

## Nouveaux indices sur la relation ribosome-hématopoïèse ?

La dyskératose congénitale (*dyskeratosis congenita*: DC), maladie constitutionnelle rare et grave, associée des anomalies de différents tissus (essentiellement peau, muqueuses et phanères) et une insuffisance médullaire. La constitution récente d'un registre international [1] a permis de réunir 84 malades issus de 46 familles de DC (29 familles européennes, 8 d'Amérique du Nord, 7 d'autres pays), d'en mieux définir le phénotype et d'identifier, pour les formes liées à l'X, le gène responsable et la protéine pour laquelle il code, la dyskérine [2]. Dans 40 des 46 familles, la transmission est récessive, liée au chromosome X, et seuls les hommes sont atteints.

La triade classique : pigmentation cutanée, leucoplasie et anomalies unguéales apparaît en général chez l'enfant entre 5 et 10 ans. D'autres anomalies somatiques sont rapportées : petite taille (16% des cas), caries et chute de dents (17%), épiphora\* (26%). L'insuffisance médullaire survient au cours de la première ou de la deuxième décennie dans 85% des cas et est responsable de la majorité des décès précoces. Des complications respiratoires récemment décrites, qui peuvent aller jusqu'au syndrome hépatopulmonaire (*shunt* artérioveineux pulmonaire et cirrhose) se manifestent chez 19% des patients. Des maladies malignes surviennent dans 5% des cas.

Les études de liaison, dans des familles dans lesquelles la transmission est liée au chromosome X, ont permis de localiser le gène responsable en Xq28. Chez les conductrices obligatoires, le chromosome X portant l'allèle muté est préférentiellement inactivé, évoquant un désavantage prolifératif conféré par cet allèle [3]. Les études *in vitro* portant sur les

fibroblastes ou les lymphocytes le confirment : dans les cellules des sujets atteints existent une diminution de la prolifération cellulaire, des anomalies morphologiques et une instabilité chromosomique qui s'accroissent avec l'âge du patient et la progression de la maladie [4]. Le locus atteint a progressivement été réduit à une région de 4 MB, correspondant à 28 gènes candidats. Le séquençage de ces gènes, chez des malades de sexe masculin, a permis la découverte d'une délétion et de 5 mutations dans *DKCI*. La protéine codée par ce gène, la dyskérine, très conservée au cours de l'évolution, a une expression ubiquitaire dans les tissus fœtaux et adultes. C'est une phosphoprotéine hydrophile de 514 acides aminés qui possède dans son domaine carboxy-terminal un site de myristylation et deux sites de localisation nucléaire. Les gènes homologues, *NAP57* chez le rat et *Cbf5p* chez la levure, codent pour des protéines nucléolaires multifonctionnelles qui interviennent dans la biosynthèse de l'ARN ribosomique, dans l'assemblage des sous-unités des ribosomes et dans la liaison centromère/microtubule. *NAP57* a été localisé pendant l'interphase dans le composant fibrillaire dense qui est impliqué dans la biosynthèse précoce de l'ARN ribosomique. Cette protéine interagit avec *Nopp1450* pour former un complexe qui chaperonne et assemble les protéines ribosomiques et intervient dans l'importation et l'exportation des ribosomes à travers la membrane nucléaire. *Cbf5p* interviendrait également dans la ségrégation des chromosomes en créant des liaisons centromère/microtubule. Cela est à rapprocher des nombreux réarrangements chromosomiques obtenus en culture dans des fibroblastes issus de malades atteints de DC [4]. On ignore si les mutations agissent par un mécanisme

quantitatif ou qualitatif et rien n'explique clairement pourquoi les anomalies de cette protéine ubiquitaire s'expriment essentiellement dans les tissus d'origine épithéliale et dans les cellules hématopoïétiques. Un modèle d'inactivation génique par recombinaison homologue apportera peut-être quelques éclaircissements [5]. Au-delà des espoirs spécifiques concernant la maladie (diagnostic anténatal, amélioration du pronostic et de la prise en charge), la découverte de la dyskérine pose des problèmes essentiels sur la physiopathologie des protéines ribosomiques [6]. On peut faire un parallèle avec l'implication de la protéine ribosomique RP19 dans une autre maladie rare associant des malformations et une insuffisance médullaire ne concernant qu'une lignée, l'anémie de Blackfan-Diamond [7].

1. Knight S, Vulliamy T, Copplestone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis congenita (DC) registry: identification of new features of DC. *Br J Haematol* 1998 ; 103 : 990-6.
2. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 32-8.
3. Vulliamy TJ, Knight SW, Dokal I, Mason PJ. Skewed X-inactivation in carriers of X-linked dyskeratosis congenita. *Blood* 1997 ; 90 : 2213-6.
4. Dokal I, Bungey J, Williamson P, Oscier D, Hows J, Luzzatto L. Dyskeratosis congenita fibroblasts are abnormal and have unbalanced chromosomal rearrangements. *Blood* 1992 ; 80 : 3090-6.
5. Luzzatto L, Karadimitris A. Dyskeratosis and ribosomal rebellion. *Nat Genet* 1998 ; 19 : 6-7.
6. McGrath J. Dyskeratosis congenita: new clinical and molecular insights into ribosome function. *Lancet* 1999 ; 353 : 1204-5.
7. Willig TN, Tchernia G. L'érythroblastopénie constitutionnelle de Blackfan-Diamond: une maladie du ribosome ? *Med Sci* 1999 ; 15 : 435.

**Gil Tchernia  
Thiébaud-Noël Willig**

Laboratoire d'hématologie, Hôpital de Bicêtre, 78, avenue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France.

\* Larmolement s'accompagnant de l'écoulement des larmes sur la joue.