

Identification du gène impliqué dans les polyendocrinopathies auto-immunes de type 1

Deux articles publiés dans le numéro de décembre 1997 de *Nature Genetics* [1, 2] rapportent le clonage d'un nouveau gène appelé *AIRE-1* (*autoimmune regulator 1*) associé à une affection auto-immune particulière, le syndrome APECED (*autoimmune polyglandular endocrinopathy - candidiasis - ectodermal dystrophy*) ou APS-1 (*autoimmune polyglandular syndrome type 1*), OMIM 240300.

L'APS-1 est rare et se transmet sur un mode autosomique récessif. Son incidence est de l'ordre de 1/9000 chez les juifs iraniens, 1/25000 chez les Finlandais et elle se rencontre de façon sporadique dans le reste du monde. L'affection débute habituellement dans l'enfance, au cours de la première décennie et les trois atteintes les plus fréquentes sont la candidose cutanéomuqueuse chronique (candidose digestive et unguéale surtout), l'insuffisance parathyroïdienne, et l'insuffisance surrénalienne d'origines auto-immunes. D'autres maladies auto-immunes peuvent s'y associer, ainsi qu'une dysplasie ectodermique avec une atteinte des ongles et des cheveux (voir *Tableau I*, d'après [3]).

La localisation du gène en 21q22.3 avait été rapportée par une des équipes en 1994 à partir de l'étude de familles finlandaises [4]. Une seconde publication en 1996 confirmait l'absence d'hétérogénéité génétique dans des familles provenant d'autres régions géographiques et réduisait l'intervalle critique [5]. La méthodologie employée par les deux équipes pour l'identification du gène est celle du clonage positionnel : construction d'un *contig* de BAC (chromosome artificiel bactérien) recouvrant l'intervalle critique,

séquençage génomique, utilisation de programmes comme GRAIL et GENESCAN pour identifier les gènes puis criblage de banques d'expression. Le gène identifié code pour une protéine de 545 acides aminés, comportant deux motifs à doigts de zinc PHD, une région riche en proline, impliquée dans l'interaction avec d'autres protéines ou avec l'ADN et trois motifs LXXLL (Leu-X-X-Leu-Leu). Les motifs à doigts de zinc PHD [6] sont des structures riches en cystéines rencontrées dans des protéines

nucléaires comme Mi-2, Sp140 et LYSP100-B, TIF1, KRAB-A. La séquence LXXLL est un motif de liaison aux récepteurs nucléaires (*m/s n° 10, vol. 13, p. 1212*) [7]. Cette analyse structurale suggère que *AIRE-1* est un régulateur transcriptionnel. Deux autres ADNc plus courts ont également été identifiés (*AIRE 2* et *3*), produits de l'utilisation d'un exon 1 alternatif. Les deux articles prouvent l'implication de ce gène dans le syndrome APECED par l'existence de mutations (homozygotes ou hétérozy-

Tableau I				
PRÉVALENCE DES DIFFÉRENTES ATTEINTES DANS LE SYNDROME APECED (d'après [3])				
	Âge (années)			Patients suivis en cohorte
	10	20	30	
Nombre de patients évalués	61	44	19	68
Nombre de patients décédés	1	5	5	9
Endocrinopathies auto-immunes (%)				
hypoparathyroïdie	57	80	74	79
insuffisance surrénale	23	66	58	72
diabète insulino-dépendant	2	9	11	12
atrophie des cellules pariétales gastriques (anémie de Biermer)	2	9	16	13
hypothyroïdie	0	5	5	4
insuffisance ovarienne		55	56	60
insuffisance testiculaire		14	20	14
Affections non endocriniennes (%)				
candidose	89	95	100	100
alopécie	13	32	44	29
atteinte cornéenne (kératopathie)	23	30	26	35
vitiligo	5	16	26	13
hépatite				12
malabsorption digestive				18
hypoplasie de l'émail dentaire				77
dystrophie unguéale				52

gotes composites) entraînant une perte de fonction de la protéine chez des individus atteints. Le remplacement d'une arginine en position 257 par un codon stop est la mutation majeure rencontrée dans la population finlandaise, correspondant à 80 % ou 90 % des chromosomes atteints. Cette mutation est également rencontrée chez des patients en Allemagne, Italie et Grande-Bretagne. Quatre autres mutations responsables de protéines tronquées ont également été identifiées, ainsi qu'une mutation faux-sens. Enfin, chez un patient, hétérozygote pour la mutation R257X, la seconde mutation n'a pas été identifiée.

L'expression de transcrits du gène a été analysée par *Northern blot*, retrouvée en abondance dans les tissus lymphoïdes : thymus, ganglions, moelle osseuse, rate, foie fœtal. En revanche, les deux articles divergent quant à l'expression dans les tissus non hématopoïétiques : absente pour (1), mais présente selon (2) dans le pancréas, la surrénale, la thyroïde et le testicule.

