait remplacée : elle aurait assuré le rôle de canal actif, évacuant, par l'intermédiaire du glutathion, les radicaux libres toxiques.

BRÈVES

En prendre de la graine

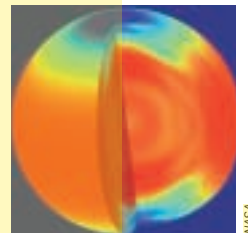
Quel est le descendant le plus direct du pommier qui a inspiré à Newton la théorie de la gravitation universelle ? Madan Thangavelu, de Wye College en Angleterre, examine les empreintes génétiques de différents pommiers du jardin de Newton. L'un d'eux semble un meilleur candidat. Les gestionnaires souhaitent planter ses graines dans tous les Instituts de physique des zones tempérées du Globe.

Du plomb aux caries

Les caries sont plus fréquentes chez les personnes exposées au plomb par l'eau de boisson, des peintures à base de plomb ou encore des gaz d'échappement des voitures et des rejets industriels. Une équipe américaine a montré qu'une exposition pré- ou périnatale de souriceaux à du plomb entraîne aussi une augmentation notable des caries : le plomb se concentre dans les glandes mammaires et, donc, dans le lait de la mère.

Jets polaires

Des astrophysiciens de l'Université Stanford ont découvert, grâce aux mesures du satellite SOHO, des courants de gaz chaud circulant à plus de 20 000 kilomètres sous la surface du Soleil. Ces courants, analogues aux alizés terrestres, ceinturent l'hémisphère Sud et Nord de notre étoile. Les chercheurs ont également mis en évidence des jets polaires qui assurent la circulation de gaz entre l'équateur et les pôles.



Classes de niveau

La répartition des collégiens dans des classes de niveau homogène améliorerait-elle leurs résultats ? Selon Marie Duru-Bellat et Alain Mingat, de l'Institut de recherche sur l'économie de l'éducation de Dijon, l'avantage des classes de niveau est bien inférieur à leurs inconvénients. La progression des meilleurs élèves dépend peu du niveau moyen de la classe où ils se trouvent. En revanche, les collégiens les plus faibles progressent plus au cours d'une année s'ils sont dans une classe de niveau moyen supérieur au leur...

Suite page 30

La couleur des dinosaures

En comparant les structures qui donnent leurs couleurs aux poissons actuels avec celles relevées sur les os des fossiles, le biophysicien australien Andrew Parker reconstitue les couleurs des animaux disparus. Ainsi un poisson placoderme du Dévonien, qui vivait il y a 370 millions d'années, avait le dos rouge et le ventre argenté. Le biophysicien pense reconstituer ainsi la couleur des dinosaures.



Épée de Damoclès bactérienne

Les bactéries résistant aux antibiotiques se multiplient. Trois équipes de l'Institut Pasteur ont isolé une nouvelle souche de la bactérie responsable de la peste, une des espèces bactériennes les plus pathogènes pour l'homme ; elle contient de nombreux gènes de résistance qui lui permettent d'échapper à l'action pharmacologique des antibiotiques recommandés par l'Organisation mondiale de la santé. On peut craindre qu'elle ne transfère ces gènes à d'autres bactéries pathogènes pour l'homme.

Des molécules antigel

Certaines protéines inhibent la formation des cristaux de glace dans le sang, à des températures inférieures à celle du point de congélation du sang. On savait que certains poissons marins et des plantes sécrètent de tels antigels. Une équipe canadienne vient de découvrir que des insectes en produisent aussi. De telles protéines «humanisées» pourraient-elles améliorer la conservation des organes que l'on désire transplanter et que l'on doit conserver à très basse température pour éviter leur dégradation?

La thalidomide réutilisée?

La thalidomide, de triste mémoire, serait efficace pour lutter contre la lèpre. Cette substance, prescrite aux femmes enceintes pour lutter contre les nausées de la grossesse, a été responsable de malformations fœtales graves. L'administration américaine de la santé propose aujourd'hui de l'utiliser pour lutter contre la lèpre, la tuberculose, l'amaigrissement des personnes atteintes du SIDA. La substance ne serait administrée aux femmes que si elles acceptent d'utiliser simultanément deux moyens contraceptifs.

