

Une mutation de la protéine prion, fréquente chez les Juifs d'origine libyenne atteints de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

m/s suit de près le feuilletton des prions en raison de l'intérêt exceptionnel qui s'attache à la compréhension de leur rôle. Nous avons relaté (*m/s* n° 8, vol. 6, p. 813) la découverte de mutations dans la protéine prion (dont le gène, rappelons-le, est situé sur le chromosome 20), d'abord dans la maladie de Gerstmann-Straüssler, puis dans certains cas de Creutzfeldt-Jakob ; la plus fréquente, changeant un glutamate (et non glutamine comme annoncé initialement) en lysine en position 200. Découverte dans des familles d'Europe de l'Est, cette mutation a été retrouvée chez plusieurs sujets, Juifs sépharades du pourtour méditerranéen, en particulier venant de Libye [1]. Or la maladie est 100 fois plus fréquente chez les Juifs originaires de Libye (environ 1 pour 10 000) que dans la moyenne de la population mondiale. Cette fréquence avait été mise sur le compte d'habitudes alimentaires, en particulier le goût pour la cervelle de mouton peu cuite, censée être le vecteur de l'agent de la maladie. Une équipe associant des chercheurs américains, israéliens et italiens [2] a entrepris une étude du gène des prions chez 12 Juifs sépharades (parmi lesquels neuf faisaient partie de formes familiales) dont dix d'origine libyenne, un d'Italie, un du Maroc. Le criblage de la mutation 200 glu → lys, qui résulte d'un changement G → A, est possible car elle supprime une coupure par l'enzyme BsmAI. Cette méthode, confirmée dans un cas par séquençage, permet de conclure qu'une même mutation était présente chez 11 des malades testés (à l'exception du sujet marocain). Dans dix cas, la mutation était à l'état hétérozygote, mais une femme la possédait à l'état homozygote, sans différence de gravité ni d'âge d'apparition avec les

autres sujets. L'homozygotie n'augmenterait donc pas la sévérité de l'affection, un phénomène déjà décrit pour la maladie de Huntington. La fréquence de l'association entre la maladie et la mutation 200 plaide en faveur d'un rôle causal de cette dernière, bien que celui-ci n'ait pas encore été démontré par transgenèse, contrairement au cas de la maladie de Gerstmann-Straüssler (*m/s* n° 2, vol. 7, p. 186 et [3]). Il apparaît cependant probable que la mutation ne soit pas suffisante pour provoquer

les symptômes pathologiques. Si l'on examine les familles en cause, on trouve des sujets cliniquement sains bien que porteurs de la mutation : certains sont encore trop jeunes et restent à risque ; mais dans une des familles, trois sujets ayant la mutation et bien portants ont 54,66 et 66 ans, alors que quatre membres de la même famille sont décédés avant 66 ans. Le travail de Hsiao *et al.* [2] aboutit à des considérations épidémiologiques intéressantes : les Juifs sépharades atteints viennent de

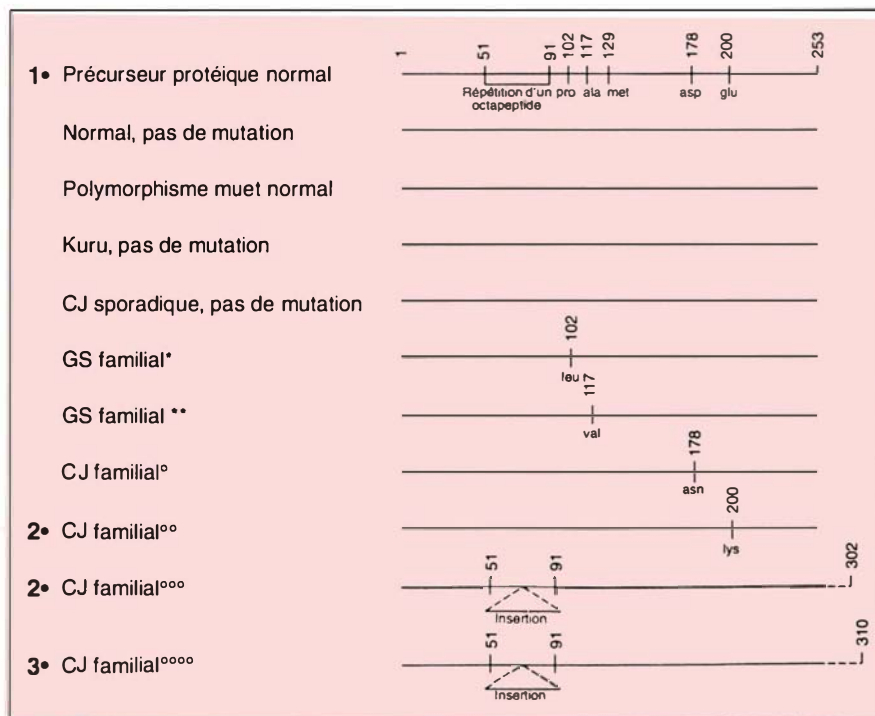


Figure 1. **Les mutations connues dans le gène précurseur des encéphalopathies spongiformes.** (D'après [4].) * Angleterre, France, Allemagne, Japon, USA ; ** France ; ° Finlande, France, USA ; °° Slaves, Juifs sépharades ; °°° Angleterre ; °°°° Angleterre, USA ; Insertions 1. 41 aa (5 répétitions d'un octapeptide + un aa) ; 2. 48 aa (6 répétitions) ; 3. 56 aa (7 répétitions).

