

Hyperplasie congénitale des surrénales par conversion génique

Il existe dans le locus du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (*m/s n° 10, vol. 3, p. 616*), deux gènes codant pour la 21-hydroxylase, enzyme dont le déficit est responsable de l'hyperplasie congénitale des surrénales. Le gène *21-OHA* est un pseudogène inactif dont la délétion est sans conséquence, alors que le gène *21-OHB* est actif, sa délétion entraînant la maladie (*m/s n° 9, vol. 2, p. 527*). Un autre mécanisme génétique vient d'être démontré chez des Japonais ayant une hyperplasie congénitale des surrénales: la conversion génique du gène *B* en gène *A*... c'est-à-dire du gène actif en gène inactif [1]. La conversion génique est le remplacement de tout ou partie de la séquence d'un gène par celle d'un gène apparenté (*m/s suppl. au n° 7, vol. 2, p. 6 et m/s n° 6, vol. 3, p. 366*). Le mécanisme précis des

conversions n'est pas connu, mais il pourrait s'agir d'un phénomène d'échange de brins d'ADN entre deux loci similaires mais non alléliques, selon le schéma de la figure 1. Contrairement à ce qui se passe au cours d'un «*crossing over inégal*», il n'y a pas forcément ici de cassure des brins d'ADN lors de la réplication; l'ADN polymérase recopiant les brins du chromosome 1 pourrait, au niveau du gène *A*, utiliser temporairement un brin du gène *B* du chromosome 2 comme matrice. Alternativement, un double événement de coupure-réparation de chaînes pourrait aussi aboutir à un remplacement de séquence (figure 1). Les phénomènes de conversion génique sont importants au niveau des familles multigéniques du CMH où ils sont générateurs de diversité. Ils sont rendus également plus probables

dans la région des gènes *21-OH* par l'existence d'une longue duplication, les gènes *C4-A* (gène *A* du composant 4 du complément) et *21-OHA* étant homologues des gènes *C4-B* et *21-OHB*. Dans le cas décrit, cependant, la conversion n'a intéressé que les gènes *21-OH*, les deux gènes *C4* restant exprimés et spécifiques des loci *A* et *B*. Un tel mécanisme de conversion génique transformant un gène actif en un gène inactif pourrait être retrouvé dans d'autres anomalies génétiques intéressant des familles multigéniques.

A. K.

1. Harada F, Kimura A, Iwanaga T, Shimozawa K, Yata J, Sasazaki T. Gene conversion-like events cause 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 8091-4.

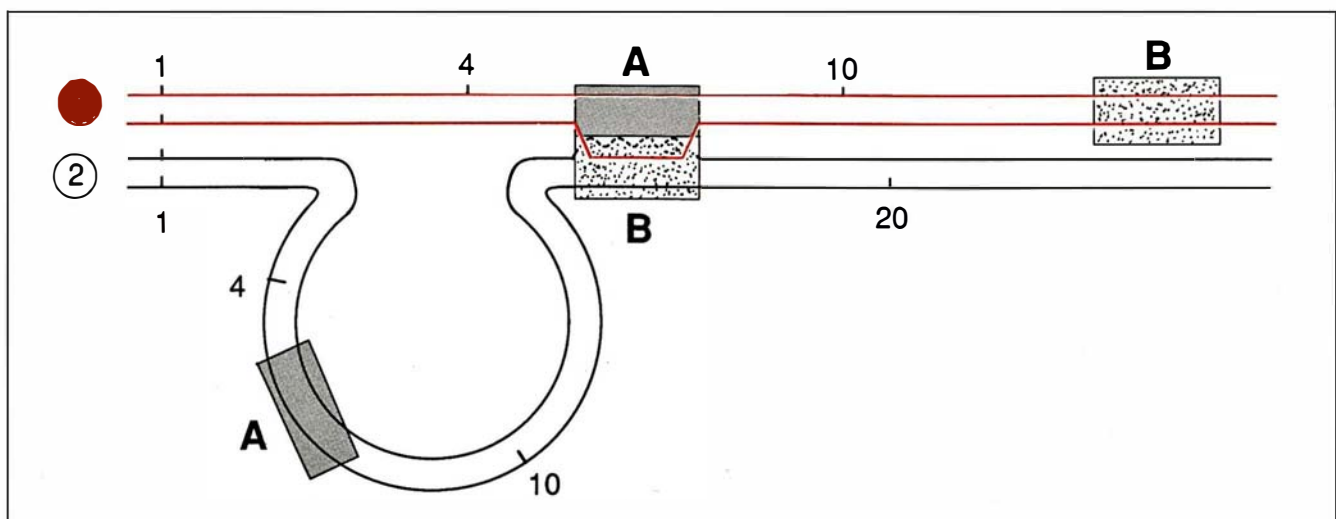


Figure 1. **Schéma d'une conversion génique interchromosomique.** Deux gènes homologues *A* et *B* coexistent sur un même brin d'ADN. Du fait de cette homologie, l'un des brins *A* du chromosome 1 (rouge) déplace le brin *B* correspondant du chromosome 2 (noir) et le remplace pour servir de matrice à l'ADN polymérase lors de la réplication du chromosome 2. Le brin déplacé peut être détruit. Le résultat de ces phénomènes est le remplacement du gène *B* du chromosome 2 par le gène *A* du chromosome 1. Ce remplacement peut intéresser tout ou partie de la séquence génique. Rectangles gris = gènes *A*; rectangles pointillés = gènes *B*.