

Des anomalies moléculaires spécifiques de tissus dans la porphyrie aiguë intermittente

La porphyrie aiguë intermittente (PAI) se caractérise par des crises où dominent douleurs abdominales et symptômes neurologiques, déclenchés par de nombreux facteurs, en particulier certains médicaments. La maladie se transmet comme un caractère autosomique dominant ; les sujets atteints sont donc hétérozygotes et ont un déficit partiel en porphobilinogène désaminase (PBGD) ; c'est la troisième enzyme de la biosynthèse de l'hème ; son action aboutit à la condensation de quatre molécules de porphobilinogène en uroporphyrinogène. Une détection précoce des porteurs est importante pour éviter les facteurs déclenchants des crises. Elle se fait dans les familles à risque par le dosage de l'enzyme dans les globules rouges. Or on s'est aperçu depuis 1981 [1] que, dans une minorité de cas, une PAI ne s'accompagnait pas d'une baisse de la PBGD des hématies. La raison de cette apparente anomalie a été élucidée et par des équipes françaises [2-4]. Grandchamp *et al.* [2] ont d'abord démontré que, bien que le gène soit unique, la PBGD extraite des tissus, notamment du foie, a une taille supérieure de 2 000 Da à celle des érythrocytes. Après clonage de l'ADNc hépatique, la séquence déduite montre l'existence de 17 acides aminés supplémentaires à l'extrémité N-terminale. Les messagers des deux isoformes sont distribués de façon tissu-spécifique. L'analyse du gène effectuée par Chrétien *et al.* [3] a révélé une structure comportant 15 exons répartis sur 10 kb. Le gène possède deux promoteurs distants de 3 kb : le premier est actif dans tous les tissus, le second n'est mis en jeu que dans les tissus érythroïdes. Le segment 5' terminal de la PBGD ubiquitaire est transcrit à partir de l'exon 1, l'épissage liant l'exon 1 à l'exon 3 ; dans le cas de la PBGD érythroïde, la transcription

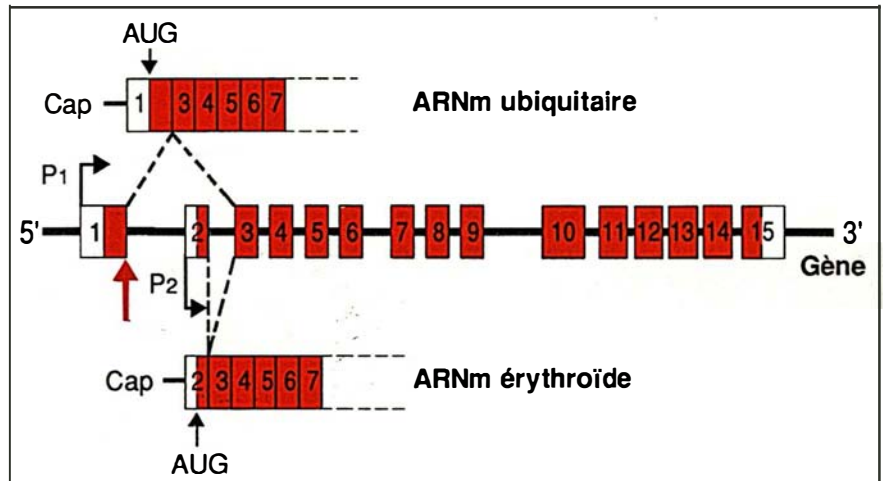


Figure 1. **Organisation du gène de la PBGD.** La flèche rouge montre la position de la mutation à la jonction de l'intron 1. La disposition des exons 3 à 15 étant identique dans les deux messagers, seule leur partie 5' est représentée. P1 : promoteur ubiquitaire ; P2 : promoteur érythroïde. Rectangles rouges : exons, régions codantes ; rectangles blancs : exons, régions non codantes ; AUG : codon d'initiation de la traduction ; Cap : coiffe de m⁷ Gppp en 5' des messagers. (Modifié d'après [3].)

commence à l'exon 2, qui se lie à l'exon 3 (figure 1). L'absence d'atteinte des érythrocytes chez certains malades faisait penser que la lésion moléculaire pouvait siéger dans la partie 5' du gène, non utilisée dans l'enzyme érythrocytaire. Grandchamp *et al.* [4] ont étudié une famille néerlandaise comprenant huit malades identifiés, porteurs de la forme de PAI sans expression dans les globules rouges. Ils ont pu cloner la portion 5' du gène contenant le promoteur non érythroïde, le premier exon et le début du premier intron. La séquence de cette région porte une mutation G → A en première position de l'intron 1, ce qui modifie la séquence consensus 5' d'épissage de cet intron, mutation dont on sait qu'elle supprime complètement l'épissage normal (figure 1, flèche rouge). Cette mutation est la première lésion moléculaire identifiée dans la PAI. Outre son intérêt théorique, elle peut

servir en clinique : l'emploi d'oligonucléotides spécifiques des séquences normale et mutée peut permettre, dans les familles à risque, la détection précoce des porteurs de l'anomalie, et donc de leur appliquer les mesures indispensables pour la prévention des crises.

J.-C. D.

1. Mustajoki P. Normal erythrocyte uroporphyrinogen I synthase in a kindred with acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med* 1981 ; 95 : 162-6.
2. Grandchamp B, de Verneuil H, Beaumont C, Chrétien S, Walter O, Nordmann Y. Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. Two isozymes for a single gene. *Eur J Biochem* 1987 ; 162 : 105-10.
3. Chrétien S, Dubart A, Beaupain D, *et al.* Alternative transcription and splicing of the human PBD gene result either in tissue-specific or in house-keeping expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 6-10.
4. Grandchamp B, Picat C, Mignotte V, *et al.* Tissue-specific splicing mutation in acute intermittent porphyria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 661-4.