

Origine multicentrique de la mutation S

Maladie moléculaire la plus anciennement et la mieux connue, de mécanisme physiopathologique apparemment simple, la drépanocytose pose en permanence au clinicien comme au biologiste un problème non résolu : celui de la très inégale gravité de son expression clinique. Toutes les formes intermédiaires existent entre la maladie profondément invalidante ou précocement mortelle, ou au contraire une maladie presque bénigne, voire longtemps inapparente. Des facteurs socio-économiques ou d'environnement sont impliqués dans ce polymorphisme. Mais l'essentiel en revient certainement à l'action conjuguée de divers facteurs qui ont pu faire appeler la drépanocytose maladie « multigénique ». Certains sont mieux connus, telle l' α thalassémie, certainement bénéfique en termes de survie même si les modalités d'interaction sont encore imprécises. D'autres, les facteurs de microcirculation par exemple, sont encore largement inconnus. L'un de ces facteurs a cependant fait l'objet, ces dernières années, de plusieurs séries de travaux. Il a été établi que la mutation drépanocytaire est apparue plusieurs fois (au moins quatre) sur les gènes β . Ceci explique la transmission, en même temps que cette mutation, de caractères liés pouvant moduler différemment la maladie. Cela supprime aussi tout prétexte à des hypothèses migratoires souvent fantaisistes pour expliquer des foyers sporadiques. La mise en évidence de l'origine multicentrique d'une mutation a été rendue possible par l'utilisation des techniques du génie génétique. Grâce à des « enzymes de restriction » clivant l'ADN à des séquences strictement définies et au clonage de sondes génomiques capables d'identifier (par une

technique d'hybridation) si ce clivage a eu lieu ou non, on a pu mettre en évidence, entre autres au niveau du génome β , un grand nombre de sites polymorphes, c'est-à-dire où existe tantôt un nucléotide, tantôt un autre, sans que ce polymorphisme ait de retentissement pathologique. De façon conventionnelle, quand la séquence a permis un clivage donné, le site est défini par le signe + et par le signe - dans le cas contraire. Sur chaque chromosome, les signes + et - d'une région génomique, la région du génome β , sont en liaison stricte ; leur association, non aléatoire, définit un haplotype. Le nombre d'haplotypes retrouvé dans chaque région géographique est limité, très inférieur au nombre théoriquement possible. Les mutations pathogènes sont apparues dans l'environnement génique que représentent ces haplotypes. Les haplotypes du génome β de sujets drépanocytaires ont été déterminés à partir de prélèvements faits en Afrique par notre groupe, dans des régions qui sont des épicentres de fréquence de la maladie : le Sénégal, la République du Bénin, la République Centrafricaine. Il a été presque surprenant de constater d'une part la stricte ségrégation géographique entre ces trois régions, d'autre part l'homogénéité presque complète (85 à 100 % des chromosomes) dans chaque foyer [1]. Des pays géographiquement intermédiaires présentaient un profil de résultats plus mêlés. Un certain nombre d'haplotypes minoritaires, ou atypiques, pourraient être le résultat de remaniements. Ces résultats se trouvaient confirmés par des travaux effectués parallèlement chez des Noirs Américains ou Jamaïcains : les trois haplotypes géographiquement localisés se

retrouvaient majoritaires (environ 90 % des chromosomes) et s'expliquaient par les migrations forcées du trafic d'esclaves. Plus récemment, une autre série de travaux menés en Angleterre, mettaient en évidence un quatrième haplotype, retrouvé lui aussi de façon homogène, chez les drépanocytaires asiatiques d'Arabie Saoudite et du nord de l'Inde [2, 3]. Cette dernière découverte résolvait enfin le problème d'une maladie génétique commune à des groupes ethniques aussi éloignés.

La question qui se pose alors à l'évidence est celle d'une influence de l'environnement génique sur l'expression de la maladie. Il faut se rappeler en particulier que le chromosome 11 est porteur, en amont du gène β , de deux gènes γ , dont le produit d'expression entre dans l'hémoglobine fœtale, et que celle-ci ne copolymérise pas avec l'hémoglobine S, entravant le processus pathologique. Nous avons établi une différence significative chez les malades du Bénin et du Sénégal, entre leur taux d'hémoglobine fœtale et l'expression relative des deux gènes γ d'une part, la gravité de l'affection d'autre part. Ainsi, chez les Béninois, dont la concentration d'hémoglobine fœtale est plus faible, la proportion de drépanocytes irréversibles et de cellules lourdes et donc la sévérité des symptômes, sont plus grandes que chez les Sénégalais [4].

Ce qui est vrai sur des séries ne l'est pas toujours dans un cas individuel. Nous avons vu que de nombreux facteurs interviennent. L'un d'eux, qui n'est que soupçonné, serait la proportion génétiquement déterminée de réticulocytes contenant de l'hémoglobine fœtale. Une définition claire du pronostic pour chaque malade

reste ainsi difficile. Une voie est cependant ouverte dans cette direction par l'analyse de divers caractères génétiques liés à la drépanocytose, la proportion d'hémoglobine fœtale et l'existence d'une thalassémie associée par exemple.

