

## Le clonage du facteur Willebrand

**A** côté des hémophilies A et B, l'un des plus importants troubles de l'hémostase est le déficit en facteur Willebrand (WF). Les facteurs VIII et IX ont été clonés en 1984 (voir *médecine/sciences* 85; 1 : 50 et 330). Le facteur Willebrand vient de l'être par trois groupes différents aux États-Unis [1-4]. Le déficit en WF, qui se transmet comme un caractère autosomique (contrairement aux hémophilies A et B) provoque des symptômes de sévérité très variable. A l'état hétérozygote, il se traduit par un saignement prolongé après coupure et, chez les femmes, par des règles très abondantes. Certaines formes bénignes peuvent passer inaperçues. Les rares cas homozygotes sont d'une haute gravité.

Sur le plan physiologique le WF est impliqué dans deux réactions différentes, l'adhérence des plaquettes à la paroi vasculaire et la formation du caillot lui-même. Le facteur est une glycoprotéine de taille supérieure à 200 kilodaltons pour le monomère, et dérivant d'un précurseur d'environ 300 kd. Il est synthétisé, non par les hépatocytes, mais par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Après la biosynthèse, se forment des dimères qui s'unissent lors de la sécrétion dans le plasma, en agrégats hétérogènes allant de 450 à 20 000 kd. Les sujets déficients se divisent en deux types : diminution du taux sans changement des propriétés d'agrégation, ou altération de ces dernières avec impossibilité de former des multimères. Dernière propriété capitale du WF, dans le plasma il est le support du facteur VIII C ou antihémophilique A, à raison de 99 % de WF pour 1 % de VIII C; il en découle d'une part, qu'un déficit important en WF entraîne secondairement un déficit en VIII C plasmatique; d'autre part, que les premiers anticorps que l'on croyait dirigés contre le VIII C l'étaient en réalité contre le WF. L'analyse des relations entre WF et VIII C passionne depuis longtemps les chercheurs.

Le clonage a été réalisé par des méthodes différentes selon les expérimentateurs, à partir de cellules endothéliales en culture. Le travail est moins avancé que pour les facteurs VIII et IX. Les auteurs ne font état que de fragments d'ADN complémentaire, mais l'identité de ces fragments a été établie de façon irréfutable. On a pu obtenir une séquence partielle, monter que le messenger correspondant est de grande taille (9 kb) et localiser le gène du WF sur le bras court du chromosome 12 [1]. La production du WF par génie génétique n'est donc pas encore à l'ordre du jour mais des problèmes très importants et mal compris vont pouvoir être abordés; nous n'en citerons que les principaux : identité ou non identité du WF produit par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes, dont les propriétés ne sont pas tout à fait les mêmes; interprétation moléculaire des formes cliniques multiples du déficit en WF, qualifié par certains de « thalassémie de la coagulation »; relations physiologiques et moléculaires entre WF et VIII C; enfin, et ce n'est peut-être pas le moindre problème, rôle du WF qui déborde sans doute les frontières de l'hémostase. L'adhérence des plaquettes à la paroi vasculaire jouerait en effet un rôle dans le développement de l'athérosclérose. Des variations qualitatives ou quantitatives du WF pourraient donc intervenir pour en accélérer ou en retarder l'apparition. C'est là le principal centre d'intérêt de certains des groupes qui analysent le gène du facteur Willebrand.

J.-C. D.

1. Ginsburg D, Handin RI, Bonthron D, *et al.* Human von Willebrand factor (vWF): isolation of complementary DNA (cDNA) clones and chromosomal localization. *Science* 1985; 228: 1401-6.
2. Lynch DC, Zimmermann TS, Collins CJ, *et al.* Molecular cloning for human von Willebrand factor: authentication by a new method. *Cell* 1985; 41: 49-56.
3. Sandler E. *Proc Natl Acad Sci USA* (sous presse).
4. Kolata G. Clotting protein cloned. *Science* 1985; 228: 1415-7.

## Une enzyme qui perd son chemin

**G**âce au génie génétique, toutes les anomalies imaginables du gène lui-même ont été découvertes en pathologie, notamment dans les thalassémies. On pourrait donc considérer l'étude des maladies héréditaires monogéniques comme périmée. C'est compter sans les protéines qui, contrairement à l'hémoglobine, ne restent pas dans le cytoplasme où elles ont pris naissance, mais subissent des migrations et des modifications post-traductionnelles. Pour les protéines exportées vers les organites subcellulaires ou vers le plasma, il subsiste bien des inconnues, dont chacune peut être à l'origine de maladies : signaux de passage hors du cytoplasme, addition de glucides ou d'autres ligands, aiguillage vers la destination correcte, signaux de reconnaissance pour y être accepté, maturation finale le plus souvent par protéolyse ménagée, tous ces signaux constituant autant de pièges possibles. A ces situations, dont on commence à connaître des exemples, vient à présent s'ajouter un inédit : une enzyme qui s'embourbe dans une ornière du chemin et qui est incapable d'en sortir.

Le déficit en sucrase-isomaltase est une des maladies qui provoquent l'« intolérance aux sucres ». Sa fréquence est discutée mais certainement

