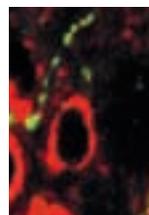


## MAOB : un gène modificateur dans la phénylcétonurie ?

Aline Ghozlan, Arnold Munnich

> La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire très fréquente, transmise sur le mode autosomique récessif. Elle est due à un déficit partiel ou total en phénylalanine hydroxylase (PAH), enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. L'excès de phénylalanine est toxique pour le système nerveux central. Le traitement consiste en un régime pauvre en phénylalanine instauré dès le dépistage de la maladie. En l'absence de traitement, ou si celui-ci est instauré tardivement, des troubles neurologiques et comportementaux, ainsi qu'un retard mental, sont fréquemment observés. La variabilité phénotypique cognitive et clinique, observée parfois au sein d'une même famille, suggère l'existence d'un gène modificateur. Le gène codant pour la monoamine oxydase de type B (MAOB), enzyme dégradant la phényléthylamine - un métabolite très toxique de la phénylalanine - pourrait être impliqué dans la genèse des troubles neurologiques précoces et dans la variabilité phénotypique observée chez les patients phénylcétonuriques. <



Donc, malgré l'instauration du traitement, certains troubles persistent, reflétant une toxicité cérébrale précoce. Cette toxicité a été attribuée à l'excès de phénylalanine dans le système nerveux central, qui inhiberait la synthèse de la myéline et retentirait sur le fonctionnement des neuromédiateurs dont la densité des récepteurs serait diminuée [4].

Le tableau clinique de la phénylcétonurie présente une variabilité notable selon les individus. Ainsi, certains patients présentent des symptômes tels qu'une hyperactivité, un manque de concentration, une irritabilité ou une anxiété, symptômes dont l'intensité varie en fonction des taux de phénylalanine. Pour un même taux, les enfants peuvent présenter des tableaux cliniques différents, et la tolérance à des taux élevés peut varier d'un patient à un autre. De même, une diminution du taux de phénylalanine consécutive à un régime appauvri entraîne une amélioration des symptômes chez certains patients, mais pas chez d'autres. Enfin, deux enfants d'une même famille, porteurs de la même mutation, peuvent présenter des tableaux cliniques et cognitifs très différents [5, 6].

Cette variabilité clinique suggère l'existence de mécanismes modificateurs. Un tel mécanisme pourrait-il impliquer un métabolite de la phénylalanine? L'hypothèse présentée ici suggère que la monoamine oxydase de type B (MAOB), enzyme dégradant la phényléthylamine - un métabolite de la phénylalanine - pourrait être impliquée dans la genèse des troubles neurologiques précoces et dans la variabilité phénotypique des patients phénylcétonuriques.

La phénylcétonurie est une maladie très fréquente (incidence d'environ 1/15000 en population générale) qui fait l'objet d'un dépistage systématique. Transmise sur le mode autosomique récessif, cette affection est due au déficit partiel ou total en phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine [1]. Il en résulte une accumulation de phénylalanine dans l'organisme, les concentrations plasmatiques pouvant être 20 à 30 fois plus élevées que la normale.

Les études réalisées sur les quotients intellectuels des enfants phénylcétonuriques montrent que les enfants traités dans le premier mois de vie et de façon stricte jusqu'à l'âge de 5 ans ont des performances semblables à celles d'enfants de la population générale, mais inférieures d'environ 8 points à celles de leurs germains non atteints [2, 3].

