

Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer

La trisomie 21 constitue un modèle pour l'étude de la maladie d'Alzheimer. L'étude des gènes et des remaniements du chromosome 21 indique que celui-ci est très probablement directement impliqué dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer.

Pierre-Marie Sinet
Annie Nicole
Irène Ceballos
Jean-Maurice Delabar

Parmi les différents types de démences séniles, la maladie d'Alzheimer est la plus fréquente. De par sa prévalence croissante dans nos sociétés occidentales, elle pose et posera d'importants problèmes socio-économiques. Sa cause est encore inconnue, mais les travaux actuellement en cours laissent espérer de rapides progrès. Une des stratégies de recherche repose sur l'existence de ce que l'on pourrait appeler un modèle humain de cette maladie : la trisomie 21. Nous décrivons dans cet article les liens cliniques et neuropathologiques entre trisomie 21 et maladie d'Alzheimer et discuterons du rôle du chromosome 21 dans ces deux affections.

La trisomie 21

Première aberration chromosomique trouvée chez l'homme, sa description clinique par Seguin remonte à 1846, reprise par Langdon Down en 1866 d'où sa dénomination anglosaxonne de Down syndrome. C'est l'anomalie congénitale la plus fréquente puisqu'elle affecte environ 1 pour 700 naissances sans variation notable selon les groupes ethniques ou socio-économiques. Le risque de trisomie 21 augmente avec l'âge de la mère, passant de 1 pour 2 000 à 20 ans à 1 pour 300 à 35 ans et 1 pour 100 entre 40 et 45 ans. Le phénotype, que

nous ne détaillerons pas, permet très souvent de porter le diagnostic dès la naissance. Sont associées fréquemment des malformations viscérales (cardiopathie, sténose duodénale, anomalies osseuses), avec sensibilité particulière aux infections, un risque accru de leucémie. Le retard mental est constant bien que variable d'un individu à l'autre, le Q.I. moyen se situant vers 50 à l'âge de 5 ans. L'acquisition du langage est particulièrement retardée et les possibilités d'abstraction très limitées. Surtout, l'évolution de ces patients est caractérisée par un vieillissement accéléré et l'apparition au niveau cérébral de lésions histopathologiques typiques de la maladie d'Alzheimer avec, dans 30 à 50 % des cas, des manifestations cliniques de démence [1].

La trisomie 21 est, pour certains auteurs [2], le meilleur exemple de vieillissement prématuré chez l'homme. L'aspect phénotypique du trisomique au-delà de 40 ans évoque toujours celui d'un vieillard (*figure 1*) avec, par exemple, la pigmentation et la sécheresse de la peau. La cataracte est fréquente. Au niveau cellulaire, on note une diminution du taux de réplication et une baisse du potentiel mitotique [2]. Dans les lymphocytes T de jeunes adultes trisomiques 21, les modifications du métabolisme des nucléotides cycliques sont comparables à celles observées chez les sujets âgés normaux [2] : baisse du rapport

ADRESSE

P.-M. Sinet, A. Nicole, I. Ceballos, J.-M. Delabar : laboratoire de biochimie génétique, équipe Cnrs n° 34623, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15.

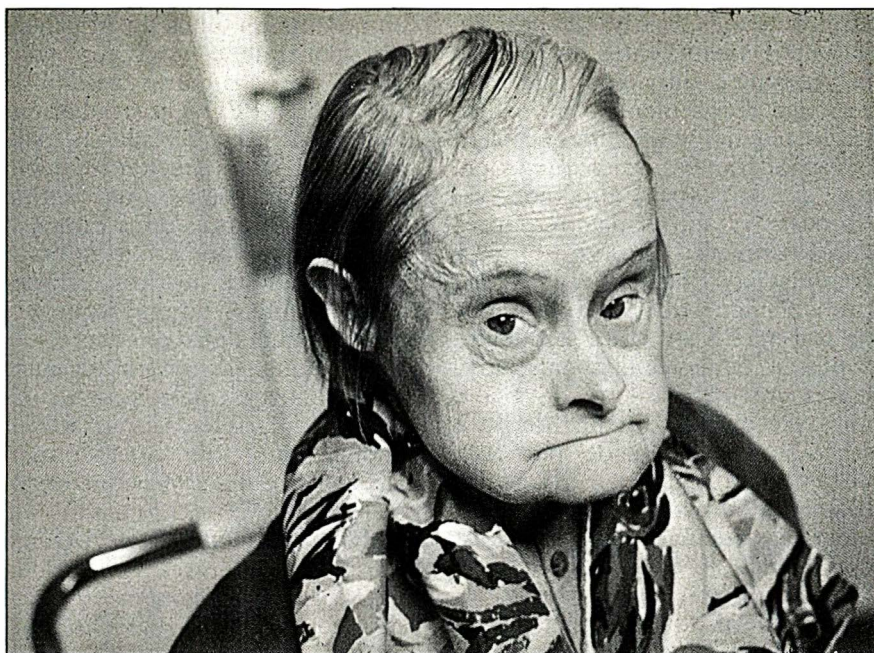


Figure 1. **Patiente âgée de 53 ans présentant une trisomie 21. Illustration du vieillissement prématuré.**

