

MALADIES NEUROLOGIQUES HÉRÉDITAIRES : DE LA PATHOGÉNIE À LA PHYSIOLOGIE

Alexis Brice

Le clinicien a vécu ces dernières années un bouleversement de la nosologie et des possibilités de diagnostic génétique dans les maladies héréditaires. Le généticien a découvert les propriétés intrigantes de certaines mutations qui défient les lois de Mendel. Alors que les avancées de la génétique moléculaire se poursuivent à un rythme soutenu, l'étape suivante de « l'après-gène » monte en puissance, préparant de nouvelles révolutions conceptuelles. Cette évolution est bien illustrée par les deux types de maladies héréditaires neurologiques qui font l'objet d'une synthèse dans ce numéro : les neuropathies périphériques myéliniques (principalement maladie de Charcot-Marie-Tooth) [1] et la dystrophie myotonique de Steinert [2].

L'évolution de la nosologie et des possibilités de diagnostic génétique

Pour le neurologue, la maladie de Charcot-Marie-Tooth est une affection décrite au XIX^e siècle. Il s'agit en réalité d'un syndrome, caractérisé par une neuropathie sensitivomotrice de topographie distale, dont la complexité a été esquissée dès les descriptions anatomo-cliniques initiales. Le développement de l'électrophysiologie est venu, plus récemment, fournir des données quantifiées qui, associées au mode de transmission, ont conduit aux classifications des années 1980. L'identification des locus et gènes responsables met en lumière l'hétérogénéité génétique sous-jacente et vient encore

bouleverser la nosologie. Comment le clinicien peut-il s'y retrouver lorsqu'on lui annonce qu'il existe trois gènes pour quatre neuropathies périphériques myéliniques et que chacun d'entre eux peut être à l'origine de différents phénotypes ? Le démembrement de ces entités génétiques doit conduire à l'établissement de corrélations phénotype-génotype dans le but de définir le spectre des anomalies associées à chaque génotype. Cette démarche devrait aboutir à inclure l'analyse moléculaire, orientée selon les données phénotypiques, dans les stratégies de diagnostic. Une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes est nécessaire pour optimiser ces stratégies dans un souci d'efficacité et de responsabilité.

Des propriétés surprenantes du génome

Le diagnostic moléculaire ne constitue que l'application la plus immédiate de la caractérisation des gènes responsables. La caractérisation des mutations géniques causales éclaire la pathogénie et le généticien peut y trouver matière à d'intéressantes observations. La majorité des formes démyélinisantes de maladie de Charcot-Marie-Tooth et d'une autre neuropathie héréditaire, la neuropathie héréditaire par hypersensibilité à la pression, sont dues respectivement à une duplication ou à une délétion d'une région de 1,5 Mb située sur le bras court du chromosome 17 qui contient le gène *PMP22*, codant pour une protéine de structure de la myéline. Cette observation a conduit à

ADRESSE

A. Brice : professeur des universités, praticien hospitalier. Inserm U. 289 et Fédération de Neurologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

TIRÉS À PART

A. Brice.

émettre l'hypothèse que ces deux affections résultent d'une recombinaison inégale entre chromosomes 17 homologues, produisant des gamètes porteurs, soit d'une duplication, soit d'une délétion. La mise en évidence de séquences homologues qui flanquent la région remaniée est en faveur de ce mécanisme. Cependant, si l'hypothèse d'une recombinaison inégale entre chromosomes homologues a pu être vérifiée dans les réarrangements d'origine paternelle qui surviennent lors de la première division méiotique, la situation est différente pour ceux d'origine maternelle. Les travaux de Lopes *et al.* [3] suggèrent qu'un mécanisme intrachromosomique sous-tend les réarrangements d'origine maternelle, qui pourraient survenir, soit avant la méiose, soit au cours de la seconde division. De plus, la plupart des points de cassure dans les recombinaisons d'origine paternelle se situent dans un point chaud (*hot-spot*) de 700 paires de bases, alors que ceux d'origine maternelle sont localisés dans les régions immédiatement flanquantes. Cet exemple montre que le mécanisme moléculaire d'une anomalie génétique (délétion ou duplication) peut varier selon le sexe. De plus, la fréquence des mutations *de novo* pour de nombreuses maladies génétiques est différente chez les hommes et chez les femmes. Les différences entre les génomes parentaux ne se limitent donc pas à l'empreinte parentale dont l'effet est de rendre non équivalents les chromosomes hérités à travers les lignées maternelle ou paternelle.

