

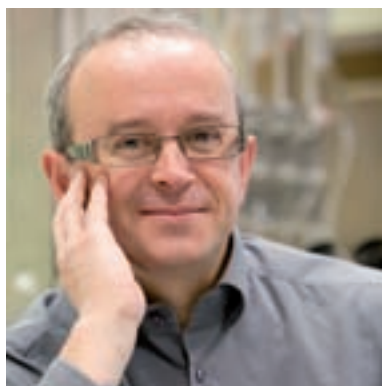
Mucoviscidose

une molécule porteuse d'espoir

L'utilisation d'une technologie de pointe a permis à des scientifiques de l'Université de Poitiers de découvrir une molécule qui pourrait être efficace dans le traitement de la mucoviscidose, ouvrant la voie à une stratégie thérapeutique s'attaquant directement aux racines de la maladie. Un essai clinique chez 25 patients est en cours

Par Laetitia Rouleau Photo Sébastien Laval

La mucoviscidose est une maladie génétique rare. En France, on compte 5 000 à 6 000 personnes des deux sexes malades (en moyenne une naissance vivante sur 2 500 à 3 500) et on estime qu'une personne sur 20 est porteuse saine d'une anomalie du gène déficient (CFTR). La mucoviscidose est dépistée dès la naissance de façon systématique par un prélèvement sanguin au niveau du talon. Le diagnostic prénatal n'est par contre proposé qu'en cas d'antécédents familiaux.



Frédéric Becq est professeur à l'Université de Poitiers et directeur de l'unité CNRS IPBC (Institut de physiologie et de biologie cellulaire).

Il effectue des recherches sur la mucoviscidose depuis 1993 et encadre aujourd'hui une équipe de 10 personnes, toutes travaillant sur le thème de cette maladie rare.

Le défaut d'expression de la protéine codée par ce gène se traduit par une cascade d'événements conduisant à une synthèse déficiente du mucus qui tapisse les épithéliums (tissus fondamentaux séparant l'organisme de l'extérieur – peau – ou tapissant les organes creux – muqueuses). Les deux principales cibles de la mucoviscidose sont les poumons et le pancréas exocrine (qui synthétise des enzymes digestives). Chez le très jeune enfant, l'atteinte est d'abord

intestinale. Puis divers organes sont touchés. Au niveau des poumons, le mucus, trop épais, entraîne des obstructions bronchiques. Des pathogènes opportunistes, tels *Pseudomonas aeruginas*, colonisent alors facilement les voies aériennes et sont responsables d'infections récurrentes, inflammation et destruction du tissu épithélial. Dans 95 % des cas, il existe une stérilité masculine. Les traitements actuels sont symptomatiques : kinésithérapie respiratoire adaptée quotidienne, médicaments anti-infectieux et anti-inflammatoires, compléments enzymatiques digestifs. L'espérance de vie d'un enfant qui naît aujourd'hui est d'environ 42 ans. Mais à l'heure actuelle, les personnes atteintes décèdent en moyenne vers l'âge de 24 ans. En dernier recours, une greffe de poumons peut être proposée ; elle reste cependant soumise au manque de donneurs. Et aucun traitement médicamenteux curatif n'existe aujourd'hui. La première cause de décès est respiratoire, la seconde est hépatique (cirrhose du foie).

intestinale. Puis divers organes sont touchés. Au niveau des poumons, le mucus, trop épais, entraîne des obstructions bronchiques. Des pathogènes opportunistes, tels *Pseudomonas aeruginas*, colonisent alors facilement les voies aériennes et sont responsables d'infections récurrentes, inflammation et destruction du tissu épithélial. Dans 95 % des cas, il existe une stérilité masculine.

Les traitements actuels sont symptomatiques : kinésithérapie respiratoire adaptée quotidienne, médicaments anti-infectieux et anti-inflammatoires, compléments enzymatiques digestifs. L'espérance de vie d'un enfant qui naît aujourd'hui est d'environ 42 ans. Mais à l'heure actuelle, les personnes atteintes décèdent en moyenne vers l'âge de 24 ans. En dernier recours, une greffe de poumons peut être proposée ; elle reste cependant soumise au manque de donneurs. Et aucun traitement médicamenteux curatif n'existe aujourd'hui.

La première cause de décès est respiratoire, la seconde est hépatique (cirrhose du foie).

L'Actualité. – En quoi la protéine CFTR mutée est-elle responsable de la mucoviscidose ?

Frédéric Becq. – Chez un individu sain, la protéine CFTR joue un rôle fondamental au sein des épithéliums. Ces derniers, présents entre autres dans les systèmes respiratoires et digestifs, sont formés d'une couche de cellules recouvertes d'un mucus protecteur. CFTR est une molécule qui permet des échanges d'eau au travers de l'épithélium, favorisant ainsi la circulation et l'élimination du mucus. Plus de 1 500 mutations défectueuses du gène codant sont connues. Parmi

celles-ci, F508del représente plus de 70 % des cas de mucoviscidose. Cette mutation entraîne la rétention de la protéine CFTR dans un compartiment interne de la cellule, le reticulum endoplasmique (alors qu'elle doit être adressée à la membrane cellulaire) où elle ne peut pas remplir son rôle de transporteur d'eau. Le mucus devient alors visqueux et n'est pas éliminé.

Quelles stratégies de recherches sont envisagées aujourd'hui et pour quelles thérapies futures ?

