

De l'asplénie congénitale isolée au ribosome*

Alexandre Bolze

Department of Cellular and Molecular Pharmacology, Howard Hughes Medical Institute, Center for RNA Systems Biology, California Institute for Quantitative Biosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94158, USA

Auteur correspondant : Alexandre Bolze, alexandre.bolze@gmail.com

Reçu le 3 novembre 2014

Résumé – L'asplénie congénitale isolée est définie par l'absence de rate à la naissance sans autre défaut du développement. C'est une maladie rare qui prédispose les patients aux infections sévères par les bactéries encapsulées. L'origine génétique de l'asplénie congénitale isolée a été identifiée en 2013. La moitié des cas d'asplénie congénitale isolée est due à des mutations dans le gène *RPSA* qui code pour la protéine ribosomale SA. Ces mutations dans *RPSA* entraînent l'haploinsuffisance de *RPSA*. L'haploinsuffisance de gènes qui codent pour d'autres protéines ribosomales engendre des défauts du développement, notamment chez la drosophile, la souris et chez l'Homme. Le mécanisme liant l'haploinsuffisance de gènes codant pour des protéines ribosomales, protéines exprimées dans tous les types de cellules à un très haut niveau d'expression, et un défaut du développement limité à un organe, reste un mystère. Est-ce que le ribosome et les protéines ribosomales ont un rôle particulier dans la régulation du niveau d'expression des gènes au cours du développement ?

Mots clés : Rate / asplénie congénitale isolée / *RPSA* / ribosome / organogénèse

Abstract – Connecting isolated congenital asplenia to the ribosome.

Isolated congenital asplenia is characterized by the absence of a spleen at birth without any other developmental defect. Isolated congenital asplenia is a rare and life-threatening disease that predisposes patients to severe bacterial infections. The first and main genetic etiology of isolated congenital asplenia was discovered in 2013. Mutations in the gene *RPSA*, which encodes ribosomal protein SA, cause more than half of the cases of isolated congenital asplenia. These disease-causing mutations lead to haploinsufficiency of *RPSA*. Haploinsufficiency of genes encoding other ribosomal proteins have been reported to cause other developmental defects in humans, and in model organisms like the fly or the mouse. About half of the patients with Diamond-Blackfan anemia, which is a well-characterized ribosomopathy, present developmental defects such as craniofacial defects, cardiac defects or thumb abnormalities. The mechanism of pathogenesis linking mutations in ribosomal proteins, which are highly and ubiquitously expressed, to specific developmental defects remains to be elucidated. One hypothesis is that the ribosome, and ribosomal proteins in particular, regulate the expression of specific genes during development.

Key words: Spleen / isolated congenital asplenia / *RPSA* / ribosome / organogenesis

* Article rédigé à partir d'une thèse de Doctorat de l'Université Paris-Descartes, intitulée « La découverte de l'origine génétique de l'asplénie congénitale isolée chez l'Homme », soutenue le 6 novembre 2012. Cette thèse a reçu l'un des deux Prix de Thèse 2014 de la Société de Biologie.

Introduction

L'asplénie, c'est-à-dire l'absence de rate, peut être congénitale, chirurgicale ou fonctionnelle. L'asplénie congénitale isolée est définie par l'absence de rate à la naissance sans aucune autre anomalie du développement, et notamment sans aucune anomalie du cœur (figure 1). Les patients souffrant d'une asplénie congénitale isolée ont une probabilité accrue de contracter des infections invasives causées par des bactéries encapsulées. 97 cas ont été rapportés dans la littérature. Parmi ces cas, 80 % (78/97) ont présenté au moins une infection sévère durant leur jeunesse, la majorité des infections étant dues à *Streptococcus pneumoniae* (Almoznino-Sarafian *et al.*, 2007; Shachor-Meyouhas *et al.*, 2010; Mahlaoui *et al.*, 2011; Imashuku *et al.*, 2012; Uchida *et al.*, 2012; Bolze *et al.*, 2013). L'âge médian de la première infection sévère chez ces patients était de 12 mois. Le taux de mortalité est élevé puisque 35 % (34/97) de ces patients sont décédés à la suite d'une infection sévère, souvent d'une septicémie foudroyante.

L'étude de cette maladie présente ainsi trois intérêts majeurs. Premièrement, la compréhension de l'origine de l'asplénie congénitale isolée permettrait d'identifier les personnes susceptibles d'avoir ce déficit et d'obtenir un diagnostic le plus tôt possible. Il est possible de diminuer le risque d'infection chez les patients ayant une asplénie congénitale isolée grâce aux vaccins et antibiotiques; d'où la nécessité de diagnostiquer cette maladie dès la naissance et non pas après la première infection sévère (Mahlaoui *et al.*, 2011). Deuxièmement, l'étude de l'asplénie congénitale isolée offre une opportunité unique d'étudier le développement de la rate chez l'Homme. La rate est un organe du système lymphoïde à l'architecture complexe (Brendolan *et al.*, 2007) dont le développement est très peu étudié en comparaison avec d'autres organes comme le cœur, le pancréas ou le cerveau. Finalement, l'étude de cette maladie permettra de mieux comprendre le rôle de la rate au sein du système immunitaire chez l'Homme (Brendolan *et al.*, 2007; Swirski *et al.*, 2009). Cet article présentera l'état de la recherche sur l'asplénie congénitale isolée ainsi que les questions nouvelles posées par cette recherche.

