

## **Deux neuropathies héréditaires proviennent d'une duplication/délétion réciproque sur le chromosome 17: la maladie de Charcot-Marie-Tooth et une neuropathie avec paralysies à la pression**

La maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A) est une neuropathie motrice et sensorielle, dominante autosomique, dont le gène est situé sur le chromosome 17 en 17p11.2-p22. Elle diffère génétiquement, bien que non cliniquement, du type 1B dont le gène est sur le chromosome 1. La protéine en cause dans le type 1A est la protéine périphérique de la myosine (PMP22). La lésion moléculaire typique (*m/s* n° 8, vol. 7, p. 868) est une duplication de grande taille de l'ADN (environ 1,5 Mb), couvrant la totalité du gène PMP22, et équivalent à une trisomie localisée. Il existe cependant des cas sans duplication et porteurs d'une mutation ponctuelle dans le gène PMP22. On connaît une autre maladie neurologique, plus rare, appelée neuropathie héréditaire avec tendance aux paralysies à la pression (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*, HNPP), également autosomique dominante, qui provoque des épisodes d'engourdissement, de faiblesse musculaire avec atrophie. Les nerfs périphériques subissent une démyélinisation segmentaire avec formations dites tomatiformes ou en saucisse. HNPP est associée à une délétion de 1,5 Mb dans la région 17p11-12 [1]. Les marqueurs connus de la duplication de la CMT1A, y compris PMP22, sont délétés. L'aspect clinique et anatomique des deux maladies est nettement différent. La taille similaire des délétions/duplications dans des familles non apparentées suggère un mécanisme commun, qui pourrait être un *crossing-over* inégal [2]. Pour tenter de le prouver, une équipe de Salt Lake City, UT, et de Houston, TX, (USA) [3] a eu recours à

l'emploi de séquences flanquantes qu'ils avaient décrites antérieurement [2]. Ces répétitions CMT1A-REP ont une séquence d'au moins 17 kb de long et sont situées de chaque côté de l'unité CMT1A; elles sont semblables, bien que non identiques. L'hypothèse est que CMT1A-REP est le siège d'un appariement anormal des deux séquences flanquantes. Il fallait donc démontrer que CMT1A-REP était présente en trois exemplaires dans la maladie de Charcot-Marie et en un seul dans la HNPP. Pour ce faire, on hybrida un fragment de 1,8 kb, qui reconnaît la séquence CMT1A-REP, à des ADN de sujets témoins et malades. On détecta ainsi normalement deux fragments de restriction, l'un proximal de 7,8 kb, l'autre distal de 6,0 kb. Chez les témoins, on trouva quatre copies, deux de chaque fragment, d'intensité semblable. Chez les sujets atteints de CMT1A, l'intensité du fragment de 6,0 kb augmente; elle diminue dans la HNPP. Les mêmes résultats se retrouvent chez les malades sans hérédité décelable, où duplication ou délétion surviennent *de novo*. Chance *et al.* [3] interprètent la présence d'une copie supplémentaire dans la CMT1A et la disparition d'une copie dans la HNPP comme le résultat d'une recombinaison méiotique entre deux zones d'homologie du type CMT1A-REP situées de part et d'autre de la région CMT1A. Cette recombinaison avait déjà été suggérée par d'autres auteurs [4]. Cet exemple, schématisé sur la figure 1, n'est pas unique en génétique humaine. Il est invoqué dans la formation de gènes de fusion au cours des anomalies de la vision des couleurs (*m/s* n° 7, vol. 2, p. 402). Cepen-

dant, les exemples connus de *crossing-over* inégal mettent en jeu des régions de petite taille. Dans le cas présent, la distance considérable (1,5 Mb) implique que les zones de similitude soient étendues; la répétition CMT1A-REP, dépassant 17 kb, remplit cette condition. Les deux maladies, CMT1A et HNPP, sont sans doute les produits réciproques d'un *crossing-over* inégal.

On pourrait s'attendre à ce que, comme dans certains syndromes chromosomiques de monosomies/trisomies, on observe, cliniquement, un type et son contre-type dans ce syndrome moléculaire de duplication-délétion. Il n'en est rien; les deux maladies, bien que différentes, sont toutes deux démyélinisantes et invalidantes. Une difficulté frappe pourtant le lecteur, que ne signalent pas les auteurs: il existe des malades, atteints de CMT1A, qui ne présentent pas de duplication, mais des mutations ponctuelles (*m/s* n° 11, vol. 9, p. 1273); c'est également le cas des mutations des souris *trembler* et *trembler-j*; il est peu vraisemblable que ces mutations conduisent à une surexpression de la PMP22, et l'on devrait plutôt s'attendre à un tableau clinique du type HNPP, ce qui ne semble pas être le cas. Certaines réévaluations devront sans doute être faites dans l'avenir.

