

cellule de Schwann ou protéine jouant le rôle « d'espaceur » pour empêcher la compaction des membranes dans la gaine de myéline mature. De nombreuses questions restent en suspens : quels sont les partenaires protéiques de la Prx, comment la Prx interagit-elle avec des protéines bien caractérisées de la myéline périphérique et impliquées dans des neuropathies périphériques comme P0, PMP22 ou la Connexine 32... ? La souris *Prx^{-/-}* n'a probablement pas dit son dernier mot...

1. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 1974; 6 : 98-118.
2. Dubourg O, LeGuern E. Génétique des maladies du système nerveux périphérique. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 17-084-E10.
3. Pham-Dinh D, Blanquet-Grossard F, Ressot C, Bruzzone R, Dautigny A. Trois gènes et quatre neuropathies périphériques myéliniques : premières corrélations génotype/phénotype. *Med Sci* 1997; 13 : 113-22.

4. Bolino A, Muglia M, Conforti FL, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 2000; 25 : 17-9.
5. Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, et al. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000; 67 : 47-58.
6. Mersiyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, et al. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67 : 37-46.
7. Delague V, Bareil C, Tuffery S, et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Hum Genet* 2000; 67 : 236-43.
8. Guilbot A, Williams A, Ravise N, et al. A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet* 2001; 10 : 415-21.
9. Gillespie CS, Sherman DL, Fleetwood-Walker SM, et al. Peripheral demyelination and neuropathic pain behavior in periaxin-deficient mice. *Neuron* 2000; 26 : 523-31.
10. Scherer SS, Xu YT, Bannerman PG, Sherman DL, Brophy PJ. Periaxin expression in myelinating Schwann cells: modulation by axon-glial

interactions and polarized localization during development. *Development* 1995; 121 : 4265-73.

11. Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, et al. Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet* 2001; 68 : 325-33.

Angèle Guilbot

Inserm U. 289, Hôpital de la Salpêtrière, 47, bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Valérie Delague

Unité de génétique médicale, Université Saint-Joseph, Faculté de médecine, Beyrouth, Liban et Laboratoire de génétique moléculaire, Institut universitaire de recherche clinique, 641, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Complices... ou victimes de la huntingtine ?** La huntingtine mutée provoque la mort des neurones du striatum chez les patients atteints de la maladie de Huntington. La recherche des circonstances dans lesquelles ce crime s'effectue, et les raisons de sa localisation restreinte alors que la protéine est elle-même ubiquiste, a stimulé depuis des années la recherche de partenaires formant, avec la forme mutée, une association de malfaiteurs efficace (voir *m/s* 1996, n°6, p. 852 et 1997, n° 8-9, p. 1038). Christopher Ross (Johns Hopkins University, Baltimore, USA), auquel on doit déjà la mise en cause de plusieurs autres protéines, suggère aujourd'hui une relation mortifère entre la huntingtine mutée et, cette fois, une victime, la protéine CBP (*CREB binding protein*), co-activateur de la transcription médiée par CREB et, à ce titre, essentielle pour la survie neuronale [1]. CBP avait attiré l'attention de ces chercheurs parce qu'elle

possède une chaîne de polyglutamine, comme la huntingtine, et que l'on sait que ces chaînes peuvent être des zones d'interaction entre protéines. CBP est effectivement retrouvée dans les agrégats intranucléaires que forme la huntingtine mutée (la huntingtine sauvage reste cytoplasmique). En poussant plus avant, les auteurs ont observé que cette agrégation est une véritable séquestration, et que CBP est de fait déplétée dans le cytosol. L'absence de CBP dans le cytosol interfère fortement avec la transcription liée à CREB et provoque la mort de certaines cellules. Ce résultat, qui rejoint celui obtenu sur une autre maladie génétique due à une répétition de triplets, la SBMA [2], suggère un mécanisme de mort très indirect puisque la mutation de la huntingtine agirait ainsi non pas en activant les voies de mort, comme l'explorent de nombreuses équipes [3], mais... en interférant avec les voies de vie !

- [1. Nucifora FC, et al. *Science* 2001; 291 : 2423-6.]
- [2. McCampbell, et al. *Hum Mol Genet* 2000; 9 : 2197-202.]
- [3. Brouillet E, et al. *Med Sci* 2000; 16 : 57-63.]

