

**Ce cours est enregistré  
et mis en ligne sur les  
plateformes UNIGE.**



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

# Mucoviscidose: aspect moléculaire

CFTR: qu'est-ce que c'est ?

- *Structure moléculaire de la protéine*
- *Régulation*

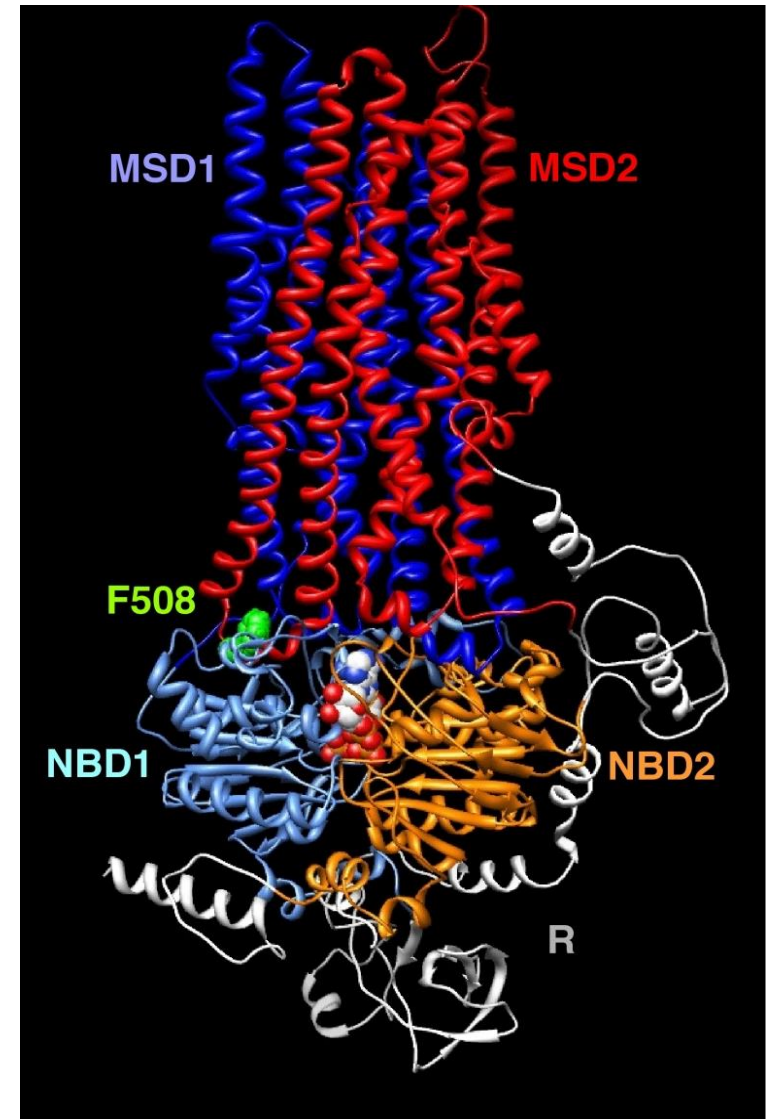
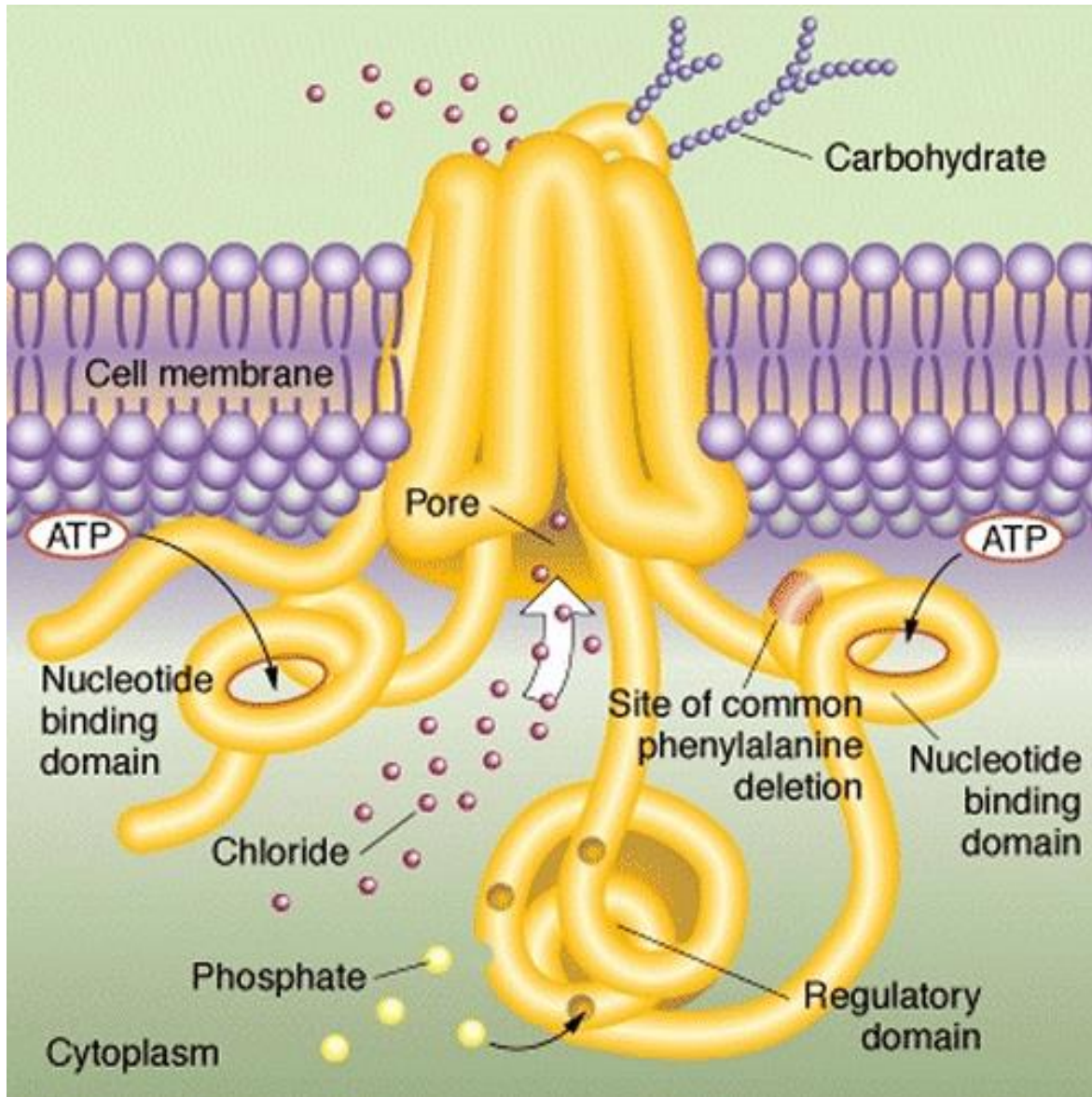
CFTR: fonction dans les tissus atteints dans la mucoviscidose

- *Pourquoi la sueur est très salée ?*
- *Origine de l'insuffisance pancréatique ?*
- *Causes de l'infection respiratoire chronique ?*

CFTR: peut-on la corriger pour traiter la mucoviscidose ?

