

Génétique et régulation de l'intoxication alcoolique. La drosophile comme modèle, des études en série chez l'homme

Parce qu'il est responsable de violences et d'accidents sous sa forme aiguë, que dans sa forme chronique des maladies dégénératives souvent graves grèvent lourdement les budgets publics, l'alcoolisme représente un problème social majeur. L'étude en est, cependant, rendue difficile par la complexité d'interactions des facteurs impliqués. L'hypothèse d'une composante génétique, fondée sur l'observation de familles, a été confortée par des études de modèles animaux (*m/s* 1996, n° 10, p. 1140). De nombreuses voies de signalisation sont sans doute possibles; l'alcool, soluble dans l'eau et les lipides, franchit aisément la barrière hémato-encéphalique. La dépendance n'est certainement pas sous le contrôle d'un mécanisme unique: on a invoqué la libération accrue d'un neurotransmetteur à dopamine, mais aussi le glutamate, la sérotonine... Un travail récent, fruit de la collaboration de deux laboratoires américains, a cherché à déterminer les mécanismes physiologiques et moléculaires en cause dans la sensibilité à l'alcool, qui pourraient être des indicateurs de gènes candidats [1, 2]. Ce travail a été fait chez la drosophile, modèle d'étude particulièrement séduisant, dont les auteurs ont montré que le comportement par exposition à l'éthanol est tout à fait comparable à celui des humains ou des rongeurs ivres. L'appareil de mesure est un « inébrimètre », colonne de verre interrompue à l'intérieur par des déflecteurs successifs qui y créent un labyrinthe et interdisent la remontée (figure 1). De l'air est soufflé dans cette colonne, et on y augmente progressivement la concentration en vapeur d'éthanol. Une centaine de drosophiles sont introduites à la partie supérieure de la

colonne, et ne sont initialement pas gênées par la pente des déflecteurs sur lesquels elles se maintiennent; la perte du contrôle de posture au bout d'environ 20 minutes se traduit par une chute progressive jusqu'en bas de la colonne. Le temps nécessaire à cette chute est une mesure de la sensibilité à l'alcool et a permis d'étudier des souches mutantes.

Il avait été montré par différents auteurs travaillant en cultures cellulaires que l'éthanol, qui ne semble pas posséder de récepteurs spécifiques, agirait par le circuit de l'AMP cyclique (AMPc) en potentialisant la synthèse des récepteurs de cette molécule et, par l'intermédiaire de la protéine-kinase A (PKA), en induisant la phosphorylation de protéines nucléaires cibles. Dans le cas d'une intoxication chronique il y aurait, au contraire, dépression de la synthèse de l'AMPc. En vue d'étudier chez la drosophile les récepteurs impliqués dans la sensibilité à l'alcool, les auteurs ont isolé par le test de l'inébrimètre une série de mutants obtenus par transposition de l'élément P sur le chromosome X. Un de ces mutants, nettement plus sensible au test de l'inébrimètre, quelle que soit la concentration d'alcool, a été appelé *cheapdate* (*chpd*). Les auteurs ont ensuite établi que *chpd* est un allèle du gène *amnesiac* (*amn*), isolé antérieurement au cours d'un criblage d'étude de la mémoire olfactive chez la mouche (*m/s* 1995, n° 8, p. 1175). Le gène *amn* est donc impliqué dans le contrôle de la sensibilité à l'alcool, et sa perte de fonction est liée à la transposition d'un élément P. Du fait de son homologie avec des peptides de mammifères impliqués dans la synthèse de l'adénylyl cyclase (AC), la PACAP (*pituitary adenylyl cyclase activating peptide*) et la GHRH

(*growth hormone releasing hormone*), on a supposé que le peptide codé par *amn* aurait le même type de fonction. Cette PACAP de la drosophile augmenterait le taux d'AMPc, peut-être en activant l'adényl cyclase codée par le gène *rutabaga* (*rut*), lui aussi identi-