AMP cyclique sur GMP cyclique, augmentation de l'activité adénylate cyclase, diminution de l'activité guanylate cyclase. D'autre part, le développement mental suit une évolution particulière ; il semble atteindre un plateau vers 15-17 ans, puis on observe une baisse progressive des performances intellectuelles [3], baisse qui peut être brutale si un état démentiel s'instaure. Cette détérioration mentale est-elle secondaire aux lésions dégénératives de type Alzheimer ? Cela n'est pas évident car les résultats d'études longitudinales montrent que seulement 25 à 40 % des trisomies 21 développent au-delà de trente-cinq ans un état démentiel alors que 100 % ont les signes histopathologiques de la maladie d'Alzheimer [4].

La maladie d'Alzheimer

L'association d'une démence à des modifications neuropathologiques bien particulières, plaques séniles, dégénérescence neurofibrillaire, dégénérescence neuronale granulovacuolaire fut décrite pour la première fois par Alzheimer en 1907 chez une per-

sonne de cinquante et un ans. A partir de 1965, il est observé que ces signes neuropathologiques, que l'on imaginait d'origine artériosclérotique, sont associés de façon constante aux démences préséniles. D'où la tendance à restreindre le terme de maladie d'Alzheimer aux démences préséniles survenant chez des sujets d'âge inférieur à 65 ans alors qu'à 65 ans et au-delà, le terme de démence sénile de type Alzheimer sera employé. Dans tous les cas, la maladie d'Alzheimer peut être définie comme l'association d'une démence et des trois lésions neuronales citées ci-dessus. Les principaux symptômes de démence sont d'abord une perte de la mémoire immédiate accompagnée d'une certaine anxiété, puis des troubles de l'orientation et de l'attention, enfin une anxiété prononcée, des troubles des fonctions corticales supérieures (apraxie, aphasie, agnosie), ainsi que des troubles psychotiques.

La maladie d'Alzheimer ou démence sénile de type Alzheimer est relativement fréquente puisque, selon les estimations, elle touche 5 à 10 % de la population au-delà de 65 ans et près de 20 % au-delà de 80 ans. Il est donc évi-

dent que l'incidence de la maladie augmente avec l'âge. C'est pourquoi il a été et il est encore débattu de la possibilité que la maladie d'Alzheimer soit le résultat inévitable du vieillissement normal. Le vieillissement prématuré associé à la trisomie 21 plaide en faveur de cette hypothèse. Cependant, dans d'autres syndromes de vieillissement prématuré comme la progeria ou le syndrome de Werner, on n'observe pas de maladie d'Alzheimer. D'autre part, les éventuels signes du vieillissement prématuré sont loin d'être la règle chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, en particulier à son début. Il existe enfin quelques exemples de formes familiales de démence d'Alzheimer, où le mode de transmission évoque un caractère autosomique dominant [5].

Il a par ailleurs été observé que, dans les collatéraux des patients atteints de maladie d'Alzheimer, le risque de survenue d'une trisomie 21 libre est augmenté [6], observation qui a suscité l'hypothèse d'une cause biologique commune à la non-disjonction chromosomique et à la prédisposition à la maladie d'Alzheimer [6].

Les lésions neuropathologiques [7] sont observées dans l'hippocampe, dans différentes aires du cortex, les noyaux de la base, le thalamus et l'hypothalamus. Le nombre des lésions est corrélé à la sévérité de la démence. La dégénérescence granulovacuolaire atteint surtout les cellules pyramidales de l'hippocampe remplies de petites vacuoles claires de 4 à 5 microns de diamètre. La plaque sénile, formation arrondie extraneuronale argyrophile, comporte un noyau central constitué de substance amyloïde fibreuse entouré de neurites en voie de dégénérescence et d'astrocytes. La dégénérescence neurofibrillaire qui touche les cellules pyramidales correspond à un enchevêtrement de filaments (diamètre de 10 nm) appariés en hélice (pas de 80 nm). Ces paires de filaments en hélice (PFH) sont aussi présentes dans les neurites au niveau des plaques séniles. En microscopie optique ou

