

La stéroïde sulfatase

Dés articles récents ont ravivé l'intérêt porté à la stéroïde sulfatase (STS), une enzyme fort curieuse; elle est codée par un gène situé sur le chromosome X mais se dérobe, au moins partiellement, à la règle de l'inactivation de l'X chez la femme. En pathologie son déficit, présent chez environ un garçon sur 6000 (deux fois moins que la myopathie de Duchenne), provoque deux anomalies très différentes, l'une avant, l'autre après la naissance.

La STS est localisée dans les microsomes. Elle agit à pH neutre en hydrolysant le groupement sulfaté de nombreux stéroïdes et dérivés; les principaux sont les sulfates de cholestérol et d'androgènes dont le plus important est le déshydroépiandrostérol (DHEAS), ainsi que d'œstrogènes. Les stéroïdes sulfatés paraissent biologiquement inactifs et leur hydrolyse conditionne leur activation. Le rôle du DHEAS produit par la surrénale est mal compris. Il devient en tous cas considérable lors de la grossesse : fourni au début par la surrénale maternelle, plus tard par le fœtus, il est hydrolysé en DHEA par le placenta, très riche en STS. Le DHEA est le précurseur des œstrogènes, œstrone E₁, œstradiol E₂, œstriol E₃; la stéroïde sulfatase peut aussi hydrolyser les œstrogènes sulfatés provenant du fœtus. Les œstrogènes ainsi formés par la collaboration fœtus-placenta sont retournés à la mère et on les retrouve dans les urines, avec une forte prédominance d'œstriol (figure 1).

Or, en 1969, France et Liggins [1] puis d'autres, en particulier Bedin *et coll.* [2] rapportèrent des cas de grossesse avec un taux d'œstriol effondré, uniquement chez des femmes porteuses d'un fœtus de sexe masculin et démontrèrent chez eux un déficit en STS placentaire. Le nombre des cas décrits est de l'ordre de 50, mais beaucoup restent méconnus : il n'y a en effet aucune incidence sur l'évolution de la grossesse et le risque est — surtout,

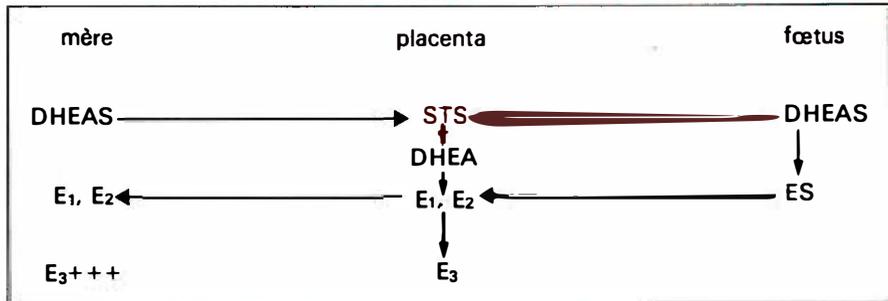


Figure 1. Interrelation entre mère, placenta et fœtus.

était — que le niveau très bas des œstrogènes soit interprété comme le témoin d'une souffrance fœtale et donne lieu à des traitements intempestifs.

A la naissance, les garçons déficients apparaissent normaux. Toutefois, entre 1976 et 1978 on s'aperçut [3] que dans des familles avec antécédents de déficit en œstrogènes pendant la grossesse, un certain nombre de garçons étaient atteints d'ichthyose. L'ichthyose, liée au sexe, débute dès les premiers mois de la vie. Un signe biologique important est l'élévation considérable dans le sang du sulfate de cholestérol, dont l'accumulation locale jouerait un rôle dans la genèse des lésions cutanées. Le dosage de la STS, soit en prenant comme substrat un stéroïde sulfaté marqué, soit en dosant l'arylsulfatase C (voir plus loin), montre que le déficit est généralisé et l'on peut notamment le mesurer dans les leucocytes et les fibroblastes en culture, ainsi d'ailleurs que dans les villosités chorales au cours de la gestation. Cependant, le pronostic vital n'est pas en cause, développement et fertilité sont normaux, ce qui montre que la désulfatation n'est pas indispensable à la production des hormones mâles.