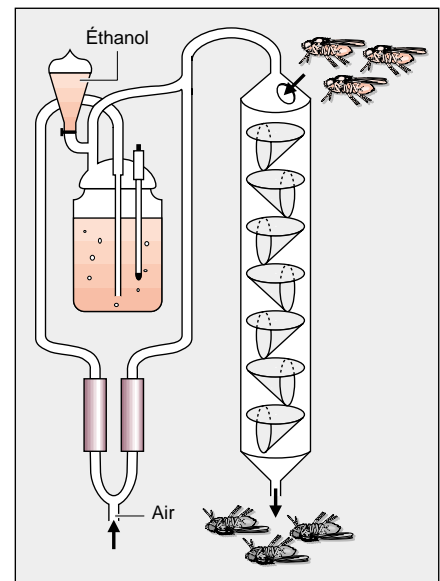


Figure 1. **L'inébrimètre.** C'est une colonne de verre, dans laquelle sont fixés des déflecteurs en plastique, qui y créent un labyrinthe. Les drosophiles sont introduites à l'extrémité supérieure de la colonne, et se maintiennent normalement sur la pente des déflecteurs. On fait passer dans cette colonne un mélange d'air et de vapeur d'alcool à teneur en alcool contrôlée. L'intoxication progressive des mouches leur fait perdre leur contrôle de posture; elles tombent alors en bas de la colonne, dont les déflecteurs leur interdisent la remontée. Le temps de la chute est la mesure de la sensibilité à l'alcool. (D'après [2].)

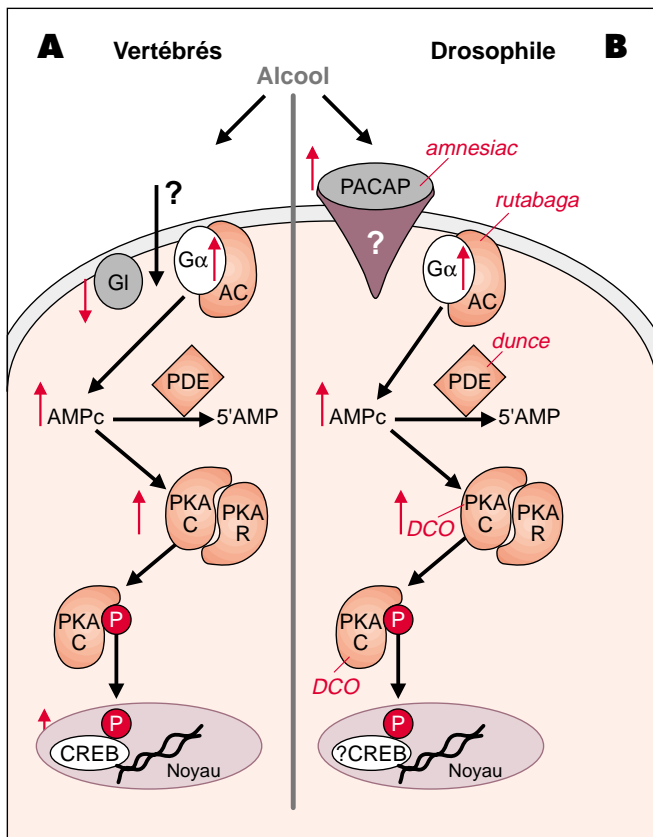


Figure 2. Composants susceptibles d'affecter les voies de transmission du signal AMPc. **A.** Ce qui a été établi en cultures cellulaires de cellules neuronales de vertébrés. **B.** Le mécanisme, apparemment très similaire, tel qu'il est établi chez la drosophile, montrant la potentialisation de la voie de transmission du signal AMPc au cours de l'intoxication aiguë par l'éthanol. On a indiqué en rouge les gènes qui ont fait l'objet de l'étude rapportée en [2].

