

« La duplication du gène *APP*, cause de maladie d'Alzheimer associée à une importante angiopathie amyloïde / *APP* duplication causes autosomal dominant Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy »

Dominique Campion et Didier Hannequin

M/S : médecine sciences, vol. 22, n° 5, 2006, p. 468-469.

Pour citer ce document, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/013171ar>

DOI: 10.7202/013171ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : info@erudit.org

en fer de la levure qui peut être assuré par la mitoferrine2 (de même, dans les cellules non-érythroïdes du poisson, le transfert mitochondrial du fer est probablement assuré par la mitoferrine2). En revanche, les quantités importantes de fer nécessaires au cours de la différenciation érythroïde semblent pouvoir n'être suppléées que par la mitoferrine1.

Enfin, la dernière série d'expériences démontrant l'activité de la mitoferrine dans l'import de fer mitochondrial a utilisé des clones stables de levure *mrs3/4* exprimant un gène rapporteur codant pour une enzyme mitochondriale dont l'activité est dépendante du fer. Les auteurs montrent que l'activité de cette enzyme est réduite de moitié dans la souche mutante *mrs3/4*. Après transfection de l'ADNc de la mitoferrine de

poisson, cette activité retourne à la normale, indiquant bien que la mitoferrine a permis au fer de rentrer dans la mitochondrie et, par la même, d'activer l'enzyme.

En conclusion, ce travail a permis de caractériser la protéine responsable du transport du fer mitochondrial, la mitoferrine1 pour les précurseurs érythroïdes et, probablement, la mitoferrine2 pour les cellules non-érythroïdes. Ce transport de fer est crucial pour la production mitochondriale de l'hème, composant essentiel du métabolisme du fer. En effet, on retrouve l'hème non seulement dans l'hémoglobine du globule rouge mais également dans la myoglobine, la neuroglobine ainsi que toutes les enzymes à groupement prosthétique (catalase, peroxydase, cytochrome, *nitric oxid synthase*...). Il

y a fort à parier que tout dérèglement de la mitoferrine soit responsable de pathologie(s) chez l'homme. ♦

Gene fishing in zebrafish : identification of the iron mitochondrial transporter

RÉFÉRENCES

1. De Jong JL, Zon LI. Use of the zebrafish system to study primitive and definitive hematopoiesis. *Annu Rev Genet* 2005 ; 39 : 481-501.
2. Shaw GC, Cope JJ, Li L, et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. *Nature* 2006 ; 440 : 96-100.
3. Wohlrab H. The human mitochondrial transport protein family : identification and protein regions significant for transport function and substrate specificity. *Biochim Biophys Acta* 2005 ; 1709 : 157-68.
4. Li L, Kaplan J. A mitochondrial-vacuolar signaling pathway in yeast that affects iron and copper metabolism. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 33653-61.
5. Latunde-Dada GO, Simpson RJ, McKie AT. Recent advances in mammalian haem transport. *Trends Biochem Sci* 2006 ; 31 : 182-8.

NOUVELLE



La duplication du gène APP, cause de maladie d'Alzheimer associée à une importante angiopathie amyloïde

Dominique Champion, Didier Hannequin

> Lorsqu'en 1906 Alois Alzheimer décrit la maladie qui porte son nom, il rapporta la présence de lésions particulières dans le cerveau des patients : les plaques séniles extracellulaires et les dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires. Il fallut attendre le milieu des années 1980 et les travaux respectifs de G. Glenner et J.P. Brion pour que les constituants majeurs de ces deux lésions soient caractérisés : il s'agit, d'une part, d'un peptide de 39 à 42 acides aminés, le peptide A β , produit lors du clivage séquentiel d'une protéine intramembranaire nommée APP (*amyloid precursor protein*) et, d'autre part, d'une protéine liée aux

microtubules, la protéine Tau.

Les analyses génétiques menées depuis 15 ans ont montré que le déterminisme de la maladie d'Alzheimer est complexe. Dans la majorité des cas, il est polyfactoriel. Un facteur de risque génétique impliqué dans ces formes communes, l'allèle ϵ 4 du gène de l'apolipoprotéine E, a été identifié. Dans une minorité de cas, le déterminisme est autosomique dominant avec pénétrance complète à l'âge de 60 ans. Des mutations de type faux sens sur deux gènes, le gène APP et le gène de la préséniline 1 (*PSEN1*), sont responsables de la grande majorité de ces formes mendéliennes à début pré-

Inserm U614,
Faculté de Médecine-Pharmacie de Rouen,
22, boulevard Gambetta,
76183 Rouen Cedex 01, France.
dominique.champion@univ-rouen.fr

coce. Les études menées au cours des années 1990 ont montré que la conséquence de ces diverses altérations génétiques était univoque. Dans tous les cas, elles s'accompagnent d'une surproduction du peptide A β 42, qui est la forme la plus agrégable de ce peptide. Les mutations identifiées sur le gène APP sont essentiellement localisées au niveau des sites de clivage du peptide A β sur son précurseur et interfèrent avec ce clivage. La préséniline 1 est, pour sa part, un membre essentiel du complexe γ -sécrétase,



responsable du clivage intramembranaire libérant le peptide $A\beta$ à partir de son précurseur. Puisque ces mutations sont nécessaires et suffisantes pour produire à un âge très précoce (moins de 30 ans pour certaines mutations *PSEN1*) une maladie d'Alzheimer, il s'ensuit que le *primum movens* de la maladie est le dépôt de peptide $A\beta$ et que les autres stigmates anatomopathologiques de la maladie sont secondaires. Cette hypothèse, dite de la cascade amyloïdérique, a été pour la première fois formulée par J. Hardy en 1995 et fait toujours l'objet d'intenses discussions [1].