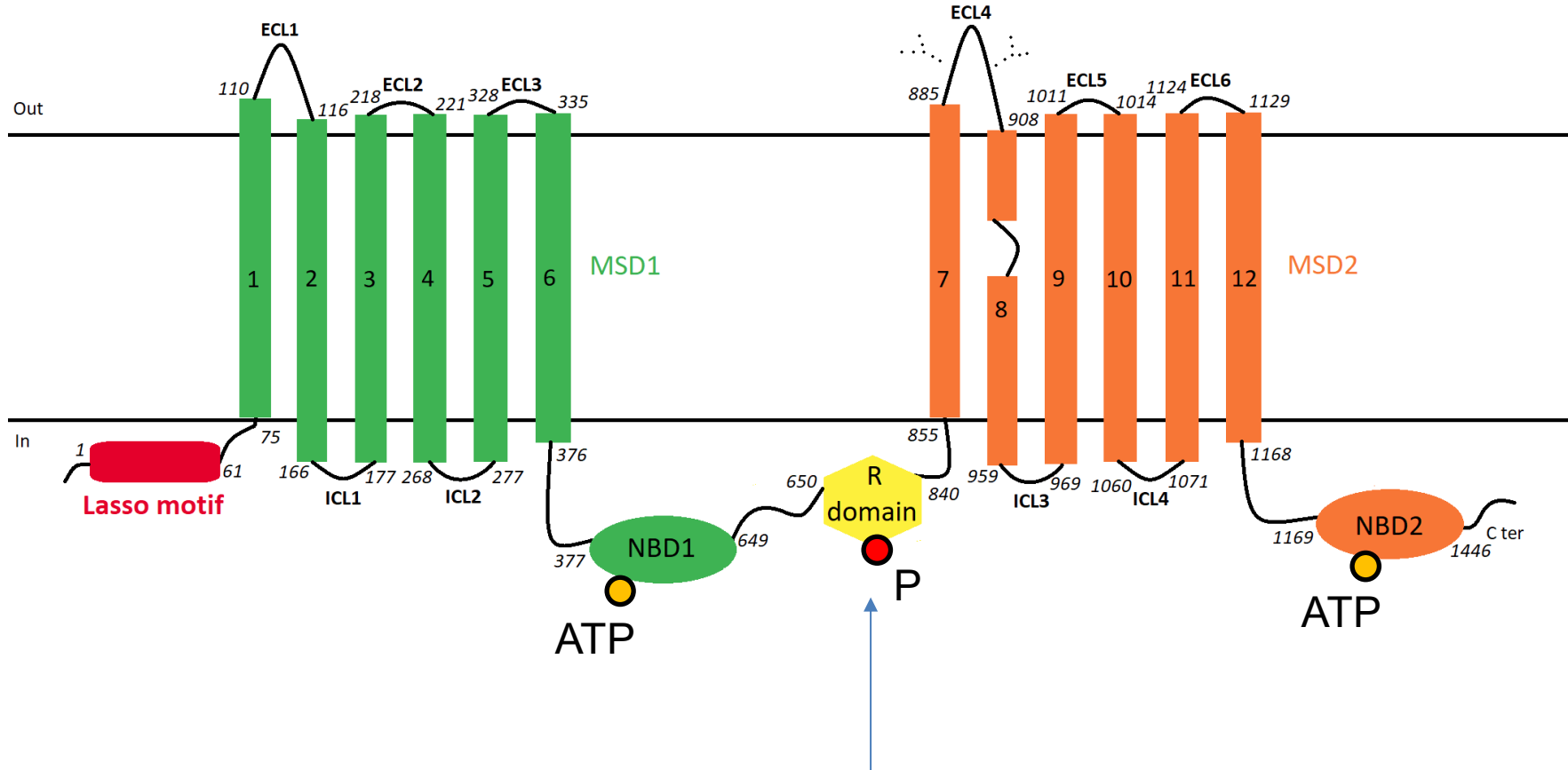
Remarques et conclusion

# CFTR: structure moléculaire



Isabelle Callebaut, CNRS, Paris, France

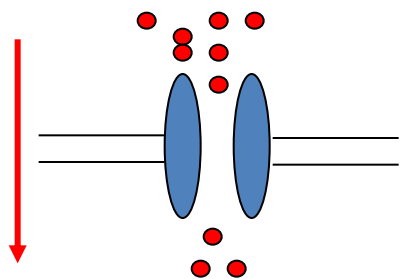
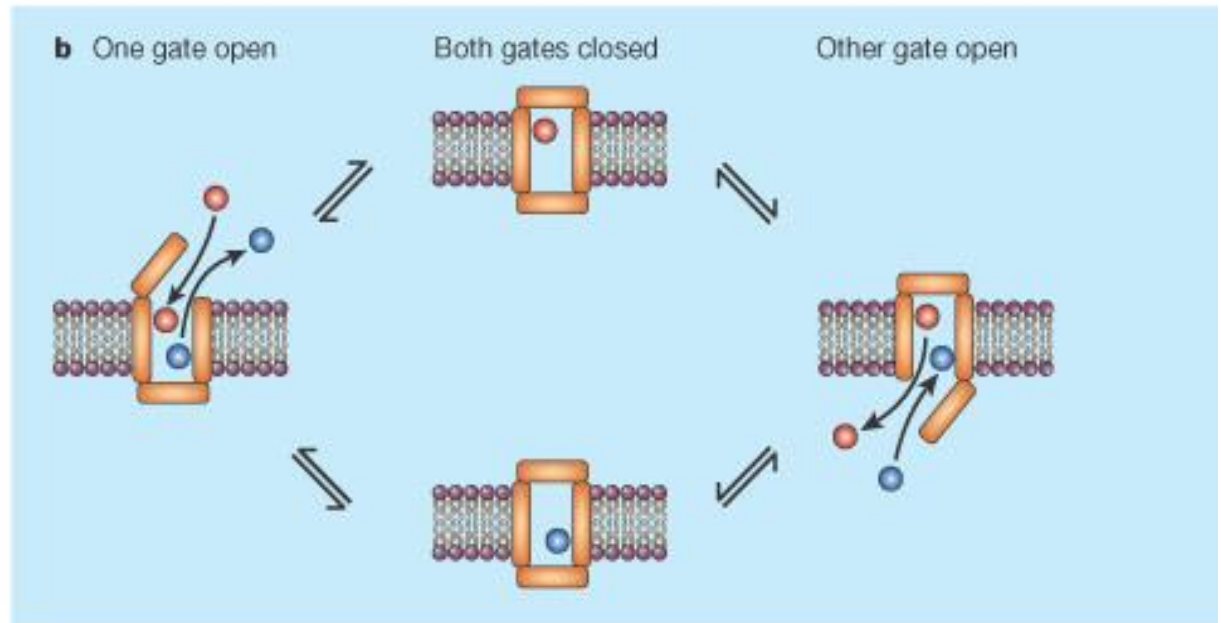
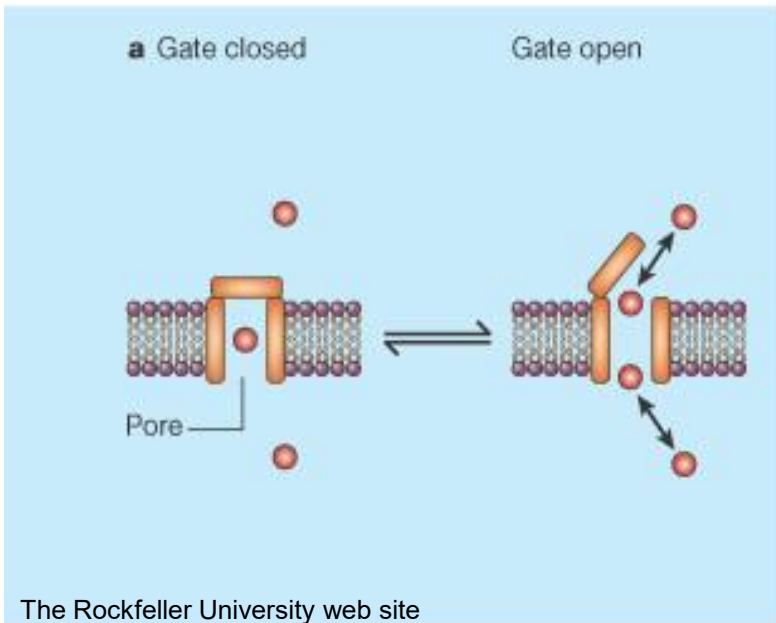
# CFTR: un membre de la famille des transporteurs ABC (ABCC7)