RÉFÉRENCES

- Olivier C, Holland AJ. Down's syndrome and Alzheimer's disease : a review. *Psychol Med* 1986 ; 16 : 307-22.
- Sinex EM, Merrill CR, eds. Alzheimer's disease, Down's syndrome and aging. *Ann NY Acad Sci* 1982 ; 396.
- Melyn MA, White DT. Mental and developmental milestones of non institutionalized Down's syndrome children. *Pediatrics* 1973 ; 52 : 542-5.
- Kolata G. Down syndrome. Alzheimer linked. *Science* 1985 ; 230 : 1152-3.
- Foncin JFJ, Salmon D, Supino-Viterbo V, et al. Démence pré-sénile d'Alzheimer transmise dans une famille étendue. *Rev Neurol (Paris)* 1985 ; 141 : 194-202.
- Heston LL, Mastri AR, Anderson E, White J. Dementia of the Alzheimer type : clinical genetics, natural history and associated conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38 : 1085-90.
- Wisniewski HM, Iqbal K. Ageing of the brain and dementia. *Trends in Neurosciences* 1980 ; 3 : 226-8.
- Delacourte A, Defossez A. Alzheimer's disease : tau proteins, the promoting factors of microtubule assembly, are major components of paired helical filaments. *J Neurol Sci* 1986 ; 76 : 173-86.
- Iqbal K, Zaidi T, Thompson CH, Merz PA, Wisniewski HM. Alzheimer paired helical filaments : bulk isolation, solubility and protein composition. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984 ; 62 : 167-77.
- Miller C, Haugh M, Kahn J, Anderton B. The cytoskeleton and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences* 1986 ; 9 : 76-81.
- Coyle JT, Price DL, Delong MR. Alzheimer's disease : a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983 ; 219 : 1184-90.
- Adolfsson R, Gottfries CG, Roos BE, Windlad B. Changes in brain catecholamines in patients with dementia of Alzheimer type. *Br J Psychiatry* 1979 ; 135 : 216-23.
- Benton JS, Bowen DM, Allen SJ, et al. Alzheimer's disease as a disorder of isodendritic core. *Lancet* 1982 ; i : 456.
- Davies P. Neurotransmitter related enzymes in senile dementia of the Alzheimer type. *Brain Res* 1979 ; 171 : 319-27.
- Roberts GW, Crow TJ, Polak JM. Location of neuronal tangles in somatostatin neurones in Alzheimer's disease. *Nature* 1985 ; 314 : 92-4.
- Morrison JH, Rogers J, Scherr S, Benoit R, Bloom FF. Somatostatin immunoreactivity in neurotic plaques of Alzheimer's patients. *Nature* 1985 ; 314 : 90-2.

électronique, il n'y a pas de parenté évidente entre les PFH et la substance amyloïde que l'on retrouve non seulement au centre de la plaque sénile mais aussi à la périphérie des vaisseaux. Certes, la substance amyloïde est fibreuse et biréfringente après coloration au rouge Congo comme les PFH, biréfringence probablement due à la présence de protéines à structure secondaire β plissée. Mais les filaments amyloïdes ont un diamètre de 4 à 8 nm avec un pas d'hélice de 30 à 40 nm. Au total, de par leur ultrastructure, ni les PFH ni les filaments amyloïdes ne ressemblent à aucun composant du cytosquelette cérébral. L'étude de leurs propriétés physico-chimiques est rendue difficile par leur relative insolubilité dans les solvants et dénaturants habituels des protéines : SDS, urée, guanidium, acides et bases faibles. Un traitement prolongé au SDS de PFH isolées à partir de cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer suivi d'électrophorèse en gel dénaturant montre principalement deux protéines de poids moléculaire (PM) 57 et 62 kd* [8, 9] qui ne correspondent à aucune des protéines du cytosquelette mais pourraient en être des fragments protéolytiques. A ce jour, les études immunologiques n'ont pas apporté de conclusions fermes quant à la nature physicochimique des PFH. Certains anticorps polyclonaux ou monoclonaux antineurofilaments marquent les PFH sur coupes histologiques ou en « Western blot » alors que d'autres anticorps se révèlent non réactifs [10]. De plus, certains anticorps anti-PFH peuvent reconnaître, bien qu'avec une faible affinité, des protéines de PM similaire, présentes dans un cerveau normal [8, 10]. L'ensemble de ces études laisserait penser qu'un ou plusieurs constituants du cytosquelette, en particulier des neurofilaments, pourrait être modifié dans la maladie d'Alzheimer et s'accumuler dans le cytoplasme. Ces

composants modifiés du cytosquelette pourraient s'agréger pour former ces structures insolubles que sont les PFH soit par liaisons covalentes intermoléculaires, soit par liaison de type hydrophobe. L'hypothèse d'une intervention des radicaux libres dans l'apparition et l'agrégation par pontage intermoléculaire de ces composants modifiés du cytosquelette sera discutée dans cet article.

Les lésions histopathologiques décrites dans la maladie d'Alzheimer sont corrélées à un déficit cholinergique, qui affecte aussi bien les taux d'acétylcholine endogène que ceux de l'enzyme de synthèse : la choline acétyl transférase [11]. D'autres neurotransmetteurs sont également déficitaires, comme les catécholamines [12, 13], la sérotonine [13], voire le GABA [14], ainsi qu'un neuropeptide, la somatostatine [15, 16].

