

Un bel exemple d'entraide : le protéolipide PLP secouru par son isoforme, DM20, dans l'élaboration de la myéline

La protéine protéolipidique (PLP), constituant majeur de la myéline dans le système nerveux, est une des protéines les mieux conservées au cours de l'évolution (100 % d'identité entre la PLP humaine et la Plp murine). Les mutations animales, qui sont nombreuses, offrent donc d'excellents modèles d'étude (*m/s* n° 1, vol. 6, p. 70). La mutation *Jimpy* (au site accepteur de l'intron 4), dont il résulte une protéine tronquée (*m/s* n° 9, vol. 6, p. 256), de même que la mutation *msd* (mutation faux-sens A242V) ont un retentissement clinique sévère avec destruction des oligodendrocytes, absence presque complète de myéline, et mort des souriceaux trois à quatre semaines après la naissance. En revanche, l'allèle *rumpshaker* [1], comme l'allèle *pt* (*paralytic tremor*) chez le lapin, ont des conséquences beaucoup moins graves, avec préservation des oligodendrocytes et survie prolongée.

Chez l'homme, deux maladies cliniquement très différentes: la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD), leucodystrophie progressive à début précoce [3], et la paraplégie spastique liée à l'X (SPG2) [4, 5], sont dues à des mutations du gène *PLP* situé en Xq22. Mais, tandis que dans la PMD, dont le modèle animal est le phénotype *Jimpy*, les mutations du gène retentissent sur les deux isoformes de la protéine, PLP et DM20, les mutations observées dans la paraplégie spastique n'entraînent qu'une atteinte de la structure de PLP et épargnent l'isoforme DM20: comme dans l'équivalent murin *rumpshaker*, les oligodendrocytes sont indemnes. Il importait donc de connaître les rôles respectifs de ces deux isoformes dans des conditions normales et pathologiques. D'autant plus que, dans la maladie de Pelizaeus-Merzba-

cher, la variabilité clinique est telle que l'hypothèse de l'existence d'autres gènes situés aussi dans la région Xq22 fut même envisagée. A côté de la forme classique dans laquelle la maladie évolue jusqu'à la deuxième ou la troisième décennie de la vie, il existe en effet une forme congénitale, encore plus sévère, dans laquelle les signes sont présents dès la naissance et où la mort survient avant la dixième année [6]. On est en mesure aujourd'hui d'affirmer que les différentes mutations du seul gène *PLP* suffisent à expliquer les trois formes, classique, intermédiaire et congénitale de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher. Les études, par l'équipe de Lazzarini, à New York, sur la topologie des deux isoformes, PLP et DM20, permettent à présent de comprendre pourquoi les oligodendrocytes, qui sont détruits en grand nombre chez la souris *Jimpy* ou *msd*, ne le sont pas chez la souris *rumpshaker* [7]. Car c'est le degré de l'atteinte des oligodendrocytes qui explique, en partie du moins, la différence de gravité des phénotypes.

Pendant la période de myélinisation du SNC, les analyses morphométriques montrent que les oligodendrocytes ne synthétisent pas moins de 10^5 protéines de myéline par minute. On conçoit que la moindre perturbation dans les voies sécrétoires puisse avoir des conséquences rapidement catastrophiques. Une protéine anormale, ne pouvant être transportée, va s'accumuler rapidement. Même si la protéine est normale, la surexpression du gène *PLP* peut entraîner une accumulation pathogène. On en a la preuve puisque certains cas de PMD sont dus, non pas à une mutation, mais à une duplication du gène *PLP* normal [8] et que, chez la souris transgénique porteuse de copies sur-

numéraires de *Plp* doublant la production d'ARNm, on obtient les mêmes lésions du tissu nerveux [9].

Pour pouvoir observer la production, le transport cellulaire des deux isoformes PLP et DM20, et leurs éventuelles interactions, les auteurs ont opté pour les cellules COS-7, transfectées avec des plasmides codant pour *Plp^{msd}* ou *Plp^{rh}* ou pour la protéine Dm20 normale, (l'étude des oligodendrocytes *in vitro* aurait malheureusement présenté trop de difficultés techniques). Le transport intracellulaire dans les différentes lignées, observé grâce à un microscope confocal, permet les constatations suivantes: la PLP normale traverse la voie sécrétoire jusqu'à la surface cellulaire, puis entre dans la voie endocytaire pour atteindre les lysosomes périnucléaires. En revanche, les Plp mutées, *Plp^{msd}* ou *Plp^{rh}*, ne vont pas au-delà du réticulum endoplasmique. La Dm20 normale ainsi que la *Dm20^{rh}* traversent la voie sécrétoire et prennent la voie endocytaire comme la Plp normale. Mais l'analyse en immunofluorescence des cellules transfectées révéla, en outre, un fait important: la DM20 normale, ainsi que la *Dm20^{rh}* sont capables de faciliter le transport de *Plp^{msd}* alors que *Dm20^{msd}* ne le peut pas. Lorsque la DM20 est normale, elle réduit l'accumulation de PLP dans le réticulum endoplasmique des oligodendrocytes et limite donc l'atteinte de ces cellules. L'épissage alternatif de l'exon 3 du gène *PLP*, dont les 105 dernières paires de bases ne codent que pour la protéine protéolipidique PLP, confère à cette dernière une plus grande sensibilité. Certaines mutations vont modifier profondément sa structure alors qu'elles auront peu de conséquences sur l'isoforme DM20. L'analyse effectuée avec les mutations

