

Et de sept : les répétitions nucléotidiques frappent encore !

La sept maladie due à une expansion instable de répétitions trinucleotidiques vient d'être identifiée par deux équipes japonaises, qui rapportent leurs résultats dans le même numéro de *Nature Genetics* [1, 2]. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative du système nerveux central, l'atrophie dentato-rubro-pallidoluysienne (DRPLA). Les patients présentent une combinaison d'ataxie cérébelleuse, épilepsie myoclonique, choréoathétose et démence, d'intensités variables et d'évolution progressive plus rapide dans les cas de début juvénile. Dans certains cas, l'expression clinique peut être très similaire à celle de la chorée de Huntington.

Cette maladie autosomique dominante semble extrêmement rare dans les populations d'origine européenne, où seuls quelques cas en général sporadiques ont été décrits. La prévalence est plus élevée au Japon (estimée à 1 pour 10⁶), où plusieurs familles ont été identifiées depuis 1982, montrant une variabilité intrafamiliale importante de l'expression clinique, et notamment un phénomène d'anticipation (l'âge de début paraissant être de plus en plus précoce dans les générations successives) [3]. C'est cette dernière caractéristique, retrouvée également dans la maladie de Steinert (myotonie dystrophique) (*m/s* n° 8, vol. 2, p. 463) et, à un degré moindre, dans la chorée de Huntington (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 488) ou dans une forme d'ataxie spinocérébelleuse (SCAI) (*m/s* n° 8-9, vol. 9, p. 1003), qui a incité les deux groupes japonais à

tester comme gène candidat un gène contenant une répétition CAG. La phase ouverte de lecture a été décrite par Li *et al.* [4] comme codant pour une protéine de 282 acides aminés, avec une répétition siégeant près de l'extrémité N-terminale, sans doute codant pour une série de glutamines. Toutefois, la taille du messenger, 4,5 kb, évoque une molécule plus grande. Nagafuchi *et al.* [2] ont commencé une analyse plus détaillée, mentionnée dans une note aux épreuves : leur conclusion provisoire est que, de la répétition au C-terminal, il y aurait 687 acides aminés, et, de la répétition au N-terminal, environ 100 acides aminés. La polyglutamine serait donc incluse dans la partie codante. Ce gène, exprimé dans le SNC, fait partie d'une série de gènes obtenus par la recherche systématique de clones d'ADNc contenant des répétitions trinucleotidiques [4, 5] et avait été localisé sur le chromosome 12. Le groupe de Tsuji [1] a testé une série de patients avec des formes diverses d'ataxie héréditaire, alors que le groupe de Yamada [2] était plus focalisé sur DRPLA, que cette équipe venait de localiser par analyse de liaison génétique, sur le bras court du chromosome 12. L'analyse par PCR de la longueur d'un segment contenant la répétition CAG a montré que celle-ci était polymorphique dans la population normale (japonaise), le nombre d'unités variant de n = 7 à n = 23 (4 chromosomes sur 414 ayant des allèles de 25 à 34 répétitions), alors que les patients avec DRPLA ont un

allèle normal et un allèle avec 49 à 75 répétitions (55 patients étudiés) ; on ne trouve pas de valeurs intermédiaires (*figure 1*). Il existe une bonne corrélation inverse entre la taille de l'expansion et l'âge de début : les patients ayant plus de 65 CAG débute presque toujours la maladie avant 20 ans (et ont hérité de l'allèle muté de leur père) (*figure 2*). Les premières données montrent en effet un risque important d'expansion supplémentaire de l'allèle muté lors d'une transmission paternelle. Cela ressemble beaucoup aux observations concernant la chorée de Huntington ou l'ataxie spinocérébelleuse SCA1 et, comme pour ces maladies, la corrélation entre l'expansion et l'âge de début, même si elle apparaît statistiquement très significative, montre une grande dispersion et ne peut donc être utilisée de manière fiable pour prédire individuellement la sévérité d'évolution. L'analyse moléculaire va permettre le diagnostic de la maladie dans des cas suspects (y compris les cas sporadiques), tout en posant les mêmes problèmes éthiques de diagnostic présymptomatique que pour la chorée de Huntington. Il est toutefois à noter qu'une famille française, avec tableau clinique et anatomopathologique de DRPLA, montre une liaison génétique avec le chromosome 14, et pas d'expansion des répétitions CAG du gène DRPLA sur le chromosome 12 [6, 7]. Par analogie avec les autres maladies à expansion de trinucleotides, on peut penser que les allèles normaux les plus longs (> 25) sont

