

**M/S : médecine sciences**



## **eIF2B et la leucodystrophie des Indiens *Cree*** **Leukodystrophies linked to mutations of the eIF2B factor**

Anne Fogli, Diana Rodriguez, Éléonore Eymard-Pierre and Odile Boespflug-Tanguy

Volume 19, Number 3, mars 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/006463ar>

[See table of contents](#)

---

### Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

### ISSN

0767-0974 (print)  
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

---

### Cite this article

Fogli, A., Rodriguez, D., Eymard-Pierre, É. & Boespflug-Tanguy, O. (2003). eIF2B et la leucodystrophie des Indiens *Cree*. *M/S : médecine sciences*, 19(3), 283–285.

---

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

---

**érudit**

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

## eIF2B et la leucodystrophie des Indiens Cree

Anne Fogli, Diana Rodriguez,  
Éléonore Eymard-Pierre, Odile Boespflug-Tanguy

► L'initiation de la traduction est une étape clé de la régulation de la synthèse protéique. Elle fait intervenir de nombreux facteurs dont l'organisation en complexes spécifiques permet la reconnaissance de l'ARNm par le ribosome [1]. Parmi ces facteurs, eIF2B (*eukaryotic initiation factor 2B*), constitué de 5 sous-unités protéiques désignées par les lettres  $\alpha$  à  $\epsilon$  et codées par les gènes *EIF2B1* à *B5* respectivement, a pour rôle d'activer le facteur eIF2 élément constitutif du complexe 43S de pré-initiation de la traduction. En effet, grâce à son activité d'échange GEF (*guanine exchange factor*) portée par la sous-unité  $\epsilon$ , eIF2B

contrôle l'activité du facteur eIF2, le faisant passer d'un état actif (lié au GTP) à inactif (lié au GDP) (Figure 1).

Ce facteur eIF2B a récemment été mis en cause dans différentes maladies héréditaires à transmission autosomique récessive touchant la substance blanche cérébrale (leucodystrophies) [2-4]. En effet, des mutations touchant l'ensemble des 5 gènes codant pour les 5 sous-unités protéiques d'eIF2B ont été identifiées chez des patients atteints du syndrome CACH (*childhood ataxia with central hypomyelination*)

A. Fogli, E. Eymard-Pierre,  
O. Boespflug-Tanguy: Inserm  
U.384,  
Faculté de Médecine,  
28, place Henri Dunant,  
BP 38, 63001 Clermont-  
Ferrand Cedex, France.  
[odile.boespflug@inserm.u-clermont1.fr](mailto:odile.boespflug@inserm.u-clermont1.fr)

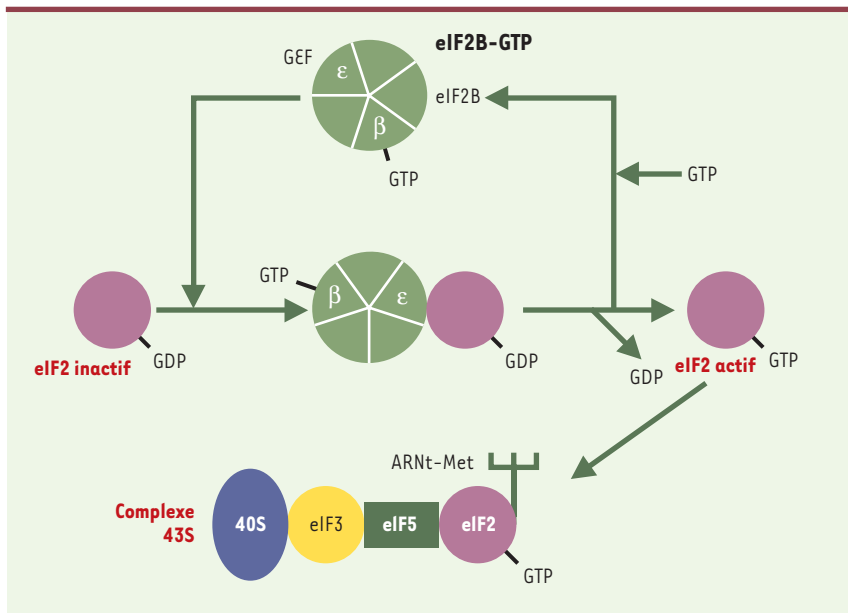
D. Rodriguez:  
Hôpital A. Trousseau et  
Inserm U.546, Paris, France.

ou VWM (*leukoencephalopathy with vanishing white matter*) [2]. Le syndrome CACH est une leucodystrophie progressive, préalablement identifiée sur des critères cliniques et sur des images caractéristiques à l'IRM, sous forme de zones cavitaires au sein d'une substance blanche massivement et précocement pathologique (Figure 2)