Inserm U.393,  
Handicaps génétiques  
de l'enfant,  
Tour Lavoisier,  
Hôpital Necker-Enfants  
Malades,  
149, rue de Sèvres,  
75743 Paris Cedex 15, France.  
[acghozlan@yahoo.fr](mailto:acghozlan@yahoo.fr)



## MAOB, phényléthylamine et phénylcétonurie

La L-phénylalanine est un acide aminé dont les métabolites sont la tyrosine (métabolite principal), la phényléthylamine et l'acide phénylpyruvique (Figure 1). Une accumulation de phénylalanine, conséquence du déficit en phénylalanine hydroxylase, entraîne une production importante de ses métabolites secondaires, dont une élévation de l'excrétion est observée chez les patients phénylcétonuriques [7-9]. La phényléthylamine est rapidement dégradée en acide phénylacétique, essentiellement par la monoamine oxydase de type B (MAOB), ses métabolites secondaires étant la pyridoxylidine et la phényléthanolamine. Des patients phénylcétonuriques traités par un inhibiteur de la MAOB ont ainsi des concentrations très élevées de phényléthylamine [7, 8]. Présente normalement à l'état de traces dans le système nerveux central, la phényléthylamine partage une similarité chimique avec certains neurotransmetteurs, dont le métabolisme peut être affecté si sa concentration augmente [10]. En raison de sa structure, la phényléthylamine peut être considérée comme une amphétamine endogène à très courte action : d'ailleurs, sa présence en excès dans l'organisme s'accompagne d'effets physiologiques et comportementaux analogues à ceux produits par les amphétamines et les psychostimulants. Ils sont, par ailleurs, semblables à ceux décrits chez certains patients phénylcétonuriques (hyperactivité, hypervigilance, irritabilité, excitabilité). L'implication de la phényléthylamine dans la phénylcétonurie, suggérée il y a plus de 20 ans, a donné lieu à des avis contradictoires [11, 12]. En effet, la dégradation extrêmement rapide de la phényléthylamine par la MAOB suggérait que cette amine ne pouvait jouer qu'un rôle mineur au cours de la phénylcétonurie, notamment dans la genèse des troubles neurologiques précoces.

## MAOB, phényléthylamine et troubles neurologiques précoces

La toxicité comparée de la phénylalanine et de ses métabolites a été étudiée chez la souris [13]. Des embryons (au stade D9) ont été exposés respectivement à la phénylalanine, à la phényléthylamine, à l'acide phénylacétique, à l'acide phénylpyruvique et au 2-OH acide phénylacétique, à des concentrations variant de 0,01 mM à 10 mM pendant 24 heures. Les résultats ont montré que la phényléthylamine était le facteur le plus toxique, des concentrations de 1 à 10 mM étant létales, quand celle de 0,1 mM entraînait des défauts de fermeture du tube neural chez 70 % des embryons. En revanche, la phénylalanine, utilisée à des doses de 1 mM à 6 mM, n'était pas toxique.

Enzyme mitochondriale déterminante dans le métabolisme des amines, la monoamine oxydase existe sous deux formes [14] : la MAOA, présente dans les neurones catécholaminergiques, et la MAOB, présente dans les plaquettes ainsi que dans le cerveau de l'homme et d'autres espèces. LA MAOA oxyde préférentiellement la sérotonine et la norépinéphrine, alors que la MAOB oxyde préférentiellement la  $\beta$ -phényléthylamine et la benzylamine.

L'activité de la MAOB est faible à la naissance et croît ensuite, contrairement à celle de la MAOA qui, présente avant la MAOB, ne varie pas. L'activité spécifique de la MAOB a été mesurée dans différents tissus humains par R. Lewinsohn *et al.* [15] : une comparaison entre fœtus, nouveau-nés et adultes montre que l'activité de la MAOB dans le cerveau, exprimée en nmoles/mg protéin/30 min, passe de 2,7 chez le fœtus à 6,1 chez le nouveau-né et 21,1 chez l'adulte. L'excès de phényléthylamine résultant de l'augmentation de la phénylalanine chez un nouveau-né phénylcétonurique ne peut donc être dégradé durant les premiers jours de sa vie, avant l'instauration du régime pauvre en phénylalanine qui n'intervient généralement qu'aux environs de la troisième semaine. Des études réalisées chez des souris dont le gène codant pour la MAOA a été invalidé [16] ont montré que la première semaine de vie était déterminante pour l'action du déficit enzymatique : en effet, l'inhibition de la MAOA réalisée chez les animaux témoins n'a pu reproduire le phénotype comportemental observé chez les animaux dont le gène a été invalidé que si elle était effectuée durant la première semaine de vie. L'ensemble de ces résultats suggère que les troubles neurologiques précoces et irréversibles survenant chez les patients phénylcétonuriques pourraient, au moins en partie, être dus à la faible activité de la MAOB dans la période postnatale et à l'excès de phényléthylamine qui en résulte.