Des travaux récents vont très probablement permettre de progresser rapidement dans notre connaissance des mécanismes moléculaires aboutissant aux lésions neurologiques de la maladie d'Alzheimer. En effet, deux équipes indépendantes [17, 18] ont pu, grâce à une technique d'extraction particulière, purifier à partir de PFH mais aussi du centre de la plaque amyloïde ainsi que de la substance amyloïde périvasculaire une protéine de 4 000 d, surnommée protéine A4 ou protéine amyloïde de la maladie d'Alzheimer. Quelle que soit la source de A4, la séquence peptidique N-terminale est identique en dehors de l'extrémité tout à fait extrême où des coupures protéolytiques variables auraient pu survenir. A4 semble bien être la protéine majoritaire des PHF et de la substance amyloïde. L'agrégation de A4 avec elle-même en oligomères pouvant atteindre jusqu'à 64 kd donnerait les molécules de 57 et 62 kd primitivement isolées des PFH. Les différences de structure entre filaments de la dégénérescence neurofibrillaire et de la substance amyloïde seraient dues à des densités d'agrégation variables selon les extrémités N-terminales de A4.

* kd = kilodalton ; d = dalton, unité de poids moléculaire.

La séquence peptidique de A4 ne correspond à aucune des protéines du cytosquelette déjà séquencées. On ne peut évidemment exclure que A4 soit un fragment protéolytique d'une protéine plus importante. C'est ce que semblent confirmer les résultats récemment publiés par deux équipes (voir références (a) et (d) de l'addendum p. 262) sur le clonage et le séquençage d'un ADN complémentaire spécifique de A4.

Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer

Une association entre « *Down's syndrome* » et démence fut décrite pour la première fois il y a 100 ans, puis en 1929 la présence des plaques séniles caractéristiques de la maladie d'Alzheimer dans le cerveau des sujets souffrant du syndrome de Down fut mise en évidence. Il est maintenant établi depuis une dizaine d'années que les trisomiques 21 de plus de 35 ans ont tous les lésions neurologiques typiques de la maladie d'Alzheimer, phénomène qui n'est pas observé dans les autres handicaps mentaux. Les caractères de ces lésions en microscopie optique ou électronique ainsi que les propriétés antigéniques des PFH [19] sont les mêmes chez les sujets trisomiques et les déments de type Alzheimer. On retrouve aussi les déficits cholinergiques [20], noradrénergiques [21] et sérotoninergiques [22]. De plus, on isole de la substance amyloïde des cerveaux de trisomiques 21 âgés, une protéine de même poids moléculaire et de même séquence peptidique N-terminale que la protéine A4 [17, 18].

Bien que les symptômes de démence soient plus difficiles à analyser chez les trisomiques 21 du fait de leur débilité mentale, il semble qu'ils ne soient pas évidents chez 30 à 50 % de ceux-ci. Ils se traduisent essentiellement par un changement du comportement (retrait de l'entourage), une perte de l'autonomie et une détérioration du langage.

Ainsi, la présence, chez un individu, de trois chromosomes 21 au

lieu de deux détermine de façon systématique l'apparition de lésions du système nerveux central semblables à celles observées dans la maladie d'Alzheimer. Il est fort probable que l'excès d'un ou de quelques gènes du chromosome 21 en soit responsable. L'identification de ce ou de ces gènes permettrait d'élucider la pathogénie de la maladie d'Alzheimer non seulement dans la trisomie 21 mais aussi chez les sujets ne présentant pas de trisomie.

Le chromosome 21 humain

Les travaux sur l'identité, la structure et l'organisation des gènes du chromosome 21 sont actuellement abordés dans de nombreux laboratoires, en grande partie du fait de l'association entre trisomie 21 et maladie d'Alzheimer. Les gènes figurant dans le *Tableau 1* sont situés sur le chromosome 21 [23]. Pour la plupart d'entre eux, un effet de dosage

génique a été observé, c'est-à-dire une augmentation de leur expression (+ 50 %, en général) (*figure 2*) dans les cellules ou tissus des sujets trisomiques 21 [24-27]. Cette variation d'expression peut être mesurée en terme d'activité biologique (activité enzymatique, par exemple), de quantité de protéines (dosage immunologique) ou d'ARN messagers (« *Northern blot, dot blot* »).

La localisation plus précise des gènes sur le chromosome 21 est possible. Par hybridation sur chromosomes en métaphase d'une sonde radioactive d'ADN spécifique du 21, on peut définir la région contenant le gène correspondant. Réalisée dans les meilleures conditions, cette technique permet même une localisation assez précise [28]. Mais dans la plupart des cas, c'est l'analyse de très rares malades présentant une trisomie 21 partielle ou une monosomie 21 qui a permis d'affiner la localisation des gènes sur le chromosome 21 (*voir Tableau 1*).