[5]. La forme classique débute dans l'enfance, après un développement initial normal, par des troubles de la marche (syndrome cérébellospastique). L'évolution est émaillée de poussées d'aggravation brutale déclenchées par un traumatisme crânien bénin ou par une infection virale banale. L'atteinte cognitive est tardive. Le décès survient en général 3 à 5 ans après le début de la maladie. Des formes débutant plus tardivement pendant l'adolescence ou à l'âge adulte, révélées par des troubles cognitifs ou de l'humeur, ont été décrites et le facteur eIF2B a été impliqué. Leur évolution est lente, et l'aspect cavitaire de la substance blanche à l'IRM souvent discret ou initialement absent [6].

Dans ces maladies, les mutations détectées dans les 5 gènes *EIF2B* sont majoritairement des mutations faux-sens. Dans notre expérience, la mutation R113H du gène *EIF2B5*, codant pour la sous-unité  $\epsilon$  du facteur eIF2B, semble prédominante [2]. Aucune corrélation génotype-phénotype n'a été identifiée jusqu'à présent.

Plus récemment, nous avons pu mettre en évidence une forme à début très précoce (<1 an) avec une évolution rapide fatale en 6 mois [7], également liée à une mutation homozygote (Val309Leu) dans le gène *EIF2B5* [4]. Nous avons pu rapprocher cette observation de celle d'une leucodystrophie décrite dans une population d'Indiens Cree du Manitoba (CLE, *Cree leukoencephalopathy*) à début encore plus précoce (de 3 à 6 mois) entraînant le décès en quelques



**Figure 1. Activation du facteur eIF2 par le facteur eIF2B lors de l'étape d'initiation de la synthèse protéique.** Le facteur d'initiation de la traduction eIF2 (violet) est activé par échange du GDP en GTP grâce au facteur activé eIF2B-GTP (en vert, composé de cinq sous-unités différentes). La sous-unité  $\epsilon$  de eIF2B permet l'échange proprement dit du GDP en GTP (activité GEF: *guanine exchange factor*), la sous-unité  $\beta$  se lie au GTP. La forme activée eIF2-GTP se lie au complexe initiateur ARNt-méthionine, qui reconnaît spécifiquement le codon start AUG de l'ARNm, et est inclus avec d'autres facteurs d'initiation et la molécule 40S ribosomique dans le complexe protéique d'initiation 43S.



mois [8]. Nous avons identifié chez tous les malades une mutation homozygote dans le gène *EIF2B5* (Arg195His), suggérant l'existence d'un effet fondateur dans cet isolat génétique [3]. Dans une étude ayant porté sur plus de 50 familles, cette mutation a également été identifiée à l'état hétérozygote dans une seule famille, dont certains membres étaient atteints de CACH/WVM, et qui était originaire du nord de l'Écosse. Or, dans les années 1700, le nord du Québec a connu une vague d'immigration européenne d'Écossais travaillant pour la *Hudson Bay Company* (voir *Encadré*), et des études ont montré que la maladie est apparue à cette époque dans la population *Cree* [9]. Notre étude moléculaire tend donc à conforter cette hypothèse.

### Quel est le rôle du facteur eIF2B dans l'apparition d'une maladie limitée à la substance blanche cérébrale ?

L'aggravation de la maladie que provoque une infection virale fébrile ou un traumatisme crânien pourrait être expliquée par le rôle que joue le facteur eIF2B dans la réponse au stress cellulaire. En effet, lors d'un stress cellulaire, la traduction protéique doit être fortement réprimée afin d'éviter la synthèse de protéines dénaturées. Parallèlement à la production de protéines *heat shock* [10], l'induction de kinases spécifiques [11] permet la phosphorylation de la sous-unité  $\alpha$  d'eIF2, ce qui accroît son affinité pour eIF2B et inhibe l'échange GDP/GTP: l'initiation de la synthèse protéique est ainsi diminuée. Les mutations du facteur eIF2B pourraient entraver ce mécanisme protecteur. L'accumulation de protéines dénaturées perpétuerait alors le stress imposé à la cellule [10].

