

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Pascale Briand
Daniel Cohen⁽¹⁾
Odile Cohen-Haguenaer⁽²⁾
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Josseline Kaplan⁽³⁾
Claude Matuchansky
Marc Peschanski
Guy Riou⁽⁴⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

L'endopeptidase neutre est présente dans l'endothélium vasculaire (p. 868).

La S6 protéine kinase est une cible de l'action de la rapamycine (p. 868).

Un modèle d'étude de l'infection du cerveau par HIV-1 chez le rat (p. 871).

Myotonie congénitale humaine et canal chlore (p. 872).

Une réaction auto-immune est vraisemblablement en cause dans l'entretien de la sclérose en plaques (SEP) (p. 872).

Une synthèse protéique a lieu dans les dendrites (p. 873).

Le LIF, beaucoup d'effets biologiques et bien peu d'utilité *in vivo* (p. 873).

Utilisation *in vivo* d'oligonucléotides anti-sens (p. 875).

Le promoteur spécifique des glandes salivaires du gène de l'amylase provient d'un élément transposable (p. 878).

Spécificité de ligand conférée par les récepteurs RXR des rétinoïdes (p. 879).

Un nouveau modèle murin de mucoviscidose obtenue par *knock-out* du gène *CFTR* : variabilité du phénotype (p. 879).

Sélection *in vivo* de cellules hématopoïétiques résistantes à la chimiothérapie après transfert rétroviral du gène *MDR1* humain (p. 880).

Clonage moléculaire des ADNc pour des récepteurs de l'ACTH et des MSH (p. 880).

La protéine β -amyloïde (β -AP) destabilise la régulation neuronale du calcium intra-cellulaire (p. 882).

Protéine précurseur du peptide β -amyloïde, maladie d'Alzheimer et schizophrénie

Les recherches sur la génétique des formes familiales de maladie d'Alzheimer se sont concentrées sur le précurseur (APP) de la protéine β -amyloïde, peptide de 42 acides aminés qui s'accumule dans le cerveau des malades. Le point sensible est la position 717 dans cette molécule qui compte en tout 770 acides aminés. On connaît trois mutations différentes en cette position (*m/s n° 1, vol. 8, p. 81*) : une Val pouvant devenir Ile, Phe ou Gly ; toutes aboutissent à une forme familiale précoce de la maladie. Mais, déjà auparavant (*m/s n° 7, vol. 6, p. 704*), un autre mutant avait été découvert en position 693 (Glu \rightarrow Gln) ; il provoquait une forme d'angiopathie cérébrale, dite du type hollandais. D'autres mutations ont été récemment reconstruites. L'une, en position 692 (Ala \rightarrow Gly), provoque, chez les membres

atteints de la famille, un tableau soit d'angiopathie, soit d'Alzheimer [1]. Une autre, présente dans deux familles [2], se trouve en position N-terminale du peptide amyloïde et donne une forme de maladie d'Alzheimer (double mutation Lys 670 \rightarrow Asn et Met 671 \rightarrow Leu).

L'événement nouveau, et qui n'a pas fini de faire des vagues [3], est la description, par C. T. Jones *et al.* (Edimbourg, GB) d'une mutation au codon 713 (Ala \rightarrow Val), accompagnée des symptômes d'une schizophrénie. Cette équipe avait entrepris une analyse de l'exon 17 (qui contient le codon 717) chez 105 malades, incluant, outre une majorité d'Alzheimer, des cas atypiques et quelques schizophrènes. Seule une femme de 62 ans, connue comme schizophrène depuis trente ans, présentait la mutation 713. D'autres malades

(1) Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH), 27, rue Juliette-Dodu, 75010 Paris, France et GENÉTHON, 1, rue Internationale, 91000 Évry, France.

(2) Institut d'hématologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France.

(3) Unité de recherche sur les handicaps génétiques de l'enfant, Inserm U. 12 et département de pédiatrie, hôpital des Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

(4) Institut Gustave Roussy, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.