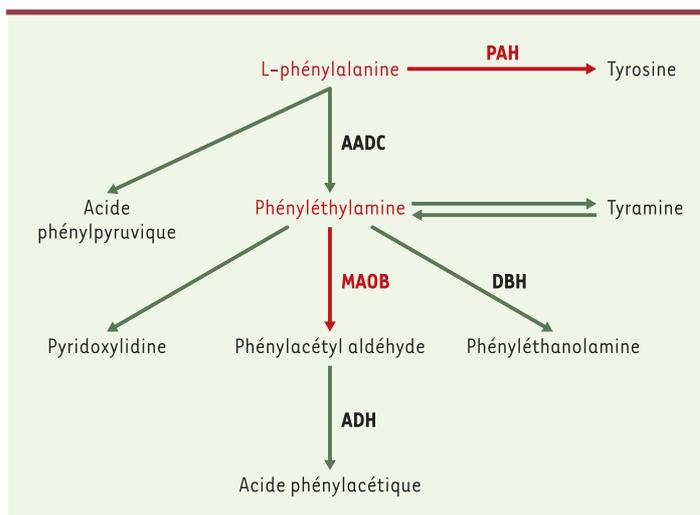


Figure 1. Voies métaboliques de la L-phénylalanine. PAH : phénylalanine hydroxylase; AADC : aromatic L-aminoacid decarboxylase; MAOB : monoamine oxydase de type B; DMH : dopamine B-hydroxylase; ADH : aldéhyde déshydrogénase.



## MAOB, phényléthylamine et variabilité phénotypique

Lors d'une augmentation des concentrations de phénylalanine liée à une modification du régime, certains patients phénylcétonuriques présentent, à l'inverse de sujets dont les concentrations de phénylalanine sont pourtant similaires, des symptômes analogues à ceux provoqués par un excès de phényléthylamine ou de psychostimulants. Cela suggère une différence dans les concentrations de phényléthylamine entre les deux groupes de patients. Celle-ci est probablement essentiellement liée à une différence d'activité de la MAOB, même si les autres voies de dégradation de la phényléthylamine ne doivent pas être écartées. La relation phénylalanine-phényléthylamine pourrait être différente selon les patients : une même augmentation des concentrations de phénylalanine n'entraînerait pas une même variation des concentrations de phényléthylamine. Enfin, la relation phénylalanine-phényléthylamine pourrait dépendre, pour un patient donné, de la concentration plasmatique en phénylalanine. En effet, la décarboxylation de la phénylalanine en phényléthylamine est catalysée par une enzyme, la L-aminoacide aromatique décarboxylase, qui présente une faible affinité pour la phénylalanine : la synthèse de la phényléthylamine serait donc dépendante de la concentration de phénylalanine.

En définitive, la variabilité phénotypique observée chez des patients ayant pourtant des concentrations semblables de phénylalanine pourrait être en partie liée à des différences de concentrations de phényléthylamine résultant de variations d'activité de la MAOB, et la relation phénylalanine-phényléthylamine, différente d'un patient à l'autre, pourrait dépendre de la concentration plasmatique de phénylalanine.