Cela n'explique pas la sensibilité particulière de la substance blanche cérébrale à ces mutations. Des patients asymptomatiques ayant des anomalies de la substance blanche à l'IRM ont été décrits. Parmi les hypothèses possibles, on peut suggérer que les mutations du facteur eIF2B perturbent le processus de myélinisation lors du développement et/ou son maintien au niveau du système nerveux central par un méca-

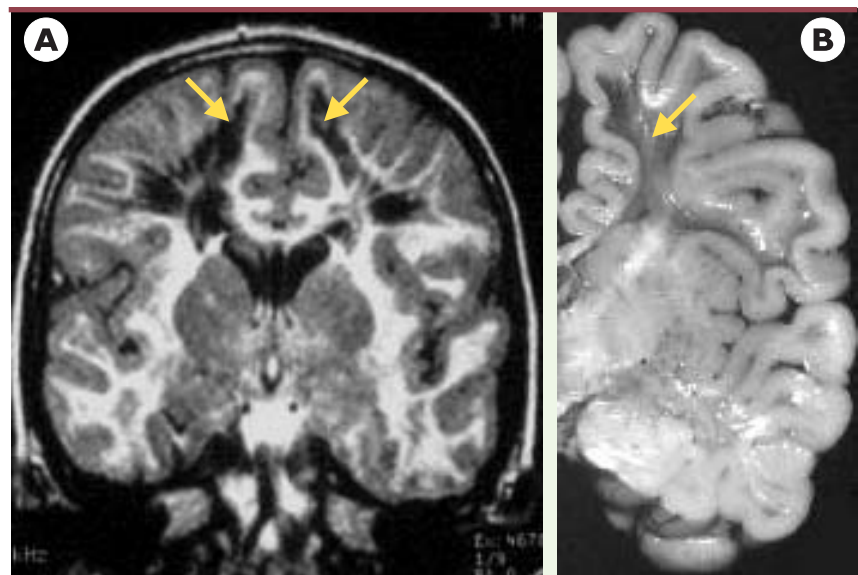
nisme encore inconnu. Cette substance blanche « fragile » pourrait avoir une sensibilité accrue au stress cellulaire.

Ces résultats soulignent l'intérêt de la classification des leukodystrophies de cause indéterminée sur des critères cliniques et d'IRM, qui guiderait l'identification des gènes en cause. Reste à caractériser dans des études fonctionnelles le rôle exact d'eIF2B, ce qui pourrait déboucher sur des stratégies thérapeutiques permettant de prévenir ou de « stopper » l'évolution actuellement inéluctable de ces affections. ♦

### Leukodystrophies linked to mutations of the eIF2B factor

#### RÉFÉRENCES

1. Ohlmann T, Derrington E, Lopez-Lastra M, et al. L'initiation de la synthèse des protéines chez les eucaryotes. *Med Sci* 2000; 16: 77-86.
2. Van Der Knaap MS, Leegwater PAJ, Konst AAM, et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol* 2002; 51: 264-70.
3. Fogli A, Wong K, Eymard-Pierre E, et al. Cree leukoencephalopathy and vanishing white matter disease are allelic at the eukaryotic translation initiation factor 2B5 locus. *Ann Neurol* 2002; 52: 506-10.
4. Fogli A, Dionisi-Vici C, Deodato F, et al. A severe variant of CACH/WVM leukoencephalopathy related to EIF2B5 mutation. *Neurology*, 2002; 59: 1966-8.
5. Van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997; 48: 845-55.
6. Rodriguez D, Gelot A, Della GB, et al. Increased density of oligodendrocytes in childhood ataxia with diffuse central hypomyelination (CACH) syndrome: neuropathological and biochemical study of two cases. *Acta Neuropathol* 1999; 97: 469-80.
7. Francalanci P, Eymard-Pierre E, Dionisi-Vici C, et al. Fatal infantile leukodystrophy: a severe variant of CACH/WVM syndrome, allelic to chromosome 3q27. *Neurology* 2001; 57: 265-70.
8. Black DN, Booth F, Watters GV, et al. Leukoencephalopathy among native Indian infant in northern Quebec and Manitoba. *Ann Neurol* 1988; 24: 490-6.
9. Francis D, Morantz T. *Partners in Furs: a history of the Fur Trade in Eastern James Bay, 1600-1870*. Montréal: McGill-Queen's University Press, 1983.
10. Puolin F, Pyronnet S. Interactions moléculaires et initiation de la synthèse protéique. *Med Sci* 2000; 16: 617-22.
11. Webb BLJ, Proud CG. Eukaryotic initiation factor 2B (eIF2B). *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 1127-31.



**Figure 2.** IRM et coupe d'un cerveau d'un patient atteint de CACH/WVM. L'IRM (séquence FLAIR, **A**) comme la coupe anatomique du cerveau (**B**, cliché Dr A. Gelot) d'un patient atteint de CACH/WVM montrent de larges cavitations de la substance blanche (flèches jaunes).