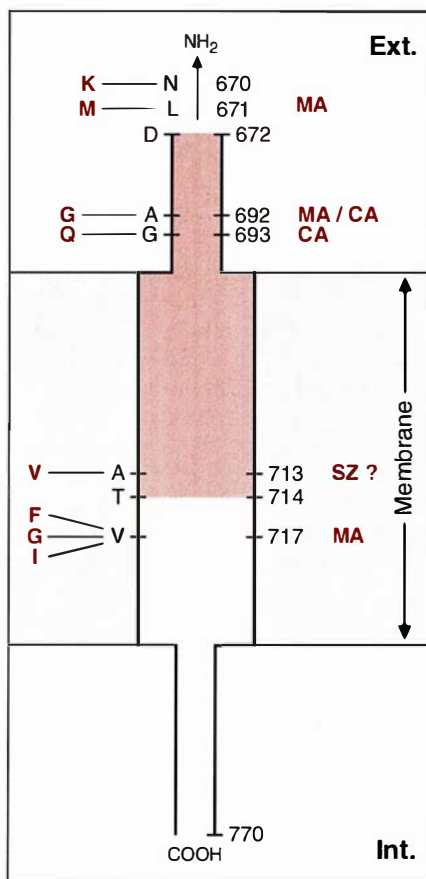


Figure 1. **Partie carboxy-terminale de l'APP contenant le peptide β -amyloïde, la région transmembranaire et le domaine intracytoplasmique.** En rouge, peptide β -amyloïde, de 42 ou 43 acides aminés, de D672 (N-terminal du peptide β -amyloïde, extramembranaire) à T714. La région de G700 à T714 du peptide β -amyloïde est intramembranaire. Rectangle large : région transmembranaire du précurseur APP, dont la partie la plus carboxyterminale n'appartient pas au peptide β -amyloïde. Notons que c'est à ce niveau que se trouvent les mutations du codon 717 les plus fréquemment observées dans les formes familiales de maladies d'Alzheimer. Le résidu carboxyterminal est intracellulaire. CA : angiopathie cérébrale ; MA : maladie d'Alzheimer ; SZ : schizophrénie. Code des acides aminés à une lettre : A = Ala ; F = Phe ; I = Ile ; V = Val ; D = Asp ; G = Gly ; Q = Gln ; K = Lys ; M = Met ; N = Asn ; L = Leu.

psychiatriques sont connus dans sa lignée maternelle, mais aucun n'était disponible. Cette mutation était absente des centaines d'autres échantillons

m/s n° 8, vol. 8, octobre 92

analysés. Les auteurs [3] restent cependant très prudents et parlent seulement d'une constatation.

On sait qu'en effet il faut être sur ses gardes pour interpréter les observations génétiques en psychiatrie : une localisation sur le chromosome 5 de cas de schizophrénie (*m/s n° 2, vol. 5, p. 122*) n'a pu être confirmée ultérieurement (*m/s n° 1, vol. 6, p. 83*). C'est pourquoi J. Hardy (Londres, GB), un des chercheurs les plus actifs en ce domaine, a tenté d'analyser les mécanismes par lesquels les mutations connues de l'APP pourraient expliquer la clinique [4] (figure 1).

Deux mécanismes sont invoqués pour le catabolisme normal de l'APP : une voie « sécrétrice », conduisant à une coupure au codon 687 (Lys) de l'APP 770, voie enzymatique protéolytique dont l'action se situe au milieu de la région β -amyloïde ; une voie « endosomes-lysosomes », laissant le β -amyloïde à l'intérieur de la membrane, dont le point de coupure probable est la Lys 670. Est-il possible, à partir de ces notions, de comprendre les effets des mutations connues ?

Les mutations au codon 717 et en N-terminal se situent aux deux extrémités de la région amyloïde, dont elles pourraient empêcher la digestion par des protéases. Les mutations 692 et 693 sont très proches du lieu d'action de la sécrétase. Au contraire, celle en N-terminal devrait mettre en jeu le site endosomes-lysosomes. Reste la mutation 713, qui ne semble pas avoir comme effet de provoquer une accumulation de β -amyloïde ; si elle est véritablement délétère, ce pourrait être en modifiant la fonction physiologique de l'APP.

Incite encore à la réserve la façon dont est généralement menée la recherche : certains groupes se bornent à cribler les mutations en 717 à l'aide d'enzymes de restriction ; d'autres analysent sélectivement l'ensemble de l'exon 17, dont ce codon fait partie. Rares sont ceux qui s'astreignent à couvrir la totalité de la molécule, seul moyen d'obtenir des résultats vraiment nouveaux. Cependant [4], la partie codante a été analysée dans sa totalité dans 12 familles, sans résultat positif.

C'est dire que les anomalies de l'APP ne représentent qu'une très faible proportion des maladies d'Alzheimer

d'origine familiale, et probablement moins encore des schizophrénies. C'est cependant le seul fil conducteur que l'on possède à l'heure actuelle, et il est logique de le suivre, aussi loin qu'il vaudra bien mener les chercheurs. Le point le plus passionnant est sans doute que des anomalies d'une même protéine, l'APP, puissent conduire à des tableaux cliniques très différents.

J.C. D.

1. Hendricks L, van Duijn CM, Cras P, *et al.* Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the β -amyloid precursor protein gene. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 218-21.
2. Mullan M, Crawford F, Axelman K, *et al.* A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 345-7.
3. Jones CT, Morris S, Yates CM, *et al.* Mutation in codon 713 of the β -amyloid precursor protein gene presenting with schizophrenia. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 306-9.
4. Hardy T. Framing β -amyloid. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 233-4.