

Rôle de l'inactivation de l'X dans l'expression de l'hémophilie A chez la femme



1^{ière} année de subvention

Wenda L. Greer, PhD

Dalhousie University, Halifax, Nouvelle Écosse

L'hémophilie A est un trouble héréditaire récessif de la coagulation lié à l'X qui résulte de mutations affectant le gène du facteur VIII (FVIII). La maladie s'exprime en général chez les hommes qui n'ont qu'un seul chromosome X, transmis par la mère. Les femmes obtiennent quant à elles un chromosome X de chaque parent. Les femmes qui n'héritent que d'un seul gène du FVIII muté n'expriment généralement pas la maladie. Les rares exemples d'hémophilie A à se manifester chez les femmes hétérozygotes sont habituellement causés par une anomalie de l'inactivation du chromosome X. Cette anomalie entraîne l'inactivation d'un des deux X de toutes les cellules de la femme très tôt au cours de son développement. L'inactivation de l'X est un phénomène normal qui compense le fait que les femmes ont deux fois plus de chromatine X que les hommes. Chez la plupart des femmes, environ la moitié des cellules inactivent l'X maternel et la moitié, l'X paternel. Dans de rares cas, c'est le phénomène d'inactivation de l'X qui est dérégulé. Si le dérèglement favorise l'expression d'un chromosome X muté, une femme hétérozygote peut être affectée par une maladie récessive liée à l'X.

Dans une famille, on a dénombré plusieurs cas d'hémophilie A chez des hommes, mais aussi chez des femmes. L'analyse du cas d'une de ces femmes a montré que la plupart de ses cellules exprimaient le chromosome X paternel muté. Selon notre hypothèse, les femmes hémophiles de cette famille expriment l'hémophilie A en raison d'un mode non aléatoire d'inactivation de l'X. Il est peu probable que cette anomalie exceptionnelle de l'inactivation de l'X, observée chez trois femmes d'une même famille, soit due au hasard. Nous avons donc supposé que ces femmes sont héréditairement prédisposées à une inactivation anormale de l'X.

L'inactivation de l'X est contrôlé en cis par un ARN non traduit, encodé par le gène Xist. Le gène Xist est régi par l'ARN Tsix qui est antisens par rapport au gène Xist. Selon des études effectuées chez des souris, un élément de contrôle du chromosome X règle à la baisse l'expression du gène Tsix et modifie la probabilité d'inactivation du chromosome X.

Notre objectif est d'arriver à expliquer pourquoi les femmes de cette famille expriment l'hémophilie A. Notre hypothèse est que leurs chromosomes X renfermant le gène du FVIII normal a été sélectivement inactivé, laissant ainsi au gène du FVIII muté la possibilité de s'exprimer. Plus spécifiquement, nous nous proposons de vérifier l'hypothèse selon laquelle une région du chromosome X renferme un élément contrôleur du chromosome qui influe sur la sélection de l'X et cause la maladie dans cette famille.

Plus spécifiquement nos buts sont :

1. D'utiliser des marqueurs-microsatellites polymorphes à 5 cm d'intervalle pour comparer les chromosomes X des sœurs de cette famille, affectées et non affectées, qui présentent respectivement un mode anormal et aléatoire d'inactivation de l'X. Nous supposons que les régions où ils diffèrent définiraient la région critique où se trouve l'élément de contrôle potentiel.
2. De compléter la comparaison de ces chromosomes X à l'aide de microdosages de type CGH (hybridation génomique comparative) pour chercher les dédoublements, les élisions et la méthylation différentielle (en collaboration avec le Dr Wam Lam de Toronto).
3. De développer un modèle systématique de cultures cellulaires pour étudier le processus d'inactivation du chromosome X chez la femme. Avec ce système testable, nous déterminerons si l'inactivation de l'X se trouve sous contrôle génétique. Nous disposerons ainsi d'un outil pour localiser le gène porteur de l'élément de contrôle de l'X.

Non seulement cette étude fournira-t-elle des réponses à cette famille, mais elle nous éclairera aussi sur les fondements biologiques de l'inactivation du chromosome X.