

## FLASH

### KNOCK OUT DU GÈNE CFTR : ENFIN UN MODÈLE MURIN DE MUCOVISCIDOSE

Nous avons dit ici combien l'absence d'un modèle animal de mucoviscidose compliquait les recherches thérapeutiques sur cette affection (m/s n° 1, vol. 7, p. 84). En effet, il a maintenant été démontré que le transfert du gène CFTR humain (cystic fibrosis transmembrane regulator) dans les cellules de la muqueuse bronchique d'animaux par l'intermédiaire d'un vecteur adénoviral (m/s n° 4, vol. 7, p. 381), permet de diriger pendant plusieurs semaines la synthèse de la protéine CFTR humaine. Lorsque des cellules des voies aériennes supérieures de malades atteints de mucoviscidose sont mises en culture, conservant leur polarité physiologique, elles peuvent être corrigées par infection à l'aide de rétrovirus recombinants véhiculant le gène CFTR ; les cellules ainsi infectées par le vecteur rétroviral retrouvent un canal chlore apical contrôlé par l'AMP cyclique alors que ce canal, très probable produit du gène CFTR, est absent dans les cellules de mucoviscidose non corrigées [1]. Cependant, l'essentiel de la gravité de cette maladie, passés les accidents néonataux (ileus méconial) est lié aux infections bronchopulmonaires, surtout par *Pseudomonas aeruginosa* [2] ; celles-ci seraient elles-mêmes la conséquence de la modification des propriétés physicochimiques du mucus bronchique. Seul, par conséquent, un modèle animal reproduisant, au moins, le déficit in vivo des mouvements de chlore au niveau de la muqueuse bronchique et, au mieux, la symptomatologie complète pourrait permettre d'évaluer les chances d'une thérapeutique chez l'homme, notamment par transfert de gène ou apport de la protéine CFTR normale produite par génie génétique.

Des souris CF, homozygotes pour une mutation insertionnelle du gène CFTR, ont été obtenues par J.N. Snouwaert et al., du laboratoire de B.H. Koller, en collaboration avec le laboratoire d'O. Smithies (Chapel Hill, NC, USA) [3-5]. En réalité, plusieurs équipes dans le monde participaient à cette compétition destinée à obtenir des souris « mucoviscidosiques » mais le gène CFTR se révéla particulièrement rebelle à la recombinaison homologe. Certains calculs évaluent à 100 000 le nombre de cellules souches embryonnaires des lignées des souris mutées [5].

Les souris CF (cystic fibrosis) ont certains des signes de la mucoviscidose, avant tout l'ileus méconial, des anomalies du transit intestinal qui entraînent une malnutrition et une hypotrophie. Malheureusement, les signes bronchopulmonaires sont plus modestes ; prolifération des cellules sécrétrices de mucus et élargissement des glandes à mucus résumant les signes, sans obstruction ni infection bronchique.

Les signes biologiques de la maladie sont retrouvés au niveau des voies aériennes supérieures comme de l'intestin.

Deux explications peuvent être proposées pour expliquer ces différences de symptomatologie entre la souris et l'homme : la pre-

mière a beaucoup moins de glandes à mucus dans les bronches que le second... et vit beaucoup moins longtemps. Or, c'est progressivement qu'apparaissent, chez les petits malades, les complications pulmonaires.

Même si, à la longue, les souris CF ne développent pas de manifestation bronchopulmonaire, le degré de correction biologique que l'on peut atteindre par différents traitements sera une précieuse indication de leur caractère prometteur en thérapeutique humaine. De plus, le suivi et l'exploration détaillée de ces animaux et d'autres qui seront publiés très prochainement [5] permettront peut-être de répondre à des questions posées par la maladie humaine et encore non résolues ; par exemple, la place de l'obstruction des canaux pancréatiques dans la symptomatologie intestinale.

Toutes deux sont associées chez l'homme, mais les souris, malgré les signes intestinaux, ne semblent pas avoir de troubles pancréatiques. Ou encore, le contrôle génétique de l'expressivité de la mutation CF ; chez l'homme, nous rapportons dans ce numéro de m/s les observations de sujets homozygotes pour la mutation la plus fréquente dans cette maladie (Phe<sup>508</sup>) et se présentant avant tout avec une stérilité par atrésie des canaux déférents (m/s, n° 7, vol. 8, p. 730) alors que d'autres malades porteurs de cette même mutation se présentent avec la symptomatologie complète de la mucoviscidose.

Dernière bonne nouvelle, et non des moindres, apportée par le numéro de Science où sont publiés ces travaux : dans les limites de leur disponibilité B.H. Koller s'engage à mettre ses souris CF à la disposition des chercheurs à des conditions avantageuses [5].

Axel Kahn

[1. Olsen JC, Johnson LG, Stutts MJ, et al. Correction of the apical membrane chloride permeability defect in polarized cystic fibrosis airway epithelia following retroviral mediated gene transfer. Hum Gene Ther 1992 ; 3 : 253-66.]

[2. Pennacino-Sauvage M, Hulen C. Implantation et persistance des souches mucoïdes de *Pseudomonas aeruginosa* dans les poumons des malades atteints de mucoviscidose. médecine/sciences 1990 ; 6 : 886-94.]

[3. Snouwacri JN, Brigman KK, Latour AM, et al. An animal model for cystic fibrosis made by gene targeting. Science 1992 ; 257 : 1083-8.]

[4. Clarke LL, Grubb BR, Gabriel SE, et al. Defective epithelial chloride transport in a gene-targeted mouse model of cystic fibrosis. Science 1992 ; 257 : 1125-8.]

[5. Barinaga B. Knockout mice offer first animal model for CF. Science 1992 ; 257 : 1046-7.]