

## Génétique moléculaire d'une leucodystrophie : la maladie de Canavan

Le domaine des leucodystrophies se défriche avec rapidité. Après l'adrénoleucodystrophie (*m/s* n° 3, vol. 9, p. 319), c'est une maladie à transmission autosomique récessive, une dégénérescence spongieuse du cerveau appelée maladie de Canavan, dont le mécanisme moléculaire vient d'être élucidé. Décrite par Canavan en 1931, cette affection frappe surtout les Juifs Ashkénazes; les foyers primitifs siégeaient en Lithuanie et en Pologne du nord, comme ceux de la maladie de Tay-Sachs. Dans le laboratoire de Matalon à Miami, Floride, USA, responsable des travaux essentiels sur ce sujet, on en a détecté 145 cas depuis 1988 [1]; la maladie est donc plus fréquente qu'on ne le pensait précédemment. Un foyer important se trouve en Arabie Saoudite [2]. La symptomatologie est faite de retard intellectuel, macrocéphalie, cécité, hypotonie. La mort survient en général avant l'âge de 10 ans. La lésion anatomique principale est une dégénérescence spongieuse de la substance blanche avec gonflement des astrocytes, sans atteinte de la substance grise.

En 1988, Matalon *et al.* [3] montrèrent que le défaut biochimique responsable de la maladie était un déficit en asparto-acylase (ASP) qui normalement hydrolyse le N-acétyl-L-aspartate (NAA) en aspartate et acétate. On peut faire le diagnostic en constatant la très forte augmentation du NAA dans les urines ou la baisse de l'activité de l'ASP dans des fibroblastes en culture. En revanche le

diagnostic prénatal est très difficile en raison de la faible activité ASP normale dans les amniocytes et les villosités choriales. L'activité ASP est présente dans de nombreux organes; dans le cerveau, elle est élevée dans la substance blanche, absente de la grise. L'ASP a été purifiée d'abord à partir du cerveau de bœuf [4]. C'est à partir de peptides de l'enzyme bovine qu'un ADNc a pu être isolé, chez le bœuf puis chez l'homme [1]. L'ADNc humain possède 1 435 paires de bases; il présente une phase ouverte de lecture qui compte 313 acides aminés, avec 92 % d'identité entre les protéines bovine et humaine. La séquence possède un site potentiel de glycosylation et 5 de phosphorylation, ainsi qu'une séquence consensus des estérases. Le messenger montre une bande principale de 1,44 kb, de la même taille que celle de l'ADNc.

L'article [1] ne fait pas mention d'une localisation chromosomique du gène, et ne décrit pas l'organisation du gène, son étendue et le nombre des exons. Il apporte par contre un élément capital pour la pathologie. Dans trois familles d'origine Ashkénaze, une même mutation fut découverte chez les malades, un changement A → C au nucléotide 854, entraînant une modification d'acide aminé, Glu 285 → Ala. Ce changement de base crée un nouveau site de restriction pour les enzymes EagI et NotI, permettant le criblage individuel et la connaissance des homozygotes et

des hétérozygotes. Cette mutation commune fut retrouvée dans 85 % (29 sur 34) des allèles de maladie de Canavan, et chez aucun témoin. Du fait de cette fréquence, on peut penser que la mutation provient d'un effet fondateur. Elle n'est toutefois pas unique: parmi les 17 cas index, 12 étaient homozygotes pour elle, 5 hétérozygotes composites pour elle et une autre mutation. Parmi ces mutations rares, deux seraient identifiées [5] mais non encore publiées à ce jour.

Il paraît donc clair que la maladie de Canavan est due à une anomalie du gène ASP et que la mutation commune empêche l'action de l'enzyme, car l'acide aminé Glu 285 fait partie du site catalytique estérasique et est nécessaire à l'activité. Cette découverte aidera grandement au diagnostic de la maladie; elle aura surtout dans l'immédiat une valeur pour la prévention. Connaissant la mutation la plus fréquente, et sans doute deux autres, on peut connaître environ 95 % des cas; on peut donc effectuer une recherche des hétérozygotes sur l'ADN. Dans la communauté juive Ashkénaze on estime la fréquence du gène à environ 1 sur 30, du même ordre que celle du Tay-Sachs; il est donc justifié de tester les couples comme on l'a fait avec succès pour le Tay-Sachs. Le diagnostic prénatal sera également rendu beaucoup plus efficace qu'avec les tests actuellement en vigueur.

Il reste à élucider un problème curieux. A quoi sert l'enzyme ASP ?