Le gène de la STS a été localisé avec précision, grâce à des microdélétions [4] à l'extrémité du bras court du chromosome X, au voisinage du groupe sanguin Xg, en p22-32. Son caractère le plus remarquable est que la STS échappe comme Xg à l'inactivation de l'X qu'a décrite Mary Lyon dans le sexe féminin. Si on pratique une culture de fibroblastes d'une femme hétérozygote pour un déficit enzymatique lié à l'X et qu'on isole des clones à

partir de cellules individuelles, on obtient deux populations : l'une aura comme X fonctionnel celui qui est déficient en enzyme, l'autre celui qui possède une activité normale. La même opération effectuée avec des fibroblastes émanant d'une femme hétérozygote pour le déficit en STS donne des clones tous actifs. Toutefois l'activité totale en STS d'une femme normale n'est que d'environ 1,5 fois celle d'un homme et non double, il existe donc une inactivation partielle à ce locus.

Des travaux récents [6] tendent à démontrer qu'aucune protéine immunoréactive n'est présente chez les sujets déficients. Il faudra attendre le clonage du gène pour connaître la lésion moléculaire précise du déficit.

A côté de l'absence isolée de STS, celle-ci peut faire partie d'un tableau complexe, le déficit multiple en sulfatases. Dans cette maladie rare, de nombreuses enzymes ont une activité nulle ou abaissée. Les principales sont appelées arylsulfatases A, B, C. Il n'existe entre elles aucune liaison génétique. Arylsulfatases A et B sont des enzymes des lysosomes, dont les gènes sont portés par des autosomes. Le déficit en arylsulfatase A (chromosome 22) entraîne une sphingolipidose grave, la leucodystrophie métachromatique; l'absence d'arylsulfatase B (chromosome 5) est la cause de la mucopolysaccharidose de type 6 ou maladie de Maroteaux-Lamy. L'arylsulfatase C, microsomale, liée à l'X, apparaît identique à la stéroïde sulfatase, car les deux déficits sont toujours simultanés, bien que certains auteurs s'efforcent de les distinguer. Au cours du déficit multiple en

S E T T E M B E R

sulfatases, s'additionnent les symptômes de toutes ces affections, y compris l'ichthyose. Dans cette maladie, les enzymes se synthétisent à un rythme apparemment normal, mais leur dégradation est accélérée par défaut d'un « stabilisateur » commun non encore identifié.

On voit que la stéroïde sulfatase présente de nombreuses facettes. Nous voudrions en ajouter une dernière, touchant à la génétique comparée. Il est admis que les gènes portés par le chromosome X sont les mêmes chez l'ensemble des mammifères. Or le déficit en STS chez la souris possède une transmission qui semble autosomique dans la plupart des essais de croisement. La question vient d'être tranchée [7] par des expériences croisant des mâles déficients en STS avec des femelles XO⁽¹⁾ porteuses d'un marqueur cutané lié à l'X. Conclusion : le gène de la STS est bien porté par l'X. Pour réconcilier ces résultats avec ceux qui militent pour une transmission autosomique, les auteurs suggèrent que le chromosome Y porte un allèle fonctionnel de la STS qui subit une recombinaison obligatoire avec l'allèle lié à l'X, lors de la fusion des extrémités de X et de Y, au cours de la méiose. Cet allèle n'existe apparemment pas sur le chromosome Y chez l'homme.

J.-C. D.

(1) Chez la souris, la formule XO donne une femelle normale et fertile, alors que dans l'espèce humaine elle aboutit à un syndrome de Turner accompagné de stérilité.

