

■■■■ **Du nouveau sur le complexe dystrophine/protéines associées.** Le complexe de protéines liées à la dystrophine (DAP) composé, rappelons-le, d'une protéine extracellulaire, l' α -dystroglycane, de protéines transmembranaires, les sarcoglycans, et de protéines intracellulaires, notamment les syntrophines et les dystrobrevines, semblait de plus en plus clairement jouer un rôle de lien entre la matrice extracellulaire et le cytosquelette sous-jacent. Deux études récentes sur l'invalidation du gène de l' α -1 syntrophine [1] et surtout de l' α -dystrobrevine montrent que ce complexe n'a pas qu'un rôle stabilisateur [2]. En effet, les mutants dépourvus d' α -dystrobrevine présentent une dystrophie musculaire progressive, assez semblable à celle du mutant dépourvu de dystrophine. En revanche, à la différence de ce dernier, l'intégrité du complexe et celle de la membrane de la fibre musculaire sont préservées. Or, chez ce mutant, la *nitric oxide synthase* neuronale (nNOS) membranaire a pratiquement disparu. Le monoxyde d'azote est un puissant vasodilatateur et on peut supposer que la nNOS joue un rôle protecteur au cours de la contraction musculaire. Mais celle-ci n'explique pas tout. En effet, en cas d'invalidation du gène de l' α -1 syntrophine, qui lie directement la nNOS par son domaine PDZ, la localisation membranaire de la nNOS est également perdue sans pour autant que l'animal mutant ne développe une dystrophie musculaire. De plus, l'invalidation du gène de la nNOS n'entraîne pas non plus d'anomalie musculaire squelettique. Deux conclusions sont donc à tirer de ces études: d'une part, la dystrobrevine, *via* le complexe DAP, joue sans doute plus un rôle de signalisation que de maintien structural de la membrane, d'autre part, la nNOS n'est sans doute pas la seule molécule impliquée dans ces voies de signalisation. On peut à ce titre rappeler qu'un des membres du complexe lie Grb2, une protéine

adaptatrice entre des récepteurs tyrosine kinase et le facteur d'échange activateur de Ras, et que la dystrophine lie la calmoduline, un modulateur de l'activité de kinases dépendantes du calcium. Mais il ne s'agit sans doute là que d'un début, et d'autres partenaires vont vraisemblablement venir compléter rapidement ce schéma encore sûrement trop simpliste!

- [1. Kameya S, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 274: 2193-200.]
 [2. Grady R, *et al. Nat Cell Biol* 1999; 1: 215-20.]

■■■■ **Une nouvelle cible de la voie β -caténine/LEF1: le gène de la cycline D1.** La β -caténine est à la fois un constituant essentiel du complexe d'adhérence de l'E-cadhérine et un relais de la voie de signalisation Wnt [1]. La β -caténine est normalement séquestrée dans les jonctions d'adhérence de l'E-cadhérine ou dans les jonctions serrées (*tight junction*). La β -caténine libre est rapidement phosphorylée par la glycogène synthétase kinase-3 β (GSK-3 β) dans le complexe APC-GSK-3 β (*adenomatous polyposis coli*) et est ensuite dégradée par la voie ubiquitine-protéasome. Si le gène suppresseur de tumeur APC est non fonctionnel, comme dans beaucoup de cancers du côlon, ou si l'activité de GSK-3 β est bloquée par la voie de signalisation Wnt, des concentrations élevées de β -caténine s'accumulent dans le cytoplasme. La β -caténine est alors transloquée dans le noyau où elle se fixe à un membre de la famille des facteurs transcriptionnels Tcf/LEF1 (*T cell factor/lymphoid enhancer-binding factor*). Un des gènes cibles qu'elle active vient d'être identifié, il s'agit de la cycline D1 [2]. Le site de fixation du facteur LEF1 sur la région promotrice du gène de la cycline D1 a été localisé, et le complexe hétérodimérique LEF1/ β -caténine se fixe

bien *in vitro* à cette région. De plus, le complexe β -caténine-LEF1 est isolé d'extraits nucléaires provenant des cellules SW480 de carcinomes de côlon dans lesquelles une mutation inactivatrice du gène APC entraîne un taux élevé de β -caténine. Le taux de cycline D1 s'abaisse parallèlement à celui de la β -caténine (si on stimule la dégradation de cette dernière) ou dans des lignées exprimant de façon stable des quantités élevées de N-cadhérine qui entre en compétition avec LEF1 pour la fixation de β -caténine. Restent à découvrir les différents gènes cibles des membres de la famille des facteurs transcriptionnels Tcf/LEF1 [3].

- [1. Molenaar M, *et al. Cell* 1996; 86: 391-9.]
 [2. Shtutman M, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5522-7.]
 [3. Hsu SC, *et al. Mol Cell Biol* 1998; 18: 4807-18.]

AFM Myologie 2000
Association Française
 contre les
 Myopathies congrès international
 de myologie
 27 au 31 mars 2000 Nice, France

En mars 2000, l'AFM organise à Nice **son premier congrès international de myologie**. Son objectif : témoigner de la renaissance de la myologie en tant que discipline médicale et scientifique à part entière. Pendant 5 jours, elle réunira tous les meilleurs spécialistes internationaux de cette discipline : biologistes, physiologistes, médecins, scientifiques traiteront de tous les aspects du muscle.

Renseignements - Inscriptions
AFM - Myologie 2000
 Secrétariat Permanent du Conseil Scientifique
 13, place de Rungis - 75013 PARIS
 Tél. : 01 44 16 27 00 - Fax : 01 45 80 37 36
 e-mail : dduguet@mail.afm.genethon.fr