

**M/S : médecine sciences**

# Une maladie génétique rare: le déficit multiple en sulfatases Identification of the gene causing multiple sulfatase deficiency



Irène Maire

Volume 19, Number 11, novembre 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/007274ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)  
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Maire, I. (2003). Une maladie génétique rare: le déficit multiple en sulfatases.  
*M/S : médecine sciences*, 19(11), 1056–1058.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

**Érudit**

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

observations. L'une, biochimique, indique que Kar9 a la capacité d'interagir avec une myosine, la myosine de type V, et de la recruter sur les microtubules [6, 7]. Les myosines transforment l'énergie chimique de l'ATP en activité motrice le long de câbles d'actine. La seconde observation est que les microtubules émanant du vieux SPB, et seulement ceux-ci, s'orientent dans la cellule pour aller contacter le cortex du bourgeon [4]. Cette orientation dépend de la présence de câbles d'actine émanant du cortex du bourgeon, de la présence de Kar9 et de l'interaction de Kar9 avec la myosine V. En conséquence, les formes non phosphorylables de Kar9, qui sont chargées sur les microtubules émanant des deux pôles du fuseau, dirigent les deux SPB vers le bourgeon. Le fuseau n'est alors plus orienté parallèlement à l'axe de polarité de la cellule, mais perpendiculairement. Cette orientation dépend de l'activité de la myosine. Donc, en distribuant Kar9 de façon symétrique ou asymétrique, la cellule peut décider de diviser son noyau parallèlement ou perpendiculairement à son axe de symétrie.

En résumé, un modèle émerge de ces données, selon lequel le fuseau agirait comme une sorte de boussole intracellulaire. Tout

d'abord, comme l'aiguille de la boussole, le fuseau est asymétrique. L'asymétrie de la boussole est magnétique, celle du fuseau est chimique. Dans le cas de la boussole, l'asymétrie de l'aiguille lui permet de s'orienter dans un champ magnétique. Pour le fuseau, son asymétrie lui permet de s'orienter grâce à une molécule motrice dans un champ de câbles d'actine, si ces câbles sont eux-mêmes orientés. Le fuseau semble donc fonctionner comme une sorte d'organe sensoriel, qui est capable de percevoir l'orientation de la cellule et de transmettre cette information à l'appareil de division. ♦

### Mitotic spindle dictates the symmetry of division

#### RÉFÉRENCES

1. Kaltschmidt JA, Brand AH. Asymmetric cell division: microtubule dynamics and spindle asymmetry. *J Cell Sci* 2002; 115: 2257-64.
2. Miller RK, Rose MD. Kar9p is a novel cortical protein required for cytoplasmic microtubule orientation in yeast. *J Cell Biol* 1998; 140: 377-90.
3. Miller RK, Cheng SC, Rose MD. Bim1p/Yeb1p mediates the Kar9p-dependent cortical attachment of cytoplasmic microtubules. *Mol Biol Cell* 2000; 11: 2949-59.
4. Liakopoulos D, Kusch J, Grava S, Vogel J, Barral Y. Asymmetric loading of Kar9 onto spindle poles and microtubules ensures proper spindle alignment. *Cell* 2003; 112: 561-74.
5. Kusch J, Meyer A, Snyder MP, Barral Y. Microtubule capture by the cleavage apparatus is required for proper spindle positioning in yeast. *Genes Dev* 2002; 16: 1627-39.
6. Yin H, Pruyne D, Huffaker TC, Bretscher A. Myosin V orientates the mitotic spindle in yeast. *Nature* 2000; 406: 1013-5.
7. Hwang E, Kusch J, Barral Y, Huffaker TC. Spindle orientation in *Saccharomyces cerevisiae* depends on the transport of microtubule ends along polarized actin cables. *J Cell Biol* 2003; 161: 483-8.

