

L'ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND : UNE MALADIE DU RIBOSOME

Professeur Pierre-Emmanuel Gleizes
Laboratoire de Biologie Moléculaire des Eucaryotes
Université Paul Sabatier /CNRS - Toulouse

Les globules rouges sont fabriqués dans la moëlle osseuse. Ils proviennent de la division de très nombreuses fois d'une cellule souche (CD 34+). Dans l'anémie de Blackfan-Diamond (ABD), à un moment donné, il n'y a plus de division et donc plus de fabrication de globules rouges.

En 1999, une étude génétique a montré que l'ABD était liée chez un quart des patients à la mutation d'un gène: *RPS 19*. Il s'agissait là d'une surprise, car ce gène joue un rôle dans tout l'organisme et pas seulement dans les cellules sanguines. Pourquoi cette mutation entraîne-t-elle une anémie, alors qu'elle est présente dans tout l'organisme ?

Les protéines : des acteurs essentiels de la vie.

Une cellule est constituée de molécules. Parmi ces molécules, les protéines sont essentielles pour structurer la cellule et pour assurer l'activité cellulaire, comme la production d'énergie, la lecture du code génétique, la synthèse d'hormones... Une protéine est une longue chaîne dont les « maillons » sont les acides aminés. On compte une vingtaine d'acides aminés et ils ont chacun des caractéristiques physiques et chimiques différentes. La composition et l'enchaînement de ces acides aminés sont très différents suivant les protéines et leur donnent leurs propriétés.

Comment sont fabriquées ces protéines : par les ribosomes.

Les protéines sont fabriquées par des particules moléculaires très sophistiquées appelées ribosomes. Un ribosome assemble les acides aminés pour fabriquer des protéines. Le plan d'assemblage d'une protéine est contenu dans le génome (l'ADN). Un ribosome peut indirectement lire cette information.

Comment est fabriqué un ribosome ?

Notre organisme contient un nombre très important de ribosomes. Il y a 50 000 milliards de cellules dans l'être humain. Chaque cellule contient plusieurs dizaines de milliers de ribosomes. De fait une cellule consomme une part importante de son énergie à constituer des ribosomes, surtout si elle grossit pour se diviser comme dans un embryon.

Le ribosome est composé de deux parties : la petite sous-unité et la grande sous-unité 60s. Chaque sous-unité est constituée de 30 à 40 protéines et d'ARN ribosomiques. Par ailleurs deux cents protéines sont impliquées dans le processus d'assemblage des petites et des grandes sous-unités.

Le gène *RPS19* contient l'information pour produire un des composants de la petite sous-unité ribosomique : la protéine RPS19. Si RPS 19 est absente, ou rendue inopérante par une mutation, il y a une diminution de la production des ribosomes, ce qui a un impact immédiat sur la synthèse des protéines.

Quel est le rôle de la RPS 19 ?

Une étude a été faite à partir des fibroblastes (cellules de la peau) de quatre adultes atteints d'ABD. Chez les patients ayant la mutation du gène *RPS 19*, on observe une diminution de la fabrication de la petite sous-unité du ribosome, par blocage à un niveau de fabrication. Par ailleurs, chez le patient n'ayant pas la mutation *RPS 19*, il y a également diminution de la fabrication de la petite sous-unité mais le blocage a lieu à une étape différente. Ce résultat suggère fortement que des composants de l'assemblage des ribosomes, encore non identifiés, sont également altérés chez les patients BD ne portant pas de mutation dans le gène *RPS19*. De fait, en 2006, une nouvelle mutation a été découverte dans le gène codant une autre protéine ribosomique, *RPS24*. Elle est présente chez 2 % des patients BD.

L'ensemble de ces résultats renforce l'hypothèse d'un lien direct entre l'anémie de Blackfan-Diamond et un problème de synthèse du ribosome.

CONCLUSION

Le Pr Pierre Emmanuel GLEIZES étudie la fonction de toutes les protéines ribosomiques dans la formation de la petite sous-unité. Ses objectifs de recherche :

- Approfondir le lien entre l'anémie de Blackfan-Diamond et le ribosome.
- Étudier les effets des mutations sur la fonction du ribosome.
- Identifier des protéines partenaires de RPS 19 et RPS 24.
- Examiner les relations fonctionnelles entre RPS 19 et RPS 24.
- Étudier la biogenèse des ribosomes au cours de la différenciation érythrocytaire.

L'ensemble de ce travail est mené en collaboration avec des équipes de l'INSERM à Bordeaux (Dr. Sébastien Fribourg) et à Paris (Dr. Lydie Da Costa, Dr Thierry Leblanc, Pr. Gil Tchernia). Il est soutenu par un financement de l'Agence Nationale de la Recherche.