Ce rôle de canal actif du glutathion (on dit aussi de transporteur du glutathion) a déjà été observé sur des levures sensibles au cadmium : en présence de cadmium, ces levures meurent. Quand on introduit dans leur génome le gène codant la protéine MRP, les levures deviennent résistantes au cadmium. La protéine canal évacue les complexes glutathion-cadmium, et les levures résistent au métal.

Ainsi la protéine MRP, codée par le génome humain normal, serait une protéine de détoxification de secours. Normalement, elle ne semble pas être exprimée (ou très peu), car la protéine CFTR suffit à éliminer les radicaux libres et les métaux lourds grâce au glutathion. En revanche, lorsque la protéine CFTR est déficiente, et que l'on déclenche l'expression de la protéine MRP par des substances anticancéreuses, on compense l'anomalie et l'on soulage les patients atteints de mucoviscidose. Une fois déclenchée par un traitement anticancéreux, l'expression de la protéine MRP se poursuit, même après l'arrêt du traitement.

Toutefois de nombreuses questions restent ouvertes : pour le moment un seul patient a été soulagé de sa mucoviscidose par un traitement anticancéreux ; bien que le faisceau des «preuves» soit dense, ce mécanisme s'appliquera-t-il à tous les patients atteints de mucoviscidose ? Pourra-t-on administrer à des enfants un traitement anticancéreux visant à déclencher l'expression de la protéine de résistance, au risque de rendre inefficace le traitement d'un éventuel cancer ? Pendant combien de temps l'expression de la protéine MRP se poursuit-elle après l'arrêt de la chimiothérapie ? L'accumulation de radicaux libres est mise en cause dans diverses maladies, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou certaines formes d'asthme. Le déclenchement de l'expression de la protéine MRP serait-il un moyen de freiner l'évolution de ces maladies, voire de les prévenir ? Quoi qu'il en soit, l'identification des mécanismes de secours et leur activation par une substance chimique semblent être une nouvelle voie de recherche pour les biologistes.

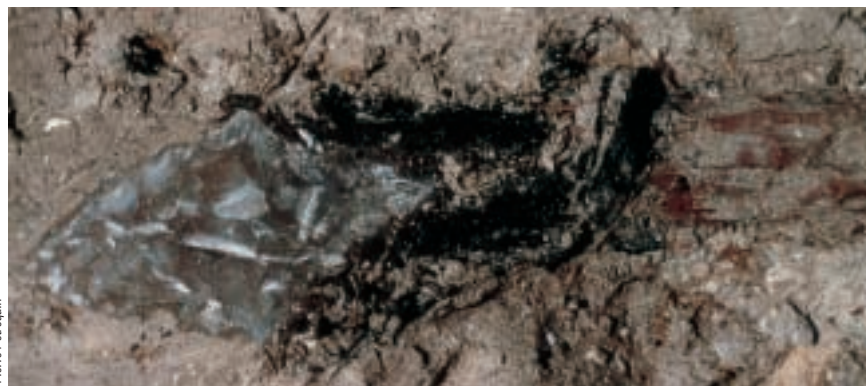
Les adhésifs néolithiques

Les pointes de flèches étaient collées sur la hampe par divers matériaux.

Comment fixer un outil de pierre sur un manche en bois ? À la fin du IV^e millénaire avant notre ère, les habitants des rives du lac de Chalain, dans le Jura, collaient leurs pointes de flèches sur les hampes de bois à l'aide d'adhésifs organiques. La diversité de ceux-ci, révélée par l'ana-

lyse chimique, témoigne de la créativité technique des anciens Jurassiens.

Quelles sont les matières premières utilisées dans la fabrication des adhésifs au Néolithique ? Comment étaient-elles obtenues et transformées ? Nous avons analysé, en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, une trentaine d'adhésifs ayant servi à emmancher des pointes de flèches provenant des sites de Chalain. La majorité de ces produits sont des goudrons végétaux, ou brais, obtenus par chauffage d'écorce ou de bois. La nature des végétaux employés est indiquée par la présence de molécules caractéristiques : la lupénone, le lupéol et la bétuline pour le



Pierre Pétrequin

Cette pointe de flèche de la fin du IV^e millénaire, découverte sur le site de Chalain, dans le Jura, est encore en position sur sa hampe en bois (à droite). Elle y était fixée par une ligature et par un adhésif dont quelques vestiges subsistent (en noir). L'analyse chimique de ces adhésifs révèle une grande diversité de compositions et de préparations.