## NOUVELLE

### Une maladie génétique rare : le déficit multiple en sulfatases

Irène Maire

> Les sulfatases des eucaryotes et des procaryotes présentent de grandes analogies structurales, suggérant qu'elles ont évolué à partir d'un gène ancestral commun. Elles hydrolysent les liaisons esters sulfates de nombreux composés biologiques (glycosaminoglycanes, glycopeptides, glycolipides et hydroxystéroïdes) et sont présentes dans divers compartiments subcellulaires: lysosomes, Golgi et réticulum endoplasmique. Treize sulfatases humaines sont connues [1]. Les déficits isolés de huit

d'entre elles sont responsables de six maladies de surcharge lysosomale (la leucodystrophie métachromatique et cinq types de mucopolysaccharidoses), de l'ichtyose liée à l'X et de chondrodysplasie ponctuée non rhizomélique [1] (→). Enfin, une neuvième maladie (maladie d'Austin ou déficit multiple en sulfatases: MSD, OMIM 27220), transmise sur le mode autosomique récessif, initialement décrite en 1965 comme une variante de la leucodystrophie méta-

(→) m/s  
1996, n° 6-7,  
p. 833

Centre d'Étude des Maladies  
Métaboliques,  
Hôpital Debrousse,  
69322 Lyon Cedex 5, France.  
[irene.maire@chu-lyon.fr](mailto:irene.maire@chu-lyon.fr)

chromatique [2, 3] est caractérisée par des déficits plus ou moins profonds de toutes les sulfatases connues. Un second gène nécessaire à l'expression de sulfatases actives a été identifié dans les années 1980 par des études de complémentation par hybridation cellulaire entre des cellules de MSD et de déficit isolé en sulfatase [4]. L'expression des ADNc codant pour des sulfatases dans des fibroblastes de patients atteints de MSD conduit à la synthèse de polypeptides présentant une activité catalytique extrêmement diminuée, suggérant que la MSD est due au déficit d'une modification co- ou post-traductionnelle nécessaire à l'ac-

quisition de l'activité sulfatasique [5]. Compte tenu de l'extrême rareté de la maladie, l'identification du gène a requis des méthodes originales qui viennent d'aboutir grâce aux travaux de deux équipes conduites par Kurt von Figura [6] et Andrea Ballabio [7].

### Approche protéomique

En 1995, l'équipe de K. von Figura a réalisé une première étape majeure en démontrant, par l'analyse structurale des peptides de digestion trypsique des arylsulfatases A et B que, dans une région conservée des sulfatases, une C $\alpha$ -formylglycine (C $\alpha$ -FG) remplaçait la cystéine attendue d'après la séquence nucléotidique de l'ADNc (Figure 1A). Cette transformation, qui se produit pendant ou immédiatement après la traduction, ne se fait pas dans les cellules de MSD [8]. Les analogies entre les structures

des sites actifs des arylsulfatases A et B et de la phosphatase alcaline ont permis de montrer le rôle essentiel de l'hydrate d'aldéhyde formé grâce à l'oxydation de la cystéine (ou de la sérine chez certains procaryotes) en C $\alpha$ -FG (Figure 1B). T. Dierks *et al.* [6] ont entrepris de purifier l'enzyme permettant cette transformation, la FGE (*formylglycine generating enzyme*). Ils ont tout d'abord élaboré un test pour mesurer son activité en synthétisant un substrat peptidique contenant les résidus acides aminés 60 à 80 de l'arylsulfatase A (dont la cystéine 69 est transformée en C $\alpha$ -FG par le FGE), puis en analysant le peptide en spectrométrie de masse MALDI-TOF<sup>1</sup>. Ils ont ainsi pu suivre et mettre au point la purification du FGE à partir de microsomes de testicules bovins. L'analyse de la séquence peptidique du FGE purifié a permis l'identification du gène correspondant, localisé en 3p26. La présence de mutations chez