sensibilité accrue à l'alcool [4]. Aucun consensus n'a jusqu'ici été obtenu concernant les polymorphismes du gène du récepteur de la dopamine D2 (*DRD2*), de celui du transporteur de la sérotonine (*HTT*), ni des enzymes du métabolisme de l'alcool. Chez l'homme, différents abords ont été utilisés. Deux séries de travaux ont exploré l'ensemble du génome par génotypage de microsatellites. Une étude a porté sur un groupe spécifique d'Amérindiens [5], la seconde sur 987 membres de 105 familles multigénérationnelles lourdement affectées par l'alcoolisme [6]. On a aussi utilisé comme phénotype un caractère précis et mesurable, l'anomalie du composant électroencéphalographique P3, qui est très lié à la dépendance vis-à-vis de l'alcool, pour en étudier les liaisons génétiques [7]. De ces différents travaux, il semble que le chromosome 4 à proximité du gène *ADH* soit la région la plus clairement liée à une susceptibilité particulière; d'autres sites potentiels seraient, sur le chromosome 4 aussi, la région du gène codant pour le récepteur GABA $\beta 1$, et sur le chromosome 11 celles des gènes codant pour le récepteur de dopamine D4 (*DRD4*) et pour la tyrosine hydroxylase. Il ne s'agit pour l'instant que d'approximations qui demandent sûrement à être reproduites et précisées chez différentes populations à risque.

D.L.

fié au cours d'un criblage des fonctions de mémoire. En soumettant au test de l'inébrimètre des mutants de *rut*, ainsi que des mutants du gène *DCO*, lequel code pour la sous-unité catalytique de la protéine-kinase C dépendante de l'AMPc (PKA-C), les auteurs ont observé les mêmes troubles de sensibilité à l'alcool qu'avec le mutant *chpd* de *amn*. Des mutations du gène *dunce*, qui code pour une phosphodiesterase spécifique de l'AMPc, n'ont, en revanche, pas de retentissement sur la sensibilité à l'éthanol. Il est intéressant de noter que ces observations sont en accord avec celles qui ont été faites sur des cultures cellulaires de mammifères. Le phénomène s'avère cependant moins simple. On constate, en effet, que chez des doubles mutants, *amn* et *rut*, ou *amn* et blocage de l'activité PKA, aucune augmentation de sensibilité à l'éthanol n'est observée, ce qui signifierait que l'élévation de l'AMPc n'est pas suffisante, mais qu'un circuit plus complexe requiert la transmission d'un signal AMPc.

Il est particulièrement intéressant de constater que tous ces gènes de la voie de l'AMPc avaient été précédemment identifiés comme impliqués dans l'apprentissage et la mémoire (*m/s* 1986, n° 7, p. 407; 1995, n° 8, p. 1175). Cependant, l'expression des protéines codées par *rut* et *DCO* est, chez la drosophile, majoritaire dans les corps pédonculés qui n'ont pas de sensibilité sélective à l'alcool. D'autres gènes, *amn* par exemple, dont l'expression est plus spécifique, devraient aussi être plus informatifs sur le point d'impact dans la voie de l'AMPc. Un peptide du type PACAP, après activation d'une protéine G, pourrait moduler un canal K^+ et induire un efflux d'ion K^+ . Il n'est pas sans intérêt aussi de constater que cette même voie de l'AMPc est celle d'autres intoxications, en particulier par les opiacés [3]. A côté de ces études expérimentales poussées chez la drosophile, il faut aussi signaler des études génétiques récentes, chez l'homme ou dans d'autres modèles animaux, à la recherche de gènes candidats à une

1. Moore MS, DeZazzo J, Luk AY, Tully T, Singh CM, Heberlein U. Ethanol intoxication in *Drosophila*: genetic and pharmacological evidence for regulation by the cAMP signaling pathway. *Cell* 1998; 93: 997-1007.
2. Bellen HJ. The fruit fly: a model organism to study the genetics of alcohol abuse and addiction? *Cell* 1998; 93: 909-12.
3. McClung C, Hirsh J. Stereotypic behavioral responses to free-base cocaine and the development of behavioral sensitization in *Drosophila*. *Curr Biol* 1998; 8: 109-12.
4. Goate AM, Edenberg HJ. The genetics of alcoholism. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 282-6.
5. Long JC, Knowler WC, Hanson RL, Robin RW, Urbanek M, Moore E, Bennett PH, Goldman D. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an auto-some-wide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet* 1998; 81: 216-21.
6. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, et al. A genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet* 1998; 81: 207-15.
7. Begleiter H, Porjesz B, Reich B, et al. Quantitative trait loci analysis of human event-related brain potentials: P3 voltage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 244-50.