1. France JT, Liggins GC. Placental sulfatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 138-41.
2. Bedin M, Conquy P, Alsat E, Cédard L. Déficit en sulfatase placentaire. *Nouv Presse Med* 1976; 5: 1889-92.
3. Shapiro LJ, Weiss R, Webster D, France JT. X-linked ichthyosis due to steroid-sulphatase deficiency. *Lancet* 1978; 1: 70-2.
4. Curry CJR, Magenis RE, Brown M, et al. Inherited chondrodysplasia punctata due to a deletion of the terminal short arm of an X chromosome. *N Engl J Med* 1984; 311: 1010-5.
5. Shapiro L, Mohandas T, Weiss R, Romeo G. Non-activation of an X chromosome locus in man. *Science* 1979; 204: 1224-6.
6. Epstein ES, Bonifas JM. Recessive X-linked ichthyosis: lack of immunologically detectable steroid sulfatase enzyme protein. *Hum Genet* 1985; 71: 201-5.
7. Keiges E, Rivest M, Siniscalco M, Gartler SM. X-linkage of steroid sulphatase in the mouse is evidence for a functional Y-linked allele. *Nature* 1985; 315: 226-7.

Réarrangement des gènes codant pour le récepteur des cellules lymphocytaires T au cours des syndromes lymphoprolifératifs

Le clonage moléculaire du gène codant pour la chaîne β du récepteur des lymphocytes T [1,2] a permis en 1984 de faire des progrès essentiels dans la compréhension des phénomènes de différenciation de ces cellules. Le récepteur T constitue la structure des lymphocytes T qui est responsable de la reconnaissance spécifique de leurs cibles, de la même manière que les anticorps synthétisés par les lymphocytes B assurent leur spécificité par des antigènes particuliers. Dans les deux cas (celui du récepteur T et des anticorps) des mécanismes de réarrangements géniques sont impliqués dans l'acquisition de cette spécificité et sont à l'origine de la diversité des réponses possibles. Les gènes des immunoglobulines sont ainsi dans une configuration dite « germinale » dans les cellules lymphocytaires non B et sont réarrangés au cours de la différenciation des lymphocytes B.

L'observation de ce réarrangement, dû à la technique de l'hybridation moléculaire sur filtre selon *Southern* (voir *Lexique médecine|sciences* n° 2, vol. 2) permet ainsi d'assurer qu'une population cellulaire (par exemple une prolifération lymphocytaire maligne) est d'origine B [3,4].

Plus récemment, une série d'articles dont nous ne citerons que quelques exemples [5,6,7] montrent que, parallèlement, les gènes des récepteurs sont presque constamment remaniés dans les proliférations lymphocytaires T telles les leucémies lymphoblastiques T, leucémies lymphoïdes chroniques T, lymphomes T, syndrome de Sézary, mycosis fungoïdes, etc. Un tel phénomène n'est jamais observé dans des proliférations lymphocytaires B, des maladies de Hodgkin ou d'autres tumeurs et leucémies.

Le réarrangement du gène codant pour le récepteur T est donc un puissant marqueur des proliférations lymphocytaires T dont il indique en outre qu'elles sont « clonales », c'est-à-dire que toutes les cellules d'une même tumeur ont le même réarrangement et dérivent donc probablement d'une cellule unique, cible initiale du processus de cancérisation.

A. K.

1. Yanagi Y, Yoshikai Y, Legget K, et al. A human T cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains. *Nature* 1984; 308: 145-9.
2. Chien YH, Gascoigne NRJ, Kavalir J, et al. Somatic recombination in a murine T receptor gene. *Nature* 1984; 309: 332-6.
3. Korsmeyer SJ, Arnold A, Bakhshi A, et al. Immunoglobulin gene rearrangement and cell surface antigen expression in acute lymphocytic leukemias of T cell and B cell precursor origins. *J Clin Invest* 1983; 71: 301-13.
4. Arnold A, Cossman J, Bakhshi A, et al. Immunoglobulin gene rearrangement as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. *N Engl J Med* 1983; 309: 1593-9.
5. Toyonaga B, Yanagi Y, Suciú-Foca N, et al. Rearrangement of T cell receptor gene YT 35 in human DNA from thymic leukemia T cell lines and functional T cell clones. *Nature* 1984; 311: 385-7.
6. Aisenberg AC, Krontiris TG, Mak TW, et al. Rearrangement of the gene for the β chain of the T cell receptor in T cell chronic lymphocytic leukemia and related disorders. *N Engl J Med* 1985; 313: 529-33.
7. Bertness V, Kirch I, Hollis G, et al. T cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T cell lymphomas. *N Engl J Med* 1985; 313: 534-8.