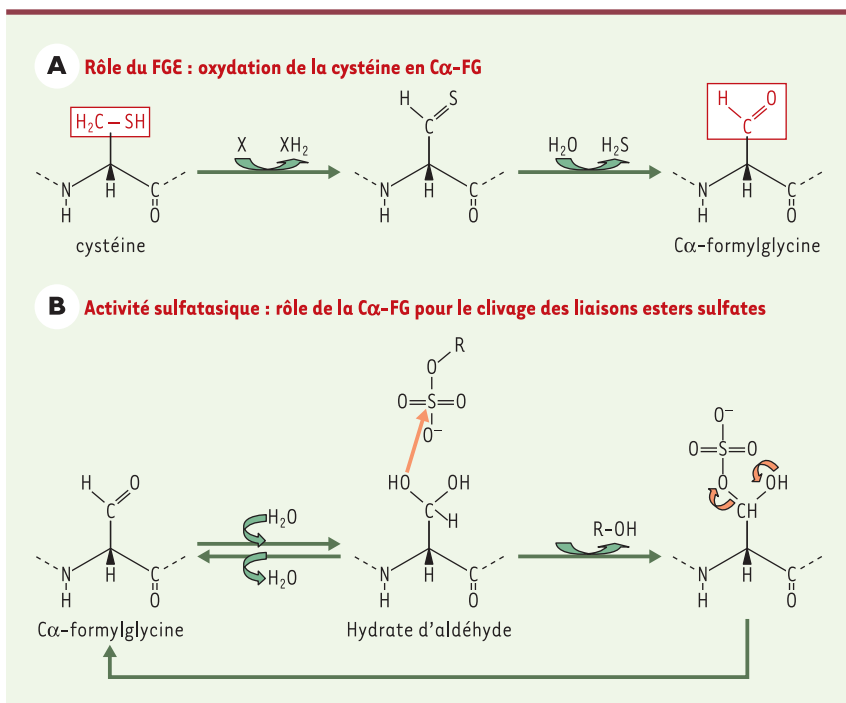
7 malades et la correction des fibroblastes MSD par transfection de l'ADNc codant pour le FGE ont permis de confirmer que le déficit du gène identifié était bien responsable de MSD.

### Approche génomique

M.P. Cosma *et al.* [7] ont identifié ce même gène par complémentation fonctionnelle par transfert de chromosomes et de fragments de chromosomes [9]. Ils ont localisé le gène entre les marqueurs D3S3630 et D3S2397 et ont séquencé les gènes compris dans la région génomique ainsi définie chez 12 malades MSD. Ils ont trouvé des mutations dans une séquence d'ADNc anonyme de fonction inconnue, suggérant qu'il s'agissait du gène déficitaire dans la MSD, et qu'ils ont dénommé SUMF1 (*sulfatase modifying factor 1*).

Le gène SUMF1 humain, d'environ 106 kb, comprend 9 exons et code pour une protéine de 374 acides aminés, qui contient un peptide signal, un site de N-glycosylation, mais pas la séquence KDEL caractéristique des protéines retenues dans le réticulum endoplasmique suggérant, pour FGE, l'existence d'un autre mécanisme. Le FGE constitue une étape essentielle et limitante dans la synthèse des sulfatases: la coexpression de SUMF 1 et de l'ADNc d'une sulfatase conduit à une augmentation de l'activité correspondante d'environ 50 fois.

Un gène homologue, SUMF2, localisé en 7q11 [7], a été identifié par les 2 groupes. Il code pour un FGE moins efficace mais responsable d'une activité résiduelle même dans les formes les plus sévères de MSD et qui augmenterait aussi l'activité arylsulfatase A quand les 2 ADNc sont co-exprimés [6]. Il est possible que cette activité FGE résiduelle permette le développement pré- et périnatal dans les formes les plus sévères de MSD.



**Figure 1. Formation de la formylglycine (FG) et rôle dans les modifications des sulfatases. A.** Oxydation de la cystéine en C $\alpha$ -FG grâce au FGE (*formylglycine generating enzyme*) (d'après [8]). **B.** Rôle de la C $\alpha$ -FG pour le clivage des liaisons esters sulfates: la C $\alpha$ -FG, sous forme d'hydrate d'aldéhyde, peut former, après attaque nucléophile grâce à l'un de ses groupes hydroxyles, un intermédiaire covalent avec le groupement sulfate puis le libérer grâce à son autre groupe hydroxyle.

<sup>1</sup> MALDI-TOF: *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Time Of Flight* - Désorption-Ionisation Laser Assistée par Matrice - Temps de Vol. Le MALDI est une méthode d'ionisation, introduite par Karas et Hillenkamp en 1988, permettant d'analyser des molécules de hautes masses moléculaires (peptides, protéines, oligonucléotides...).