L'origine de l'asplénie congénitale isolée

Epidémiologie

Le premier cas d'asplénie congénitale isolée a été décrit en 1956. 97 cas ont été rapportés dans la littérature médicale depuis (Myerson *et al.*, 1956; Almoznino-Sarafian *et al.*, 2007; Shachor-Meyouhas *et al.*, 2010; Mahlaoui *et al.*, 2011; Imashuku *et al.*, 2012;

Uchida *et al.*, 2012; Bolze *et al.*, 2013). Une étude rétrospective en France a permis d'estimer l'incidence de l'asplénie congénitale isolée à 1 cas pour 2 millions de naissances (Mahlaoui *et al.*, 2011). L'asplénie congénitale isolée est donc une maladie très rare. Toutefois ce chiffre est probablement en-dessous de la réalité pour au moins trois raisons : (i) c'est une maladie extrêmement rare, et comme toute maladie rare, elle n'est pas connue de tous et n'est donc pas toujours diagnostiquée; (ii) l'infection peut être extrêmement rapide ne laissant pas assez de temps pour en diagnostiquer la cause; (iii) il y a de plus en plus de cas d'asplénie congénitale isolée découverts seulement à l'âge adulte et qui auraient été omis dans cette étude rétrospective utilisant le réseau des pédiatres en France. Il est d'ailleurs important de noter que les cas d'asplénie congénitale isolée n'entraînant pas d'infections sévères sont rarement diagnostiqués, et donc rarement rapportés.

Les 97 cas d'asplénie congénitale isolée viennent de 64 familles. Il y a 45 cas sporadiques, et 52 cas familiaux appartenant à 19 familles indépendantes. L'asplénie congénitale isolée a un mode de transmission autosomal dominant dans 12 familles (63 %) (Mahlaoui *et al.*, 2011; Bolze *et al.*, 2013), tandis qu'un mode de transmission autosomal récessif semble être présent dans 4 familles (Mahlaoui *et al.*, 2011) dont deux familles consanguines. Le mode de transmission est difficile à prédire pour trois familles. Le sexe ne semble pas être un facteur de prédisposition pour l'asplénie congénitale isolée vu que le ratio homme/femme est égal à 1,2. La plupart des cas rapportés pour lesquels une origine ethnique est indiquée sont caucasiens, mais cela vient probablement d'un biais de recrutement et de diagnostic. Il ne semble pas y avoir de région endémique pour l'asplénie congénitale isolée, ni d'environnement favorisant le développement de l'asplénie. Les patients proviennent de milieux géographiques, ainsi que socio-économiques variés. Les facteurs environnementaux ne semblent pas avoir une influence significative. L'hypothèse la plus probable est donc que l'asplénie congénitale isolée est une maladie génétique qui se transmet de manière mendélienne et autosomale dominante dans une majorité des cas.

RPSA : la première cause génétique

En 2013, le séquençage de l'exome de 23 patients ayant une asplénie congénitale isolée, appartenant à 23 familles différentes, a permis d'identifier la cause génétique pour la moitié de ces patients. Des mutations hétérozygotes dans le gène *RPSA* ont été découvertes dans 8 familles. Au total, 18 patients appartenant à ces 8 familles portent une mutation dans ce gène (figure 2). Ces mutations sont absentes chez

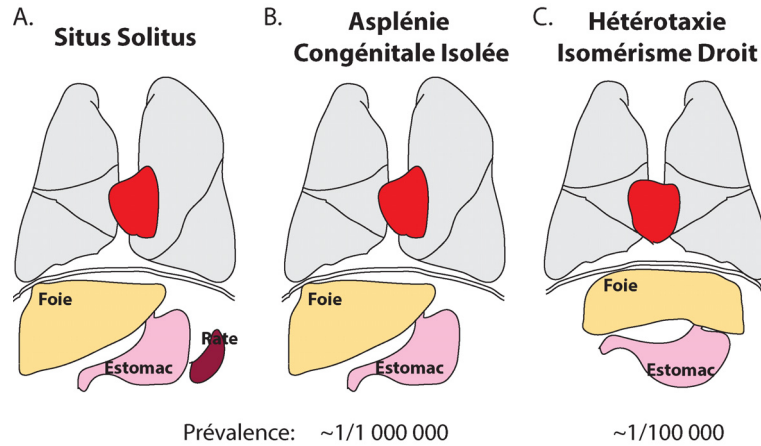


Fig. 1. L'asplénie congénitale isolée. (A) *Situs solitus* : distribution normale des organes chez l'homme. (B) Asplénie congénitale isolée : absence de la rate sans autre défaut du développement. Tous les autres organes sont au bon endroit. (C) L'hétérotaxie est un syndrome lié à un défaut de latéralité gauche-droite.

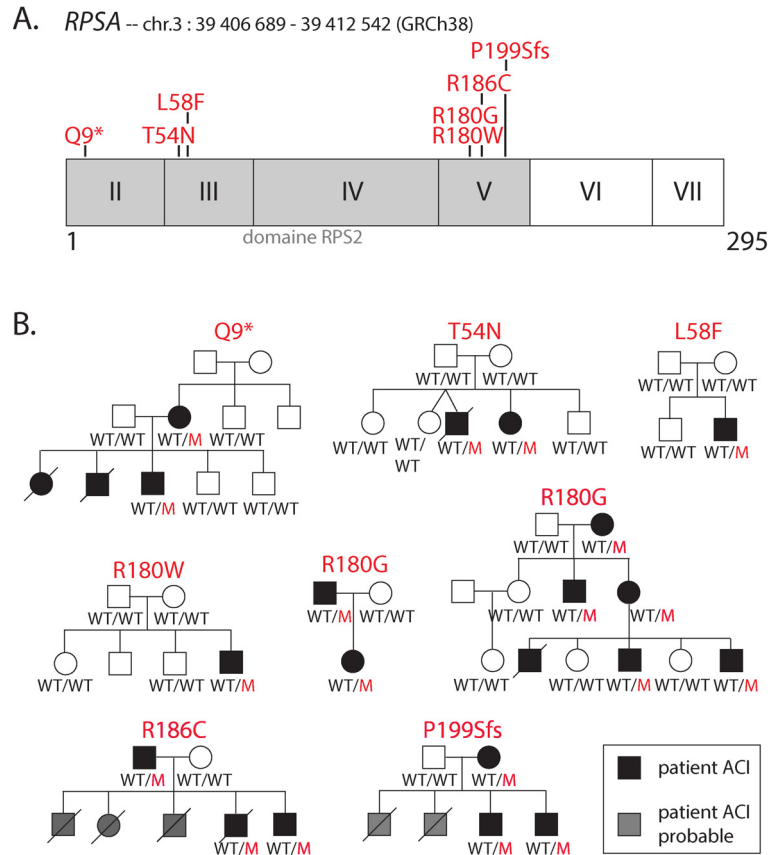


Fig. 2. Des mutations dans *RPSA* sont la première étiologie de l'asplénie congénitale isolée (ACI). (A) Schéma de la partie codante du gène *RPSA*. Les chiffres romains représentent les exons. La partie grisée correspond au domaine RPS2 qui est conservé jusqu'aux procaryotes. Les mutations identifiées chez des patients ayant une asplénie congénitale isolée, et leur impact sur la protéine RPSA, sont indiqués au-dessus du schéma du gène. (B) Ségrégation familiale de toutes les mutations hétérozygotes, dans la région codante de *RPSA*, identifiées chez des patients ayant une asplénie congénitale isolée. Lorsqu'il est connu, le génotype de *RPSA* est indiqué en-dessous de chaque symbole pour un individu. M : allèle mutant ; WT : allèle sauvage.

