

La mucoviscidose est bien due à l'altération d'un régulateur transmembranaire de la conductance

Le gène *CFTR*, altéré dans la mucoviscidose, code pour une protéine dénommée *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Les signes électrophysiologiques cardinaux du déficit en protéine CFTR sont la disparition, au niveau des cellules épithéliales, d'un courant chlorure activé par l'AMPc et une augmentation de l'absorption de sodium qui cesse d'être contrôlée négativement par ce même AMPc [1]. La protéine CFTR a toutes les caractéristiques d'un canal perméable aux chlorures: synthétisée dans des systèmes hétérologues, elle fait apparaître une conductance d'environ 10pS insensible au potentiel de membrane mais sensible à l'AMPc. Certaines mutations de la protéine CFTR modifient la spécificité du canal pour différents anions. Cependant, ces caractéristiques électrophysiologiques ne sont pas celles qui sont déficientes chez les malades atteints de mucoviscidose. Dans ce cas, en effet, le déficit porte sur un canal chlorure d'une conductance de 40pS rectifiée dans la direction sortante, ce qui signifie que le courant par volt est plus important pour l'entrée que pour la sortie des chlorures. Ce canal chlorure rectifié à grande conductance a été dénommé ORCC (*outward-rectifying Cl⁻ channel*); il est bien présent chez les malades atteints de mucoviscidose, mais est inactif et n'est pas contrôlé par l'AMPc et la protéine kinase A. Le canal ORCC est également présent chez les souris dont les deux allèles du gène *CFTR* ont été invalidés (*m/s* n° 2, vol. 8, p. 190; n° 7, vol. 8, p. 653; n° 8, vol. 8, p. 879; n° 3, vol. 11, p. 492). La fonction du canal chlorure ORCC est rétablie dans des cellules de malades mucoviscidosiques transfectées avec un vecteur d'expression *CFTR*. De la même manière, cette correction du

déficit en CFTR permet de corriger l'hyperabsorption du sodium. La protéine CFTR est donc bien un canal anionique, notamment perméable aux chlorures, mais elle est également un régulateur d'autres types de courant chlorure et d'un courant sodium. En effet, une équipe helvète-américaine de Chapel Hill et Durham (NC, USA) et de Lausanne (Suisse) vient de démontrer que CFTR était capable de contrôler la fonction du canal sodium sensible à l'amiloride des cellules épithéliales. Les différentes sous-unités α β et γ de ce canal ont été récemment clonées (*m/s* n° 2, vol. 11, p. 296). Des vecteurs d'expression contenant leurs ADNc ont été transférés dans des cellules hétérologues, faisant apparaître un courant sodique important, activé par l'AMPc. La cotransfection avec un vecteur d'expression *CFTR* diminue le cou-

rant sodique et le place sous un contrôle négatif de l'AMPc [2]. Ces résultats soulèvent la question des mécanismes de la régulation du canal sodium épithélial par la protéine CFTR. Des travaux antérieurement publiés par l'équipe de Guggino (Baltimore, MD, USA) et portant sur les relations fonctionnelles entre CFTR et ORCC offrent une possible réponse. Ces auteurs montrent, en effet, que la protéine CFTR pourrait agir par l'intermédiaire d'une sécrétion d'ATP contrôlée par l'AMPc et agissant par un mécanisme autocrine sur le canal ORCC [3]. En effet, la restauration par un vecteur d'expression *CFTR* de l'activité et du contrôle du canal ORCC est bloquée par la destruction de l'ATP extracellulaire, ou par sa liaison à une enzyme comme l'hexokinase. De plus, dans des cellules normales, l'absence totale d'ATP dans le

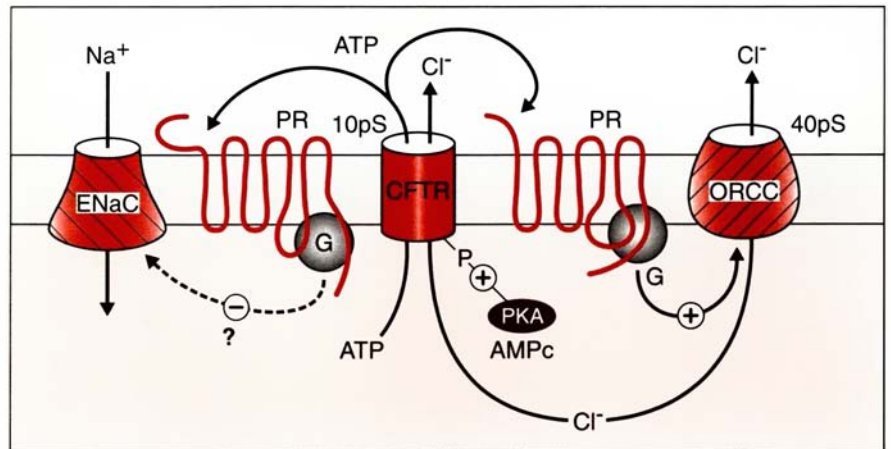


Figure 1. Schéma des possibles fonctions régulatrices du canal CFTR. La protéine CFTR est un canal anionique perméable au Cl⁻ (conductance = 10pS) et à l'ATP, activé par phosphorylation sous l'effet de la protéine kinase A (PKA), dépendante de l'AMPc. L'ATP sécrété agit par un mécanisme autocrine sur des récepteurs purinergiques (PR) couplés à des protéines G (G). L'activation de ce système par l'ATP active un canal chlorure rectifié à grande conductance (40pS), ORCC. On peut aussi faire l'hypothèse qu'un mécanisme identique pourrait inhiber l'activité du canal sodique épithélial (ENaC) sensible à l'amiloride.

