

Trois maladies neurologiques pour un canal calcique défectueux : la migraine familiale hémiplégique, l'ataxie épisodique, l'ataxie spinocérébelleuse SCA6

Deux approches très différentes ont permis de mettre à jour le gène humain codant pour la sous-unité $\alpha 1$ d'un canal calcium dépendant du voltage de type P/Q [1] : il a été impliqué très récemment dans deux maladies autosomiques dominantes, la migraine familiale hémiplégique et l'ataxie épisodique [2] et, aujourd'hui, dans une troisième maladie, l'ataxie spinocérébelleuse SCA6 [3].

La migraine est un désordre neurologique fréquent, caractérisé par des maux de tête récurrents accompagnés de vomissements, de photophobie et de phonophobie. Il en est aussi, chez 20 % des patients, qui s'accompagnent de signes neurologiques (aura). Des études familiales, en particulier chez des jumeaux, ont suggéré que la migraine serait une affection multifactorielle dont une composante pourrait être génétique. Cela est plus évident pour une forme particulière de migraine, la migraine familiale hémiplégique, dont l'aura comporte des crises hémiparésiques. Dans 20 % des familles, les patients souffrant de migraine hémiplégique présentent une atteinte cérébelleuse évoluant de façon progressive.

L'ataxie épisodique de type 2 est caractérisée par des crises d'ataxie cérébelleuse, par un nystagmus persistant entre les crises et une atrophie cérébelleuse. La même localisation chromosomique pour les deux désordres, décrite par l'équipe d'Élisabeth Tournier-Lasserre (*m/s* n° 2,

vol. 12, p. 256; n° 11, vol. 9, p. 256; n° 1, vol. 11, p. 138), avait fait soulever l'hypothèse qu'il pouvait s'agir de désordres alléliques [4].

Comme d'autres paralysies périodiques avaient été associées à des mutations dans des gènes codant pour des canaux ioniques, la stratégie adoptée a été celle de la recherche d'un gène candidat. Le gène *CACNL1A4* codant pour la sous-unité $\alpha 1$ d'un canal calcium d'expression spécifique du cerveau faisait un excellent candidat et une

collaboration entre des équipes hollandaise, californienne, canadienne et italienne a permis la caractérisation complète de ce gène qui était mieux connu chez le rat et le lapin que chez l'homme. Il couvre 300 kb avec 47 exons. Tous les exons ont été séquencés et 4 mutations faux-sens différentes ont été trouvées dans des familles à migraine, 2 mutations avec rupture du cadre de lecture dans 2 familles avec ataxie périodique parmi vingt individus étudiés (*figure 1*) [3].

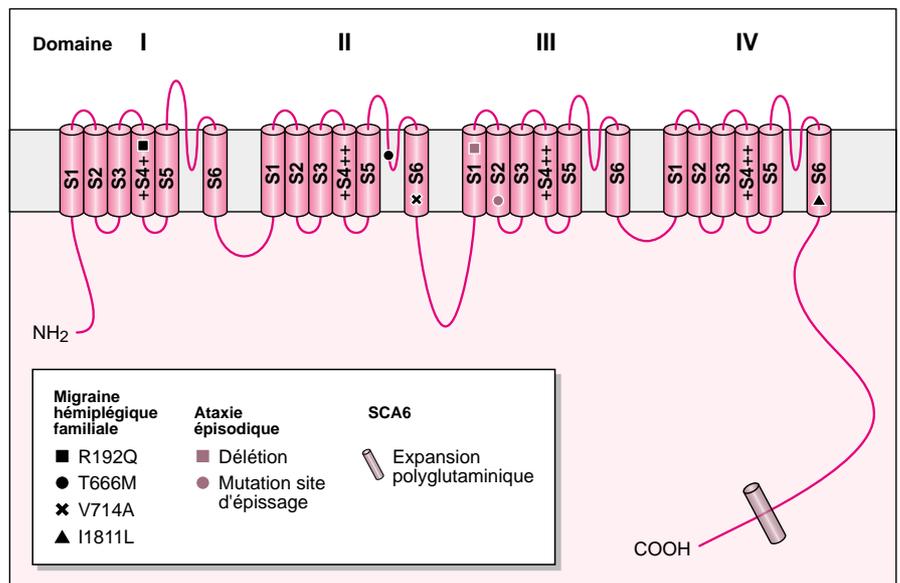


Figure 1. **Topologie membranaire de la sous-unité $\alpha 1$ du canal calcique de type P/Q, CACNL1A4.** Localisation des anomalies génétiques mises à jour dans la migraine familiale hémiplégique, l'ataxie épisodique de type 2 et l'ataxie spinocérébelleuse de type 6 (SCA6). (D'après [3].)

C'est au cours d'une recherche systématique d'un tout autre type qu'a été mis en évidence le défaut génétique responsable de l'atrophie spinocérébelleuse de type 6 (SCA6), également une maladie autosomique dominante [4]: il s'agit là d'un des succès de la recherche systématique d'expansions polyglutaminiques polymorphes (*m/s n° 5, vol. 12, p. 653*) dont on découvre tous les mois de nouveaux représentants, depuis qu'elles ont été associées à la maladie de Huntington [5-7]. Les auteurs, ayant trouvé une expansion dans le gène codant pour la sous-unité $\alpha 1$ du canal calcium, particulièrement exprimé dans les cellules de Purkinje, ont recherché une SCA non encore caractérisée au plan moléculaire. Le nombre normal de répétitions CAG dans le gène *CACNL1A4* est de 4-16; chez 8 malades présentant une SCA il était compris entre 21 et 27. Il s'agit là d'une expansion faible mais elle ségrégeait avec le phénotype dans toutes les familles qui en étaient porteuses, et n'était jamais trouvée chez les témoins [3].

