

Chromosome 13 et maladie de Wilson

La maladie de Wilson, ou dégénérescence hépatolenticulaire, a comme caractère biologique essentiel la réduction de l'incorporation du cuivre dans une protéine spécifique, la ceruloplasmine; le métal s'accumule dans les tissus, notamment dans le foie et le système nerveux, et provoque des dommages qui peuvent conduire à la mort en l'absence de traitement spécifique. Celui-ci consiste en l'administration de pénicillamine, un chélateur du cuivre, qui permet son élimination par les urines. Ce traitement n'est lui-même pas dépourvu d'inconvénients. La fréquence de la maladie est très approximativement évaluée à 1 sur 200 000 individus et est peut-être sous-estimée.

C'est par des méthodes tout à fait classiques de liaison génétique (*linkage*), utilisant 27 marqueurs autosomiques, que des chercheurs israéliens ont pu, dans deux familles, établir une liaison étroite de la maladie de Wilson avec l'estérase D. Cette enzyme est un marqueur polymorphe dont on a pu affirmer la localisation très précise grâce à des microdélétions; son intérêt réside dans une liaison très étroite avec une tumeur, le rétinoblastome. Son gène est localisé dans la sous-bande II de la région q14 du chromosome 13.

Les études de recombinaison situent à 6 centimorgans au maximum la distance entre les loci de l'estérase D et de la maladie de Wilson. De nombreuses perspectives sont ouvertes par ce travail : détection des malades à la phase préclinique, clonage et caractérisation du gène anormal dans un proche avenir, meilleure compréhension de l'hétérogénéité portant sur l'âge du début

et sur la gravité de la maladie, éventuellement diagnostic prénatal, avec en toile de fond des espoirs d'amélioration du traitement. La maladie de Wilson rejoint ainsi les affections sévères à hérédité autosomique dont la localisation génique est désormais connue, comme la maladie de Huntington et la myotonie de Steinert.

Rappelons en terminant que le gène de la maladie de Wilson présente une localisation différente de celui de la céruloplasmine, attribuée au chromosome 3.

J.-C.D.

Frydman F, Bonnet-Tamir B, Farrer LA, *et al.* Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13. Linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:1819-21.

Deux chromosomes pour une enzyme ?

Redoutables affections du système nerveux central, le groupe des gangliosidoses comprend la maladie de Tay-Sachs et la maladie de Landing, ou gangliosidose à GM1. Cette dernière se manifeste dès les premiers mois de la vie par un retard physique et psychique, une cécité et de nombreuses anomalies morphologiques, aboutissant à la mort en moins de 2 ans. Elle est due au déficit d'une enzyme des lysosomes, la β -galactosidase (β -gal). L'enzyme est faite d'un seul type de chaîne, de taille 64 000 daltons, monomères qui doivent s'agglomérer entre eux pour être stables et fonctionnels.

La maladie est transmise selon un mode récessif autosomique et il existe en principe un seul gène codant pour la β -gal. La méthode des hybrides somatiques (culture de fibroblastes d'hybrides homme-rongeur) a montré

que l'activité β -gal est corrélée à la présence du chromosome 3 et du chromosome 22. Deux chromosomes pour une seule chaîne ?

Cette énigme a été élucidée, surtout grâce aux travaux de chercheurs des Pays-Bas. Lorsqu'on purifie la β -gal, on co-purifie avec elle une autre protéine de 32 000 daltons, dite 32 K. Les anticorps polyclonaux classiques, obtenus en fait à partir du mélange des deux protéines, ne les distinguent pas. Au contraire l'utilisation d'anticorps monoclonaux a permis leur séparation, aboutissant à des conclusions claires : le gène de structure de la β -gal se situe sur le chromosome 3, le gène de la protéine 32 K sur le chromosome 22. La protéine 32 K n'a pas d'activité de β -galactosidase, mais la combinaison des deux protéines est nécessaire à la polymérisation et donc à la stabilité de la β -gal. En l'absence de la protéine 32 K, la β -gal est dégradée et subit par conséquent un déficit secondaire. On connaît des malades ayant un déficit en protéine 32 K, dont le tableau clinique est voisin, mais que l'on peut distinguer parce qu'ils présentent également un déficit en neuraminidase (galactosialidase). En effet la protéine 32 K est nécessaire à la stabilité de la neuraminidase (appelée aussi sialidase) comme à celle de la β -gal. Si, à des fibroblastes en culture provenant de galactosialidose, on ajoute une préparation de protéine 32 K, on voit l'activité de la β -gal s'élever, prouvant que chez ces malades le gène de la β -gal est capable de fonctionner. Les propriétés du système β -gal (nécessité de la présence d'une protéine stabilisatrice) ne sont certainement pas uniques. Des observations analogues, bien qu'analysées avec moins de précision ont été faites lors des déficits multiples en sulfatases, et d'autres exemples se révéleront probablement dans l'avenir.

J.-C. D.

Sips H J, de Wit-Verbech H A, de Wit J, Westerveld A, Galjaard H. The chromosomal localization of human β -galactosidase revisited: a locus for β -galactosidase on human chromosome 3 and for its protective protein on human chromosome 22. *Hum Genet* 1985; 69 : 340-4.

S
E
7
7
E
N
O
U
V
E
L
L
E
S