

## Maladie d'Alzheimer et neuropeptides (suite)

1) La délétion d'une base peut entraîner la lecture UGA, qui signifie stop, au lieu de la lecture normale des codons Val et Asn. Selon que ce signal stop est proche du début ou de la fin de la séquence codante, le résultat en sera l'absence de synthèse protéique ou la synthèse d'une protéine aberrante, raccourcie.

2) La délétion des deux bases G et U du codon GUG amène à une lecture GAA (codon de l'acide glutamique)... puis à la lecture d'autres codons qui seront tous différents de ceux du messager normal. En aval de la mutation, la séquence de la protéine mutée sera entièrement différente de celle de la protéine normale.

3) Une délétion des bases G et C du codon Ala amène à lire un codon UUA (qui signifie leucine)... et non le codon stop normal UAA du messager. La traduction continue donc dans la région 3' non codante du messager normal jusqu'à ce que, par hasard, un nouveau codon stop soit rencontré. Au maximum, si aucun codon stop nouveau n'apparaît, l'extension poly-A peut être traduite sous la forme de plusieurs codons AAA... qui signifient « lysine ». De semblables « décalages de phase de lecture » sont produits par toutes insertions ou délétions de non-multiples de 3 bases. On connaît, en pathologie humaine ou animale, des exemples de tous ces types de mutation, les plus étudiées étant celles des gènes de l'hémoglobine.

A. K.

Au cours de la maladie d'Alzheimer et de la détérioration intellectuelle qui la caractérise, certains neurotransmetteurs paraissent touchés, alors que d'autres ne subissent aucune altération. À côté du déficit en synthèse de l'acétylcholine décrit dès 1976, une chute de la somatostatine a été démontrée (voir *médecine-sciences*, vol. 1, p. 217). Ce sont, aujourd'hui, des anomalies du facteur de libération de l'hormone corticotrope (*corticotropin releasing factor*, CRF) qui sont mises en vedette par les travaux de deux laboratoires américains, et qui font l'objet d'éditoriaux dans le *JAMA* [1] et *Nature* [2].

Le CRF est un peptide de 41 acides aminés [3], caractérisé d'abord dans l'hypothalamus et dont le rôle principal est de stimuler la sécrétion d'ACTH et de  $\beta$ -endorphine. Mais, comme cette autre hormone qu'est la somatostatine, le CRF est présent en quantités variables dans de nombreuses régions du cortex cérébral et des noyaux centraux. Bissette *et coll* [4] et De Souza *et coll* [5] ont dosé le CRF post mortem dans différentes zones du cerveau chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (présentant les plaques caractéristiques de l'affection) et chez des témoins d'âge comparable (81 ans en moyenne dans la série de Bissette, 71 ans dans celle de De Souza). Le dosage est radioimmunologique et reflète donc la concentration du peptide et non nécessairement son activité. Les deux articles concluent à une baisse d'au moins 50 % de la teneur en CRF dans le cortex frontal et temporal. Dans les zones explorées par un seul groupe, la diminution la plus marquée se situe dans le cortex occipital [5] et le noyau caudé [4]. On trouve de plus une corrélation entre la baisse du CRF et celle de la choline acétyl transférase; cependant la chute du CRF et celle de la synthèse en acétylcholine ne se superposent pas totalement. La réserve la plus sérieuse qu'on puisse soulever [1] tient au fait que l'hippocampe, particulièrement atteint dans la maladie d'Alzheimer, a une teneur faible en CRF, et non abaissée chez les sujets atteints.

L'équipe de De Souza [5] a en outre fait une observation dont l'importance clinique reste à établir, mais qui est unique à ce jour dans le domaine des neuropeptides : alors que les récepteurs cholinergiques ne sont pas significativement modifiés, et que ceux de la somatostatine suivent la baisse du neuropeptide lui-même, la concentration en récepteurs du CRF augmente, et cela à peu près en proportion de la baisse du CRF. On assiste ainsi, selon la formulation des auteurs, à des changements réciproques de la concentration en CRF et en ses récepteurs dans la maladie d'Alzheimer.

On possède des indications selon lesquelles le CRF pourrait moduler les effets cholinergiques sur le comportement, ainsi que la sécrétion de somatostatine par le cortex cérébral chez le rat. Il est donc très probable que des intrications d'action de neuropeptides se fassent jour au cours de la maladie d'Alzheimer. Cela explique sans doute pourquoi les tentatives pour trouver un traitement simple et efficace, analogue à la lévodopa dans la maladie de Parkinson, ont échoué. Une thérapeutique efficace réclamera probablement une combinaison d'agents actifs et de cibles réceptrices multiples. J.-C. D.

Note au sujet de la *nouvelle* du n° 4, vol 2, page 220, « Maladie de Creutzfeldt-Jacob et hormone de croissance » : Un article très récent de *Lancet* (29 mars 86) fait état du traitement du nanisme hypophysaire par de l'hormone de croissance obtenue par génie génétique. Cette *méthionyl growth hormone* étudiée par douze groupes américains chez trente-six enfants a donné des résultats équivalents à ceux de l'hormone naturelle. Kaplan SL, August GP, Blethen SL, *et al. Lancet* 1986; i: 697-700.

m/s n° 5, vol. 2, mai 86

1. Swanson LW. Alzheimer's disease and corticotropin releasing factor. *J Am Med Assoc* 1985; 254: 3085-6.

2. Fine A. Peptides and Alzheimer's disease. *Nature* 1986; 319: 537-8.

3. Vale WW, Speiss J, Rivier C, *et al.* Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and  $\beta$ -endorphin. *Science* 1981; 213: 1394-7.

4. Bissette G, Reynolds GP, Kilts CD, Widerlöv E, Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in senile dementia of the Alzheimer type. *J Am Med Assoc* 1985; 254: 3067-9.

5. De Souza EB, Whitehouse PJ, Kuhar MJ, Price DL, Vale WW. Reciprocal changes in corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity and CRF receptors in cerebral cortex of Alzheimers's disease. *Nature* 1986; 319: 593-5.