plus de 65 000 individus dont la séquence de *RPSA* est disponible grâce à trois projets : le *1000 Genomes project* (Abecasis *et al.*, 2012), le *NHLBI Exome Sequencing Project* (*Exome Variant Server, NHLBI GO Exome Sequencing Project [ESP], Seattle, WA, URL: <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>, accessed in October 2014*), et le projet de l'*Exome Aggregation Consortium* (*Exome Aggregation Consortium [ExAC], Cambridge, MA, URL: <http://exac.broadinstitute.org>, accessed in October 2014*). Une vérification des mutations par séquençage Sanger, ainsi que la preuve que ces mutations sont arrivées *de novo* dans 5 familles ont permis de conclure que ces mutations dans *RPSA* étaient la cause de l'asplénie congénitale isolée chez ces 18 patients, ce qui correspond à plus de la moitié des patients et à peu près un tiers des familles étudiées (Bolze *et al.*, 2013). Enfin cette étude a permis de montrer que c'est l'haploinsuffisance de *RPSA* qui engendre l'asplénie congénitale isolée (Bolze *et al.*, 2013).

À ce jour, les autres cas d'asplénie congénitale isolée n'ont pas encore d'origine génétique connue. En particulier, l'étiologie génétique de la majorité des cas sporadiques est inconnue, alors que la majorité des cas familiaux étudiés montre une mutation dans *RPSA*. Plusieurs hypothèses sont envisageables pour expliquer cette dichotomie. Deux hypothèses sont possibles si l'on suppose que la transmission de l'asplénie congénitale isolée est toujours autosomale dominante. La première est que les cas sporadiques sont dus à des mutations dans les parties non codantes ou bien dans les régions régulatrices de *RPSA* qui ne sont pas détectées par le séquençage de l'exome (Ng *et al.*, 2010). La deuxième est que la sporadicité de ces cas est due à la faible pénétrance des mutations impliquées, que ce soit dans *RPSA* ou plus probablement dans un autre gène. L'encéphalite herpétique est un exemple d'une maladie où plusieurs cas sporadiques sont liés à la pénétrance incomplète de mutations hétérozygotes dans des gènes tels que *TLR3*, ou *TBK1* (Herman *et al.*, 2012). L'hypothèse d'un défaut génétique récessif pour ces cas sporadiques est aussi possible. En effet, la vaste majorité des cas d'asplénie congénitale isolée rapportés appartiennent à des familles où le nombre d'enfants est inférieur à quatre, ce qui expliquerait pourquoi ces cas seraient sporadiques dans un modèle autosomal récessif d'un point de vue purement statistique. Enfin, il est possible que les cas sporadiques soient dus à des mutations somatiques dans *RPSA* ou un autre gène, ce qui serait presque impossible à détecter en séquençant l'exome ou le génome de patients à partir d'un échantillon de salive ou de sang. Par exemple, des mutations somatiques à l'origine de certaines mégalencéphalies ont été découvertes grâce au séquençage de l'exome d'ADN extrait directement

du cerveau (Lee *et al.*, 2012). Il faudrait séquencer l'exome ou le génome du précurseur de la rate chez les patients ayant une asplénie congénitale isolée.

Le mécanisme moléculaire de l'asplénie congénitale isolée

RPSA – une protéine ribosomale

L'haploinsuffisance de *RPSA* est la cause principale de l'asplénie congénitale isolée. Le gène *RPSA* code pour la protéine ribosomale SA (Auth & Brawerman, 1992; DiGiacomo & Meruelo, 2015). *RPSA* est une protéine conservée jusqu'aux procaryotes. Ses homologues le plus souvent étudiés sont : *RPS2* (ou *RpsB*) chez les procaryotes, *Rps0* chez la levure, ou bien *Sta* (*Stubarista*) chez la drosophile (Melnick *et al.*, 1993; Demianova *et al.*, 1996; Ford *et al.*, 1999). *RPSA* et tous ses homologues font partie intégrante de la petite sous-unité du ribosome, 40S chez l'Homme (Armache *et al.*, 2010; Jenner *et al.*, 2012; Anger *et al.*, 2013). *RPSA* est aussi impliqué dans l'excision du précurseur, et donc la maturation, de l'ARN ribosomal 18S (O'Donohue *et al.*, 2010). L'expression de *RPSA* est ubiquitaire et très élevée comme pour toutes les protéines ribosomales (Gupta & Warner, 2014). Enfin la décroissance de l'expression de *RPSA*, tout comme la décroissance de l'expression de la grande majorité des protéines ribosomales, engendrent l'arrêt de la croissance voire la mort des cellules (Gilbert *et al.*, 2014; Shalem *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2014). La question du lien entre *RPSA* et la rate, ou du développement de la rate se pose donc. Quel est le mécanisme qui lie une mutation dans une protéine ribosomale, *RPSA*, fortement exprimée dans tous les types de cellules, à un problème développemental restreint à un organe, la rate ?