Unique pour le CFTR

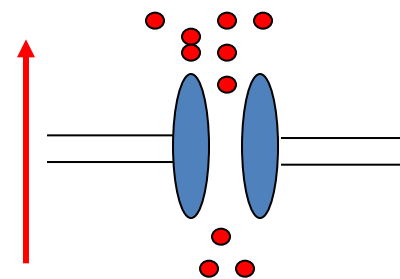
R est phosphorylable par la PKA

# Canaux ioniques versus transporteurs



Transport passif

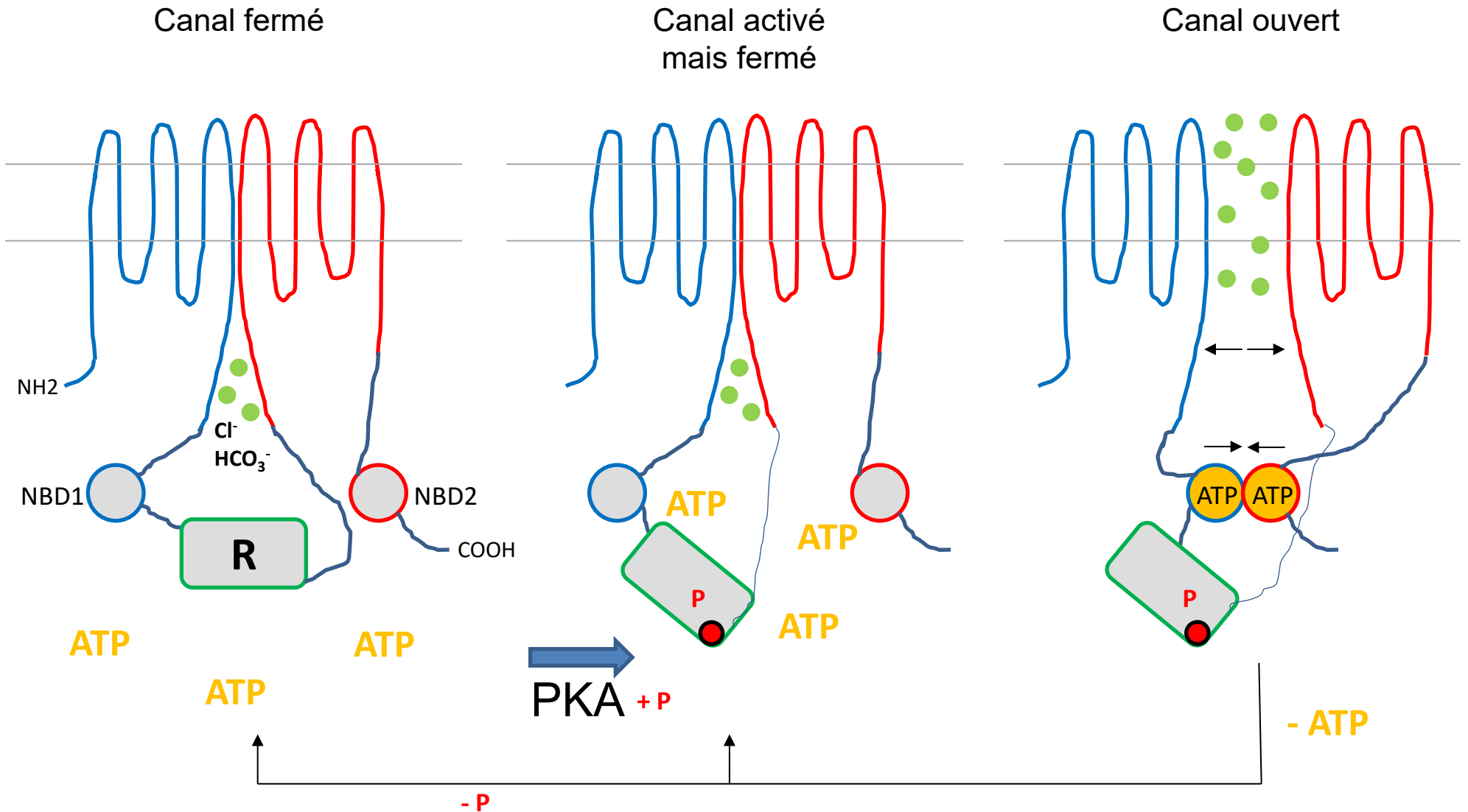
Transport actif



E: hydrolyse de l'ATP

Le CFTR possède une structure de transporteur mais fonctionne comme un canal ionique

# L'ATP module l'activité du canal CFTR

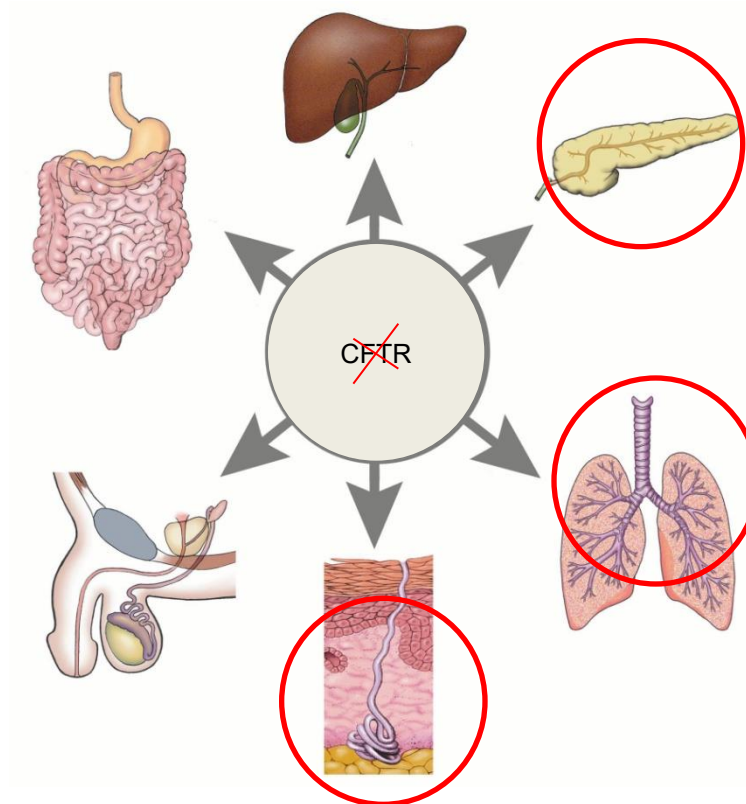


# Résumé 1

- Le CFTR est un canal anionique (chlorure et bicarbonate) dont la caractéristique est une structure de transporteurs
- L'activité du canal CFTR dépend de la phosphorylation du domaine R (PKA)
- L'ATP est une clé moléculaire permettant de contrôler l'ouverture et la fermeture du canal

# Résumé 1

- Le CFTR est un canal anionique (chlorure et bicarbonate) dont la caractéristique est une structure de transporteur
- L'activité du canal CFTR dépend de la phosphorylation du domaine R (PKA)
- L'ATP est une clé moléculaire permettant de contrôler l'ouverture et la fermeture du canal



# Test de la sueur, diagnostique de la mucoviscidose

Normal  $< 40-60 > MV$

(mM Cl<sup>-</sup>)