Depuis 15 ans, en collaboration avec de nombreux services hospitaliers, nous analysons ces gènes dans les familles françaises concernées. Ainsi, dans 75 familles présentant des maladies d'Alzheimer à transmission autosomique dominante et à début précoce, nous avons mis en évidence 10 mutations sur l'*APP* et 49 sur *PSEN1*. Dans 12 familles où ce criblage mutationnel était resté négatif, nous avons récemment testé l'hypothèse d'une altération du dosage génique de l'*APP*. En effet, ce gène est situé sur le chromosome 21 et les patients trisomiques présentent à partir de 40

ans les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer. Cette analyse a été réalisée au moyen d'une technique de PCR multiplex quantitative de fragments fluorescents (QMPSF) développée par notre laboratoire (Figure 1). Elle a montré que, dans cinq de ces familles, il existait une duplication du matériel génétique au niveau du locus *APP* [2]. Selon les familles, la taille de la duplication varie de 0,6 à 6,4 Mb et inclut de 5 à 12 gènes. Ces résultats ont été confirmés par des techniques de FISH et de PCR fluorescente quantitative au moyen de marqueurs microsatellitaires.

Sur le plan phénotypique, ces malades, outre une démence à début précoce, ont présenté pour certains d'entre eux des hémorragies cérébrales. L'examen neuropathologique de 5 cerveaux a montré une angiopathie amyloïde anormalement sévère. Aucun de ces patients ne présentait de manifestation clinique de trisomie 21. Au total, donc, ces résultats montrent que la duplication d'une petite région du chromosome 21 centrée sur le gène *APP* est suffisante pour provoquer une démence associée à une angiopathie amyloïde. Après les résultats récents concer-

nant des duplications ou triplications de l' α -synucléine dans la maladie de Parkinson [3, 4], ils confirment que des altérations du dosage génique peuvent être à l'origine de maladies neurodégénératives provoquées par des accumulations de protéines. Enfin, ils constituent un puissant argument en faveur de l'hypothèse amyloïdérique (Figure 2) et suggèrent que d'autres mécanismes aboutissant à une expression accrue du gène *APP* pourraient constituer des facteurs de risque dans les formes communes de la maladie. ♦

APP duplication causes autosomal dominant Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy

RÉFÉRENCES

1. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease : progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002 ; 393 : 353-6.
2. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 24-6.
3. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, et al. Alpha synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson disease. *Lancet* 2004 ; 364 : 1167-9.
4. Ibanez P, Bonnet AM, Débarges B, et al. Causal relation between alpha synuclein gene duplication and familial Parkinson disease. *Lancet* 2004 ; 364 : 1169-71.

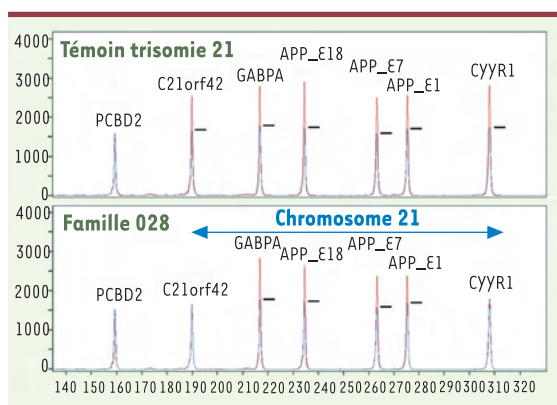


Figure 1. Analyse par QMPSF du dosage génique chez un sujet trisomique et un patient de la famille 028. Les pics de fluorescence provenant du sujet analysé (en rouge) et d'un sujet de référence (en bleu) sont alignés à partir de l'amplicon PCBD2 situé sur le chromosome 5. Les autres amplicons sont situés sur le chromosome 21. Dans la famille 028, la duplication ne couvre ni C21orf42 ni CYR1.

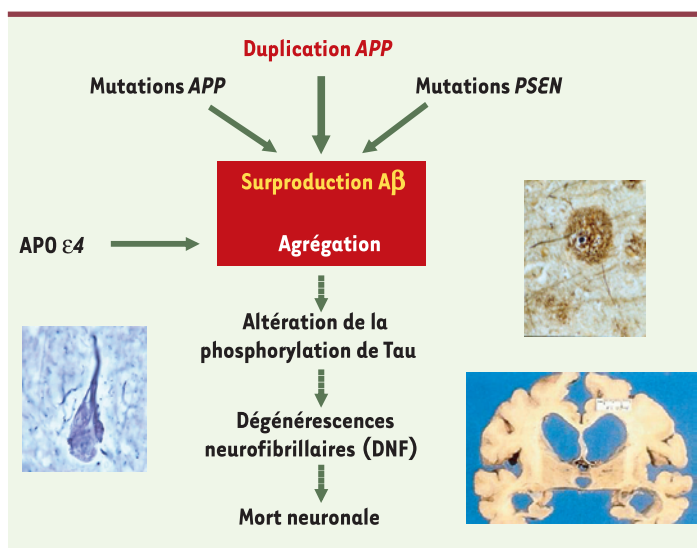


Figure 2. L'hypothèse de la cascade amyloïdérique.