On notera à cet égard l'intérêt des observations toutes récentes de Nicholson *et al.* (Sydney, Australie et Amsterdam, Pays-Bas) [5]. Dans deux familles de HNPP, ils n'ont pas mis en évidence de délétion majeure; dans un cas il s'agissait d'une délétion de 2 pb avec décalage et terminaison prématurée; dans l'autre, d'une anomalie d'épis-

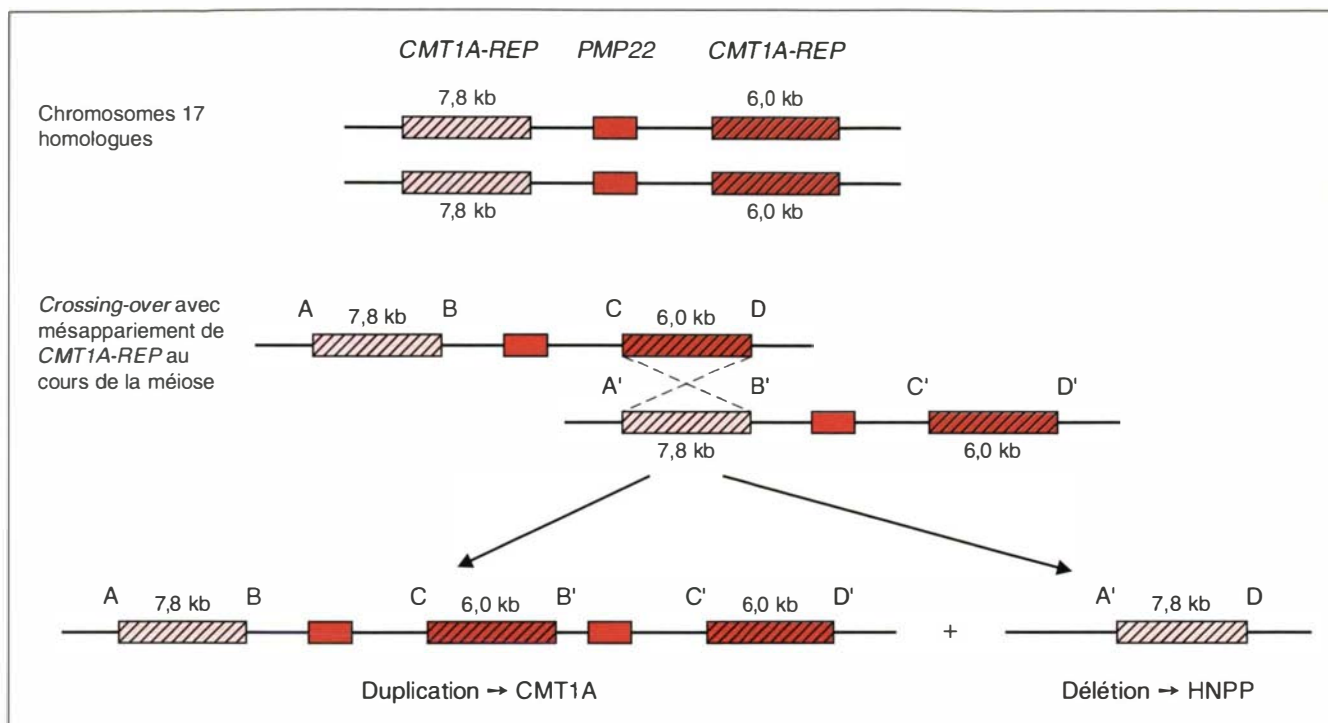


Figure 1. **Mécanisme supposé du crossing-over inégal.** (1) position normale de CMT1A-REP ; (2) crossing-over inégal ; (3) résultat : duplication ou délétion. En hachuré : zones d'hybridation ; en rouge : le gène PMP 22. (D'après [3]).

sage ; dans les deux cas, un allèle de la PMP 22 est éliminé, soulignant l'importance du sous-dosage de PMP 22 dans la genèse de HNPP.

J.C.D.

1. Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, Swanson PD, Odelberg SJ, Distèche CM, Bird T. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993 ; 72 : 143-51.
2. Pentao L, Wise CA, Chinault AC, Patel PI, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication appears to arise from recombination at repeat sequences flanking the 1.5 Mb monomer unit. *Nature Genet* 1992 ; 2 : 292-300.
3. Chance PF, Abbas N, Lensch MW, Pentao L, Roa BB, Patel PI, Lupski JR. Two autosomal dominant neuropathies result from reciprocal DNA duplication/deletion of a region on chromosome 17. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 223-8.
4. Raymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk JE, Baas F, Barker DF, Martin JJ, De Visser M, Bolhuis PA, Van Broeckhoven C. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A. *Neuromusc Dis* 1991 ; 1 : 93-7.
5. Nicholson GA, Valentijn LJ, Cherrison AK, et al. A frameshift mutation in the PMP 22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Nature Genet* 1994 ; 6 : 263-6.