Non seulement ces anomalies génétiques ont été mises à jour à l'aide de stratégies différentes, mais aussi les maladies qu'elles entraînent ont des mécanismes éloignés.

Parmi les quatre mutations décrites chez les migraineux (*figure 1*), l'une touche le détecteur de voltage du premier domaine, une autre un domaine impliqué dans le pore ionique (jonction S5-S6) [1], les deux autres n'ont pas reçu d'explication physiopathologique mais touchent des résidus conservés dans toutes les sous-unités $\alpha 1$ de canal calcium séquencées jusqu'à présent. Ces différentes mutations entraîneraient toutes un gain de fonction de nature encore indéterminée. Rappelons que des mutations faux-sens décrites dans les sous-unités $\alpha 1$ de canaux sodium, très proches des sous-unités $\alpha 1$ des canaux calcium, ont été mises en cause dans des maladies neurologiques comme la paramyotonie congénitale et la paralysie périodique hyperkaliémique (*m/s n° 5, vol. 8, p. 505*). Le métabolisme de la sérotonine semble jouer un rôle central dans la migraine: entre les crises, les concentrations de sérotonine céré-

brale sont diminuées et s'élèvent pendant les crises; les médicaments antimigraineux spécifiques stimulent tous les récepteurs 5-HT₁, inhibant de ce fait la libération de neuropeptides vasoactifs. Il est intéressant de noter que les canaux calcium neuroaux de type P sont impliqués dans la libération de la sérotonine et que leur dysfonctionnement pourrait prédisposer les malades à l'attaque migraineuse ou empêcher son mécanisme de résolution [3, 8]. En ce qui concerne l'ataxie épisodique, les deux mutations décrites rompent le cadre de lecture, aboutissant à des protéines tronquées ne comportant que les domaines I et II (parfois III), incapables de former des canaux calcium fonctionnels. Ces protéines rendraient alors instable l'assemblage des diverses sous-unités formant le canal et auraient un rôle dominant négatif, soit par instabilité propre, soit par haplo-insuffisance. La densité en canaux calcium diminuée serait responsable d'épisodes critiques de dysfonctionnement du cervelet dans lequel les cellules de Purkinje sont particulièrement riches en ces canaux.

Troisième maladie, troisième mécanisme vraisemblable. L'allure de la maladie est aussi différente en ce qu'elle n'évolue pas par crises mais progressivement, avec un âge à l'apparition des premiers troubles qui semble fonction de la longueur de l'expansion, d'autant plus précoce que l'expansion est plus longue. Deux phénotypes de souris sont reliés à une anomalie de la sous-unité $\alpha 1$ de ce canal calcium des cellules de Purkinje: le phénotype *tottering* (*vacillant*) et le phénotype *leaner* (*penché*). Ce sont des affections récessives et les anomalies géniques concernant des résidus localisés eux aussi dans la partie carboxyterminale de la protéine. Le caractère dominant de l'affection humaine suggère trois possibilités: (1) une perte de fonction par haplo-insuffisance, incompatible à première vue avec le modèle souris, mais il faudrait des études beaucoup plus fines de ces animaux pour déceler des altérations discrètes chez les hétérozygotes; (2) un effet dominant négatif: il ne peut être éliminé car la faible expansion de glu-

tamines pourrait interférer avec la fonction du canal en empêchant sa liaison, soit à des protéines synaptiques, soit aux autres sous-unités réglant l'activité du canal (β , $\alpha 2/\delta$, γ). Cependant, ces deux premières hypothèses sont improbables car elles impliqueraient que les signes cliniques de l'ataxie épisodique et de la SCA6 fussent similaires, ce qui n'est pas du tout le cas [1]; (3) un gain de fonction, selon le modèle admis pour les autres maladies neurologiques dues à des répétitions de triplets, notamment les SCA1, 2, 3 [5-7], qui serait lié plus à des interactions anormales de la séquence polyglutaminique qu'à la fonction de canal calcium.

Le canal calcium des cellules neurologiques n'a sans doute pas livré tous ses secrets; ses autres sous-unités pourraient, à leur tour, être impliquées dans des affections génétiques du cervelet, par des mécanismes de perte ou de gain de fonction.

E.B.

1. Nargeot J, Charnet P. Diversité moléculaire des canaux calciques: du gène à la fonction. *Med Sci* 1994; 10: 1293-308.
2. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene *CACNL1A4*. *Cell* 1996; 87: 543-52.
3. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns WD, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with polyglutamine expansions in the α_{1A} -voltage dependent calcium channel. *Nature Genet* 1997; 15: 62-9.
4. Joutel A, Boussier MG, Bioussé V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nature Genet* 1993; 5: 40-5.
5. Mandel JL, Dreyfus JC. Et de sept: les répétitions nucléotidiques frappent encore! *Med Sci* 1994; 10: 472-4.
6. Néri C, Cann H, Dausset J. Triplets répétés, maladies neurodégénératives et psychiatriques: mécanismes et gènes candidats. *Med Sci* 1996; 12: 1361-9.
7. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Mandel J, Cancel G, Brice A. Dernière heure: Maladies neurodégénératives par expansion de polyglutamines: le sixième gène cloné (SCA2). *Med Sci* 1996; 12: 1463-5.
8. Codignola A, Tarroni P, Clementi F, Polla A, Lovallo M, Carbone E, Sher E. Calcium channel subtypes controlling serotonin release from human small cell lung carcinoma cell lines. *J Biol Chem* 1993; 268: 26240-7.