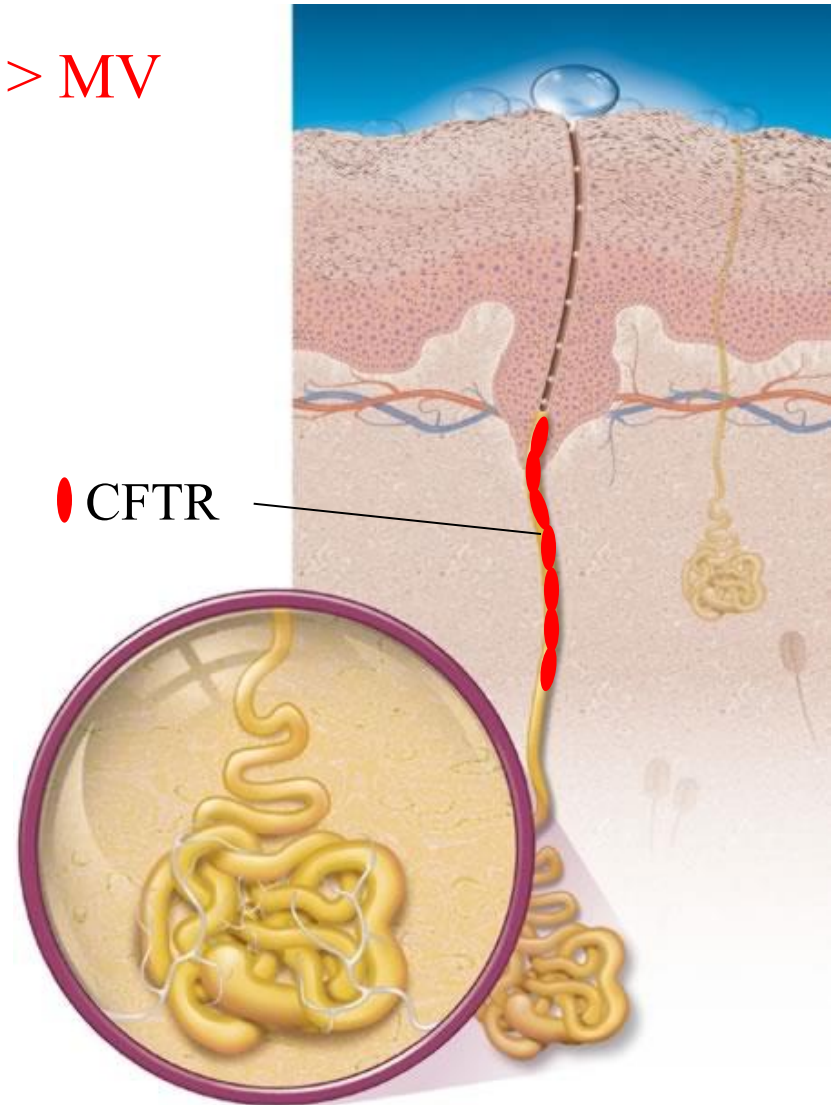


Positive and negative electrodes applied



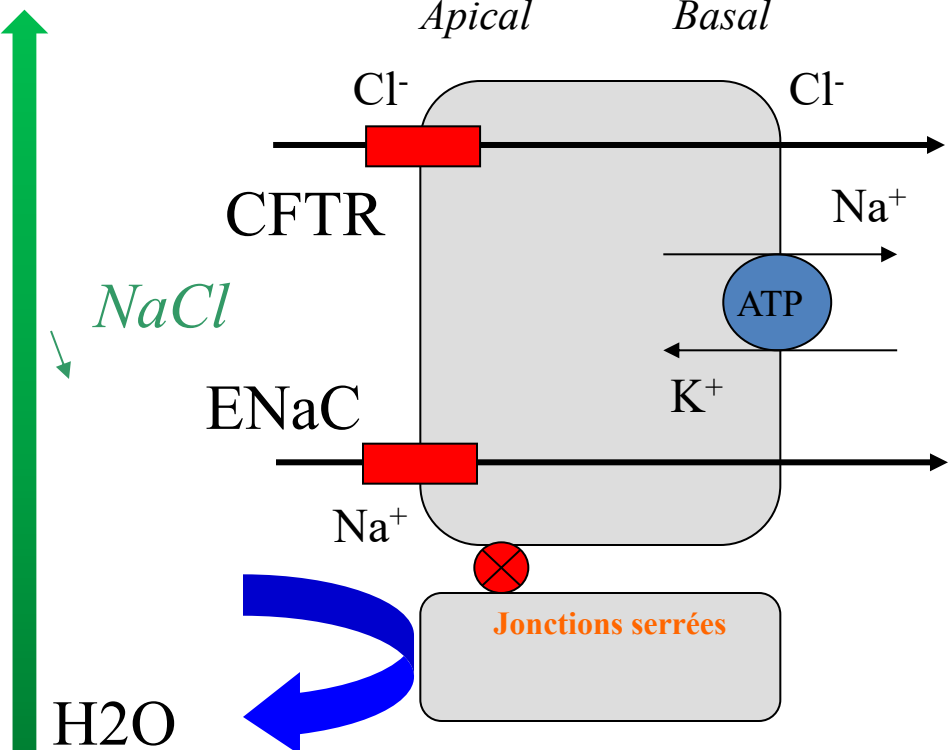
Paper disk with test products

ADAM.

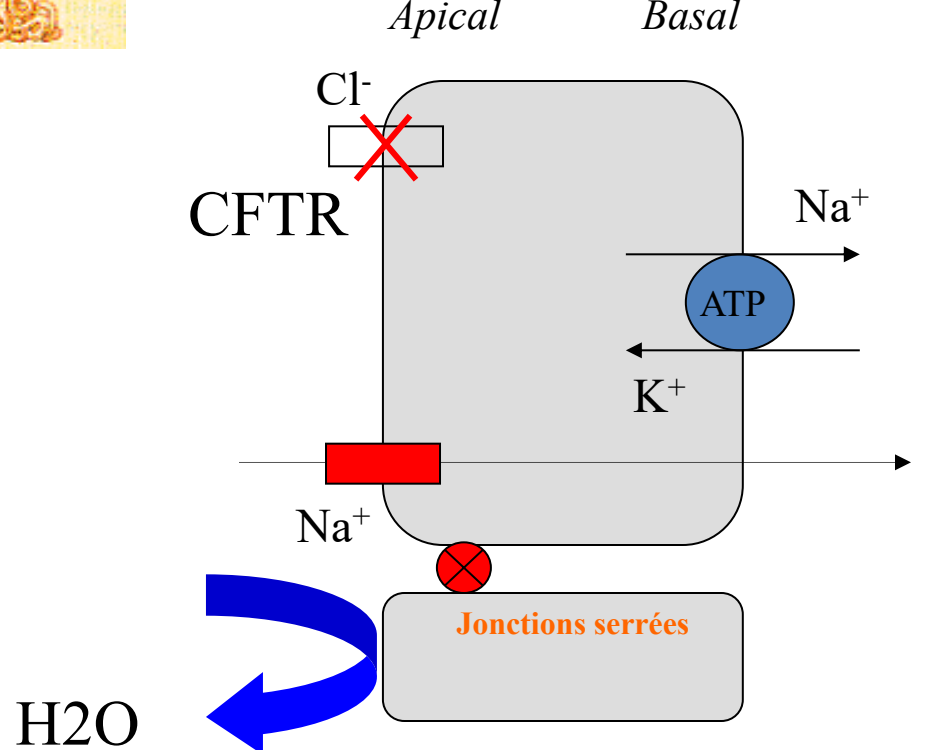


Sueur initiale = sel (NaCl) + H<sub>2</sub>O

# Base moléculaire de la sueur salée dans la mucoviscidose



Normal: absorption de sels élevée



MV: absorption de sels réduite

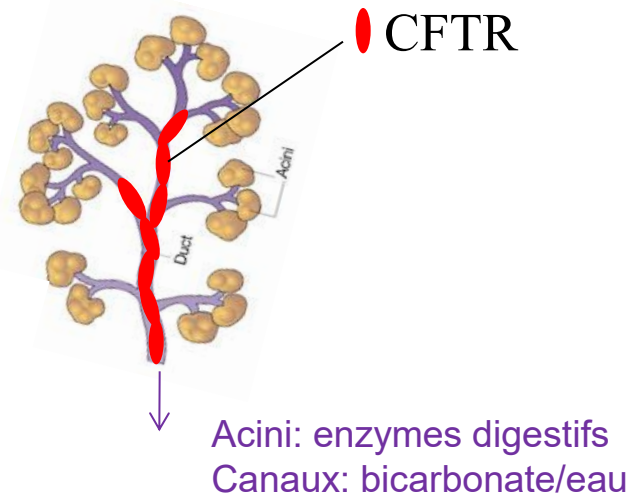
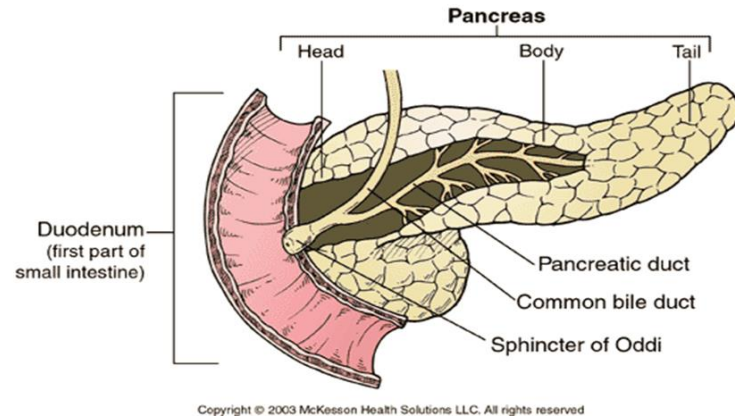
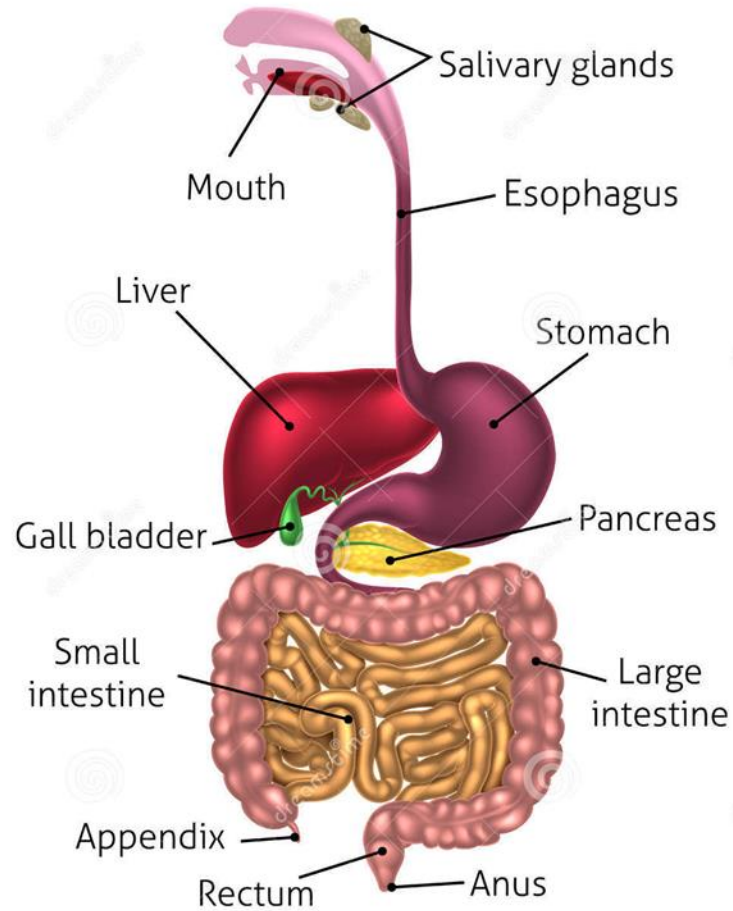
SUEUR

