

## Mécanismes moléculaires de la thrombasthénie de Glanzmann

Les nouvelles de  
ce numéro  
ont été préparées par  
Charles Babinet<sup>(1)</sup>  
Pascale Briand  
Jean-Claude Dreyfus  
Hélène Gilgenkrantz<sup>(2)</sup>  
Jean-Pierre Grünfeld  
Axel Kahn  
Claude Matuchansky  
Marc Peschanski

Index des nouvelles  
brèves, p. 295

(1) Unité de génétique des mammifères, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex, France.

(2) Inserm U.129, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

La thrombasthénie de Glanzmann, décrite par cet auteur en 1918, est une maladie à transmission récessive autosomique qui entraîne des perturbations des fonctions plaquettaires. Son tableau clinique [1] est fait d'hémorragies, d'épistaxis, d'hémorragies gingivales, de ménorragies, accompagnées de purpura. Son caractère biologique essentiel est l'existence d'un défaut d'agrégation des plaquettes activées. En 1974, Nurden et Caen ont décrit l'absence de deux glycoprotéines étroitement liées dans la membrane des plaquettes, dites GPIIb et GPIIIa. Ce complexe sert de récepteur pour le fibrinogène à la surface des plaquettes activées. Il fait partie de la famille des intégrines impliquées dans les phénomènes d'adhérence intercellulaire. Ces récepteurs possèdent deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , qui dans les plaquettes sont représentées par GPIIb et GPIIIa. Cette dernière sous-unité, dans les tissus endothéliaux, est couplée à une autre sous-unité  $\alpha$  pour former le récepteur de la vitronectine [2].

Le mécanisme responsable de la baisse des glycoprotéines pose encore des problèmes. Dans la plupart des cas de thrombasthénie, les deux protéines sont diminuées parallèlement. Or leurs gènes sont situés sur le même chromosome, en 17 q 21-22, à 260 kb l'un de l'autre [3]. Il pourrait y avoir, soit une délétion englobant les deux gènes, soit une activation ou une inactivation couplée de ces gènes. Cependant l'analyse d'un malade chez lequel GPIIIa était abaissée dans les plaquettes mais était maintenue à un taux normal dans les cellules endothéliales, faisait penser à une stabilisation réciproque des deux protéines. Pour répondre à ces questions, il fallait mettre en évidence une lésion moléculaire portant sur un seul des deux gènes, l'autre restant indemne ; c'est ce qui vient d'être réalisé.

Une équipe américaine [4] a étudié un malade totalement dépourvu de GPIIb mais possédant de la GPIIIa en faible quantité. L'analyse du gène de GPIIb a montré une délétion dans la région 5' ; elle portait sur 4,5 kb et éliminait les exons 2 à 9 (le gène en compte 30). La délétion était apparemment homozygote, mais chez ce sujet adopté on ne pouvait pratiquer une étude familiale permettant d'éliminer une hémizygotie, par disomie uniparentale par exemple. On pouvait détecter un transcrite contenant l'exon 1, une partie des introns 1 et 9 et l'exon 10. Un codon de terminaison dans l'intron 1 ne permettait la synthèse que d'une protéine tronquée très courte.

Chez ce malade, il est clair que c'est l'absence de protéine GPIIb qui entraîne la chute de GPIIIa, la présence résiduelle de cette dernière (1 à 5 % de la normale) apparaît due à sa combinaison avec la sous-unité  $\alpha$  du récepteur de la vitronectine. Y a-t-il, réciproquement, des cas où le déficit initial porte sur la GPIIIa ? la réponse à cette question est fournie par un travail de Bray et Shuman (San Francisco, CA, USA) [5]. Ils ont trouvé, dans une famille atteinte, que deux enfants de la fratrie n'avaient aucun messageur détectable de GPIIIa, alors que celui de GPIIb était normal. Ils ont pu montrer qu'un des allèles du gène IIIa portait une insertion d'au moins 7,2 kb, flanquée des deux côtés par des séquences normales. Cette insertion était héritée du père ; l'allèle maternel était différent puisque, bien qu'inactif, il

---

ne montrait ni délétion ni insertion. Ces résultats confirment l'hétérogénéité des anomalies moléculaires de la thrombasthénie de Glanzmann. La lésion du gène de GPIIIa entraînait la chute du taux de GPIIb, dont le gène a été vérifié comme normal et fonctionnel.

D'après ces deux exemples, on peut conclure fermement qu'une atteinte d'un seul des deux gènes provoque l'effondrement des deux protéines et que la combinaison des deux sous-unités est indispensable à la stabilité de chacune d'entre elles.

Une remarque finale découle du travail de Bray et Shuman [5]. Il n'existe, semble-t-il, qu'un gène GPIIIa. Les sujets dépourvus de cette protéine dans les plaquettes devraient aussi en manquer dans les cellules endothéliales. Or, dans la famille qu'ils décrivent, les anomalies sont limitées au système hémostatique et les malades ne présentent notamment pas de troubles de la réparation des plaies. Il existe donc probablement, dans ces cellules, d'autres récepteurs capables de lier la vitronectine, ou d'autres protéines d'adhérence susceptibles de la remplacer.

**J.C.D.**

- 
1. George JM, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia : the spectrum of clinical disease. *Blood* 1990 ; 75 : 1383-95.
  2. Marguerie G, Berthier R, Duperray A, Hudry-Clergeon G, Uzan G. Les adhésines cellulaires, variation sur un thème. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 326-34.
  3. Bray PF, Barsh G, Rosa JP, *et al.* Physical linkage of the genes for platelet membrane glycoproteins IIb and IIIa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 8683-7.
  4. Burk CD, Newman PJ, Lyman S, *et al.* A deletion in the gene for glycoprotein IIb associated with Glanzmann's thrombasthenia. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 270-6.
  5. Bray PF, Shuman MA. Identification of an abnormal gene for the GPIIIa subunit of the platelet fibrinogen receptor resulting in Glanzmann's thrombasthenia. *Blood* 1990 ; 75 : 881-8.