## MAOB, un gène modificateur ?

Différents travaux ont tenté de corrélérer le niveau de la MAOB à certains aspects de l'humeur, du comportement et de la prédisposition à différentes maladies [17-22]. L'inhibition pharmacologique de la MAO a des effets importants sur le fonctionnement neurophysiologique : ainsi, des adultes traités pendant plusieurs années par des inhibiteurs de la MAO, comme certains types d'antidépresseurs, ressentent une hyperactivité et une amélioration de l'humeur. La sélégiline, un inhibiteur de la MAOB, a été administrée à trois patients phénylcétonuriques afin d'augmenter l'activité dopaminergique supposée diminuée dans cette maladie [23]. Les patients étaient successivement soumis à un régime pauvre en phénylalanine, puis à un régime normal et, enfin, à un régime normal en association avec la sélégiline. Les latences des potentiels évoqués visuels étaient similaires dans la première et la troisième phase, plus courtes que celles mesurées dans la seconde phase. L'amélioration modérée liée à la sélégiline a été attribuée à l'augmentation de la disponibilité dopaminergique. Mais on peut aussi émettre l'hypothèse selon laquelle la phényléthylamine, dont les

niveaux sont augmentés par la sélégiline, est à l'origine de ce changement : en effet, l'administration de psychostimulants comme la phényléthylamine augmente le niveau de vigilance et entraîne une amélioration des performances.

Les niveaux plaquettaires de la MAOB sont relativement stables pour un individu donné et dépendent d'un contrôle génétique encore mal connu. La régulation de l'activité de la MAOB peut impliquer trois types de gènes : des gènes structuraux, des gènes codant pour des facteurs de régulation et des gènes codant pour le micro-environnement de l'enzyme.

Les modèles animaux permettent de préciser certaines données [24, 25]. Les animaux dont le gène codant pour la MAOB a été invalidé présentent une absence d'activité spécifique de l'enzyme dans chaque organe, une excrétion urinaire de phényléthylamine supérieure à celle des animaux témoins et un état d'hyperactivité en réponse à un stress inévitable [25]. Les neurotransmetteurs et leurs métabolites, notamment ceux de la dopamine, présentent des concentrations inchangées par rapport aux animaux témoins, ce qui contraste avec l'augmentation des concentrations de dopamine provoquée par les inhibiteurs de la MAOB. Les auteurs suggèrent que c'est le déficit chronique en MAOB, ou l'absence de l'enzyme à une période critique du développement, qui est nécessaire à la production de l'anomalie comportementale observée chez les souris dont le gène codant pour la MAOB a été invalidé.

Les enzymes MAOA et MAOB sont codées par des gènes, distincts, situés sur le chromosome X, dans la région Xp11.3-Xp11.23. Des variations alléliques de ces gènes pourraient être à l'origine de la variation d'activité de la MAOB. Des délétions de la région Xp11.3, comprenant le gène *NDP* (*Norrie disease*) et pouvant inclure les gènes de la MAOA et/ou de la MAOB, ont été retrouvées chez certains patients atteints de la maladie de Norrie [26, 27]. Cette affection récessive rare, liée à l'X, est caractérisée par une dysplasie vitréorétinienne très précoce, fréquemment associée à un retard mental et à une surdité, d'évolution progressive et de gravité variable. L'ordre des gènes sur le chromosome est le suivant : *MAOA*, *MAOB* et *NDP*. Une microdélétion spécifique du gène codant pour la MAOB chez deux frères atteints de la maladie de Norrie a été retrouvée corrélée à une activité réduite ou absente de la MAOB, ainsi qu'à des concentrations de phényléthylamine plus élevées que chez les sujets témoins [26]. Ces patients ne présentaient pas de retard mental ni de comportement impulsif et avaient un développement psychomoteur normal, contrairement à ce qui avait été observé chez des patients porteurs d'une atteinte du gène codant pour la MAOA ou des trois gènes *MAOA*, *MAOB* et *NDP*, groupe dans lequel le retard mental était très important. On peut penser que les effets des concentrations élevées de phényléthylamine dans la maladie de Norrie sont différents de ceux observés dans la phénylcétonurie en raison notamment de l'accumulation très importante de phényléthylamine, en période postnatale, chez les patients phénylcétonuriques, et de la variabilité liée aux modifications du régime.