<40

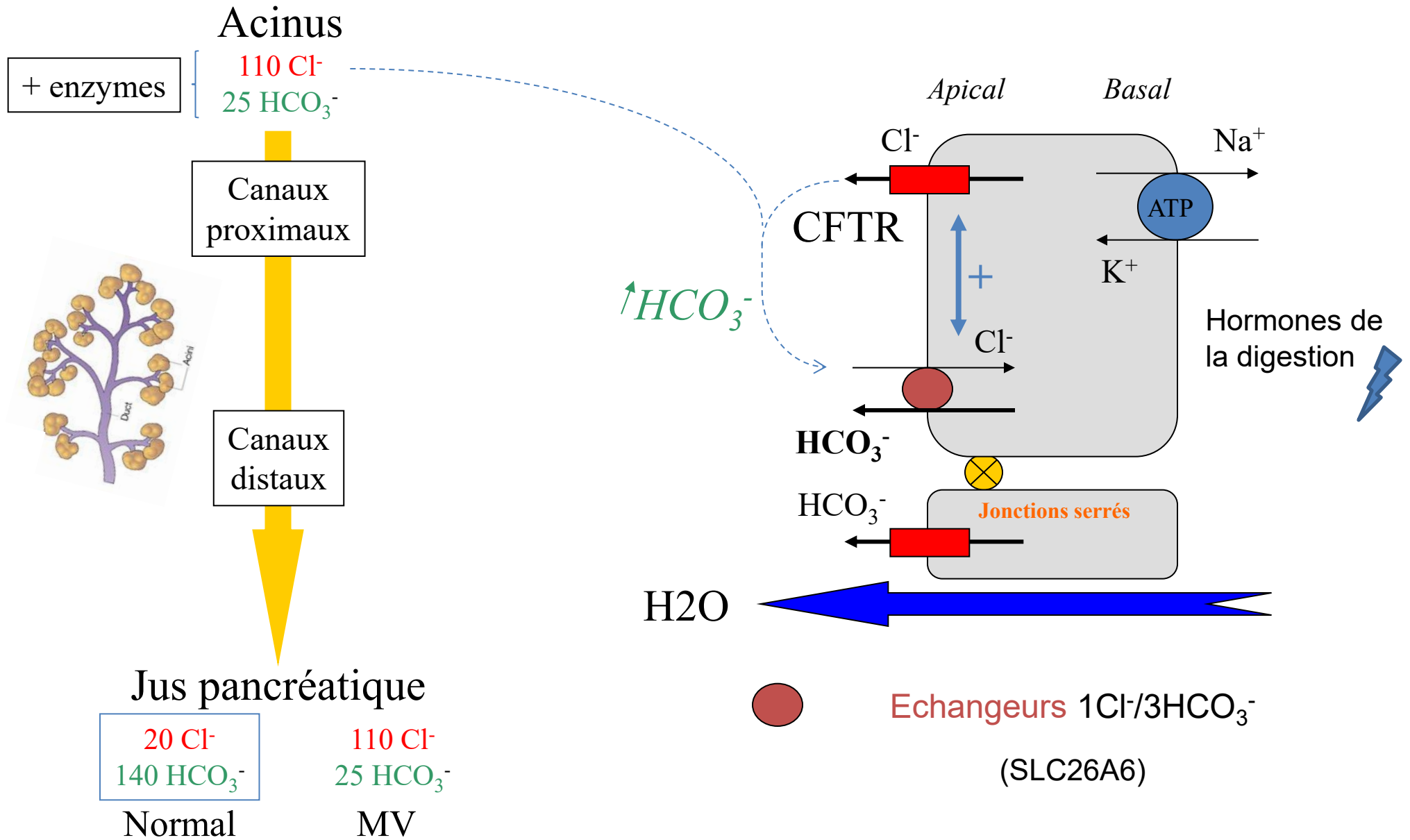
(mM Cl<sup>-</sup>)