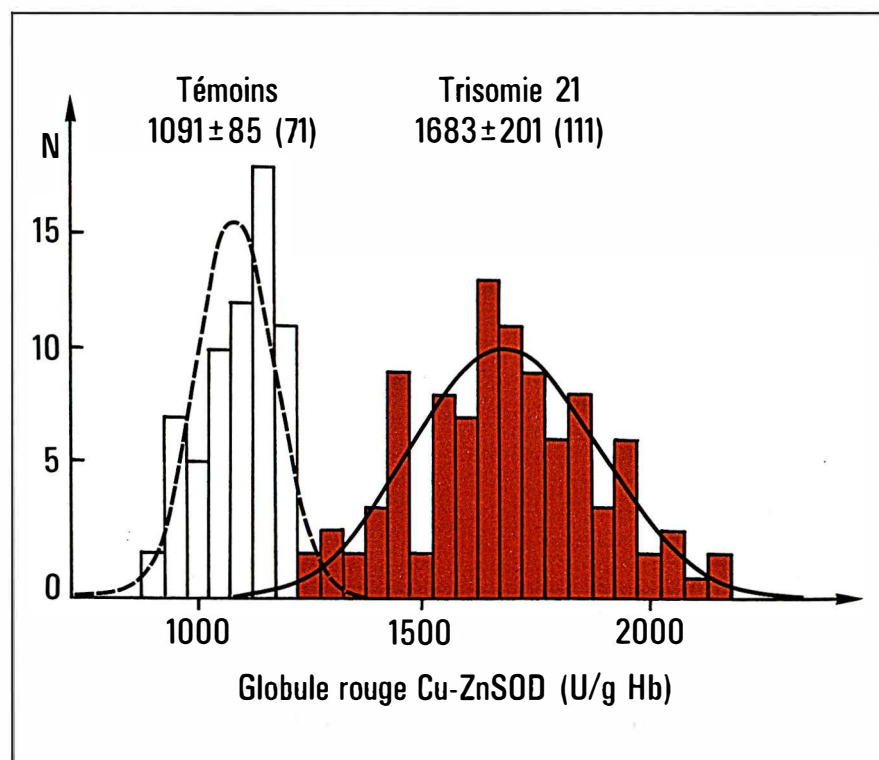


Figure 2. **Effet de dosage génique dans la trisomie 21 : exemple de la superoxyde dismutase 1 (SOD 1).** Les résultats du dosage de l'activité SOD sont exprimés en moyenne \pm 1 écart-type. Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de cas étudiés.

RÉFÉRENCES

17. Glenner GG, Wong WC. Alzheimer's disease and Down's syndrome : sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984 ; 122 : 1131-5.
18. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 4245-9.
19. Anderton BH, Breinburg D, Downes MJ, et al. Monoclonal antibodies show that neurofibrillary tangles and neurofilaments share antigenic determinants. *Nature* 1982 ; 298 : 84-6.
20. Yates CM, Simpson J, Maloney AFJ, Gordon A, Reid AH. Alzheimer-like cholinergic deficiency in Down's syndrome. *Lancet* 1980 ; ii : 979.
21. Yates CM, Ritchie IM, Simpson J, Maloney AFJ, Gordon A. Noradrenaline in Alzheimer-type dementia and Down's syndrome. *Lancet* 1981 ; ii : 39-40.
22. Nyberg P, Carlsson A, Winblad B. Brain monoamines in cases with Down's syndrome with and without dementia. *J Neural Transm* 1982 ; 55 : 289-99.
23. Cytogenetics and Cell Genetics. Human Gene Mapping 8. *Helsinki Conference*. Basel : Karger Medical and Scientific, 1985 ; 40 : 1-4.
24. Sinet PM, Allard D, Lejeune J, Jerome H. Augmentation d'activité de la superoxyde dismutase érythrocytaire dans la trisomie pour le chromosome 21. *CR Acad Sci Paris* 1974 ; 278 : 3267-70.
25. Chadeaux B, Allard D, Rethore MO, et al. Assignment of human phosphoribosylglycinamide synthetase locus to region 21 q 22.1. *Hum Genet* 1984 ; 66 : 190-2.
26. Chadeaux B, Rethore MO, Raoul D, et al. Cystathionine B synthase : gene dosage effect in trisomy 21. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 128 : 40-4.
27. Tan YH, Schneider EL, Tischfield J, Epstein CJ, Ruddle FH. Human chromosome 21 dosage : effect on the expression of the interferon induced antiviral state. *Science* 1974 ; 186 : 61-3.
28. Huret JL, Delabar JM, Marlhens F, et al. Down's syndrome with duplication of a region of chromosome 21 containing the CuZn superoxide dismutase gene without detectable karyotypic abnormality. *Hum Genet* 1987 (sous presse).
29. Sinet PM, Couturier J, Dutrillaux B, et al. Trisomie 21 et superoxyde dismutase-1 (IPO-A). Tentative de localisation sur la sous-bande 21 q 22.1. *Exp Cell Res* 1975 ; 97 : 47-55.
30. Delabar J, Sinet PM, Chadeaux B, et al. Submicroscopic duplication of chromosome 21 and trisomy 21 phenotype (Down syndrome). (Soumis pour publication).