Mutations dans les protéines ribosomales et défauts du développement

L'énigme du lien entre des mutations dans une protéine ribosomale et un défaut du développement spécifique à un ou quelques organes n'est pas unique à la protéine *RPSA*. Chez les plantes, des mutations hétérozygotes de *RPL5*, *RPL9* ou bien *RPL10A* engendrent des défauts de l'organisation dorso-ventrale des feuilles (Pinon *et al.*, 2008). Chez la drosophile, le phénotype *Minute* décrit comme un retard de développement et des poils plus fins et plus courts (Bridges & Morgan, 1923) est dû à des mutations hétérozygotes dans des protéines ribosomales (Kongsuwan *et al.*, 1985; Marygold *et al.*, 2005). De plus, des mutations dans le gène *Sta*, l'homologue de

Tableau 1. Exemples de défauts du développement liés à des mutations dans des protéines ribosomales.

Gène	Mutations	Défaut du développement* (proportion**)	Référence
<i>RPS19</i>	non-sens : 10	- défaut de croissance (3/10) - défaut au niveau des reins (1/10) - défaut au niveau du pouce (1/10) - défaut cardiaque (1/10) - défaut au niveau du cerveau (1/10)	Willig <i>et al.</i> , 1999
<i>RPS19</i>	insertions et délétions : 16	- défaut de croissance (9/16) - défaut au niveau du visage (3/16) - défaut cardiaque (2/16) - défaut au niveau du cerveau (2/16) - défaut au niveau des reins (1/16)	Willig <i>et al.</i> , 1999
<i>RPS19</i>	faux sens : 16	- défaut de croissance (3/16) - défaut au niveau du pouce (3/16) - défaut au niveau du visage (1/16) - défaut cardiaque (1/16)	Willig <i>et al.</i> , 1999
<i>RPL5</i>	non-sens : 3 insertions et délétions : 12 faux sens : 1	- défaut au niveau du pouce (9/16) - fente labio-palatine (9/16) - autres défauts du visage (5/16) - défaut cardiaque (5/16)	Gazda <i>et al.</i> , 2008
<i>RPL11</i>	non-sens : 1 insertions et délétions : 7	- défaut au niveau du pouce (4/8) - défaut cardiaque (1/8) - défaut au niveau des reins (1/8)	Gazda <i>et al.</i> , 2008
<i>RPL26</i>	délétion : 1	- défaut au niveau des reins - défaut au niveau du pouce - fente labio-palatine	Gazda <i>et al.</i> , 2012
<i>RPS28</i>	faux sens : 1	- défaut de croissance - fente labio-palatine - autres défauts du visage	Gripp <i>et al.</i> , 2014
<i>RPL10</i>	faux sens : 1	- défaut de croissance - défaut au niveau du cerveau	Brooks <i>et al.</i> , 2014
<i>RPSA</i>	non-sens : 1 insertions et délétions : 1 faux sens : 6	- asplénie (8/8)	Bolze <i>et al.</i> , 2013

* : en dehors du défaut de développement érythrocytaire présent chez la quasi-totalité des patients ayant une anémie de Diamond-Blackfan.

** : les nombres représentent le nombre de familles.

RPSA chez la drosophile, engendrent un accroissement des organes en charge de l'hématopoïèse, et des glandes lymphatiques en particulier (Melnick *et al.*, 1993; Torok *et al.*, 1999). Chez la souris, l'haploinsuffisance de *Rpl38* induit des défauts du développement spécifique au squelette axial (Kondrashov *et al.*, 2011). Chez l'Homme, des mutations hétérozygotes dans les protéines RPS7, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS28, RPL5, RPL11, RPL26 ou bien RPL35A sont responsables de l'anémie de Diamond-Blackfan (DBA) (Draptchinskaia *et al.*, 1999; Lipton & Ellis, 2010; Narla & Ebert, 2010; Farrar *et al.*, 2011; Gazda *et al.*, 2012; Gripp *et al.*, 2014). Outre le phénotype d'anémie qui est présent chez la plupart de ces patients, la moitié des patients avec une

anémie de Diamond-Blackfan présentent des anomalies développementales diverses comme des défauts de développement au niveau du crâne, du cœur ou bien du pouce (tableau 1) (Willig *et al.*, 1999; Gazda *et al.*, 2008; Lipton & Ellis, 2010; Narla & Ebert, 2010). En 2014, une étude a aussi démontré que des mutations dans la protéine RPL10 engendraient un phénotype de microcéphalie chez l'homme (Brooks *et al.*, 2014). Aucun des patients souffrant d'une ribosomopathie, c'est-à-dire une maladie liée à un défaut du ribosome, n'a présenté un déficit du développement de la rate excepté ceux qui avaient une mutation dans *RPSA* (tableau 1).

Toutes ces mutations dans des protéines ribosomales soulèvent la même question du mécanisme.

Comment expliquer les phénotypes restreints qui leur sont associés alors que ces protéines, et le ribosome, sont ubiquitaires? Un début de réponse a été trouvé. Le ribosome n'est peut-être pas une « simple » machine moléculaire traduisant tous les ARN messagers sans aucune discrimination. Une étude centrée sur la souris *Rpl38*^{+/-} a montré que Rpl38 est nécessaire de manière spécifique à la traduction de 8 gènes sur 39 de la famille Hox (Kondrashov *et al.*, 2011). Les gènes Hox (Homeobox) codent pour des facteurs de transcription qui sont impliqués dans l'identité cellulaire le long de l'axe antéro-postérieur (Gehring, 1987; Affolter *et al.*, 1990). Cette spécificité donne une explication possible au phénotype de la souris *Rpl38*^{+/-} qui est caractérisé par des défauts spécifiques du squelette axial (Kondrashov *et al.*, 2011). Un autre groupe a réduit l'expression de *Rps19* et *Rpl11* dans des érythroblastes de souris et a mis en évidence une dérégulation de l'initiation de la traduction de *Bag1* et *Csde1*, deux gènes qui sont impliqués dans la prolifération des érythroblastes (Horos *et al.*, 2012). Chez l'Homme, une étude sur les cellules HeLa a montré que RPS25 était nécessaire à la traduction d'ARNm de virus qui contiennent une séquence interne permettant le démarrage de la traduction (IRES) comme celui du virus de l'hépatite C (VHC), alors que RPS25 n'est pas essentiel pour la traduction qui est dépendante de la coiffe (Landry *et al.*, 2009). Un autre groupe a montré que RPL40 est nécessaire à la traduction du mRNA du *vesicular stomatitis virus* (VSV) (Lee *et al.*, 2013). Ces études fournissent les premières preuves que des protéines ribosomales peuvent réguler la traduction de certains ARN messagers, et ceci de manière spécifique. Cette propriété pourrait expliquer leur rôle dans le développement et le phénotype particulier de nombreuses ribosomopathies.