>60

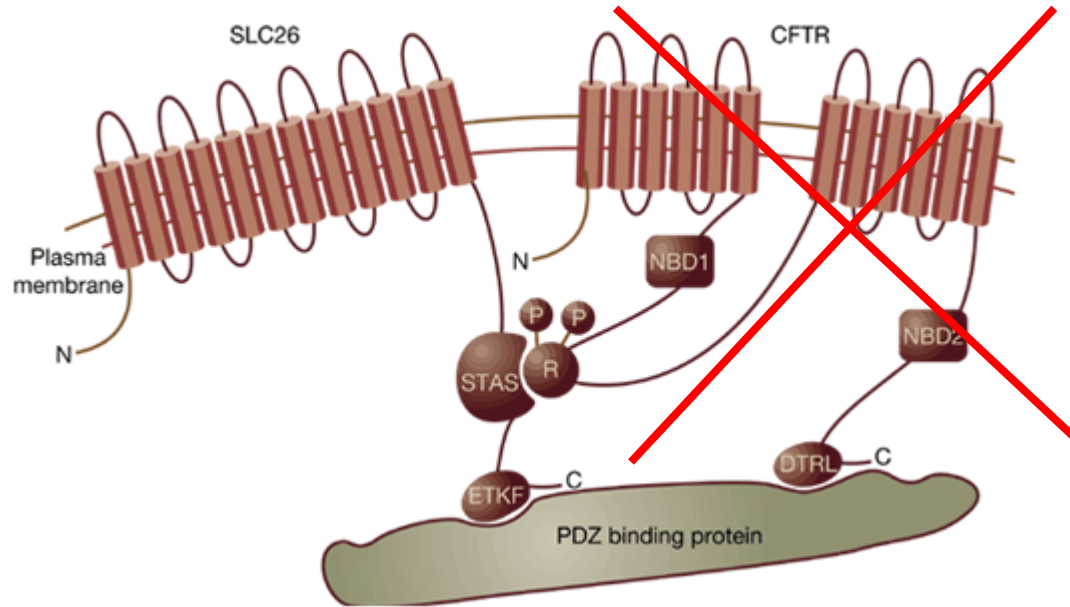
# Mucoviscidose : atteinte pancréatique



# Transport électrolytique dans le pancréas normal

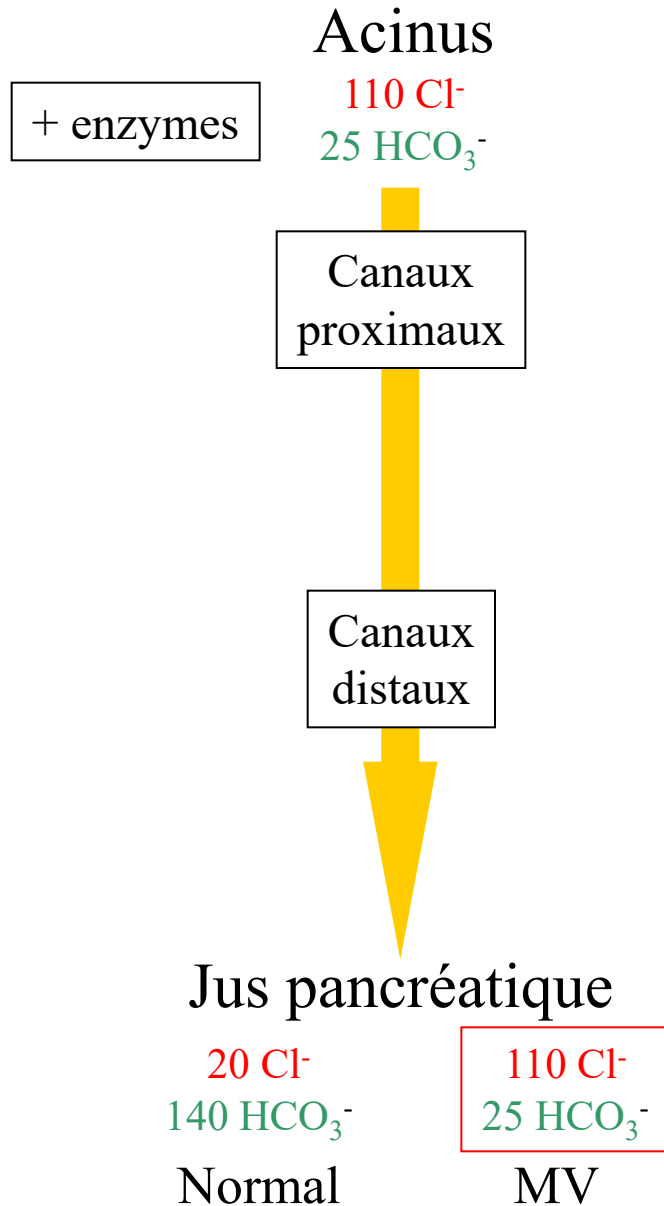


# Interaction moléculaire entre le CFTR et SLC26A6

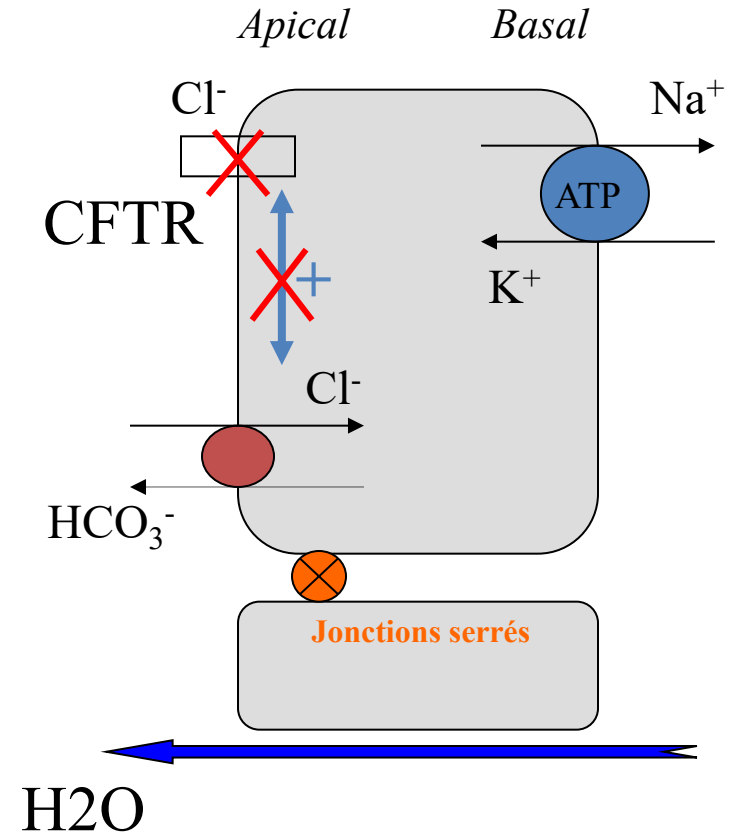


- Couplage moléculaire stimulant l'activité des deux molécules
- Activité augmenté par la phosphorylation du domaine R du CFTR
- Production de bicarbonate et de fluide

# Transport électrolytique dans le pancréas mucoviscidose

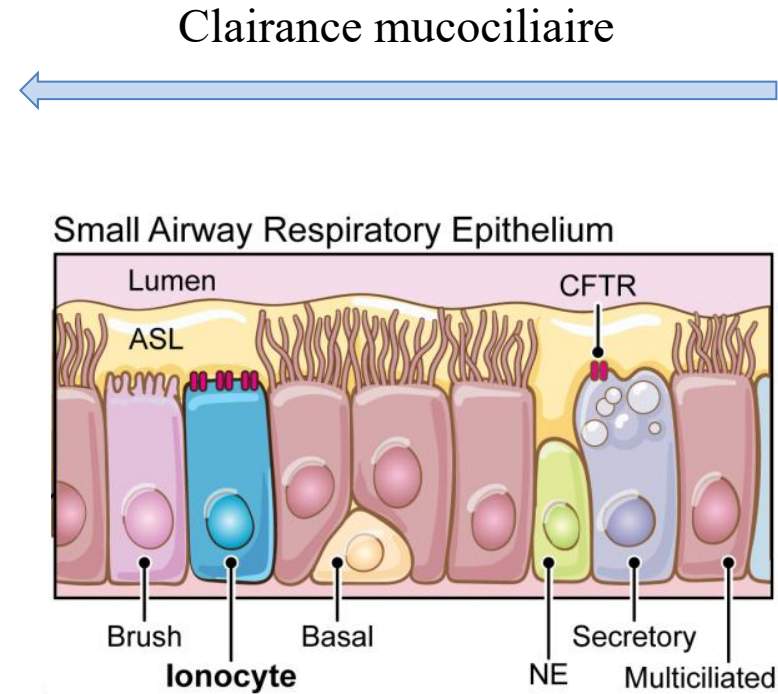
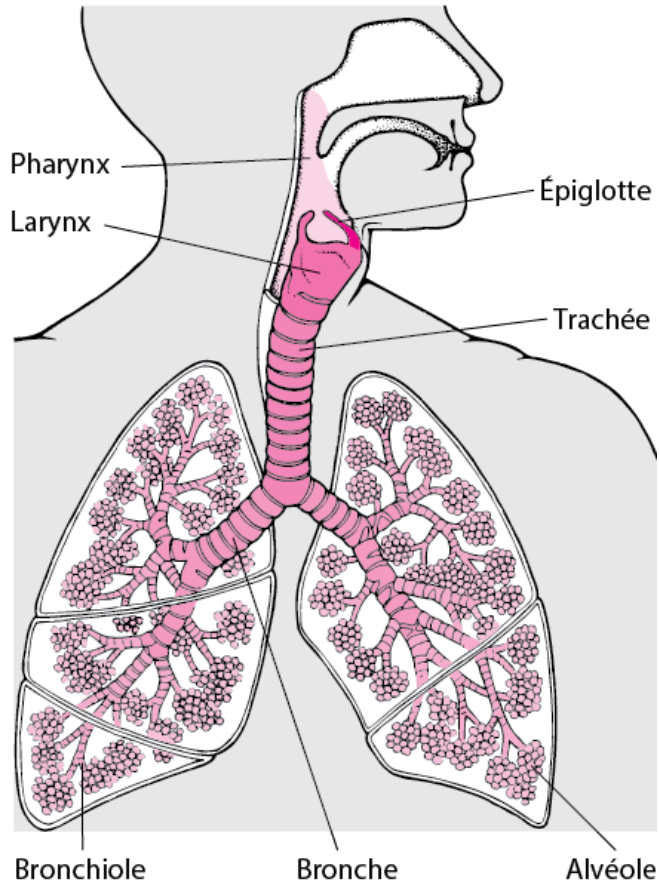