D.L.

1. Pagnier J, Mears JG, Dunda-Belkhdja O, et al. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 1771-3.
2. Miller BA, Salameh M, Ahmed M, et al. High fetal hemoglobin production in sickle cell anemia in the Eastern province of Saudi Arabia is genetically determined. *Blood* 1986 ; 67 : 1404-10.
3. Kulozik AE, Wainscoat JS, Serjeant GR, et al. Geographical survey of β^S -globin gene haplotypes : evidence for an independent asian origin of the sickle-cell mutation. *Am J Hum Genet* 1986 ; 39 : 239-44.
4. Nagel RL, Fabry ME, Pagnier J, et al. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa. The Senegal type and the Benin type. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 880-4.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ L'anti-oncogène dont la délétion homozygote est responsable du rétinoblastome et de l'ostéosarcome a peut-être été cloné. Le gène est localisé au niveau de la bande q14 du chromosome 13 et code pour un ARNm de 4,7 kb qui est présent dans les tissus normaux et absent dans des rétinoblastomes et ostéosarcomes. Des expériences ultérieures de transfection de cellules de rétinoblastome et d'ostéosarcome en culture avec l'ADNc ainsi cloné sous le contrôle d'un promoteur fort permettront de déterminer si le clone isolé code en effet pour un produit à effet antiprolifératif, faisant perdre aux cellules malignes en culture leur tumorigénicité.

[Friend SH et al. *Nature* 1986 ; 323 : 643-6.]

ERRATUM : Dans la nouvelle du n° 10, vol. 2 « Les G protéines, un système universel de transduction des signaux », il fallait lire, page 584, à la 4^e ligne de la légende de la figure 2 : phosphodiesterase spécifique du GMP cyclique et non pas : phosphodiesterase stimulée par le GMP cyclique et détruisant l'AMPc.

m/s n° 1 vol. 3, janvier 87

L'agent de l'hépatite D est un virus ressemblant aux viroïdes des plantes

Comme il était prévisible à la suite du récent isolement d'un fragment de l'ADN complémentaire du génome du virus de l'hépatite D (VHD) (m/s n° 2, vol. 2, p. 409), c'est maintenant la structure complète de ce génome qui vient d'être élucidée [1, 2]. Il s'agit d'un ARN circulaire monobrin de 1678 bases dont un brin complémentaire peut notamment coder pour une protéine de 215 acides aminés qui est reconnue par les anticorps des malades porteurs du virus.

Les caractéristiques du génome viral sont ici très extraordinaires pour un système animal et se rapprochent étrangement de celles des viroïdes des plantes. Ces derniers sont en effet des molécules circulaires d'ARN monobrin très riche en GC (ce qui est le cas du génome VHD), dépourvues de capsid virale (tout comme VHD qui emprunte la capsid du virus associé de l'hépatite B) et responsables de diverses maladies des végétaux infectés. De plus, quelques homologies de séquence existent entre l'ARN de VHD et celui de certains viroïdes végétaux.

Comme il est indiqué plus haut, le potentiel codant du virus ne semble pas porté par son ARN génomique, mais par un brin complémentaire (« anti-génomique ») ; VHD serait donc un virus dont le génome serait constitué d'un brin négatif devant être répliqué en brin positif avant d'être traduit en protéines. Outre son grand intérêt pour l'étude des mécanismes de pathogénicité du virus D, la découverte des particu-

larités de son génome établit un lien entre les mondes végétaux et animaux, qui pourrait donner des indications nouvelles sur l'évolution des espèces et sur les possibilités d'échanges de matériel génétique entre plantes et animaux.

Une autre hypothèse est cependant possible : le génome VHD et les viroïdes végétaux présentent de nombreuses homologies avec l'ARN de certains introns dits de type I, trouvés dans les précurseurs des messagers et des ARN ribosomiaux de mitochondries de la levure et d'autres eucaryotes primitifs, des ARN de transfert de chloroplastes de plantes, et des ARN ribosomiaux nucléaires de protozoaires. Le mécanisme d'excision de ces introns est, au moins en partie, autocatalytique et implique leur cyclisation (m/s n° 5, vol. 2, p. 280). Viroïdes et virus de l'hépatite D pourraient donc dériver de semblables introns possédant une origine de répllication leur permettant de se comporter comme des éléments génétiques autonomes. Les similitudes observées entre ces agents refléteraient alors l'hypothétique origine commune des introns de type I dont ils dériveraient.

A.K.

1. Wrang KS, Choo QL, Weiner A et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta viral genome. *Nature* 1986 ; 323 : 558-60.

2. Kos A, Dijkema R, Arnberg AC, Van der Meide PH, Schellekens H. The hepatitis delta virus possesses a circular RNA. *Nature* 1986 ; 323 : 508-50.