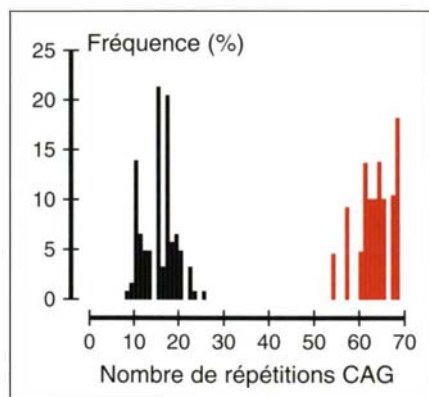


Figure 1. **Comparaison du nombre de répétitions CAG** entre les chromosomes normaux (en blanc) et DRPLA (en rouge). Étude de 22 malades et 122 témoins. (D'après [1].)

les réservoirs de mutations récurrentes produisant, en une ou plusieurs étapes, les allèles morbides [8, 9], et il sera intéressant de vérifier si la fréquence de ces allèles est plus faible dans les populations d'origine européenne, ce qui expliquerait la plus grande rareté de la maladie, par rapport à la population japonaise. Il reste à comprendre les mécanismes reliant l'expansion de CAG à l'expression pathologique, et donc la fonction du gène impliqué. Toutefois, la grande similarité entre les quatre maladies dues à des expansions limitées de répétition CAG codant (ou très probablement codant) pour des glutamines (lésions de groupes spécifiques de neurones, évolution progressive avec âge de début dépendant de la lon-

gueur de l'expansion) pose le problème d'un mécanisme commun. Green (Boston, MA, USA) a récemment fait l'hypothèse que l'augmentation du nombre de glutamines codées par les répétitions de CAG pouvait transformer les protéines ainsi mutées en des substrats des transglutaminases cérébrales [10]. Cette réaction de transglutamination, bien connue au niveau d'une protéine des kératinocytes, l'invulcrine, aboutit à des liaisons covalentes avec d'autres protéines, par l'intermédiaire de liaisons isopeptidiques γ glutamyl-lysine. Les complexes insolubles ainsi créés pourraient, dans les neurones, être à l'origine de lésions cellulaires responsables des maladies. La spécificité neurologique des lésions pour-

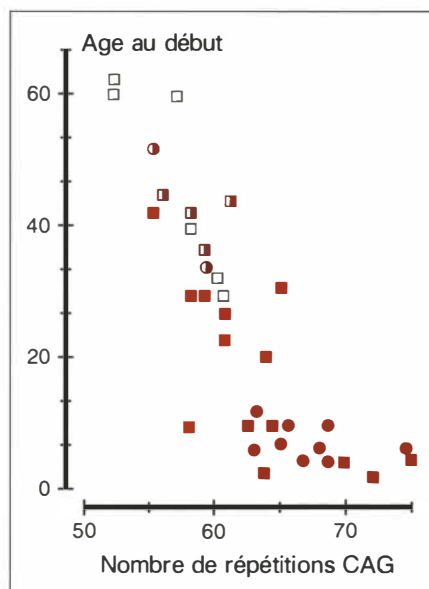


Figure 2. **Diagramme montrant la relation entre l'âge de début et le nombre de répétitions.** Carrés (hommes); cercles (femmes). Transmission maternelle (rouge-blanc) ou paternelle (rouge). Cas apparemment sporadiques (carrés vides). (D'après [2].)

Tableau I			
LES QUATRE MALADIES À EXPANSION CAG (CODANT POUR DES GLUTAMINES)*			
Maladie	Localisation chromosomique	Fonction du gène	Atteinte neuronale préférentielle
Amyotrophie spinobulbaire (syndrome de Kennedy)	Xq13	Récepteur des androgènes	Motoneurones
Chorée de Huntington	4q16	?	Noyau caudé, putamen
Ataxie spinocérébelleuse SCA1	6q21	?	Cortex cérébelleux, noyau dentelé, tronc cérébral
DRPLA	12p	?	Noyau dentelé cérébelleux et noyau rouge pallidum et corps de Luys