↓ pH



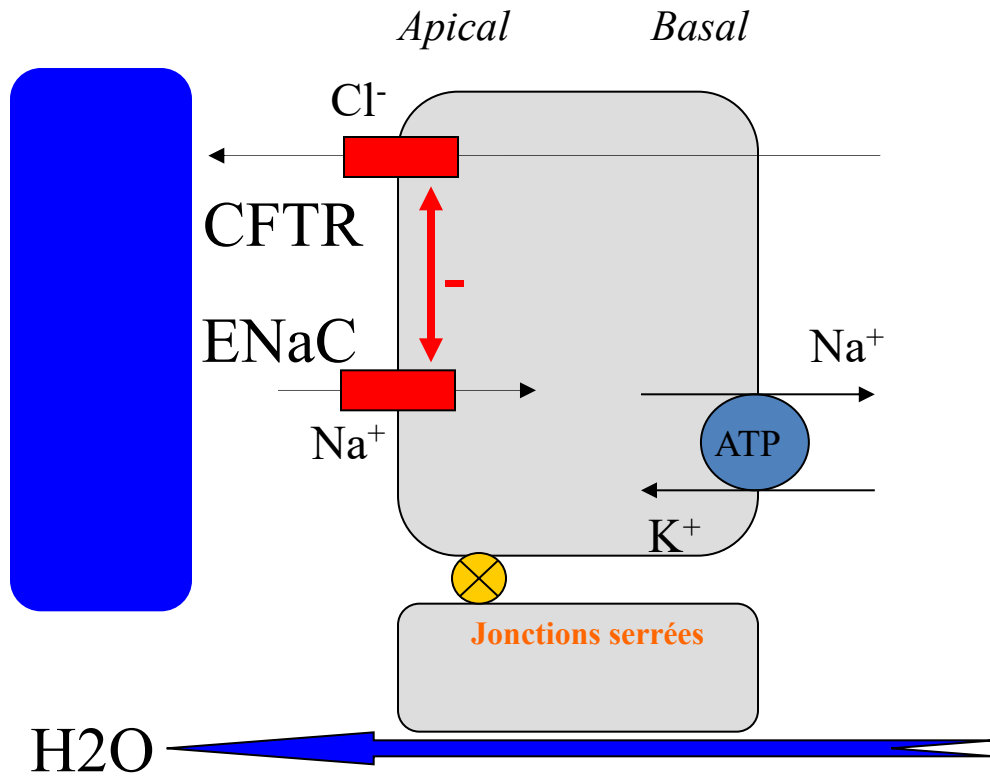
**Formation de « bouchons »**  
(précipitation de protéines en milieu acide)

# Mucoviscidose : atteinte respiratoire

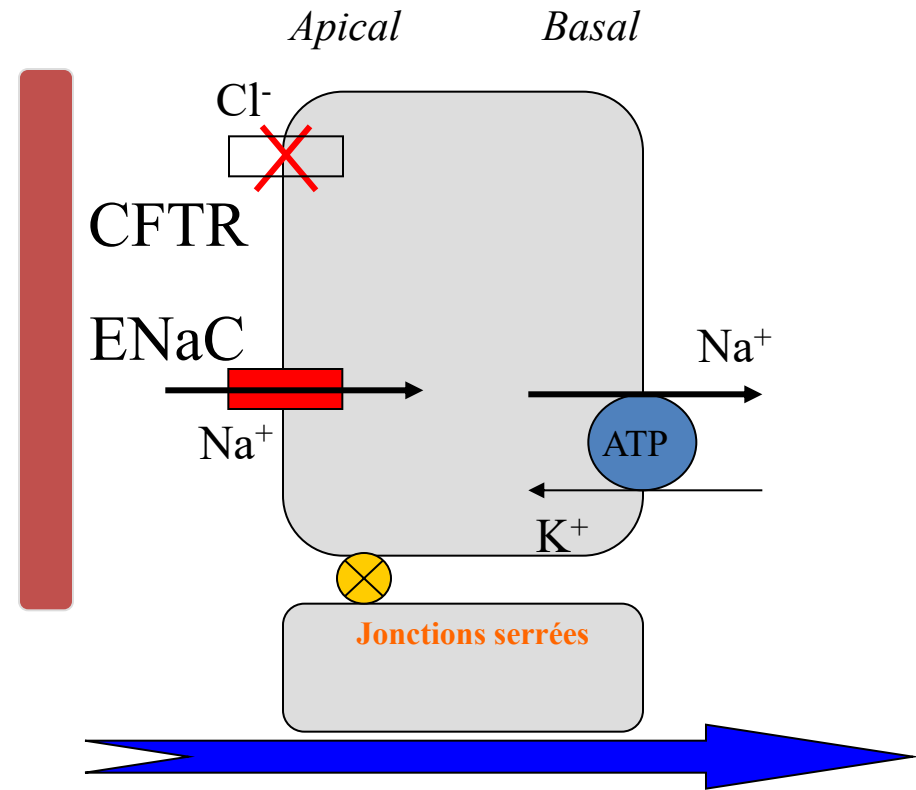


Liquide de surface (ASL) = sel (NaCl) + mucus

# Transport électrolytique dans le poumon mucoviscidose



Normal: absorption  
de sels faible



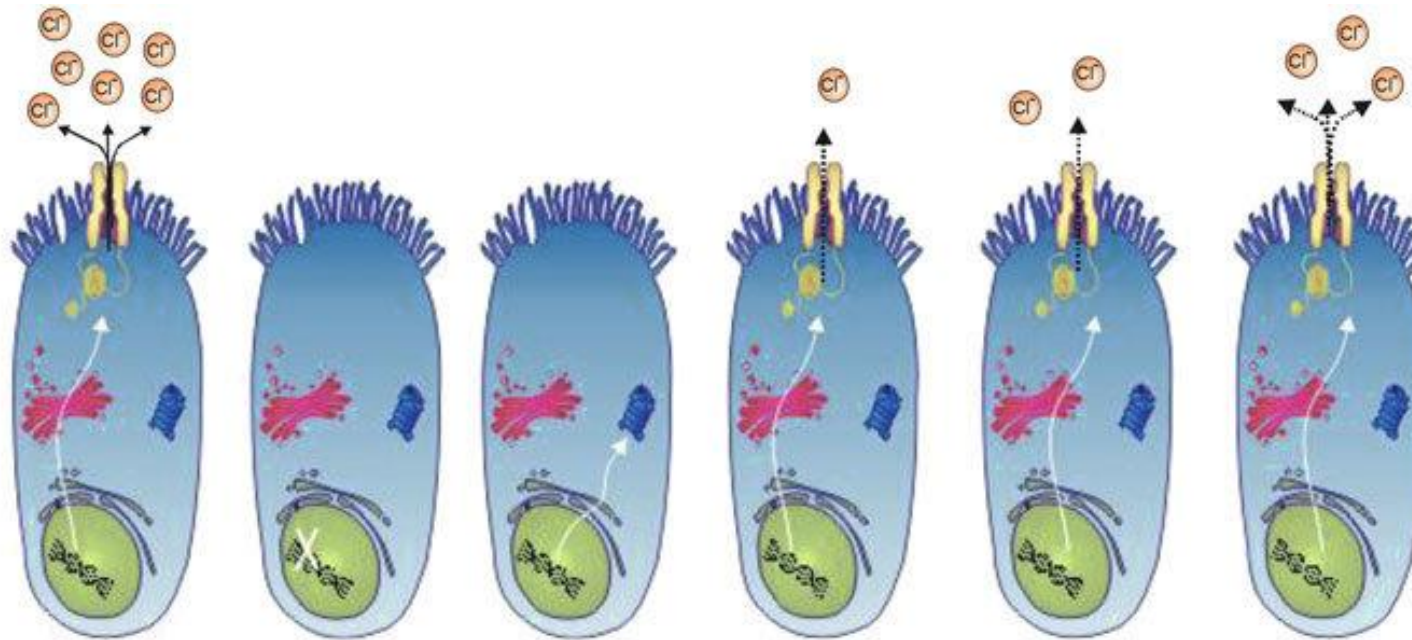
MV: absorption  
de sels augmentée

**Diminution de la hauteur du liquide de surface  
(augmentation de sa viscosité → bouchons)**

## Résumé 2

- Le CFTR (canal anionique) est exprimé dans les épithéliums. **La mucoviscidose est une épithéliopathie**
- Les épithéliums forment une barrière continue entre l'environnement et le milieu interne (poumon, pancréas, intestin, glande sudoripare)
- Le transport de fluide à travers ces épithéliums (absorption et sécrétion) dépend du transport ionique transépithélial ; les mouvements de  $\text{Na}^+$ , de  $\text{HCO}_3^-$  et de  $\text{Cl}^-$  sont des éléments majeurs de la fonction épithéliale
- **Le CFTR est principalement un régulateur des transports ioniques transépithéliaux, et cela de façon spécifique selon l'organe considéré**
- Dans la mucoviscidose classique (mutations sévères), les patients souffrent d'insuffisance pancréatique mais la cause principale de morbidité et mortalité aujourd'hui est due à l'infection et l'inflammation broncho-pulmonaire chronique

# Classes de mutations du gène CFTR



	Normal	Class I	Class II	Class III	Class IV	Class V/VI
Defect		Defective Synthesis	Defective processing or maturation	Defective regulation	Defective conductance	Reduced synthesis and stability
Mutations (examples)		G542X W1282X R553X, E882X 621 + 1G → T	ΔF508 N1303K ΔI507 R1066C	G551D G551S G178R G1244E	R117H R334W R347P R1070W	3272 6A→G A455E D565G 3849+1kb C→T

