

## Les anomalies de la protéolipide protéine dans la maladie de Pelizaeus-Merzbacher

Des travaux récents ont attiré l'attention sur la protéolipide protéine (PLP), une des deux protéines majeures du système nerveux, dont l'altération est connue pour provoquer des anomalies de la myéline\*. Le gène de la PLP est localisé sur le chromosome X, en Xq22 chez l'homme. Il s'étend sur environ 17 kb, contient 7 exons et code pour une protéine de 276 acides aminés. La molécule protéique, très hydrophobe, traverse la membrane myélinique. Parmi toutes les protéines séquencées jusqu'à présent, c'est une des mieux conservées au cours de l'évolution: par exemple, PLP humaine et de rat sont totalement identiques. Elle est synthétisée essentiellement dans les oligodendrocytes de la glie.

On connaît plusieurs mutations animales de la PLP, qui conduisent à des maladies neurologiques graves, marquées avant tout par une ataxie et une démyélinisation du système nerveux central. C'est la mutation *jimpy* de la souris qui a fait l'objet des recherches les plus approfondies. La nature de l'altération a pu être récemment précisée [1]: une mutation ponctuelle au site accepteur de l'intron 4 provoque une anomalie d'épissage; il en résulte une délétion de 74 bases dans le message, provoquant une perte d'acides aminés codés par l'exon 5 et un décalage du cadre de lecture dans la portion C-

terminale. Les autres mutations animales ne semblent pas comporter de délétions mais seulement une mutation ponctuelle: c'est probablement le cas de la souris *msd*, une mutation allélique de *jimpy*, ainsi que de la maladie équivalente du chien (*shaking pup*). C'est démontré chez le rat *md* (*myelin deficient*) dont un groupe allemand [2] vient de préciser l'anomalie: il s'agit d'un changement thr → pro dans la zone codée par l'exon 3, qui modifie profondément la structure d'une portion transmembranaire de la protéine. Dans toutes ces affections animales, les oligodendrocytes, principaux producteurs de la PLP, ont disparu presque complètement.

Depuis plusieurs années, on a fait le rapprochement de ces maladies animales avec une affection humaine, la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (n° McKusick 31160). C'est une maladie récessive liée au sexe, marquée dès le début de la vie par un retard mental accentué, une ataxie cérébelleuse, une démyélinisation cérébrale avec perte des oligodendrocytes. Ces analogies ont fait soulever l'hypothèse d'une atteinte du gène de la PLP, mais ce n'est que tout récemment qu'il est devenu possible de la tester. Trois familles ont pu être analysées aux États-Unis [3, 4], et trois mutations ponctuelles différentes ont été caractérisées. Dans deux familles, la mutation supprime une proline, remplacée dans un cas par une sérine en position 215, dans l'autre par une leucine en position 14; on sait que toute apparition ou disparition de proline provoque une distorsion importante de la molécule. Dans la troisième famille, un tryptophane est

remplacé par une arginine, introduisant un acide aminé chargé dans une zone hydrophobe.

Deux types de conclusions sont soulignées par les auteurs:

(1) On connaît au moins sept lésions moléculaires de la PLP; toutes, humaines ou animales, aboutissent à la disparition complète ou presque complète de la PLP et ont des conséquences cliniques graves. Il semble que ce gène, très conservé dans l'évolution, supporte mal les mutations, quelles qu'elles soient. (2) En pathologie, la reconnaissance des anomalies moléculaires devrait permettre de délimiter de façon plus rigoureuse qu'auparavant les critères de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher: critères cliniques, génétiques, anatomiques (perte des oligodendrocytes), auxquels peut désormais se joindre un critère moléculaire.

J.C. D.

1. Maecklin WB, Gardinier MV, King KD, Kampf K. An AG → GG transition at a splice site in the myelin PLP gene in *jimpy* mice results in the removal of an exon. *FEBS Lett* 1987, 223 : 417-21.

2. Boison D, Stoffel W. Myelin deficient rat: a point mutation in exon III (A → C, Thr 75 → Pro) of the myelin proteolipid protein causes dysmyelination and oligodendrocyte death. *EMBO J* 1989, 8 : 3295-302.

3. Gencic S, Abuelo D, Ambler M, Hudson LD. Pelizaeus-Merzbacher disease: an X-linked neurologic disorder of myelin metabolism with a novel mutation in the gene encoding proteolipid protein. *Am J Hum Genet* 1989; 45 : 435-42.

4. Hudson LD, Puckett C, Berndt J, Chau J, Gencic S. Mutation of the proteolipid protein gene PLP in a human X chromosome-linked myelin disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86 : 8128-3.

\* L'autre est la protéine basique de la myéline, dont la mutation entraîne chez la souris le phénotype *shiverer* (voir *m/s*, n° 9, vol. 2, p. 526).