

Clonage du facteur antihémophilique B

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
 J.-C. Dreyfus
 A. Kahn
 S. Erlinger
 J. Weissenbach
 J.-P. Grünfeld

Liée au sexe comme l'hémophilie A mais plus rare (environ un cas sur 30 000 naissances de garçons), l'hémophilie B est due au déficit en Facteur IX de la coagulation. Elle pose les mêmes problèmes, dont le principal réside actuellement dans le risque secondaire des transfusions répétées de sang total ou de concentré de facteur actif.

Le Facteur IX a été cloné et, comme prélude à sa production par génie génétique, trois groupes [1, 2, 3] ont publié à un mois d'intervalle dans *Nature* l'obtention de sa forme active dans des cellules en culture. Les méthodes générales pour y parvenir sont désormais classiques, nous n'insisterons pas. La difficulté réside dans le choix des cellules et le facteur antihémophilique B pose à cet égard un problème particulier.

Le Facteur IX plasmatique est une protéine de 415 acides aminés, codée par un ARN messager de 1,6 kilobase — donc beaucoup plus courte que celle du Facteur VIII (cf. *médecine/sciences* 85; 1 : 50). Elle est glycosylée, comme le Facteur VIII mais, caractère essentiel, le Facteur IX est dépendant de la vitamine K, comme la prothrombine et certains autres facteurs de la coagulation. Ces protéines ont subi une γ carboxylation (figure 1) de certains résidus d'acide glutamique (12 dans le cas du Facteur IX), qui est indispensable à leur activité biologique. Comme le foie est le principal tissu capable d'effectuer cette carboxylation, deux des groupes se sont adressés à des lignées d'hépatome : d'origine humaine pour l'équipe de Strasbourg et de rat pour celle d'Oxford. Toutefois Busby *et al.* ont obtenu des résultats analogues en employant la lignée BHK de rein de hamster. On peut donc trouver des lignées actives à partir de tissus non hépatiques.

Dans les deux cas, on a obtenu des lignées qui sécrétaient dans le milieu des doses détectables de Facteur IX, ce que démontrent l'adsorption sur du sulfate de baryum, et surtout l'activité biologique et son inhibition par un anticorps monoclonal.

L'activité de la lignée la meilleure se limite (comme dans le cas du Facteur VIII) à 7% de celle d'un plasma normal. C'est dire l'immensité des tâches qui restent à accomplir, dont la moindre n'est peut-être pas de s'assurer que des produits fabriqués par des lignées cancéreuses ne sont pas dangereux. Mais, pour l'hémophilie B comme pour l'hémophilie A, la première étape de l'obtention d'un produit actif par génie génétique est désormais franchie.

J.-C. D.

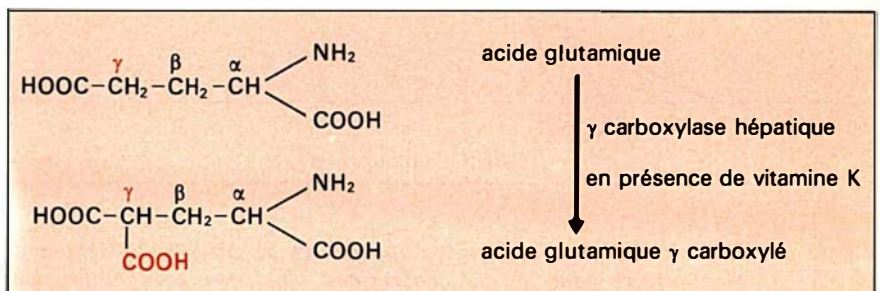


Figure 1. La γ carboxylation modifie les résidus d'acide glutamique après la biosynthèse de la protéine. Il s'agit donc d'un phénomène post-traductionnel.

1. Anson DS, Austen DEG, Brownlee GG. Expression of active human clotting factor IX from recombinant DNA clones in mammalian cells. *Nature* 1985; 315: 683-5.
2. De la Salle H, Altenburger W, Elkaim R, *et al.* Active carboxylated human factor IX expressed using recombinant DNA techniques. *Nature* 1985; 316: 268-70.
3. Busby S, Kumar A, Joseph M, *et al.* Expression of active human factor IX in transfected cells. *Nature* 1985; 316: 271-3.