

L'érythroblastopénie constitutionnelle de Blackfan-Diamond : une maladie du ribosome ?

L'érythroblastopénie de Blackfan-Diamond est une anémie constitutionnelle liée à un défaut spécifique de différenciation des progéniteurs érythroïdes, de mécanisme inconnu. La fréquence de la maladie en France est de 7 cas pour 1 million de naissances d'enfants vivants. Si la plupart des cas sont sporadiques, il existe pour 10 % à 20 % des malades la notion de cas familiaux avec, le plus souvent, une transmission dominante. Des malformations constitutionnelles (pouce, face, sphère uro-génitale, cœur, retard statural...) sont associées à l'anémie dans 30 % à 40 % des cas. La réponse au traitement est variable : chez plus de la moitié des malades, la corticothérapie restaure une érythropoïèse. Les autres malades, transfusés régulièrement, sont menacés d'infections virales et d'hémochromatose post-transfusionnelles. La réponse au traitement varie non seulement selon les individus mais parfois dans le temps. La greffe de moelle est efficace. Aucun déficit en facteur de croissance, non plus qu'aucune anomalie des récepteurs des facteurs de croissance n'ont pu être incriminés. L'identification en 1997 par une équipe suédoise [1] d'une translocation entre le chromosome X et le chromosome 19 chez une jeune fille atteinte d'anémie de Blackfan-Diamond associée à des malformations a ouvert le champ à une étude de liaison entre différents locus du chromosome 19 et la maladie, au sein des familles dont plusieurs membres étaient atteints (collaboration européenne). Cette approche couplée à la description d'un cas sporadique avec microdélétion a permis de localiser le locus du Blackfan-Diamond en une zone de 1,8 Mb en 19q13 [2]. Ultérieurement, il a été montré que

la transmission entre les haplotypes du locus du Blackfan-Diamond et la maladie n'était pas retrouvée dans toutes les familles informatives [3, 4] signant l'hétérogénéité génétique de la maladie. Par ailleurs, dans certaines familles l'augmentation isolée de l'adénosine désaminase érythrocytaire, signe fréquent mais non spécifique, et le phénotype complet du Blackfan-Diamond sont liés au même locus du chromosome 19 définissant ainsi un phénotype silencieux de la maladie utilisable pour les enquêtes génétiques [5].

Très récemment, l'un des gènes candidats situés dans ce locus a pu être incriminé [6] : il s'agit du gène codant pour la protéine ribosomique RPS 19 (il existe 79 de ces protéines ribosomiques !). Les transcrits (0,6-0,7 kb) sont détectés dans l'ensemble des tissus, y compris la moelle osseuse et le sang périphérique. L'ADNc codant pour cette protéine avait été initialement caractérisé chez l'homme à partir de tissus de cancer colique [7], et la séquence protéique identifiée dans différentes espèces dont des mammifères, des levures, la drosophile et même des archéobactéries montre une conservation exemplaire de certaines régions de la protéine. Le séquençage génomique systématique fait chez 40 malades révèle des mutations dans 25 % des cas (10/40). Les mutations en cause sont très diverses dans leur nature et leur localisation et concernent les exons 2 à 5 de ce gène de 11 kb possédant 6 exons. Les sujets atteints et porteurs d'une mutation sont hétérozygotes. L'expression phénotypique de la maladie semble sans rapport avec la nature des mutations. Les raisons qui font qu'une mutation d'une protéine ribosomique, par essence ubiquitaire, s'exprime uniquement par des anomalies de l'éry-

thropoïèse et du développement embryonnaire sont loin d'être claires. Des malformations liées à une haplo-insuffisance par mutation de différentes protéines ribosomiques, ont été rapportées chez la drosophile. A côté de l'haplo-insuffisance on peut évoquer les fonctions extraribosomiques, encore mal connues chez l'homme, des protéines ribosomiques. L'absence de mutation de *RPS19* chez la plupart des malades et la diversité phénotypique pour une mutation donnée évoquent le rôle d'autres gènes et de facteurs ajoutés modulant l'expression des mutations ■

RÉFÉRENCES

1. Gustavsson P, Skeppner G, Johansson B, *et al.* Diamond-Blackfan anaemia in a girl with a de novo balanced reciprocal X;19 translocation. *J Med Genet* 1997; 34: 779-82.
2. Gustavsson P, Willig TN, Van Haeringen A, *et al.* Diamond-Blackfan anaemia: genetic homogeneity for a gene on chromosome 19q13 restricted to 1.8Mb. *Nat Genet* 1997; 16: 368-71.
3. Gustavsson P, Garelli E, Draptchinskaia N, *et al.* Identification of microdeletions spanning the Diamond-Blackfan anemia (DBA) locus on 19q13 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1388-95.
4. Gazda H, Lipton JM, Niemeyer CM, *et al.* Diamond-Blackfan anemia is genetically heterogeneous. *Blood* 1998; 92 (suppl 1, Part 2): 16b.
5. Willig TN, Perignon JL, Gustavsson P, *et al.* High adenosine deaminase level among healthy probands of Diamond-Blackfan anemia (DBA) cosegregates with the DBA gene region on chromosome 19q13. *Blood* 1998; 92: 4422-7.
6. Draptchinskaia N, Gustavsson P, Andersson B, *et al.* The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet* 1999; 21: 169-75.
7. Kondoh N, Schweinfest CW, Henderson KW, Papas TS. Differential expression of S19 ribosomal protein, laminin-binding protein, and human lymphocyte antigen class I messenger RNAs associated with colon carcinoma progression and differentiation. *Cancer Res* 1992; 52: 791-6.

Thiébaud-Noël Willig
Gil Tchernia

Laboratoire d'hématologie, AP-HP, Hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.

TIRÉS À PART

G. Tchernia.