La découverte de la première étiologie qui n'est pas liée à une protéine ribosomale pour l'anémie de Diamond-Blackfan renforce cette hypothèse. Des mutations dans *GATA1* qui réduisent le niveau d'expression de l'isoforme longue de *GATA1* engendrent le phénotype de l'anémie de Diamond-Blackfan (Sankaran *et al.*, 2012; Ludwig *et al.*, 2014). *GATA1* est un facteur de transcription important pour l'hématopoïèse (Orkin & Zon, 2008). Les auteurs de cette étude montrent que l'haploinsuffisance de *RPS19*, qui est l'étiologie principale de l'anémie de Diamond-Blackfan, entraîne une diminution de la traduction de l'ARNm de *GATA1* (Ludwig *et al.*, 2014). De plus, l'analyse du transcriptome de cellules hématopoïétiques primaires avec des mutations dans *RPS19* révèle une réduction du niveau de transcription des gènes cibles de *GATA1*, mais pas de *GATA1* (Ludwig *et al.*, 2014). Cette étude ainsi que celles mentionnées auparavant appuient l'hypothèse selon laquelle des mutations dans des protéines ribosomales

dérégulent la traduction d'ARNm spécifiques, et notamment de facteurs de transcription comme les gènes *Hox* ou *GATA1*. Ainsi les mutations dans les protéines ribosomales mimeraient des mutations dans des facteurs de transcription dont le rôle est de réguler la transcription et donc le niveau d'expression de certains gènes, et dont les mutations sont souvent associées à des défauts du développement chez l'Homme ou dans le modèle de la souris (Lango Allen *et al.*, 2011; Barak *et al.*, 2012; Koss *et al.*, 2012).

Toutefois le mécanisme liant des mutations dans des protéines ribosomales à des défauts de développement spécifiques à un tissu reste très partiellement compris. La plupart des études décrites précédemment restent encore limitées à un nombre restreint de gènes ou d'ARNm candidats (Kondrashov *et al.*, 2011; Ludwig *et al.*, 2014), probablement à cause des difficultés techniques pour étudier ce phénomène à l'échelle du génome entier. Par ailleurs, le mécanisme utilisé par les protéines ribosomales pour réguler la traduction de certains ARNm reste mystérieux. Est-ce un rôle ribosomal ou extra-ribosomal? Est-ce que c'est dû à une surexpression ou à une sous-expression spécifique d'un organe à un moment précis du développement? C'est là le cœur du challenge.

Perspectives

La dissection génétique, moléculaire et cellulaire de l'asplénie congénitale isolée est encore à son tout début. De très nombreuses perspectives sont ouvertes : le mécanisme liant l'haploinsuffisance de *RPSA* au phénotype clinique, la découverte de la cause de la maladie pour tous les patients, et enfin l'étude du rôle de la rate au sein du système immunitaire. Pour étudier le mécanisme moléculaire, il est possible de tester l'hypothèse selon laquelle des mutations dans *RPSA* dérégulent la traduction d'un certain nombre d'ARNm, et que certains de ces ARNm jouent un rôle dans le développement de la rate (figure 3). L'analyse peut se faire sur certains gènes ou ARNm candidats. L'étude du développement de la rate chez la souris permet de sélectionner quelques gènes candidats : *Tlx1*, *Pbx1*, *Wt1*, *Sox11*, *Tcf21*, *Nkx2-3*, *Nkx2-5*, *Nkx3-2* (Brendolan *et al.*, 2007). Toutefois, l'étude du mécanisme moléculaire bénéficierait d'un travail à l'échelle du génome entier qui rechercherait l'impact de mutations dans *RPSA* sur la traduction de tous les ARNm. Ceci est possible grâce à la technologie du *ribosome profiling* qui permet le séquençage à haut débit de tous les fragments d'ARNm protégés par un ribosome, et donc en train d'être traduits, à un moment donné (Ingolia *et al.*, 2009, 2012). La découverte de gènes dont l'expression est contrôlée par *RPSA* de manière directe ou indirecte permettrait de faciliter

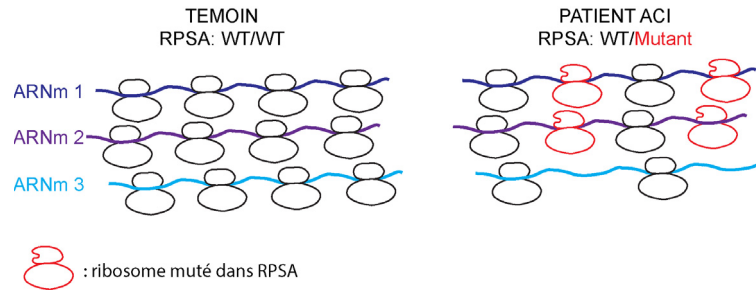


Fig. 3. Hypothèse du mécanisme moléculaire de l'asplénie congénitale isolée chez les patients présentant une mutation dans *RPSA*. Les ribosomes mutants, c'est-à-dire portant une protéine ribosomale mutée, traduisent la majorité des ARNm comme les ribosomes sauvages (Ex. ARNm 1 et ARNm 2). En revanche, les ribosomes mutants ne peuvent pas traduire certains ARNm spécifiques, représentés par l'ARNm 3 sur ce schéma. Dans le cas de l'asplénie congénitale isolée, l'ARNm 3 pourrait coder pour une protéine importante pour le développement de la rate.

la découverte de l'étiologie de l'asplénie congénitale isolée dans les cas d'asplénie congénitale isolée sans mutations dans *RPSA*. Inversement, la découverte d'une seconde étiologie de l'asplénie congénitale isolée pourrait faciliter la compréhension du mécanisme de la pathogenèse chez les patients portant une mutation dans *RPSA*. Il est donc nécessaire de continuer à analyser l'exome ou le génome de tous les patients ayant une asplénie congénitale isolée rapportés ou non dans la littérature (Belkadi *et al.*, 2014). Enfin la découverte d'autres maladies associées à des mutations dans *RPSA* pourrait éclairer le rôle exact de *RPSA*, rôle qui peut être ribosomal ou extra-ribosomal (Venticinque & Meruelo, 2012).