Le rôle du sexe parental est également bien connu dans les maladies causées par des expansions de trinucéotides (triplets) répétés, comme dans la dystrophie myotonique de Steinert. Dans ces affections, la mutation (ou la prémutation) est souvent transmise à la descendance avec une variation du nombre de triplets. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une augmentation de ce nombre, responsable, dans les affections dominantes, du phénomène d'anticipation : diminution de l'âge de début et sévérité accrue dans les générations successives. L'instabilité constitue une propriété intrinsèque des répétitions

pures de triplets qui apparaît *in vitro* au-delà d'un seuil mais dépend de la position et du sens par rapport à l'origine de réplication [4]. Les petites et les grandes variations du nombre d'unités répétées pourraient être dues respectivement à un glissement lors de la réplication ou à la formation de structures plus complexes (épingle à cheveux, triple hélice d'ADN, etc.). *In vivo*, au-delà du seuil, l'instabilité ne dépend plus de la longueur de la répétition, et un mécanisme stochastique ne peut rendre compte des variations individuelles. Des facteurs en *cis* ou en *trans* tel le polymorphisme adjacent à la répétition décrit dans la mutation SCA3/MJD (maladie de Machado-Joseph, *m/s n° 1*, vol. 11, p. 109), responsable d'une forme d'ataxie cérébelleuse autosomique dominante, pourraient en partie expliquer ces variations individuelles. L'effet du sexe du parent transmetteur est bien connu. L'instabilité est en règle plus grande pour les transmissions paternelles que maternelles dans les maladies par expansion de triplets CAG dans la séquence codante. Par exemple, les formes juvéniles de maladie de Huntington sont presque toujours transmises par un père atteint. Dans les autres maladies par expansion de triplets, la situation est plus complexe et dépend à la fois du sexe du parent transmetteur et de la longueur de l'expansion. Dans le syndrome de l'X fragile ou dans la dystrophie myotonique de Steinert, une sélection pourrait limiter la taille de l'expansion dans les gamètes mâles. Ainsi, les hommes porteurs de grandes expansions ont des gamètes avec des répétitions plus courtes. En conséquence, les grandes expansions associées aux formes sévères sont de transmission maternelle. Ces observations, importantes pour le conseil génétique, suggèrent que des mécanismes différents selon le sexe sous-tendent l'instabilité méiotique des triplets répétés.

L'après gène ou les conséquences fonctionnelles des mutations

Les (neuro)biologistes doivent maintenant comprendre les conséquences physiopathologiques des mutations par des approches complémentaires

qui font souvent appel à la biologie cellulaire. Les mutations par expansion de triplets sont causées par des mécanismes moléculaires similaires à l'échelle du génome mais ont des conséquences fonctionnelles variables selon leur localisation génétique. Il est commode de distinguer les maladies neurodégénératives causées par l'expansion de triplets CAG dans la partie codante d'un gène (affections par expansion de polyglutamine), des affections par expansion de triplets survenant dans d'autres régions d'un gène. Dans le syndrome de l'X fragile et la maladie de Friedreich, qui font partie du dernier groupe, les conséquences fonctionnelles sont faciles à imaginer. Il s'agit d'une perte de fonction due à une diminution ou absence de la protéine, par ailleurs de structure normale [5]. Dans ce cas, la compréhension de la fonction normale de la protéine s'avère capitale pour élucider les conséquences cellulaires de son défaut de synthèse. Dans le groupe des maladies avec expansion de polyglutamine dont le huitième gène causal vient d'être cloné [6], la mutation confère à la protéine de nouvelles propriétés, d'où l'hypothèse d'un gain de fonction commun à l'ensemble de ces maladies. La nature de ce gain et le lien avec la dégénérescence neuronale restent à établir. Un pas vient d'être franchi par l'observation d'inclusions intranucléaires qui apparaissent précocement dans les neurones de structures vouées à la dégénérescence au cours de la maladie, tant chez les patients que dans les modèles animaux [7]. La concordance entre la pathologie humaine et les modèles animaux à l'échelle cellulaire souligne l'intérêt de ces derniers. Les explications sont encore parcellaires pour la dystrophie myotonique de Steinert. Il n'est pas certain que le gène *DMPK* qui contient l'expansion dans sa région 3' non traduite soit le seul coupable [2]. Les résultats concernant l'expression de l'allèle pathologique restent contradictoires, celle de l'allèle normal semble diminuée, suggérant un effet dominant négatif. Les anomalies présentent chez les animaux qui surexpriment le gène *DMPK* ou qui ont subi son inactivation sont

mineures par comparaison à l'affection humaine. Cependant, deux équipes viennent simultanément de montrer que l'expansion responsable de la dystrophie myotonique de Steinert diminue l'expression du gène *DMAHP* situé en 3' de l'expansion qui code pour un potentiel facteur de transcription [8-9]. L'hypothèse selon laquelle l'expansion pourrait retentir sur l'expression de plusieurs gènes rendrait bien compte du caractère multisystémique de la dystrophie myotonique de Steinert. Cette situation pourrait aussi singulièrement compliquer la mise au point de modèles animaux.