Tableau I
GÈNES LOCALISÉS SUR LE CHROMOSOME 21

Nom	Localisation sur le chromosome
ARN ribosomal	p12
Cystathionine bêta synthase (CBS)	q 21 - q 22.1
Récepteur à l'interféron (α et β)	q 21 - q ter
Phosphoribosylglycinamide synthétase (GARS)	q 22.1
Superoxyde dismutase 1 (CuZn SOD ou SOD 1)	q 22.1
Phosphofructokinase, type foie (PFK _L)	q 22
Gène du cancer du sein inducible par les œstrogènes (BCE 1)	q 22.3
Gène amyloïde A4	?
Proto-oncogène ETS 2	q 21 - q 22.1

Ainsi, pour la superoxyde dismutase 1 (SOD 1) (figure 3), la corrélation entre les remaniements chromosomiques et l'activité enzymatique nous a permis de localiser ce gène sur la bande 21 q 22.1 [29].

L'étude de ces trisomies partielles montre également que les gènes responsables du syndrome morbide de la trisomie 21 ne sont pas répartis au hasard sur le chromosome 21, mais situés sur (ou en limite de) la bande 21 q 22.1. En effet, la trisomie pour cette seule bande suffit à provoquer la maladie. Des observations très récentes [28, 30] permettent de limiter encore davantage la région du chromosome 21 responsable du syndrome. Il s'agit de malades présentant la symptomatologie de la trisomie 21, mais dont l'étude cytogénétique par les méthodes de marquage chromosomique en haute résolution ne révèle aucune anomalie apparente. Cependant, d'une part, les activités de certaines enzymes marqueurs du chromosome 21 comme la SOD 1 et la cystathionine bêta synthase (CBS) sont augmentées ; d'autre part, il est possible, à l'aide de sondes moléculaires spécifiques, d'estimer le nombre de copies de certains gènes (SOD 1, l'oncogène ETS 2, le gène BCE 1*, sondes « anonymes ») présentes dans le génome de ces individus. On observe alors trois copies des gènes de la SOD 1 et de ETS 2 au lieu de deux. Ainsi, un court fragment du chromosome 21 se

trouve en triple exemplaire chez ces individus. Des expériences d'hybridation in situ, sur chromosomes métaphasiques avec la sonde SOD 1 indiquent qu'il s'agit d'une microduplication inframicroscopique d'un fragment du chromosome 21 dont la taille ne doit pas excéder 2 000 à 3 000 kilobases (kb).

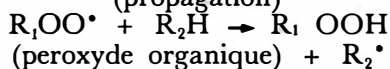
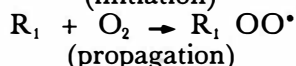
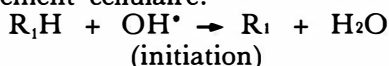
Ce fragment du chromosome 21 contient les gènes de la CBS et de la SOD 1 et le proto-oncogène ETS 2 [30]. Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, d'attribuer un rôle pathogénique au surdosage de l'un ou l'autre de ces gènes. Seules sont possibles les hypothèses : par exemple, de par ses propriétés catalytiques et son rôle dans le métabolisme des produits de réduction de l'oxygène, la SOD 1 en excès pourrait être responsable, au moins en partie, du vieillissement accéléré observé dans la trisomie 21 [31]. Cette enzyme catalyse la dismutation des radicaux superoxydes (O_2^-) en oxygène et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) selon la réaction [32] :



La SOD est considérée comme une enzyme de protection contre les effets délétères de O_2^- . Cependant, on ne peut exclure la possibilité qu'un excès de cette enzyme puisse être toxique. En effet, O_2^- , bien qu'espèce radi-

* BCE est un gène, inducible par les œstrogènes, qui a été étudié dans des cellules tumorales de cancers mammaires.

calaire, n'est pas très réactif, pouvant selon les cas être réducteur ou oxydant. H_2O_2 , produit de la dismutation de O_2^- , est par contre un oxydant puissant par lui-même et du fait que sa réduction, catalysée par les métaux de transition tel le fer, donne naissance à l'espèce radicalaire la plus oxydante en milieu aqueux : le radical hydroxyl OH^\bullet . Le radical hydroxyl, en oxydant la première molécule organique rencontrée, initie des réactions de peroxydations en chaîne, aboutissant à des altérations des composants de la cellule : membranes, protéines, ADN... Depuis longtemps [32], on suppose que la production continue dans les cellules des produits de réduction de l'oxygène (environ 1 à 2 % de notre consommation d'oxygène) est nocive et participerait au processus de vieillissement cellulaire.