* Les autres maladies à expansion trinuécléotidique sont la maladie de Steinert (CTG dans un exon 3' non codant, [12], m/s, n° 8, vol. 2, p. 463), le retard mental avec X fragile (FRAXA; CGG dans un exon 5' non codant, [13]) et le site fragile FRAXE, probablement associé à un retard mental léger (CGG, localisation intragénique inconnue) ([14, 15], m/s, brève dans ce numéro).

rait être la conséquence de l'absence de renouvellement des neurones, et d'une moindre dégradation protéolytique des complexes dans ces cellules. En tout état de cause, les liaisons γ -glutamyl-lysine sont résistantes aux protéases. De nombreux groupes testent frénétiquement des gènes avec répétition CAG pour d'autres maladies neurodégénératives (ataxie spinocérébelleuse SCA2 sur le chromosome 12, et SCA3 sur le chromosome 14 [6, 7], possiblement allélique avec la maladie de Machado-Joseph (*m/s n° 8-9, vol. 9, p. 1003*)) et même dans des familles avec maniaque-dépression [3, 11].

J.L.M.
J.C.D.

1. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, Takahashi H, Kondo R, Ishikawa A, Hayashi T, Saito M, Tomoda A, Miike T, Naito H, Ikuta F, Tsuji S. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nature Genet* 1994; 6: 9-13.

2. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, Shirayama T, Ohsaki E, Bundo M, Takeda T, Tadokoro K, Kondo I, Murayama N, Tanaka Y, Kikushima H, Umino K, Kurosawa T, Nihei K, Inoue T, Sano A, Komure O, Taka Hashi M, Yoshizawa T, Kanazawa I, Yamada M. Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nature Genet* 1994; 6: 14-8.

3. Miwa S. Triplets repeats strike again. *Nature Genet* 1994; 6: 3-4.

4. Li SH, McInnis MG, Margolis RL, Antonarakis SE, Ross CA. Novel triplet repeat containing genes in human brain: cloning, expression and length polymorphisms. *Genomics* 1993; 16: 572-9.

5. Riggins GJ, Lokey LK, Chastain JL, Leiner HA, Sherman SL, Wilkinson KD, Warren ST. Human genes containing polymorphic trinucleotide repeats. *Nature Genet* 1992; 2: 186-91.

6. Stevanin G, Le Guern E, Ravisé N, Chneiweiss I, Dürr A, Cancel G, Vignal A, Boch AL, Ruberg M, Penet C, Pothin Y, Lagroua I, Haguenaou M, Rancurel G, Weissenbach J, Agid Y, Brice A. A third locus for autosomal dominant cerebellar ataxia type 1 maps to chromosome 14q24.3-qter: evidence for the existence of a fourth locus. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 11-20.

7. Cancel G, Dürr A, Stevanin G, Chneiweiss H, Duyckaerts C, Serdaru M, de Toffol B, Agid Y, Brice A. Is DRPLA also linked to 14q? *Nature Genet* 1994; 6: 8.

8. Imbert G, Kretz C, Johnson K, Mandel JL. Origin of the expansion mutation in myotonic dystrophy. *Nature Genet* 1993; 4: 72-6.

9. Goldberg YP, Kremer B, Andrew SE, Theilmann J, Graham RK, Squitieri F, Telenius H, Adam S, Sajoo A, Starr E, Heiberg A, Wolff G, Hayden MR. Molecular analysis of new mutations for Huntington's disease: intermediate alleles and sex of origin effects. *Nature Genet* 1993; 5: 174-9.

10. Green H. Human genetic diseases due to codon reiteration: relationship to an evolutionary mechanism. *Cell* 1993; 74: 955-6.

11. McInnis MG, McMahon FJ, Chase GA, Simpson SC, Ross CA, DePaulo JR. Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 385-90.

12. Junien C, Lavedan C. Dystrophie myotonique de Steinert: encore une mutation instable. *médecine/sciences* 1992; 8: 249-51.

13. Rousseau F, Heitz D, Oberlé I, Mandel J, Kretz C. Le syndrome du X fragile: des mutations étonnamment ciblées et instables, et un gène à la recherche d'une fonction. *médecine/sciences* 1991; 7: 637-39.

14. Mandel JL. Questions of expansion. *Nature Genet* 1993; 4: 8-9.

15. Knight SJJ, Flannery AV, Hirst MC, Campbell L, Christodoulou Z, et al. Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of CpG islands in FRAXE mental retardation. *Cell* 1993; 74: 1-20.