### LA COMPAGNIE DE LA BAIE D'HUDSON ET LES INDIENS CRI

À la recherche du passage maritime vers l'Orient, le capitaine anglais Sir Henry Hudson, l'un des plus grands explorateurs de l'histoire du Canada, découvrit vers 1620, ce qui est aujourd'hui la baie d'Hudson et y périt. Ces explorations avaient révélé que cette région regorgeait d'animaux dont les fourrures étaient parmi les plus recherchées au monde, et dont la traite constituait une vraie mine d'or. De là naquit le projet d'exploitation commerciale de ces fourrures, qui fut confié en 1667, au prince Rupert, cousin du roi Charles II d'Angleterre, associé à deux aventuriers Français, dont Médard Chouart, Sieur Des Groseilliers. Celui-ci commandait le navire *Nonsuch*, qui accosta sur la rive sud de la baie James le 29 septembre 1668,

après 4 mois de mer. Les droits de « trafic et de commerce exclusifs » dans la région du détroit d'Hudson furent confiés en 1670 par le roi d'Angleterre, d'Écosse et d'Irlande, au prince Rupert, et à ses dix-sept associés. C'était le début de « la compagnie des aventuriers d'Angleterre » plus tard « compagnie de la baie d'Hudson » et ces hommes devinrent les « seigneurs et propriétaires vrais et absolus » d'un territoire représentant 39 % du Canada actuel. La Compagnie ne le rétrocédera que 200 ans plus tard (1870) à la Couronne Britannique, qui elle-même en transféra la propriété au Canada.

Les Indiens Cri (*Cree* en Anglais) occupaient une région qui s'étendait sur presque toute la partie sud du littoral de la baie d'Hudson et, vers l'ouest, sur de vastes territoires du nord des provinces actuelles de l'Ontario, du Manitoba, de la Saskatchewan et de l'est de l'Alberta. À partir du milieu du XVII<sup>e</sup> siècle, les Cris participèrent activement à la traite des fourrures, à la fois avec les Français et avec les Anglais, comme trappeurs et aussi comme intermédiaires entre les Européens et les tribus de l'intérieur du pays. Ils firent commerce de fourrure aux postes de la **Hudson's Bay Company** dans la région de la baie James, où on les désignait sous le nom de *Home Indians*. Proches alliés des Assiniboïnes de la famille sious, ils furent, à différentes époques, de féroces ennemis des Dakotas-Sioux, des Pieds-Noirs et des Chipewyans.

(D'après le site Internet de la compagnie de la baie d'Hudson)

## NOUVELLE

### Administration orale de prolyl-endopeptidase : un traitement rationnel de la maladie cœliaque ?

Nadine Cerf-Bensussan

> La maladie cœliaque est caractérisée par une atrophie des villosités intestinales à l'origine d'un syndrome de malabsorption\*. Elle est apparentée aux maladies auto-immunes, mais strictement dépendante d'une exposition aux prolamines du blé (gliadines/gluté-

nines), de l'orge et du seigle, protéines caractérisées par leur richesse en glutamine (35 %) et en proline (20 %) (→).

Les travaux des groupes de L. Sollid et de F. Koning attribuent le caractère toxique de ces protéines à leur capacité de déclencher une réponse immune intestinale chez les sujets prédisposés, une hypothèse très attractive puisqu'elle explique simultanément le rôle de l'antigène présent dans l'environnement, du principal facteur de prédispo-

sition génétique (les haplotypes HLA-DQ2 et DQ8) et de la transglutaminase tissulaire, cible des auto-anticorps caractéristiques de la maladie. Ainsi, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> du chorion intestinal des patients atteints de maladie cœliaque prolifèrent en réponse à certains peptides de la gliadine

présentés par les molécules HLA-DQ2/8. Rappelons que pour stimuler une réponse antigénique T, les peptides doivent être captés par les cellules présentatrices d'antigènes au pôle basal de l'entérocyte, ce qui implique qu'ils traversent la cellule épithéliale (Figure 1). La transglutaminase tissulaire (TG2), une enzyme normalement impliquée dans le remodelage tis-

(→) m/s  
2001, n° 11,  
p. 1129

Inserm EPI 9925,  
Faculté de médecine  
Necker-Enfants Malades,  
149, rue de Sèvres, 75730  
Paris Cedex 15, France.  
[cerf@necker.fr](mailto:cerf@necker.fr)

\* Le syndrome de malabsorption se caractérise par l'association de manifestations cliniques - diarrhée, amaigrissement - contrastant avec la présence d'œdèmes dus à la fuite protéique, pâleur traduisant l'anémie par carence en folates et en fer, douleurs osseuses par carence en vitamine D, calcium et magnésium, syndrome hémorragique par malabsorption de la vitamine K.