En revanche, les neuropathies périphériques myéliniques se prêtent particulièrement bien à la réalisation de modèles animaux pertinents [2]. C'est vrai pour les anomalies moléculaires du gène *PMP22*. Il existe un mutant spontané *trembler* qui porte une mutation ponctuelle du gène *PMP22*, également mise en évidence chez l'homme. En outre, des modèles ont été réalisés chez le rat et chez la souris, par inactivation à l'état homo ou hétérozygote du gène *PMP22* et surexpression de ce gène. Chez ces animaux, des variations de l'expression de *PMP22* en rapport avec la modification génétique sont détectées dans les cellules de Schwann qui assurent la myélinisation du système nerveux périphérique. De plus, ils développent un phénotype comparable à ce qui est observé dans les neuropathies humaines dont ils reproduisent aussi les anomalies électrophysiologiques et histologiques. Ces mutants constituent donc un outil puissant pour disséquer les différentes étapes de la dégénérescence neuronale produite par une anomalie de synthèse de la protéine *PMP22* et pour étudier les interactions axones-cellules de Schwann. Ces résultats soulignent que la myélinisation normale et son

maintien dépendent chez l'homme, comme dans les modèles animaux, d'une régulation étroite de la concentration de protéine *PMP22*. Dès à présent, ces animaux sont indispensables pour tester de nouvelles approches thérapeutiques visant à empêcher la dégénérescence neuronale. L'interaction neurone-cellule myélinisante est également capitale pour le fonctionnement du système nerveux central dans lequel la myélinisation est assurée par les oligodendrocytes. Ces cellules peuvent être altérées de façon sélective dans de rares affections monogéniques, comme la maladie de Pelizaeus-Merzbacher, au pronostic fatal, qui affecte le gène *PLP* de la protéolipide-protéine. Dans d'autres affections comme la sclérose en plaques dont l'origine est probablement multifactorielle, la myéline est détruite alors que les oligodendrocytes survivent. Il était admis jusqu'à ces dernières années que les oligodendrocytes pouvaient myéliniser de façon indépendante. Or, des expériences récentes démontrent l'intervention des neurones, *via* leurs axones, dans la prolifération et la survie des oligodendrocytes, ainsi que dans leur capacité à myéliniser [10]. Connaître les signaux capables d'induire une myélinisation active, pourrait permettre d'améliorer la remyélinisation partielle qui survient normalement dans la sclérose en plaques, afin de limiter les conséquences fonctionnelles de la maladie.

L'établissement des bases moléculaires des maladies, que l'on pourrait qualifier de « recherche appliquée » ne constitue qu'une étape dans leur compréhension. Le rapprochement en cours avec la biologie fondamentale permettra de réaliser une approche intégrée et performante des conséquences physiopathologiques des mutations. De cette féconde interaction devrait aussi naître

l'identification de nouvelles cibles dans une perspective thérapeutique ■

RÉFÉRENCES

1. Pham-Dinh D, Blanquet-Grossard F, Resot C, Bruzzone R, Dautigny A. Trois gènes et quatre neuropathies périphériques myéliniques : premières corrélations génotype/phénotype. *Med Sci* 1997 ; 13 : 1113-22.
2. Gourdon G, Lia AS, Duros C, Hofmann-Radvanyi H, Junien C. Dystrophie myotonique de Steinert : un triplet qui n'a toujours pas livré son secret. *Med Sci* 1997 ; 13 : 1123-30.
3. Lopes J, Vandenberghe A, Tardieu S, Ionasescu V, Lévy N, Wood N, Tachi N, Latour P, Brice A, Le Guern E. The 17p11.2 rearrangements in CMT1A and HNPP occur by different sex-dependant mechanisms. *Nature Genet* 1997 (sous presse).
4. Wells RD. Molecular basis of genetic instability of triplet repeats. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 2875-8.
5. Timchenko LT, Caskey CT. Trinucleotide repeat disorders in humans: discussions of mechanisms and medical issues. *FASEB J* 1996 ; 10 : 1589-97.
6. David G, Abbas N, Stevanin G, Dürr A, Yvert G, Cancel G, Weber C, Imbert G, Saudou F, Antoniou E, Drabkin H, Gemmill R, Giunti P, Benomar A, Wood N, Ruberg M, Agid Y, Mandel JL, Brice A. Cloning of the *SCA7* gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nature Genet* 1997 (sous presse).
7. Davies SW, Turmaine M, Cozens BA, Difiaglia M, Sharp AH, Ross CA, Scherzinger E, Wanker EE, Mangiarini L, Bates GP. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 1997 ; 90 : 537-48.
8. Klesert TR, Otten AD, Bird TD, Tapscott SJ. Trinucleotide repeat expansion at the myotonic dystrophy locus reduces expression of *DMAHP*. *Nature Genet* 1997 ; 16 : 402-6.
9. Thornton CA, Wymer JP, Simmons Z, Mclain C, Moxley III RT. Expansion of the myotonic dystrophy CTG repeats reduces expression of the flanking *DMAHP* gene. *Nature Genet* 1997 ; 16 : 407-9.
10. Lubetzki C, Demerens C, Zalc B. Signaux axonaux et myélinogenèse dans le système nerveux central. *Med Sci* 1997 ; 13 : 1097-105.