

Mécanismes génétiques de la maladie d'Alzheimer : un gène de susceptibilité de plus sur le chromosome 1

Les modalités du succès des équipes de Schellenberg (Seattle, WA, USA) et de St George-Hyslop (Toronto, ON, Canada) dans la découverte d'un gène de susceptibilité à la maladie d'Alzheimer localisé dans l'intervalle q31-42 du chromosome 1 illustrent la considérable accélération des découvertes en génétique que permet aujourd'hui l'utilisation des EST (*expressed sequence tags*), c'est-à-dire des séquences partielles de tous les ADNc correspondant aux gènes exprimés de l'organisme [1]. On connaît aujourd'hui deux gènes certainement

impliqués dans des formes familiales de maladie d'Alzheimer, ainsi que d'autres terrains génétiques modulant la susceptibilité à cette maladie. Le premier gène à avoir été caractérisé est celui codant pour la protéine APP, précurseur du peptide β -amyloïde qui est le constituant principal des plaques séniles caractéristiques du cerveau des patients atteints de cette maladie [2]. La seconde mutation a été rapportée très récemment; elle intéresse un gène du chromosome 14 codant pour une protéine à 7 passages transmembranaires dénommée

S182 (*m/s n°9, vol. 11, p. 1354*) [3]. Une mutation de l'ADN mitochondrial a également été récemment impliquée (*m/s n°10, vol. 11, p. 1483*) et on sait que la présence des allèles $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E augmente le risque de développer une maladie d'Alzheimer (*m/s n°10, vol. 9, p. 1142*). Schellenberg *et al.* étudiaient depuis très longtemps le gène impliqué dans une forme familiale intéressant particulièrement des descendants de populations allemandes installées depuis le XVIII^e et le XIX^e siècle dans la vallée de la Volga, en

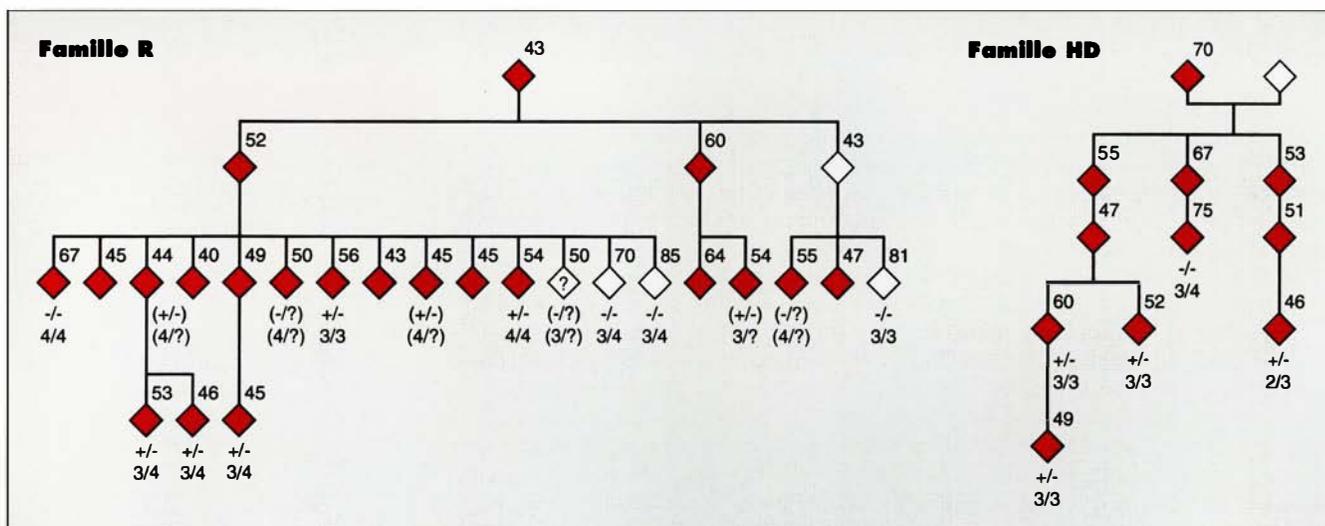


Figure 1. Deux exemples d'arbres généalogiques de familles descendantes des Allemands de la Volga. Les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer sont représentés par des losanges noirs, les sujets sains par des losanges vides. Les nombres inscrits à droite des sujets représentent l'âge de début de la maladie, et, pour les sujets non atteints, soit l'âge actuel, soit l'âge au décès. Les génotypes sont indiqués au-dessous des sujets : + représente le génotype ayant la mutation $Asn^{41} \rightarrow Ile$; 2, 3 et 4 la présence des allèles de l'apolipoprotéine E $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$. La maladie d'Alzheimer apparaît comme un trait autosomique dominant à forte pénétrance. Il faut remarquer que certains malades n'ont pas hérité de la mutation dans le gène STM2; l'âge de début de la maladie est moins précoce chez ces malades qui possèdent, par ailleurs, un allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E.