## Conclusions

Différentes données suggèrent donc que la MAOB, impliquée dans la voie principale de dégradation de la phényléthylamine, pourrait être importante dans l'étude de la phénylcétonurie et son gène être considéré comme un gène modificateur candidat. Cette hypothèse n'exclut toutefois pas un rôle possible pour les deux autres voies de dégradation, de moindre importance. La différence d'activité de la MAOB chez des patients ayant des concentrations similaires de phénylalanine entraînerait une excrétion différente de la phényléthylamine, qui pourrait rendre compte de la variabilité clinique et thérapeutique dans la réponse des patients à des modifications des concentrations de phénylalanine. La consommation de chocolat et d'aliments contenant de la phényléthylamine pourrait affecter les concentrations de phényléthylamine sans modifier les concentrations de phénylalanine, constituant ainsi une source supplémentaire de variabilité phénotypique. Les inhibiteurs de la MAOB, comme certains antidépresseurs, devraient être prescrits avec prudence chez les patients phénylcétonuriques. Enfin, une faible activité de la MAOB dans la période postnatale, cruciale pour le développement du système nerveux central, pourrait avoir une responsabilité importante dans la genèse des troubles neurologiques irréversibles précoces. ♦

## SUMMARY

### MAOB: a modifier gene in phenylketonuria?

Phenylketonuria (PKU), the most frequent inborn error of metabolism (1/15,000 live births), is an autosomal recessive condition caused by phenylalanine hydroxylase deficiency. Despite early and strict dietary control, some PKU children still exhibit behavioral and cognitive difficulties suggestive of a partly prenatal brain injury. The reported variability between the cognitive and clinical phenotypes within the same family raises the question of modifying genes in PKU. We suggest here that monoamine oxidase type B, MAOB, an enzyme degrading phenylethylamine, a very toxic metabolite of phenylalanine, could act as a modifying gene since a variant enzymatic activity of MAOB in PKU patients with similar phenylalanine levels would result in different phenylethylamine levels and different clinical outcomes. Finally the report of low MAOB, and consequently expectedly high phenylethylamine levels in neonates is consistent with a phenylethylamine-mediated brain injury possibly causing irreversible damages in PKU newborns prior to onset of the low protein diet. ♦

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Pr J.L. Elghozi, le Pr J.M. Saudubray et le Dr V. Abadie pour l'intérêt qu'ils ont manifesté pour cette recherche.

