

■■■ **La protéine CFTR et *Pseudomonas aeruginosa*: un pas de deux?**

La perte progressive au cours du temps de la fonction pulmonaire due à une infection chronique par des souches muqueuses de *Pseudomonas aeruginosa* est la caractéristique majeure de la mucoviscidose. Il est maintenant bien établi que la protéine CFTR, qui est altérée dans cette maladie, est un régulateur du transport épithélial des ions et de la composition du milieu extracellulaire. Mais la relation entre infection pulmonaire et défaut dans le transport ionique reste floue. La majorité des mutations dans le gène *CFTR* qui conduit à une maladie pulmonaire sévère entraîne une absence de protéine CFTR à la membrane. Une équipe américaine avait rapporté que CFTR modulait l'internalisation par la cellule épithéliale de *P. aeruginosa* mais pas des autres pathogènes respiratoires communs [1]. Toutefois, ces études n'avaient pas clairement identifié si CFTR lui-même interagissait avec *P. aeruginosa* ou contrôlait une fonction cellulaire promouvant l'internalisation bactérienne. Cette même équipe vient maintenant de rapporter que *P. aeruginosa* interagit spécifiquement avec le premier domaine extracellulaire de la protéine CFTR [2]. Ils suggèrent que l'infection conduit à une augmentation de la concentration de CFTR à la membrane de la cellule épithéliale avec ingestion de la bactérie puis desquamation de la cellule épithéliale contenant *P. aeruginosa*. Donc, chez les patients mucoviscidosiques, l'absence de protéine CFTR à la surface de la cellule épithéliale empêche ce mécanisme de clairance et entraîne la colonisation bactérienne. Ces données sont fondées sur les constatations suivantes: (1) des cellules épithéliales humaines ou murines exprimant le gène *CFTR* normal internalisent de manière significative plus de *P. aeruginosa* que des cellules exprimant une forme mutée ($\Delta F508$) du gène; (2) cette internalisation est spécifiquement bloquée par une préincubation avec un anticorps monoclonal dirigé

contre le premier domaine extracellulaire de CFTR, ou avec le peptide utilisé pour produire cet anticorps; (3) il existe un point de contact spécifique entre CFTR et *P. aeruginosa* à la surface cellulaire et dans les vésicules intracellulaires après l'internalisation; (4) la détection par immunofluorescence du CFTR apical augmente après incubation avec *P. aeruginosa*; (5) enfin, des souris exposées *in vivo* à *P. aeruginosa* montrent une internalisation réduite et une augmentation des colonies de *P. aeruginosa* si les bactéries sont pré-incubées avec l'anticorps monoclonal ou le peptide cités plus haut [3]. Toutes ces données sont intéressantes mais ce modèle laisse de nombreuses questions sans réponse. Les auteurs ont réalisé leurs expériences *ex vivo* avec des lignées cellulaires qui surexpriment *CFTR*. Mais, dans les bronchioles où l'infection est supposée débuter, l'expression de *CFTR* est basse. Certains sujets ont même des variants d'épissage qui réduisent le niveau de base d'expression de *CFTR* à 10% du niveau usuel. Ces sujets ne font pas de mucoviscidose, ni ne sont susceptibles aux infections. A l'inverse, des patients homozygotes pour des mutations qui entraînent un niveau normal de CFTR à la surface épithéliale avec un trouble de transport ionique (G551D par exemple) devraient internaliser *P. aeruginosa* correctement. En fait, ces patients sont aussi sensibles à l'infection par *P. aeruginosa* que les patients $\Delta F508/\Delta F508$. Enfin, l'hypothèse de l'internalisation de *P. aeruginosa* n'explique pas la susceptibilité aux infections par les autres germes qui précèdent la colonisation par *P. aeruginosa* [3]. Ces travaux montrent que, huit ans après le clonage du gène *CFTR*, il reste de considérables efforts à faire pour comprendre la physiopathologie de la maladie.

[1. Pier GB, *et al. Science* 1996; 271: 64-7.]

[2. Pier GB, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12088-93.]

[3. Porteous D, Davidson D. *Nat Med* 1997; 3: 1317-8.]

Société Française
de Biochimie
et Biologie Moléculaire
**Colloque du groupe
thématique
Phosphorylation
des protéines**

Arcachon

21-23 septembre 1998

Le colloque couvrira les différents aspects de l'étude des protéine-kinases et des phosphoprotéines phosphatases.

THÈMES ABORDÉS

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Signalisation | <input type="checkbox"/> Interactions cellulaires |
| <input type="checkbox"/> Différenciation | <input type="checkbox"/> Trafic intracellulaire |
| <input type="checkbox"/> Prolifération | <input type="checkbox"/> Études structurales |
| <input type="checkbox"/> Dynamique cellulaire | <input type="checkbox"/> Etc. |

Les présentations auront lieu sous la forme de communications orales brèves ou d'affiches. La participation de jeunes chercheurs est vivement encouragée.

**INSCRIPTIONS
ET INFORMATIONS**

La date limite de préinscription est le 15 janvier 1998. Renseignements auprès du Pr Bernard Ducommun IPBS - Cnrs, 205, route de Narbonne 31077 Toulouse Cedex, France
Tél. : 05 61 17 59 31
Fax : 05 61 17 59 05
sfbm98@ipbs.fr
L'accès à Arcachon est simple : gare SNCF-TGV à proximité du palais des congrès, aéroport de Bordeaux-Mérignac à 30 mn.

COMITÉ D'ORGANISATION

Pr Bernard DUCOMMUN (Toulouse),
Dr Michèle CAIZERGUES-FERRER (Toulouse)
Dr Michel VERON (Paris)