Elle est strictement spécifique du NAA, et n'agit sur aucun dérivé acétylé des autres acides aminés. Réciproquement, NAA n'est hydrolysé que par ASP, et non par l'aspartoacylase L active sur les autres, y compris le N-acétyl-L glutamate. ASP et aspartoacylase L n'ont entre elles aucune homologie. Reste également à expliquer quelle est la relation entre le déficit, les symptômes et les lésions. Le NAA existe à un taux fixe dans le cerveau normal et on en ignore le rôle; il s'abaisse dans plusieurs affections neurologiques comme la maladie de Huntington [6]. Il est fortement augmenté dans la substance blanche des malades de Canavan; on ne sait toutefois pas par quel mécanisme il pourrait l'endommager; d'autant qu'on l'a trouvé augmenté aussi dans la substance grise — qui, il est vrai, n'en est pas productrice — sans y provoquer de dommage.

J.C.D.

■■■ **Paramagnétisme et orientation des oiseaux.** Pour s'orienter dans leurs déplacements certains animaux utilisent des boussoles miniatures composées de magnétite. Les électrons libres des atomes de fer des cristaux de magnétite ont tendance à s'aligner dans la direction du champ magnétique extérieur comme les aiguilles d'une boussole. Ce paramagnétisme peut conférer au matériau une aimantation si forte qu'elle devient permanente car indestructible par les forces d'énergie thermique développées dans des conditions physiologiques. Ces boussoles biologiques sont calibrées avec précision et associées à d'autres outils de navigation. L'ontogénie de l'orientation magnétique des moineaux vient d'être en partie élucidée, grâce à l'étude du comportement de jeunes oiseaux élevés sans pouvoir regarder le ciel [1]. Les moineaux sont placés dans un champ magnétique naturel ou décalé de 90° avec possibilité de recevoir la lumière naturelle ou dépolarisée. Seuls les oiseaux ayant reçu de la lumière polarisée naturelle dans un champ magnétique décalé montrent un défaut d'orientation au moment de la migration. Le signal de calibration diurne de la boussole magnétique est donc fourni par la lumière polarisée, ces oiseaux utilisant l'axe de rotation de la lumière polarisée plutôt que le soleil lui-même pour déterminer la position du pôle nord géographique. Des expériences précédentes avaient montré que la calibration nocturne de l'orientation magnétique chez ces mêmes oiseaux s'effectue grâce à la rotation des corps célestes [2]. La magnétoréception chez les oiseaux

et vertébrés terrestres ne s'appuie pas uniquement sur l'utilisation de particules de magnétite et la résonance magnétique détectée dans la rétine des pigeons voyageurs et des tritons suggère qu'elle peut être liée à la qualité de la lumière. L'énergie fournie par l'absorption de photons pouvant permettre à un électron de changer d'orbitale, l'illumination des photopigments peut provoquer l'excitation d'un certain nombre de molécules et créer un paramagnétisme utilisé pour détecter la direction du champ magnétique terrestre. Les tentatives d'évasion de passereaux, en activité migratoire et placés dans des cages sous différentes longueurs d'onde, ont été comparées avec la direction prise par leurs congénères libres [3]. Éclairés par de la lumière blanche bleue ou verte, les oiseaux peuvent s'orienter normalement mais sous lumière rouge, non absorbée par la rhodopsine, ils sont complètement désorientés. L'influence de la composition spectrale de la lumière sur l'orientation magnétique animale ne semble pas être un phénomène exceptionnel car les pigeons voyageurs perdent leur sens de l'orientation lorsqu'ils sont transportés dans l'obscurité et les tritons se trompent de 90° sous un éclairage monochromatique supérieur à 500 nm [4].

[1. Able KP, Able M, *Nature* 1993; 364: 523-5.]

[2. Able KP, Able M, *Nature* 1990; 347: 378-80.]

[3. Witschko *et al.* *Nature* 1993; 364: 525-7.]

[4. Phillips JB, Borland SC, *Nature* 1992; 359: 142-4.]

1. Kaul R, Gao GP, Balamrigan K, Matalon R. Cloning of the human aspartoacylase cDNA and a common missense mutation in Canavan disease. *Nature Genet* 1993; 5: 118-23.

2. Ozand PT, Gascon G, Dhalla M. Aspartoacylase deficiency and Canavan disease in Saudi Arabia. *Am J Med Genet* 1990; 35: 266-8.

3. Matalon R, Michals R, Sabasta M, Deanching M, Cashkoff P, Casanova J. Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet* 1988; 29: 463-71.

4. Kaul R, Casanova J, Johnson A, Tang P, Matalon R. Purification, characterization and localization of aspartoacylase from bovine brain. *J Neurochem* 1991; 56: 129-35.

5. Davies K. The cause of Canavan's disease. *Nature* 1993; 365: 590.

6. Dunlop DS, McHale DM, Lajtha A. Decreased brain acetylaspartate in Huntington's disease. *Brain Res* 1992; 580: 44-8.