L'identification de ce gène est importante mais l'étude de la fonction de la protéine, en particulier chez l'animal, devrait permettre de répondre à de nombreuses questions non résolues sur le rôle du produit de ce gène et sur les mécanismes de l'APECED. L'association du défaut de réponse immunitaire contre le *Candida albicans* et de la réponse auto-immune contre divers tissus endocrines suggère un défaut de la régulation entre lymphocytes T-helper, Th1 et Th2. Les lymphocytes T-helper (Th0) peuvent se différencier en Th1, sécrétant des cytokines comme l'interleukine-2 (IL-2) ou l'interféron- γ , et Th2, sécrétant IL-4 et IL-10. Les Th1 activent l'immunité cellulaire contre les pathogènes intracellulaires, alors que les Th2 favorisent la réponse anticorps et l'allergie (*m/s n° 5, vol. 13, p. 727*). La réponse T anti-*Candida albicans* est essentiellement de type Th1, tant chez l'homme [8, 9] que dans les modèles animaux [10]. Le rôle de AIRE-1 pourrait être de régler cet équilibre Th1/Th2 et le défaut d'AIRE-1 pourrait favoriser des réponses de type Th2, en particulier contre les auto-antigènes. L'auto-immunité spécifique d'organes est

habituellement interprétée comme un phénomène Th1, mais le rôle des Th2 a également été discuté. Chez les patients juifs iraniens, les deux types d'atteintes sont dissociées (auto-immunité sans candidose), mais l'analyse de liaison indique que l'affection est liée au même locus [5, 11] dans ce groupe ethnique. L'analyse moléculaire de ce type de patient devrait faire progresser la compréhension des relations entre structure et fonction de la protéine et permettre de comprendre les mécanismes respectifs de la susceptibilité à *Candida* et de l'auto-immunité.

Quelles sont les relations entre ce syndrome rare et les mécanismes plus généraux de l'auto-immunité? Contrairement à la plupart des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, il n'y a pas, dans le syndrome APS-1, de liaison entre les différentes atteintes et les allèles HLA de classe II [12]. Le pouvoir protecteur vis-à-vis du diabète de certains allèles comme DQB*0602 est perdu dans le cas du syndrome APECED, suggérant que des mécanismes d'induction de tolérance restreints à la classe II sont inopérants en cas de susceptibilité à l'auto-immunité induite par APECED [13]. En outre, la liaison génétique d'une affection auto-immune polygénique comme le diabète au locus APECED s'est avérée négative, indiquant que le gène n'intervient pas dans les formes plus communes d'auto-immunité.

En conclusion, même si ce gène n'est impliqué directement que chez un faible nombre de patients, l'étude de sa fonction, capable d'orienter le système immunitaire entre tolérance au soi et auto-immunité sera certainement importante en immunologie.

J.C.C.

1. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minohtsima M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997; 17: 393-8.
2. The Finnish-German APECED consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* 1997; 17: 399-403.
3. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829-36.

4. Aaltonen J, Björns P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type 1 assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994; 8: 83-7.

5. Björns P, Aaltonen J, Vikman A, Perheentupa J, Ben-Zion G, Chiumello G, Dahl N, Heideman P, Hoorweg-Nijman JJ, Mathivon L, Mullis PE, Pohl M, Ritzen M, Romeo G, Shapiro MS, Smith CS, Solyom J, Zlotogora J, Peltonen L. Genetic homogeneity of autoimmune polyglandular disease type I. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 879-86.

6. Aasland R, Gibson TJ, Stewart AF. The PHD finger: implications for chromatin-mediated transcriptional regulation. *Trends Biochem Sci* 1995; 20: 56-9.

7. Heery DM, Kalkhoven E, Hoare S, Parker NG. A signature motif in transcriptional co-activators mediates binding to nuclear receptors. *Nature* 1997; 387: 733-6.

8. Romani L, Cenci E, Menacci A, Bistoni F, Puccetti P. T helper cell dichotomy to *Candida albicans*: implications for pathology, therapy, and vaccine design. *Immunol Res* 1995; 14: 148-62.

9. Puccetti P, Romani L, Bistoni F. A TH1-TH2-like switch in candidiasis: new perspectives for therapy. *Trends Microbiol* 1995; 3: 237-40.

10. Mencacci A, Del Sero G, Cenci E, Fè d'Ostiani C, Bacci A, Montagnoli C, Kopf M, Romani L. Endogenous interleukin 4 is required for development of protective CD4⁺ T helper type 1 cell response to *Candida Albicans*. *J Exp Med* 1998; 187: 307-17.

11. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type 1 among Iranian jews. *J Med Genet* 1992; 29: 824-6.

12. Maclaren NK, Riley WJ. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type 1 autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 455-9.

13. Huang W, Connor E, de la Rosa T, Muir A, Schatz D, Silverstein J, Crockett S, She JX, Maclaren NK. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in β -cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2559-63.

Prix Pierre Favard 1998

Thème : Biologie
Montant : 10 000 F

Renseignements :

SF μ - Secrétariat
Bâtiment C (courrier case 243)

9 quai Saint Bernard
75252 Paris Cedex 05, France

Tél. : 01 44 27 26 21

Fax : 01 44 27 26 22

e-mail : sfme@snv.jussieu.fr

Serveur : <http://sfmu.snv.jussieu.fr/>