Conclusion

L'asplénie congénitale isolée est une maladie rare qui prédispose les patients à de sévères infections par des bactéries encapsulées. La moitié des cas d'asplénie congénitale isolée est due à une mutation dans *RPSA*, un gène qui code pour une protéine ribosomale. L'asplénie congénitale isolée fait partie des déficits immunitaires primaires, et appuie la théorie génétique des maladies infectieuses qui prédit que les infections sévères pendant l'enfance sont dues à des défauts du système immunitaire à la naissance (Alcais *et al.*, 2010). L'identification des mutations et des gènes impliqués dans l'asplénie congénitale isolée permettrait donc de diagnostiquer cette maladie dès, voire avant, la naissance grâce au séquençage anténatal du génome (Kitzman *et al.*, 2012), suivi par une vérification visuelle grâce aux ultrasons ou bien une échographie de l'abdomen. Par ailleurs, l'impact moléculaire de l'haploinsuffisance de *RPSA* ainsi que le mécanisme liant l'haploinsuffisance de *RPSA* à l'absence de la rate restent inconnus. L'étude de ce mécanisme permettra de répondre à de nombreuses questions fondamentales en biologie.

Remerciements. Je tiens à remercier le Dr. Jean-Laurent Casanova et le Dr. Jonathan S. Weissman, ainsi que tous les membres de leurs laboratoires pour toutes les idées et discussions qui ont été fondamentales dans l'élaboration de ce manuscrit. Je souhaite remercier la *Jane Coffin Childs Fund for Medical Research* qui finance mes travaux. Enfin je tiens à remercier la Société de Biologie pour la publication de ce manuscrit.

Références

- Abecasis G.R., Auton A., Brooks L.D., DePristo M.A., Durbin R.M., Handsaker R.E., Kang H.M., Marth G.T., McVean G.A., An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes, 1000 Genomes Project Consortium. *Nature*, 2012, 491, 56–65.
- Affolter M., Schier A., Gehring W.J., Homeodomain proteins and the regulation of gene expression. *Curr Opin Cell Biol*, 1990, 2, 485–495.
- Alcais A., Quintana-Murci L., Thaler D.S., Schurr E., Abel L., Casanova J.L., Life-threatening infectious diseases of childhood: single-gene inborn errors of immunity? *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1214, 18–33.
- Almozni-Sarafian D., Dotan E., Sandbank J., Gorelik O., Chachashvily S., Shteinshnaider M., Cohen N., Unusual manifestations of myelofibrosis in a patient with congenital asplenia. *Acta Haematol*, 2007, 118, 226–230.
- Anger A.M., Armache J.P., Berninghausen O., Habeck M., Subklewe M., Wilson D.N., Beckmann R., Structures of the human and *Drosophila* 80S ribosome. *Nature*, 2013, 497, 80–85.
- Armache J.P., Jarasch A., Anger A.M., Villa E., Becker T., Bhushan S., Jossinet F., Habeck M., Dindar G., Franckenberg S., Marquez V., Mielke T., Thomm M., Berninghausen O., Beatrix B., Soding J., Westhof E., Wilson D.N., Beckmann R., Localization of eukaryote-specific ribosomal proteins in a 5.5-Å cryo-EM map of the 80S eukaryotic ribosome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107, 19754–19759.

