

# L'ANEMIE de BLACKFAN-DIAMOND :

## Une maladie du RIBOSOME

Professeur Pierre-Emmanuel GLEIZES

(Octobre 2009)

**Le prix Nobel de chimie** a été décerné cette année au britannique Venkatraman Ramakrishnan, à l'américain Thomas Steitz et à l'israélienne Ada Yonath pour leurs travaux sur la structure et la fonction du ribosome. Ils ont découvert comment le ribosome fonctionne à l'échelle atomique. Ils ont utilisé une méthode appelée cristallographie aux rayons X pour cartographier la position de chacun des trois cent milliers d'atomes qui composent le ribosome.

Cette connaissance a un usage pratique car beaucoup d'antibiotiques agissent en bloquant la fonction des ribosomes bactériens. Les bactéries ne peuvent survivre. La découverte des prix Nobel permet de comprendre comment les différents antibiotiques se lient au ribosome.

**L'anémie de Blackfan-Diamond (ABD) est une maladie du ribosome** liée à la mutation d'un gène codant pour une protéine ribosomique.

Il existe d'autres maladies génétiques ribosomiques que l'ABD : la dyskératose congénitale, le syndrome de Shwachman-Diamond...

## **Production du ribosome :**

Dans l'organisme il y a 50.000 milliards de cellules avec un noyau et un cytoplasme. Les ribosomes sont fabriqués dans le noyau et travaillent dans le cytoplasme. Ils synthétisent des protéines.

**L'ADN** est composé d'une succession de 4 bases azotées représentée par 4 lettres : A (Adénine), T (Thymine), G (Guanine), C (Cytosine). Il contient les « codes » pour la fabrication des protéines. Il est contenu dans le noyau et forme les chromosomes.

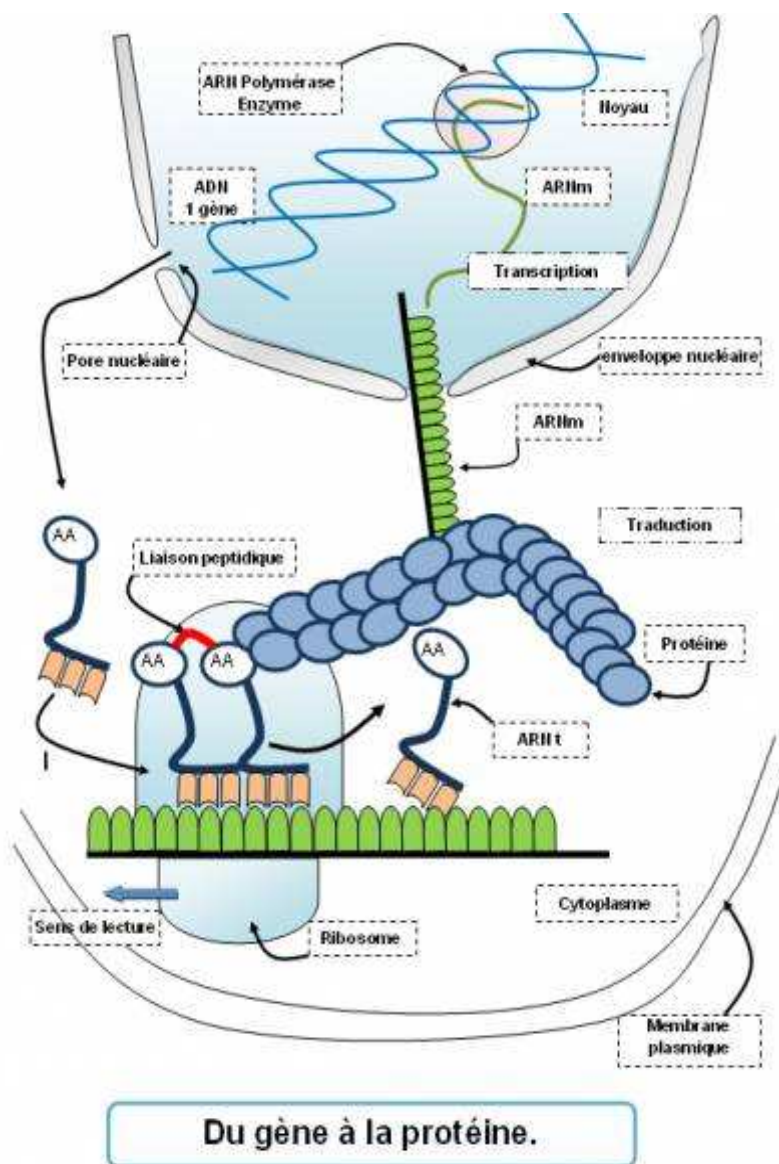
Une protéine est une chaîne de composants élémentaires, les acides aminés (aa), repliée sur elle-même. Il existe 20 aa différents enchaînés suivant de très nombreuses combinaisons possibles.

L'information pour fabriquer une protéine donnée est contenue dans un gène, c'est-à-dire une portion de l'ADN. La **transcription** (copie de l'information génétique de l'ADN vers l'ARN) permet le passage de cette information dans le cytoplasme grâce à **l'ARNm**. En effet, c'est dans le cytoplasme que sont fabriquées les protéines.

L'ARN est aussi une succession de 4 bases A, U(Uracile), G, C.

Le ribosome (dans le cytoplasme) lit le message de l'ARNm par groupe de 3 lettres : les codons. Les acides aminés correspondant au codon lu sont amenés par les ARN de transfert (ARNt). Leur assemblage forme une **protéine**.

Dans l'ABD de nouvelles mutations concernant les gènes codant pour des protéines ribosomiques (aussi bien pour la grande que pour la petite sous-unité du ribosome) viennent d'être découvertes chez les patients BD.



A ce jour, 11 gènes différents sont impliqués :

- *RPS 7* (<2%)
- *RPS 10* (3%)
- *RPS 15* (< 1%)
- *RPS17* (<1%)
- *RPS19* (25%)
- *RPS24* (2 %)
- *RPS 26* (6%)
- RPL5* (6%)
- RPL11* (5%)
- RPL35a* (<2%)
- RPL36*(<2%)

En cumulant l'ensemble de ces mutations, on estime actuellement qu'une mutation est identifiable chez plus de la moitié des patients.

Ces mutations interviennent à des endroits différents de la synthèse du ribosome. D'où un défaut de maturation du ribosome et une production de protéines insuffisante ou mal régulée.

**En conclusion** l'Anémie de Blackfan-Diamond est due à une mutation d'un gène provoquant un défaut de fabrication de ribosomes. Ce défaut peut d'une part entraîner un stress pour la cellule qui réagit en arrêtant de se diviser, voire en déclenchant l'apoptose (mort cellulaire programmée, une sorte d'auto-destruction cellulaire). D'autre part, comme les ribosomes synthétisent des protéines, la production des protéines pourrait être insuffisante ou mal régulée. Ces deux mécanismes, éventuellement combinés, pourraient particulièrement intervenir dans les cellules qui forment les globules rouges (précurseurs érythropoïétiques), entraînant ainsi un défaut de production des globules rouges. Ces différentes hypothèses doivent maintenant être explorées.