## RÉFÉRENCES

1. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia : phenylalanine hydroxylase deficiency. In : Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, chapter 77. New York : McGraw Hill, 2001 : 1671.
2. Abadie V, Rey F, Plaignet F, Rey J. Évolution intellectuelle après relâchement du régime à l'âge de 5 ans dans la phénylcétonurie typique. *Arch Fr Pédiatr* 1992 ; 49 : 773-8.
3. Burgard P, Schmidt E, Rupp A, et al. Intellectual development of the patients of the German collaborative study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996 ; 155 (suppl 1) : S33-8.
4. Hommes FA. Loss of neurotransmitter receptors by hyperphenylalaninemia in the HPH-5 mouse brain. *Acta Paediatr* 1992 ; 907 (suppl) : 120-1.
5. Meli C, Garozzo R, Mollica F, et al. Different clinical manifestations in sibs with identical phenylalanine hydroxylase genes mutations. *J Inher Metab Dis* 1998 ; 21 (suppl 2) : 10.
6. Gizewska M, Zekanowski C, Cyriowski L, et al. Different presentation of late-detected PKU in two brothers with the same R408W/R111X mutations in PAH gene. *J Inher Metab Dis* 2001 ; 24 (suppl 1) : 22.
7. Jepson JB, Lovenberg W, Zaltzman P, et al. Conversion of phenylalanine to phenylethylamine in patients with phenylketonuria. *Biochem J* 1960 ; 74 : 5.
8. Oates JA, Nirenberg PZ, Jepson JB, et al. Amine metabolism, studied in normal and phenylketonuric humans by monoamine oxidase inhibition. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963 ; 112 : 1078-81.
9. Michals K, Matalon R. Phenylalanine metabolites, attention span and hyperactivity. *Am J Clin Nutr* 1985 ; 42 : 361-5.
10. Paterson IA, Juorio AV, Boulton AA. 2-Phenylethylamine : a modulator of catecholamine transmission in the mammalian central nervous system ? *J Neurochem* 1990 ; 55 : 1827-37.
11. Blau K. The significance of phenylethylamine in phenylketonuria and related disorders. In : Mosnaim AD, Wolf ME, eds. *Noncatecholic phenylethylamines. Part I. Phenylethylamine : biological mechanisms and clinical aspects*. New York : Marcel Dekker, 1978 : 385-96.
12. Loo YH, Jervis GA, Horning MG. Possible role of 2-phenylethylamine in the pathology of the central nervous system. In : Mosnaim AD, Wolf ME, eds. *Noncatecholic phenylethylamines. Part I. Phenylethylamine : biological mechanisms and clinical aspects*. New York : Marcel Dekker, 1978 : 419-45.
13. Denno KM, Sadler TW. Phenylalanine and its metabolites induce embryopathies in mouse embryos in cultures. *Teratology* 1990 ; 42 : 565-70.
14. Johnston JP. Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissues. *Biochem Pharmacol* 1968 ; 17 : 1285-97.
15. Lewinsohn R, Glover V, Sandler M. Development of benzylamine oxidase and monoamine oxidase A and B in man. *Biochem Pharmacol* 1980 ; 29 : 1221-30.
16. Cases O, Vitalis T, Seif I, et al. Lack of barrels in the somatosensory cortex of monoamine oxidase A-deficient mice : role of serotonin excess during the critical period. *Neuron* 1996 ; 16 : 297-307.
17. Donnelly E, Murphy DL, Waldman IN, et al. Psychological characteristics corresponding to low versus high platelet monoamine oxidase activity. *Biol Psychiatr* 1979 ; 14 : 375-83.
18. Mellick GD, Buchanan DD, Mc Cann SJ, et al. Variations in the monoamine oxidase B (MAOB) gene are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999 ; 14 : 219-24.
19. Carrasco JL, Diaz-Marsa M, Hollander E, et al. Decreased platelet monoamine oxidase activity in female bulimia nervosa. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000 ; 10 : 113-7.
20. Wahlund B, Saaf J, Wetterberg L. Clinical symptoms and platelet monoamine oxidase in subgroups and different states of affective disorders. *J Affect Disord* 1995 ; 35 : 75-87.
21. Verkes RJ, Pijl H, Meinders AE, Van Kempen GM. Borderline personality, impulsiveness and platelet monoamine oxidase in bulimia nervosa and recurrent suicidal behavior. *Biol Psychiatr* 1996 ; 40 : 173-80.
22. Fowler JS. Inhibition of monoamine oxidase B in the brain of smokers. *Nature* 1996 ; 379 : 733-6.
23. Spada M, Vigliano P, Battistoni G, et al. Monoamine oxidase inhibitors in phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 1998 ; 21 (suppl 2) : 11.
24. Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase : from genes to behavior. *Ann Rev Neurosci* 1999 ; 22 : 197-217.
25. Grimsby J, Toth M, Chen K, et al. Increased stress response and phenylethylamine in MAOB-deficient mice. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 206-10.
26. Lenders JW, Eisenhofer G, Abeling NG, et al. Specific deficiencies of the MAOA and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical phenotypes. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 1010-9.
27. Collins FA, Murphy DL, Reiss AL, et al. Clinical, biochemical, and neuropsychiatric evaluation of a patient with a contiguous gene syndrome due to a microdeletion Xp11.3 including the Norrie disease locus and monoamine (MAOA and MAOB) genes. *Am J Med Genet* 1992 ; 42 : 127-34.

TIRÉS À PART  
A. Ghozlan