- Auth D., Brawerman G., A 33-kDa polypeptide with homology to the laminin receptor: component of translation machinery. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89, 4368–4372.
- Barak H., Huh S.H., Chen S., Jeanpierre C., Martinovic J., Parisot M., Bole-Feysot C., Nitschke P., Salomon R., Antignac C., Ornitz D.M., Kopan R., FGF9 and FGF20 maintain the stemness of nephron progenitors in mice and man. *Dev Cell*, 2012, 22, 1191–1207.
- Belkadi A., Bolze A., Itan Y., Vincent Q.B., Antipenko A., Boisson B., Casanova J.L., Abel L., Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. *BioRxiv*, 2014 DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/010363>.
- Bolze A., Mahlaoui N., Byun M., Turner B., Trede N.S., Ellis S.R., Abhyankar A., Itan Y., Brebner S., Sackstein P., Puel A., Picard C., Abel L., Faust S.N., Williams A.P., Baretto R., Duddridge M., Kini U., Pollard A.J., Gaud C., Frange P., Orbach D., Emile J.F., Stephan J.L., Sorensen R., Plebani A., Hammarstrom L., Conley M.E., Selleri L., Casanova J.L., Ribosomal protein SA haploinsufficiency in humans with isolated congenital asplenia. *Science*, 2013, 340, 976–978.
- Brendolan A., Rosado M.M., Carsetti R., Selleri L., Dear T.N., Development and function of the mammalian spleen. *Bioessays*, 2007, 29, 166–177.
- Bridges C.B., Morgan T.H., Minute. The third-chromosome group of mutant characters of *Drosophila melanogaster*, 1923, Carnegie Institution Washington publication no. 327, Baltimore, pp. 206–212.
- Brooks S.S., Wall A.L., Golzio C., Reid D.W., Kondyles A., Willer J.R., Botti C., Nicchitta C.V., Katsanis N., Davis E.E., A novel ribosomopathy caused by dysfunction of RPL10 disrupts neurodevelopment and causes X-linked microcephaly in humans. *Genetics*, 2014, 198, 723–733.
- Demaniova M., Formosa T.G., Ellis S.R., Yeast proteins related to the p40/laminin receptor precursor are essential components of the 40S ribosomal subunit. *J Biol Chem*, 1996, 271, 11383–11391.
- DiGiacomo V., Meruelo D., Looking into laminin receptor: critical discussion regarding the non-integrin 37/67-kDa laminin receptor/RPSA protein. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2015 Jan 28.
- Draptchinskaia N., Gustavsson P., Andersson B., Pettersson M., Willig T.N., Dianzani I., Ball S., Tchernia G., Klar J., Matsson H., Tentler D., Mohandas N., Carlsson B., Dahl N., The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Nat Genet*, 1999, 21, 169–175.
- Farrar J.E., Vlachos A., Atsidaftos E., Carlson-Donohoe H., Markello T.C., Arceci R.J., Ellis S.R., Lipton J.M., Bodine D.M., Ribosomal protein gene deletions in Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 2011, 118, 6943–6951.
- Ford C.L., Randal-Whitis L., Ellis S.R., Yeast proteins related to the p40/laminin receptor precursor are required for 20S ribosomal RNA processing and the maturation of 40S ribosomal subunits. *Cancer Res*, 1999, 59, 704–710.
- Gazda H.T., Sheen M.R., Vlachos A., Choessel V., O'Donohue M.F., Schneider H., Darras N., Hasman C., Sieff C.A., Newburger P.E., Ball S.E., Niewiadomska E., Matysiak M., Zaucha J.M., Glader B., Niemeyer C., Meerpohl J.J., Atsidaftos E., Lipton J.M., Gleizes P.E., Beggs A.H., Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. *Am J Hum Genet*, 2008, 83, 769–780.
- Gazda H.T., Preti M., Sheen M.R., O'Donohue M.F., Vlachos A., Davies S.M., Kattamis A., Doherty L., Landowski M., Buros C., Ghazvinian R., Sieff C.A., Newburger P.E., Niewiadomska E., Matysiak M., Glader B., Atsidaftos E., Lipton J.M., Gleizes P.E., Beggs A.H., Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in Diamond-Blackfan anemia. *Hum Mutat*, 2012, 33, 1037–1044.
- Gehring W.J., Homeo boxes in the study of development. *Science*, 1987, 236, 1245–1252.
- Gilbert L.A., Horlbeck M.A., Adamson B., Villalta J.E., Chen Y., Whitehead E.H., Guimaraes C., Panning B., Ploegh H.L., Bassik M.C., Qi L.S., Kampmann M., Weissman J.S., Genome-scale CRISPR-mediated control of gene repression and activation. *Cell*, 2014, 159, 647–661.
- Gripp K.W., Curry C., Olney A.H., Sandoval C., Fisher J., Chong J.X., UW Center for Mendelian Genomics, Pilchman L., Sahraoui R., Stabley D.L., Sol-Church K., Diamond-Blackfan anemia with mandibulofacial dystostosis is heterogeneous, including the novel DBA genes TSR2 and RPS28. *Am J Med Genet*, 2014, 164, 2240–2249.
- Gupta V., Warner J.R., Ribosome-omics of the human ribosome. *RNA*, 2014, 20, 1004–1013.
- Herman M., Ciancanelli M., Ou Y.H., Lorenzo L., Klaudel-Dreszler M., Pauwels E., Sancho-Shimizu V., Perez de Diego R., Abhyankar A., Israelsson E., Guo Y., Cardon A., Rozenberg F., Lebon P., Tardieu M., Heropolitanska-Pliszka E., Chaussabel D., White M.A., Abel L., Zhang S.Y., Casanova J.L., Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med*, 2012, 209, 1567–1582.
- Horos R., Ijspeert H., Pospisilova D., Sendtner R., Andrieu-Soler C., Taskesen E., Nieradka A., Cmejla R., Sendtner M., Touw I.P., von Lindern M., Ribosomal deficiencies in Diamond-Blackfan anemia impair translation of transcripts essential for differentiation of murine and human erythroblasts. *Blood*, 2012, 119, 262–272.
- Imashuku S., Kudo N., Kubo K., Takahashi N., Tohyama K., Persistent thrombocytosis in elderly patients with rare hyposplenias that mimic essential thrombocythemia. *Int J Hematol*, 2012, 95, 702–705.

