

## Association possible entre la sclérose en plaques et la protéine basique de la myéline

De nombreux facteurs ont été invoqués à l'origine de la sclérose en plaques (SEP), une maladie du système nerveux central caractérisée par une perte de la gaine de la myéline et une gliose, et qui se manifeste par des troubles neurologiques chez l'adulte jeune. Une composante génétique est probable du fait que les apparentés au premier degré de sujets atteints de SP ont un risque multiplié par 30 à 50, et que la concordance est beaucoup plus forte entre jumeaux monozygotes qu'entre jumeaux dizygotes. On admet une hérédité polygénique dont les facteurs restent à identifier. Des associations ont été signalées avec le système HLA, ainsi que des anomalies immunologiques. Parmi celles-ci, on a invoqué une possible immunité vis-à-vis de la protéine basique de la myéline (MBP). Un argument dans ce sens est une réaction des lymphocytes T contre MBP dans une maladie des rongeurs, l'encéphalite allergique expérimentale. Deux équipes ont tenté d'établir une association entre SEP et MBP, dont le gène siège sur le chromosome 18 en 18q 22-ter. Pour ce faire, elles ont utilisé un polymorphisme particulier décrit en 1990 par Boylan *et al.* (San Francisco et Pasadena, CA, USA). L'ADNc de la MBP humaine a été caractérisé en 1986 [1]. Boylan *et al.* [2] ont découvert qu'une zone du gène incluant le 1<sup>er</sup> exon et la région flanquante 5' porte un polymorphisme multi-allélique. Il s'agit de répétitions en tandem, non chevauchantes, d'un tétramère (TGGA)*n*. La séquence complète est longue de 994 pb et porte 137 répétitions. On connaît une séquence similaire, située sur le bras long du chromosome 22 en 5' du gène de la myoglobine humaine [3].

Boylan *et al.* [4] ont examiné 65 malades atteints de SEP de la région de Vancouver (Canada) et 63 témoins. Ils ont analysé par la méthode de *Southern* la région portant le polymorphisme. Leur conclusion, statistiquement signi-

ficative, fut qu'une bande de 2,14 kb est plus fréquente chez les malades que chez les témoins. L'objection la plus forte que l'on puisse faire à ce travail est qu'ils opposent une bande de 2,12-2,13 à une de 2,14-2,15 kb. S'il existe un doute sur la distinction entre 2,13 et 2,14 kb, ce doute retentit sur les conclusions.

Sans être entièrement levé, ce doute s'atténue à la lecture du travail de Tienari *et al.* (Helsinki, Finlande). Ces auteurs [5], comme les précédents, se sont volontairement adressés à une ethnologie homogène ; la SEP est fréquente en Finlande, particulièrement à l'ouest (comté de Vaasa). Ils ont étudié 72 malades en principe non apparentés et 85 témoins. Ils ont utilisé le même polymorphisme, mais ont pratiqué une analyse directe en électrophorèse d'une séquence amplifiée par PCR. On peut distinguer, avec une très bonne séparation, 5 allèles de taille allant de 1,20 à 1,29 kb. Un des allèles, de 1,27 kb, était présent chez 34 % des malades et 13 % des témoins, donnant une différence hautement significative. Les résultats des deux groupes ne sont sans doute pas directement comparables, mais on peut remarquer que l'équipe finlandaise ne trouve pas, comme l'américaine, une fréquence élevée de l'allèle de plus grande taille chez les malades. Tienari *et al.* parviennent de plus à faire une analyse de liaison, liant le gène de la MBP à la maladie, avec un *lod score* voisin de 3, donc à la limite de ce que l'on admet généralement comme significatif.

Ces deux séries de travaux rendent donc probable que la MBP soit un des facteurs influençant la génétique de la SEP. On sait depuis 1985 (*ms* n° 9, vol. 2, p. 526) qu'une anomalie de la MBP est à l'origine des troubles de la souris *shiverer* (« frissonnante »). Chez l'homme, les données sont moins précises ; la MBP est située sur la face cytoplasmique de la membrane myé-

rique et aide probablement à stabiliser cette membrane multilamellaire. On peut considérer comme une hypothèse de travail la recherche d'une liaison de la MBP à un gène candidat intervenant dans la genèse de la SEP. Reste une question que l'on ne peut encore qu'évoquer : le polymorphisme tétranucléotidique est-il seulement un marqueur, ou pourrait-il jouer lui-même un rôle ? Jusqu'à une date récente, on aurait conclu sans hésiter pour la première réponse, d'autant que les variations de taille entre les allèles sont faibles. Mais les observations faites sur l'importance du nombre de répétitions trinuécléotidiques dans les « mutations dynamiques » (*ms* n° 9, vol. 8, p. 983) devraient faire prendre en considération l'hypothèse d'une intervention directe de certains allèles dans l'expression de la protéine codée par le gène qui les contient.

J.-C.D.

1. Kamholz J, DeFerra F, Puckett C, Lazzarini RA. Identification of three forms of human myelin basic protein by cDNA cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 4962-6.
2. Boylan KB, Ayres TM, Popko B, Takahashi N, Hood LE, Prusiner SB. Repetitive DNA (TGGA)*n* 5' to the human myelin basic protein gene : a new form of oligonucleotide repetitive sequence showing length polymorphism. *Genomics* 1990 ; 6 : 16-22.
3. Weller P, Jeffreys AJ, Wilson V, Blanchetot A. Organization of the human myoglobin gene. *EMBO J* 1984 ; 3 : 439-46.
4. Boylan KB, Takahashi N, Paty DW, *et al.* DNA length polymorphism 5' to the myelin basic protein gene is associated with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990 ; 27 : 291-7.
5. Tienari PJ, Wikström J, Sajantila A, Palo J, Peltonen L. Genetic susceptibility to multiple sclerosis linked to myelin basic protein gene. *Lancet* 1992 ; 340 : 987-91.