**Peut-on rétablir le transport de Cl<sup>-</sup> dans la mucoviscidose?**

# Correcteurs/Potentiateurs (Vertex)

**Kalydeco** : augmente l'ouverture du canal CFTR

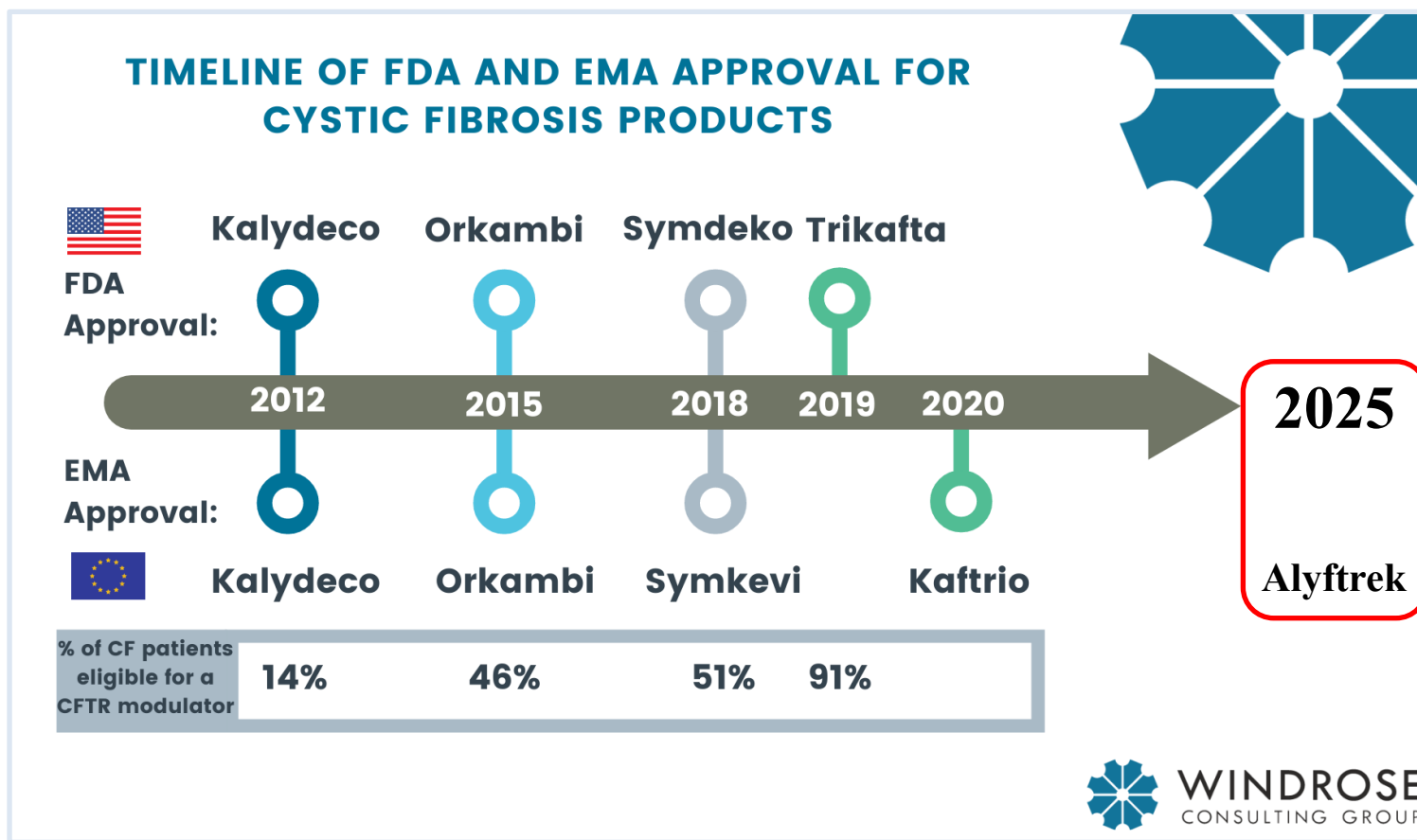
Mutation G551D

**Amélioration de 10% des fonctions respiratoires**

**Orkambi** : corrige le trafic du CFTR

Mutation F508del

**Bénéfice de 3%**

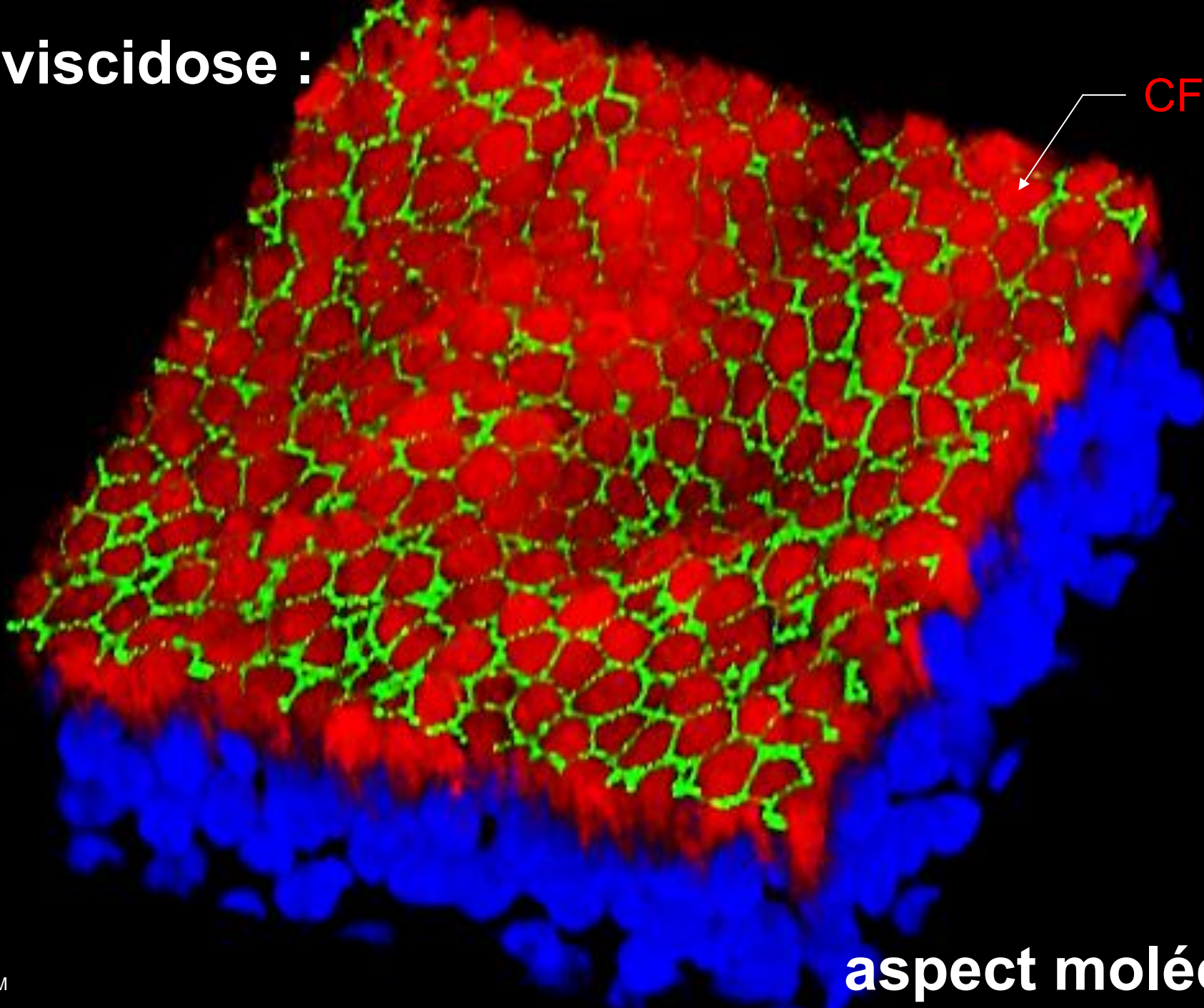
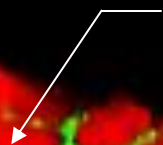


**Trikafta** : 2 correcteurs + 1 potentiateur

**Amélioration de 10-15% des fonctions respiratoires** et réduit le chlore de la sueur

**Mucoviscidose :**

**CFTR**



**aspect moléculaire**