Cette hypothèse est connue sous le nom de théorie du vieillissement par les radicaux libres, en anglais : *free radical theory of aging*. On peut supposer qu'un excès de SOD 1, en favorisant la formation d' H_2O_2 et secondairement de peroxydes organiques, soit toxique pour les cellules. L'augmentation de la glutathion peroxydase (GPX) sélénium-dépendante dans les cellules trisomiques 21 [33] (par exemple + 40 % dans les globules rouges) plaide en faveur de cette hypothèse. Il ne s'agit pas d'un effet de dosage génique puisque le gène est sur le chromosome 3, mais d'une induction de l'expression très probablement en réponse à une production accrue de peroxydes dans les cellules. C'est ce qu'indique une autre observation : l'augmentation du shunt des hexoses monophosphates dans les globules rouges de trisomiques 21 [31]. Cette voie métabolique assure, via la glutathion réductase, la réduction du glutathion nécessaire à l'action de la GPX. Dans la trisomie 21,

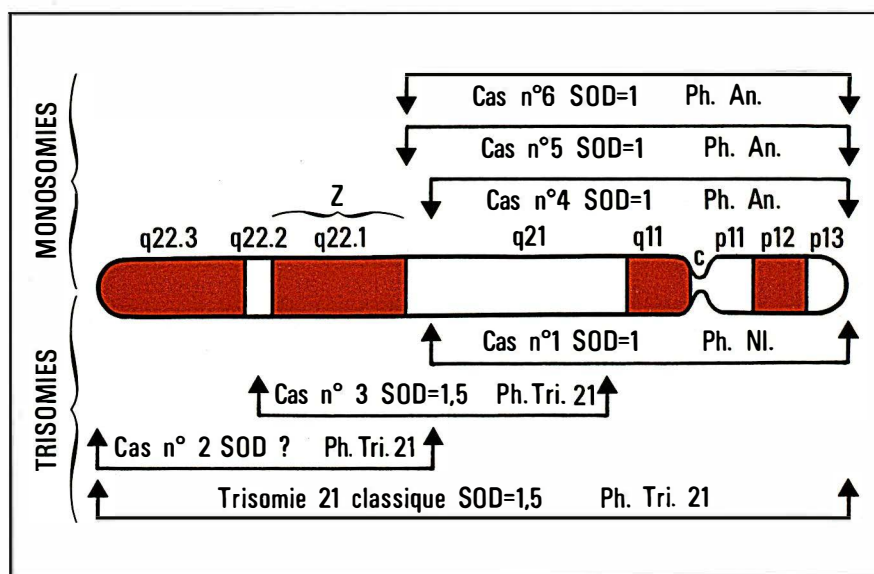


Figure 3. **Représentation schématique des cas observés.** Dessus : monosomies ; dessous : trisomies. Les zones limitées par les flèches représentent les segments chromosomiques en un exemplaire dans les monosomies partielles et en trois exemplaires dans les trisomies partielles. Z : localisation probable du gène de la SOD 1 ; Ph.NI : phénotype normal ; Ph.An : phénotype anormal ; Ph.Tri.21 : phénotype de la trisomie 21. L'activité SOD 1 est égale à 1 chez les sujets normaux et à 1,5 dans les trisomies 21 complètes.

cette augmentation du shunt des hexoses monophosphates signifie une production intracellulaire accrue des peroxydes.

Afin de tester cette hypothèse d'une toxicité d'un excès de SOD 1 dans la trisomie 21, nous réalisons dans notre laboratoire des expériences de transfert des gènes de la SOD 1 dans les cellules et chez la souris (souris transgéniques).

En ce qui concerne le problème de l'association entre chromosome 21 et maladie d'Alzheimer, deux points concernant des résultats récents et les proches perspectives de recherche sont à souligner : (a) comme nous l'avons indiqué précédemment, un ADN complémentaire de la protéine amyloïde A4 vient d'être cloné et séquencé par D. Goldgaber dans le laboratoire de D.C. Gajduzek (NIH, Bethesda). Le gène correspondant est localisé sur le chromosome 21. On peut donc penser qu'un excès de synthèse de cette protéine par effet de dosage génique serait responsable de la survenue systématique de la maladie d'Alzheimer

dans la trisomie 21. Pourquoi ne pas imaginer alors qu'une surexpression de ce gène soit aussi impliquée dans la pathogénie de cette maladie chez les sujets non trisomiques 21 ; (b) les cas de trisomie 21 partielle à caryotype normal nous indiquent la possibilité d'une microduplication partielle du chromosome 21 associée à une symptomatologie de mongolisme. L'hypothèse d'une association entre un microremaniement du chromosome 21 et la maladie d'Alzheimer [34] devient plausible. Des résultats préliminaires obtenus dans notre laboratoire semblent confirmer cette hypothèse [35]. Nous avons pratiqué sur l'ADN leucocytaire de quatre malades atteints de démence de type Alzheimer, âgés de 67 à 90 ans, les dosages géniques de SOD 1 et ETS 2 en prenant comme témoins quatre individus non déments du même âge. Dans les quatre cas nous observons une duplication de ETS 2, alors que le nombre de copies pour SOD 1 est normal [35]. Des études sur