La mutation F508del est la plus étudiée. Les orientations sont multiples : en direction de la protéine elle-même, de canaux ioniques analogues, des mécanismes d'adressage des protéines, des gènes dits modificateurs et d'une meilleure compréhension des phénomènes inflammatoires pulmonaires. A côté de la recherche visant à traiter les symptômes de la maladie, deux grandes voies de thérapie sont explorées : la thérapie génique, qui vise le remplacement du gène défectueux, et la thérapie protéique, qui vise la protéine mutée elle-même. Dans notre laboratoire, c'est cette dernière approche qui est envisagée. En 2002, nous avons mis en place de nouveaux outils avec l'installation d'une plateforme unique en France, robotisée et dédiée à la recherche de molécules par une méthode de criblage fonctionnel à haut débit. Lors d'une campagne de criblage, nous avons découvert les capacités du Miglustat, un médicament déjà utilisé dans une autre pathologie. Cette petite molécule inhibe l'interaction entre la protéine CFTR déficiente et la calnexine, une protéine du réticulum endoplasmique. Cela permet à CFTR d'atteindre sa destination normale : la membrane plasmique. Elle peut alors y assurer sa fonction de transporteur ionique. Ces outils de criblage nous permettent de trier des milliers de molécules, déjà connues ou non. En complément, nous développons des techniques d'analyse, relevant de l'électrophysiologie cellulaire et moléculaire. Enfin, nous disposons au laboratoire de modèles d'étude de cellules respiratoires humaines en culture et d'un modèle murin pour l'évaluation des molécules thérapeutiques.

Après cette découverte, quelle est donc la prochaine étape ?

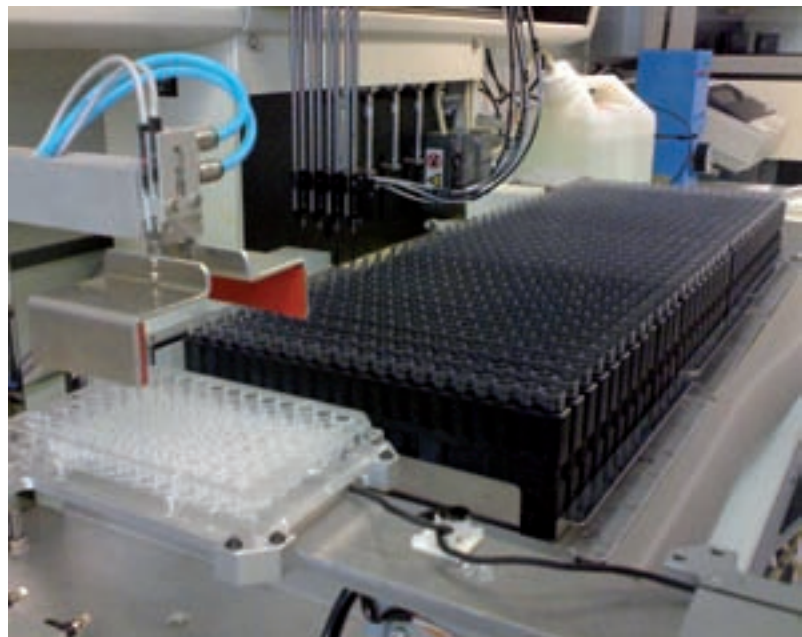
Le laboratoire Actelion Pharmaceuticals, spécialiste des maladies rares (qui commercialise le Miglustat), met en place actuellement en Espagne un essai clinique de phase 2a. Celui-ci se déroule chez un petit nombre de patients (25), atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation F508del. L'objectif est de tester la capacité du Miglustat à restaurer l'activité de la protéine CFTR en évaluant les bénéfices apportés aux patients d'un point de vue respiratoire. En cas de succès, un essai de phase 3 (sur un grand nombre de malades) sera envisagé.

Au sein de notre laboratoire, le projet se poursuit par une meilleure compréhension du mécanisme d'action du Miglustat et par l'identification de molécules actives sur les différentes mutations de CFTR. Nous souhaitons aussi nous orienter vers l'étude d'autres maladies rares et tenter d'y apporter des solutions thérapeutiques.

Dans ce domaine de recherche qui touche directement à la santé, la synergie entre chercheurs, laboratoires pharmaceutiques, médecins et patients est primordiale. Comment y participez-vous ?

La relation médecins-chercheurs à Poitiers, certes nécessaire, doit cependant être renforcée, d'autant plus que notre Université est petite. L'hôpital dans son ensemble doit faire des choix pour le futur, s'impliquer plus au sein de nos laboratoires de recherche, non seulement en permettant aux médecins de participer aux développements des projets, mais surtout en leur donnant la possibilité d'y consacrer du temps. En tant que directeur de l'unité CNRS IPBC, j'agirai en ce sens. ■

La plate-forme de criblage montrant le robot qui assure les mesures sur cellules de l'efficacité des molécules criblées.



Les travaux de Frédéric Becq ont bénéficié de l'aide des associations Vaincre la mucoviscidose (500 000 euros sur les 6 dernières années) et MucoVie66. La région Poitou-Charentes, la cellule de valorisation CNRS – Université de Poitiers – Ensma, les réseaux européens de financement CFPRONET et EURO CARECF sont aussi financeurs de ces études

(allocations de thèse, achat de matériel). Le laboratoire a collaboré avec le département de biochimie de l'Université Erasmus de Rotterdam (Pays-Bas) et l'Université de Vérone (Italie).