

## Maladie de Charcot-Marie : mécanismes moléculaires

La maladie de Charcot-Marie est une neuropathie périphérique entraînant une amyotrophie, impliquant à la fois nerfs moteurs et sensitifs. Sa fréquence est de l'ordre de 1 pour 2500. Elle peut reconnaître les trois types possibles d'hérédité mais les formes les plus fréquentes et les mieux connues sont autosomiques dominantes. Elles sont elles-mêmes hétérogènes; on distingue un type 1, « démyélinisant », où la vitesse de conduction nerveuse est fortement diminuée, et un type 2, « axonal », où elle l'est peu. C'est de loin le type 1 qui a été le plus étudié. On lui a décrit trois *loci* sur les autosomes, et un sur l'X. Seuls les deux premiers ont fait l'objet d'analyses moléculaires.

En 1991 a été élucidée la lésion moléculaire de la forme la plus fréquente, dite CM1A, dont le gène est sur le chromosome 17 en 17p 11-12 (*m/s* n° 8, vol. 7, p. 868). Il s'agissait d'une duplication de grande taille, environ 1000 kb. Les travaux ultérieurs ont montré que cette duplication incluait, sans le détruire, le gène d'une protéine, qui est un constituant important de la myéline, la PMP-22 (protéine 22 périphérique de la myéline, formée de 160 acides aminés [1]). Dans un modèle murin, la souris Trembler, fut trouvée en 1992 une mutation ponctuelle (Gly 150-Asp), dans une région transmembranaire de la molécule, rendant compte de cette maladie à hérédité autosomique dominante (*m/s* n° 5, vol. 8, p. 504). Peu après, dans une maladie allélique à Trembler, appelée Trembler-J [2], Suter *et al.* (équipe américaine) détectèrent une autre mutation siégeant dans la première région transmembranaire de PMP22 (Leu 16-Pro). La boucle fut enfin bouclée lorsque Valentijn *et al.* (Pays-Bas) [3] découvrirent cette même mutation Leu 16-Pro, identique à celle de Trembler-J, dans une famille de malades. Deux mécanismes s'avèrent donc capables de provoquer une CM1A: un effet de dose puisque la duplication englobe la

totalité du gène PMP22 sans le rompre, et une mutation ponctuelle de ce même gène: cette dernière démontre que PMP22 est seul en cause et que n'interviennent pas d'autres gènes éventuellement inclus dans la duplication.

Au cours des derniers mois ont été réalisés des progrès importants sur le type 1B de la maladie. Son gène est localisé sur le chromosome 1 en 1q 22-23. Les efforts de deux laboratoires, un japonais et un néerlandais, ont permis d'identifier la cible de la maladie, la protéine P<sub>0</sub>, ou *myelin protein zero* (MPZ), qui est la principale protéine de la myéline périphérique. C'est une protéine d'adhérence, qui fait partie de la membrane. Son rôle est démontré expérimentalement par l'effet de l'inactivation de son gène chez la souris, qui provoque une neuropathie à hérédité autosomique récessive [4]. L'analyse de la séquence de P<sub>0</sub>, qui s'étend sur 7 kb et compte 6 exons, fait en déduire une protéine de 248 acides aminés, possédant un domaine du type immunoglobuline. Le laboratoire de Hayasaka (Akita, Japon), en association avec des chercheurs américains, a détecté [5, 6] trois mutations fausses: Lys 96-Glu, Asp 90-Glu (exon 3), et Ile 30-Met (exon 2); une 4<sup>e</sup> mutation a été décrite aux Pays-Bas [7]; il s'agit d'une délétion de 3 nucléotides entraînant la perte de la sérine 34. Toutes quatre siègent dans la partie extracellulaire de la molécule et sont à l'état hétérozygote. Il est à remarquer que les souris hétérozygotes pour la perte d'un allèle sont cliniquement normales; nous retrouvons ici un phénomène sur lequel *m/s* a déjà insisté: chez la souris, le gène muté n'est pas fonctionnel; or la protéine P<sub>0</sub> agit sous forme dimérique, en tant que protéine d'adhérence à interactions homophiles (c'est-à-dire en se combinant à elle-même). Les dimères formés sont diminués en nombre mais normaux chez ces souris. Au contraire, chez les mutants humains, les sous-unités altérées vont

former entre elles et avec les sous-unités émanant de l'allèle normal des dimères éventuellement instables ou non fonctionnels.

Les travaux qui concernent le type 2 (CM2) sont beaucoup moins avancés que ceux qui portent sur CM1. Un premier progrès vient d'être réalisé par le groupe de Duke University, Durham, NC, USA [8]. Une analyse de liaison a montré une localisation à l'extrémité distale du bras court du chromosome 1 en 1p 35-36. Cependant, pour plusieurs familles cette localisation est exclue et il y a certainement hétérogénéité génétique.

La région en cause contient de nombreux gènes mais aucun candidat connu, et l'isolement du gène risque d'être difficile.

J.C.D.

1. Quatre articles décrivant la PMP22 ont paru dans *Nature Genet* 1992; 1: 159-80.
2. Suter U, Moskow JJ, Welcher AA, Snipes GJ, Kosaras B, Sidman RL, Buchberg AM, Shooter EM. A leucine-to-proline mutation in the putative first transmembrane domain of the 22-kDa peripheral myelin protein in the Trembler-J mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4382-6.
3. Valentijn LJ, Baas F, Wolterman RA, *et al.* Identical point mutations of PMP-22 in Trembler-J mouse and Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nature Genet* 1992; 2: 288-91.
4. Giese KP, Martini R, Lemke G, Soriano P, Schachner M. Mouse P<sub>0</sub> gene disruption leads to hypomethylation, abnormal expression of recognition molecules, and degeneration of myelin and axons. *Cell* 1992; 71: 565-76.
5. Hayasaka K, Himoro M, Sato W, Takada G, Uyemura K, Shimizu N, Bird TD, Conneally PM, Chance PF. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P<sub>0</sub> gene. *Nature Genet* 1993; 5: 31-4.
6. Hayasaka K, Takada G, Ionasescu W. Mutation of the myelin P<sub>0</sub> gene in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1369-72.
7. Kulkens T, Bolhuis PA, Wolterman RA, *et al.* Deletion of the serine 34 codon from the major peripheral myelin protein P<sub>0</sub> gene in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. *Nature Genet* 1993; 5: 35-9.
8. Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ, *et al.* Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1993; 17: 370-5.