- Ingolia N.T., Ghaemmaghami S., Newman J.R., Weissman J.S., Genome-wide analysis *in vivo* of translation with nucleotide resolution using ribosome profiling. *Science*, 2009, 324, 218–223.
- Ingolia N.T., Brar G.A., Rouskin S., McGeachy A.M., Weissman J.S., The ribosome profiling strategy for monitoring translation *in vivo* by deep sequencing of ribosome-protected mRNA fragments. *Nat Protoc*, 2012, 7, 1534–1550.
- Jenner L., Melnikov S., Garreau de Loubresse N., Ben-Shem A., Iskakova M., Urzhumtsev A., Meskauskas A., Dinman J., Yusupova G., Yusupov M., Crystal structure of the 80S yeast ribosome. *Curr Opin Struct Biol*, 2012, 22, 759–767.
- Kitzman J.O., Snyder M.W., Ventura M., Lewis A.P., Qiu R., Simmons L.E., Gammill H.S., Rubens C.E., Santillan D.A., Murray J.C., Tabor H.K., Bamshad M.J., Eichler E.E., Shendure J., Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med*, 2012, 4, 137ra76.
- Kondrashov N., Pusic A., Stumpf C.R., Shimizu K., Hsieh A.C., Xue S., Ishijima J., Shiroishi T., Barna M., Ribosome-mediated specificity in Hox mRNA translation and vertebrate tissue patterning. *Cell*, 2011, 145, 383–397.
- Kongsuwan K., Yu Q., Vincent A., Frisardi M.C., Rosbash M., Lengyel J.A., Merriam J., A *Drosophila* Minute gene encodes a ribosomal protein. *Nature*, 1985, 317, 555–558.
- Koss M., Bolze A., Brendolan A., Saggese M., Capellini T.D., Bojilova E., Boisson B., Prall O.W., Elliott D.A., Solloway M., Lenti E., Hidaka C., Chang C.P., Mahlaoui N., Harvey R.P., Casanova J.L., Selleri L., Congenital asplenia in mice and humans with mutations in a Pbx/Nkx2-5/p15 module. *Dev Cell*, 2012, 22, 913–926.
- Landry D.M., Hertz M.I., Thompson S.R., RPS25 is essential for translation initiation by the *Dicistroviridae* and hepatitis C viral IRESs. *Genes Dev*, 2009, 23, 2753–2764.
- Lango Allen H., Flanagan S.E., Shaw-Smith C., De Franco E., Akerman I., Caswell R., Ferrer J., Hattersley A.T., Ellard S., GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat Genet*, 2011, 44, 20–22.
- Lee J.H., Huynh M., Silhavy J.L., Kim S., Dixon-Salazar T., Heiberg A., Scott E., Bafna V., Hill K.J., Collazo A., Funari V., Russ C., Gabriel S.B., Mathern G.W., Gleeson J.G., *De novo* somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly. *Nat Genet*, 2012, 44, 941–945.
- Lee A.S., Burdeinick-Kerr R., Whelan S.P., A ribosome-specialized translation initiation pathway is required for cap-dependent translation of vesicular stomatitis virus mRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110, 324–329.
- Lipton J.M., Ellis S.R., Diamond Blackfan anemia 2008–2009: broadening the scope of ribosome biogenesis disorders. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22, 12–19.
- Ludwig L.S., Gazda H.T., Eng J.C., Eichhorn S.W., Thiru P., Ghazvinian R., George T.I., Gotlib J.R., Beggs A.H., Sieff C.A., Lodish H.F., Lander E.S., Sankaran V.G., Altered translation of GATA1 in Diamond-Blackfan anemia. *Nat Med*, 2014, 20, 748–753.
- Mahlaoui N., Minard-Colin V., Picard C., Bolze A., Ku C.L., Tournilhac O., Gilbert-Dussardier B., Pautard B., Durand P., Devictor D., Lachassinne E., Guillois B., Morin M., Gouraud F., Valensi F., Fischer A., Puel A., Abel L., Bonnet D., Casanova J.L., Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr*, 2011, 158, 142–148.
- Marygold S.J., Coelho C.M., Leever S.J., Genetic analysis of RpL38 and RpL5, two minute genes located in the centric heterochromatin of chromosome 2 of *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 2005, 169, 683–695.
- Melnick M.B., Noll E., Perrimon N., The *Drosophila* stubarista phenotype is associated with a dosage effect of the putative ribosome-associated protein D-p40 on spineless. *Genetics*, 1993, 135, 553–564.
- Myerson R.M., Koelle W.A., Congenital absence of the spleen in an adult: report of a case associated with recurrent Waterhouse-Friderichsen syndrome. *N Engl J Med*, 1956, 254, 1131–1132.
- Narla A., Ebert B.L., Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood*, 2010, 115, 3196–3205.
- Ng S.B., Buckingham K.J., Lee C., Bigham A.W., Tabor H.K., Dent K.M., Huff C.D., Shannon P.T., Jabs E.W., Nickerson D.A., Shendure J., Bamshad M.J., Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet*, 2010, 42, 30–35.
- O'Donohue M.F., Choemel V., Faubladiet M., Fichant G., Gleizes P.E., Functional dichotomy of ribosomal proteins during the synthesis of mammalian 40S ribosomal subunits. *J Cell Biol*, 2010, 190, 853–866.
- Orkin S.H., Zon L.I., Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*, 2008, 132, 631–644.
- Pinon V., Etchells J.P., Rossignol P., Collier S.A., Arroyo J.M., Martienssen R.A., Byrne M.E., Three PIGGYBACK genes that specifically influence leaf patterning encode ribosomal proteins. *Development*, 2008, 135, 1315–1324.
- Sankaran V.G., Ghazvinian R., Do R., Thiru P., Vergilio J.A., Beggs A.H., Sieff C.A., Orkin S.H., Nathan D.G., Lander E.S., Gazda H.T., Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. *J Clin Invest*, 2012, 122, 2439–2443.
- Shachor-Meyouhas Y., Sprecher H., Kassis I., Isolated congenital asplenia – a rare cause of severe pneumococcal sepsis. *Harefuah*, 2010, 149, 486–489.
- Shalem O., Sanjana N.E., Hartenstein E., Shi X., Scott D.A., Mikkelsen T.S., Heckl D., Ebert B.L., Root D.E., Doench J.G., Zhang F., Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in human cells. *Science*, 2014, 343, 84–87.
- Swirski F.K., Nahrendorf M., Etzrodt M., Wildgruber M., Cortez-Retamozo V., Panizzi P., Figueiredo J.L., Kohler R.H., Chudnovskiy A., Waterman P., Aikawa E., Mempel T.R., Libby P., Weissleder R., Pittet M.J.,

- Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science*, 2009, 325, 612–616.
- Torok I., Herrman-Horle D., Kiss I., Tick G., Speer G., Schmitt R., Mechler B.M., Down-regulation of Rps21, a putative translation initiation factor interacting with p40, produces viable minute imagoes and larval lethality with overgrown hematopoietic organs and imaginal discs. *Mol Cell Biol*, 1999, 19, 2308–2321.
- Uchida Y., Matsubara K., Wada T., Oishi K., Morio T., Takada H., Iwata A., Yura K., Kamimura K., Nigami H., Fukaya T., Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. *J Infect Chemother*, 2012, 18, 576–580.
- Venticinque L., Meruelo D., Comprehensive proteomic analysis of nonintegrin laminin receptor interacting proteins. *J Proteome Res*, 2012, 11, 4863–4872.
- Wang T., Wei J.J., Sabatini D.M., Lander E.S., Genetic screens in human cells using the CRISPR-Cas9 system. *Science*, 2014, 343, 80–84.
- Willig T.N., Draptchinskaia N., Dianzani I., Ball S., Niemeyer C., Ramenghi U., Orfali K., Gustavsson P., Garelli E., Brusco A., Tiemann C., Perignon J.L., Bouchier C., Cicchiello L., Dahl N., Mohandas N., Tchernia G., Mutations in ribosomal protein S19 gene and Diamond-Blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood*, 1999, 94, 4294–4306.