Grèce, de Tunisie et surtout de Libye, le noyau d'origine semblant se situer dans l'île tunisienne de Djerba. Les Juifs libyens installés maintenant en Israël restent encore en communautés très liées. Au contraire, les sépharades d'origine marocaine, beaucoup plus nombreux, sont répartis dans tout le pays, et ont une fréquence très basse de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces recherches apportent de nouveaux arguments en

faveur du rôle des prions dans la genèse des encéphalites du type Creutzfeldt-Jakob ; elles ne permettent toujours pas de comprendre le mécanisme de transfert infectieux de la maladie.

J.-C. D.

1. Goldfarb LG, Korczyn AD, Brown P, Gajdusek DC. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-

Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and non-Libyan origin. *Lancet* 1990 ; 336 : 637-8.

2. Hsiao K, Meiner I, Kahana E, *et al.* Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1091-7.

3. Hsiao K, Satt M, Foster D, Groth DH, DeArmond SJ, Prusiner SB. Spontaneous degeneration in transgenic mice with mutant prion protein. *Science* 1990 ; 250 : 1587-90.

4. Brown P, Goldfarb LG, Gajdusek DC. The new biology of spongiform encephalopathy : infectious amyloidoses with a genetic twist. *Lancet* 1991 ; 337 : 1019-22.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ La granulomatosse chronique récessive autosomique. La granulomatosse chronique est caractérisée par une sensibilité extrême aux infections. Les polynucléaires neutrophiles sont incapables de détruire les germes qu'ils ont phagocytés, en raison de l'impossibilité de produire des peroxydes. La forme la plus fréquente est liée au sexe (*m/s* n° 9, vol. 2, p. 521) ; sa lésion biochimique porte sur un cytochrome b dont le gène est porté par le chromosome X (cytochrome b-245). Mais dans 30 % des cas, on trouve une transmission autosomique récessive, et on peut calculer que, à l'état hétérozygote, ce gène muté est 200 fois plus fréquent que celui porté par l'X (environ une personne sur 1 700). Le cytosol des neutrophiles contient deux protéines, découvertes en 1988 (*m/s* n° 2, vol. 5, p. 126), de 47 à 67 kDa, dont l'association permet l'activation d'une NADPH oxydase. Dans 90 % des cas de granulomatosse chronique autosomique (GCA), on observe une absence de la protéine 47 kDa, le défaut de protéine 67 kDa étant beaucoup plus rare [1, 2]. Une équipe de l'Iowa [3] a cloné l'ADNc de la protéine 47 kDa. L'addition de la protéine exprimée dans *E. coli* sous la direction de cet ADNc à un système *in vitro* mesurant l'activité de la NADPH oxydase restitue cette activité absente chez un sujet déficient [3]. L'équipe londonienne de A. W. Segal [4] a pu disséquer la lésion moléculaire de trois malades non apparentés. L'analyse de la séquence de l'ARNm dans les trois cas a montré la même délétion de

deux nucléotides GT, faisant partie d'une répétition GT-GT, en position des nucléotides 95-96. En conséquence s'est produit un changement de la phase de lecture après l'acide aminé 24, aboutissant à un codon de terminaison après l'acide aminé 32. La protéine tronquée qui résulterait de cette arrêt de synthèse n'a pu être caractérisée. Un test simple est fourni par la perte d'un site de restriction pour l'enzyme DraIII. Il est remarquable d'avoir trouvé la même lésion moléculaire dans trois familles distinctes ; des répétitions de dinucléotides pourraient être mutagènes, peut-être par tendance au glissement des brins de l'ADN à ce niveau. La situation est différente dans une forme de GCA autosomique due, non à des anomalies de facteurs solubles, mais de la sous-unité α de 22 kDa d'un cytochrome b codé par un gène localisé sur le chromosome 16. Contrastant avec l'homogénéité de la plupart des familles porteuses du déficit en protéine 47 kDa, les lésions moléculaires, ici, sont diverses, puisque Dinauer *et al.* [5] ont décrit une délétion et trois mutations ponctuelles différentes.

[1. Volpp BD, *et al.* *Science* 1989 ; 242 : 1295-7.]

[2. Nuno H, *et al.* *Science* 1989 ; 242 : 1298-301.]

[3. Volpp BD, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 7195-9.]

[4. Casimir CM, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 2753-7.]

[5. Dinauer MC, *et al.* *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1729-37.]

■■■ Souris transgéniques surexprimant *c-myc* et maladie kystique rénale. Trudel *et al.* [1] (Columbia University, New York, USA) ont étudié des souris transgéniques dont le transgène comporte la région codante du proto-oncogène *c-myc*, le promoteur du gène β -globine et le *enhancer* du virus simien 40 (SV 40) qui est exprimé à un taux élevé dans l'épithélium tubulaire rénal. Ces souris transgéniques développent des kystes rénaux multiples ; les animaux meurent d'insuffisance rénale entre l'âge de six semaines et celui de trois mois. Les reins des souris transgéniques contiennent également des lésions de glomérulosclérose et des infiltrats de cellules plasmocytaires, mais celles-ci apparaissent après le développement des kystes. Le phénotype obtenu semble être le résultat de l'hyperexpression de *c-myc* dans l'épithélium tubulaire rénal et, par la suite, d'une prolifération cellulaire excessive. Les mêmes lésions rénales sont observées dans 15 lignées transgéniques indépendantes ; cela montre bien que ces lésions ne sont pas la conséquence du site d'intégration du transgène dans le génome de la souris. Ces souris transgéniques pourraient représenter un modèle de la polykystose rénale autosomique dominante observée chez l'homme (*voir m/s* n° 9, vol. 6, p. 904), mais, chez la souris, l'insuffisance rénale se développe très précocement et l'atteinte rénale ne s'accompagne pas de kystes hépatiques ni d'autres lésions extra-rénales comme dans la maladie humaine.

[1. Trudel M, *et al.* *Kidney Int* 1991 ; 39 : 665-71.]