

## Les « pseudodéficits » en arylsulfatase A

Les nouvelles  
de ce numéro  
ont été préparées par  
Jean-Claude Dreyfus  
Jean-Pierre Grünfeld  
Axel Kahn  
Marc Peschanski

Le déficit en une enzyme des lysosomes provoque l'accumulation du substrat devenu indégradable, accumulation qui finit par empêcher le fonctionnement de la cellule et conduit à des maladies souvent de haute gravité. Pour beaucoup de ces affections, on connaît des formes de sévérité variable, précoces, juvéniles, ou tardives. Mais, dans certains cas, un déficit biologique important ne paraît s'accompagner d'aucun trouble clinique. C'est le cas notamment de l'arylsulfatase A (ASA) et des  $\beta$  hexosaminidases. La discrimination entre les déficits responsables d'une maladie et ceux qui ne le sont pas est très importante pour le pronostic et surtout pour le conseil génétique. Elle pose aussi la question du minimum d'activité résiduelle nécessaire pour éviter les symptômes.

Distinguer les lésions moléculaires responsables des déficits de celles des pseudodéficits est donc d'un grand intérêt. Une équipe allemande [1] vient d'y parvenir dans le cas de l'ASA. Cette enzyme transforme les cérébrosides sulfates en cérébrosides. Son déficit provoque la leucodystrophie métachromatique avec son cortège de troubles neuropsychiques graves. Décrit pour la première fois en France en 1975 (G. Dubois, J.-G. Turpin, N. Baumann), le pseudodéficit est dû à une mutation allélique de celle qui cause le déficit authentique. L'ASA produite par les fibroblastes de ces sujets est de taille plus petite et beaucoup moins abondante que chez les témoins, mais elle n'est ni instable ni inactive [2]. La taille apparente plus petite a été attribuée à un déficit de glycosylation. De fait, Gieselmann *et al.* [1] ont trouvé que sur les trois sites potentiels, l'un avait disparu par suite d'une mutation remplaçant l'asparagine 350 par une sérine. Mais la constatation la plus importante est celle d'une seconde mutation, qui supprime un signal de polyadénylation. L'ASA est codée par trois messagers de taille 2,1 ; 3,7 et 4,8 kb. Le plus important est celui de 2,1 kb qui représente 90 % du total. Or son expression, chez les pseudodéficients, est presque entièrement supprimée par une mutation A  $\rightarrow$  G transformant le premier signal de polyadénylation AATAAC en AGTAAC inefficace. La mutation n'a pas d'effet sur les deux autres messagers, mais ceux-ci ne subissent pas d'augmentation compensatrice. Les deux mutations trouvées chez ces sujets sont détectables en utilisant les oligonucléotides appropriés. Des deux mutations, seule celle du signal de polyadénylation est fonctionnellement importante. Toutefois, les deux ont été trouvées chez les cinq homozygotes et les 16 hétérozygotes étudiés jusqu'à présent.

Il faut insister sur le fait que le pseudodéficit en ASA est loin d'être une curiosité exceptionnelle. Alors qu'on évalue la fréquence du gène de la leucodystrophie à 0,5 %, celle du pseudodéficit s'élèverait de 7 à 15 %. La fréquence des hétérozygotes composés (déficit + pseudodéficit) approcherait ainsi de 1 pour 1 000, supérieure à celle de la mucoviscidose [3]. Or l'activité résiduelle en ASA chez ces hétérozygotes est inférieure à celle des homozygotes pseudodéficients. On ne saurait affirmer que cette activité résiduelle suffise à empêcher toute accumulation de cérébroside-sulfate, et ce diagnostic doit entraîner une surveillance de ces sujets pour dépister des troubles neurologiques tardifs éventuels.

1. Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, Von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of a polyadenylation signal and N-glycosylation site. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 9436-40.

2. Fluharty AL, Meek WE, Kihara H. Pseudo-arylsulfatase A deficiency: evidence for a structurally altered enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 112: 191-7.

3. Hohenschutz C, Eich P, Friedl W, *et al.* Pseudodeficiency of arylsulfatase A: a common genetic polymorphism with possible disease implications. *Hum Genet* 1989; 82: 45-8.