La compréhension du mécanisme à l'origine de la MSD est importante sur le plan fondamental car elle a permis d'identifier un nouveau type de modification post-traductionnelle contrôlant l'activité des sulfatases. Il reste à comprendre comment cette étape limitante intervient dans le métabolisme des composés sulfatés et si la modification post-traductionnelle d'un acide aminé est spécifique des sulfatases ou intervient aussi dans d'autres protéines. Il faudra aussi définir plus précisément les rôles respectifs des gènes *SUMF1* et 2. Enfin, l'amélioration fonctionnelle apportée par la co-expression d'une sulfatase et de *SUMF1* est d'un intérêt capital dans le cadre de la production de protéines recombinantes pour les thérapies enzymatiques substitutives des maladies de surcharge lysosomale, dues à des défi-

cits en sulfatase, et pour leurs futures thérapies géniques (→). ♦

### Identification of the gene causing multiple sulfatase deficiency

(→) m/s  
2000, n° 12,  
p. 1371

## RÉFÉRENCES

1. Hopwood JJ, Ballabio A. Multiple sulfatase deficiency and the nature of the sulfatase family. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001: 3725-32.
2. Austin J, Armstrong D, Shearer L. Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. V. The nature and significance of low sulfatase activity: a controlled study of brain, liver and kidney in four patients with metachromatic leukodystrophy (MLD). *Arch Neurol* 1965; 13: 593-614.
3. Austin JH. Studies in metachromatic leukodystrophy. XII. Multiple sulfatase deficiency. *Arch Neurol* 1973; 28: 258-64.
4. Ballabio A, Parenti G, Di Natale P, Andria G. Genetic complementation of steroid sulphatase after somatic cell hybridization of X-linked ichthyosis and multiple sulphatase deficiency. *Hum Genet* 1985; 70: 315-7.
5. Rommerskirch W, von Figura K. Multiple sulfatase deficiency: catalytically inactive sulfatases are expressed from retrovirally introduced sulfatase cDNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 2561-5.
6. Dierks T, Schmidt B, Borissenko LV, et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human Ca-formylglycine generating enzyme. *Cell* 2003; 113: 435-44.
7. Cosma MP, Pepe S, Annunziata I, et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases. *Cell* 2003; 113: 445-56.
8. Schmidt B, Selmer T, Ingendoh A, von Figura K. A novel amino acid modification in sulfatases that is defective in multiple sulfatase deficiency. *Cell* 1995; 82: 271-8.
9. De Lonlay P. Comment localiser un gène morbide sans étude de liaison génétique? *Med Sci* 2003; 19: 527-8.

**Chondrodysplasies ponctuées non rhizoméliques.** Parmi elles, la chondrodysplasie brachytéléphalangique associe une dysmorphie faciale très marquée, des calcifications prédominant au tarse et aux membres inférieurs et une hypoplasie des phalanges distales. Cette affection de transmission récessive liée au sexe est associée à la présence d'une mutation du gène de l'arylsulfatase E (localisé en Xp22-3).

**Ichtyose liée à l'X.** De transmission récessive autosomique, elle est due à un déficit en stéroïde sulfatase qui entraîne un déficit de la biosynthèse des œstrogènes par l'unité materno-fœto-placentaire, responsable d'un travail prolongé lors de l'accouchement. L'ichtyose visible dès les premiers jours de vie épargne les grands plis, les paumes et les plantes mais non les faces latérales du visage. Une puberté retardée est fréquente chez ces patients et le risque de cancer du testicule serait chez eux 10 fois plus élevé.

**Leucodystrophie métachromatique.** Elle est due à un déficit en arylsulfatase A lysosomale, responsable de l'accumulation de glycolipides sulfatés. Transmission récessive autosomique. La forme infantile la plus précoce débute à l'âge de la marche. La régression motrice précède l'atteinte intellectuelle. Elle évolue vers une décérébration en quelques années. L'atteinte du système nerveux périphérique est constante (diminution de la conduction nerveuse). La forme juvénile débute vers 4-5 ans par un arrêt des performances puis une régression intellectuelle. Les signes moteurs sont d'apparition tardive. L'issue est toujours fatale. La forme de l'adulte peut débiter vers l'âge de 15 ans mais le diagnostic n'est souvent fait qu'à l'âge adulte: troubles moteurs ± manifestations psychiatriques. Ces formes évoluent plus lentement.

**Déficit multiple en sulfatases ou maladie d'Austin.** Cette maladie de surcharge lysosomale extrêmement rare (une quarantaine de cas rapportés) associe des signes de leucodystrophie métachromatique, de mucopolysaccharidoses (les types II, IIIA, IIID et VI sont dus à des déficits en sulfatases) et une ichtyose (l'ichtyose liée à l'X est due à un déficit en stéroïde-sulfatase).

Source orphanet: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Pages/Accueil/>