RÉFÉRENCES

31. Sinet PM, Lejeune J, Jerome H. Trisomy 21 (Down's syndrome), glutathione peroxidase, hexose monophosphate shunt and I.Q. *Life Sci* 1979 ; 24 : 29-34.
32. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978 ; 201 : 875-80.
33. Sinet PM, Michelson AM, Bazin A, et al. Increase in glutathione peroxidase activity in erythrocytes from trisomy 21 subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 1975 ; 67 : 910-5.
34. Schweber M. A possible unitary genetic hypothesis for Alzheimer's disease and Down's syndrome. Molecular structure of the number 21 chromosome and Down's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1985 ; 450 : 223-38.
35. Delabar JM, Lamour Y, Gegonne A, et al. Rearrangement of chromosome 21 in Alzheimer's disease. *Ann Génét* 1986 ; 29 : 226-8.
36. Sulkava R, Nordberg UR, Erkinjuntti T, Westermarch T. Erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase in Alzheimer's disease and other dementias. *Acta Neurol Scand* 1986 ; 73 : 487-9.
37. Marklund SL, Adolfsson R, Gottfries CG, Winblad B. Superoxide dismutase isoenzymes in normal brains and in brains from patients with dementia of Alzheimer type. *J Neurol Sci* 1985 ; 67 : 319-325.

TIRÉS A PART

P.-M. Sinet : laboratoire de biochimie génétique, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15.

un nombre très réduit de malades atteints de démence de type Alzheimer ont montré des activités SOD 1 normales au niveau érythrocytaire [36] et cérébral [37], ce que semble confirmer la non-duplication de SOD 1. Bien sûr, la mise en évidence d'une duplication d'une petite région du chromosome 21 dans l'ADN leucocytaire des malades étudiés suscite de multiples questions dont certaines devraient recevoir une réponse rapide :

- S'agit-il, comme cela est possible, d'une anomalie constitutionnelle, donc non limitée à la lignée hématopoïétique mais présente dans les neurones ?
 - Cette association entre un remaniement du chromosome 21 et la maladie d'Alzheimer est-elle aussi fréquente que le laissent supposer les premiers résultats ?
 - Quels sont la taille et le contenu génique de cette duplication du chromosome 21 ? En particulier, contient-elle le gène codant pour la protéine amyloïde A4 ?
- En conclusion, les études en cours sur le contenu génique du chromosome 21 et les corrélations entre les remaniements de ce chromosome et la pathologie annoncent des perspectives très encourageantes pour la compréhension de la trisomie 21 et de la maladie d'Alzheimer ■

Summary

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia afflicting 5 to 10 % of the population over the age of 65. Its cause is unknown. Characteristic neuropathological features in the brain are : senile plaques, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration. Identical neuropathological features are found in all trisomy 21 patients (Down syndrome) over the age of 35, suggesting a link between Alzheimer's disease pathogeny and chromosome 21. Recent biochemical investigation and DNA analyses (gene dosage) of two Down's syndrome patients with normal karyotypes show partial trisomies due to duplication of a short « critical » segment of chromosome 21 at the interface between 21 q 21 and 21 q 22.1 and carrying the SOD-1 gene and the proto-oncogene ets 2 (ETS-2). Preliminary results indicate that a subsection of this critical segment may be duplicated in patients with dementia of Alzheimer's type. Therefore, chromosome 21 is likely involved in the pathogeny of Alzheimer's disease.

ADDENDUM

Deux groupes (a, b) viennent de publier le clonage, les caractéristiques et la localisation sur le chromosome 21 de l'ADNc codant pour le précurseur (695 résidus acide aminé) de la protéine amyloïde A4 (42 résidus acide aminé, P.M. 4500) que l'on retrouve dans le cerveau des mammifères âgés (c). La structure de ce précurseur de P.M. 79000, dont l'ARN spécifique est présent dans tous les tissus (d) évoque celle d'un récepteur membranaire. D'autre part l'étude des polymorphismes de restriction associés à des sondes du chromosome 21 dans plusieurs familles où se transmet comme un trait dominant la maladie d'Alzheimer permet de conclure à une liaison de la maladie au chromosome 21 (e).

Enfin, nous observons chez les patients chez lesquels nous avons décelé une duplication de

ETS-2, une duplication du gène de la protéine amyloïde (f). Ce dernier résultat suggère que dans des cas dits sporadiques de maladie d'Alzheimer, une duplication du chromosome 21 contenant le gène de la protéine amyloïde pourrait contribuer à la pathogénie de cette affection.

(a) Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, et al. Characterization and chromosomal localisation of α cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 1987 ; 235 : 877-80.

(b) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A₄ protein resembles a cell surface receptor. *Nature* 1987 ; 325 : 733-6.

(c) Selkoe DJ, Bell DS, Podlisny MB, et al. Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease. *Science* 1987 ; 235 : 873-6.

(d) Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, et al. Amyloid β protein gene : cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987 ; 235 : 880-4.

(e) George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987 ; 235 : 885-9.

(f) Delabar JM, Goldgaber D, Lamour Y, et al. β amyloid gene duplication in Alzheimer's disease and karyotypically normal Down's syndrome. *Science* 1987 ; 235 : 1390-2.