■■■■ **Problèmes olfactifs dans la maladie de Parkinson, une atteinte purement motrice ?** Les malades parkinsoniens présentent des altérations de la reconnaissance et de la perception des odeurs. Les mécanismes de cette atteinte étaient restés inconnus jusqu'alors, en l'absence d'une démonstration claire d'un déficit neurochimique dans les systèmes olfactifs. Hélène Wills (University of California Berkeley, USA) et son équipe ont apparemment eu du nez en regardant ce qui, apparemment, semblait crever

les yeux, à savoir la possibilité d'une cause purement motrice chez ces patients dont on sait que la pathologie affecte gravement les centres de contrôle du mouvement. Chez 20 patients qui présentaient des troubles olfactifs significatifs, les auteurs ont démontré une altération importante des capacités de reniflement, appréciées par la vitesse et le volume de l'air passant par le nez. Une corrélation très significative existait entre les performances olfactives et ces mesures inspiratoires, et une stimulation puissante du reniflement accroissait nettement les performances olfactives chez les patients déficients. Il est parfois utile de rappeler l'intérêt que présente une bonne analyse clinique.

[1. Sobel N, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4154-9.]

■■■■ **Cox-2 enflamme aussi les centres.** La pharmacopée de la douleur inflammatoire a fait récemment un progrès important grâce à la mise au point de molécules spécifiquement capables de s'opposer à l'action de l'enzyme Cox-2 (cyclooxygénase-2) qui convertit l'acide arachidonique en PGH₂, précurseur des prostaglandines [1]. Ces antagonistes bloquent ainsi au site périphérique de l'inflammation la formation de prostaglandines, qui constituent des stimulateurs extrêmement puissants des fibres nociceptives. L'équipe de Clifford Woolf (University College London, UK) apporte un argument supplémentaire en faveur de ces thérapeutiques ciblées sur Cox-2 en démontrant que l'enzyme joue également un rôle dans la moelle épinière et le thalamus, relais neuronaux essentiels des voies de la nociception [2]. Une inflammation périphérique focale provoque secondairement une hypersensibilité à la nociception (hyperalgésie) dans les zones voisines de l'atteinte pri-

maire. Cette hyperalgésie repose en grande partie sur une altération des conditions d'activation de neurones des voies de la somesthésie et de la nociception situés dans la corne dorsale de la moelle épinière et dans leurs relais supra-spinaux (*voir m/s Lexique Neurobiologie, 1992, p. 85*). Or il s'avère que les concentrations de Cox-2 sont considérablement accrues dans ces régions centrales lors d'une inflammation, et l'administration intra-thécale d'un antagoniste spécifique réduit très significativement l'hyperalgésie chez le rat. L'induction centrale de Cox-2 est liée à une action de l'IL-1 β dont les taux augmentent eux aussi énormément dans le liquide céphalo-rachidien lors d'une inflammation périphérique (plusieurs dizaines de fois). Entre la mise au point d'inhibiteurs de l'induction de l'IL-1 β , ou de son récepteur, et celle d'antagonistes de Cox-2 qui passent bien la barrière hémato-encéphalique, les chimistes et les pharmacologues de la douleur ont apparemment de belles journées de travail devant eux.

[1. O'Bannon MK. *Crit Rev Neurobiol* 1999; 13: 45-82.]
[2. Samad TA, *et al. Nature* 2001; 410: 471-5.]

■■■■ **HIF-1 α est associé à l'agressivité tumorale dans les cancers mammaires.** L'hypoxie tumorale résulte d'une mauvaise vascularisation et d'un approvisionnement insatisfaisant en oxygène qui compromettent les fonctions biologiques de la cellule. Les études expérimentales et cliniques montrent que l'hypoxie serait fortement associée à la propagation tumorale, à la progression maligne et à la résistance au traitement [1]. L'hypoxie stabilise en effet le facteur HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor-1 α*) qui active la transcription de plusieurs gènes contrôlant le transport du glucose, augmentant ainsi la survie des

tumeurs sous les conditions d'hypoxie [2]. Par ailleurs, HIF-1 α est considéré comme étant le facteur déclenchant de l'activité angiogénique car il stimule la transcription du facteur de prolifération endothélial VEGF [3]. Dans un article récent [4], Bos *et al.* ont étudié le niveau d'expression et la localisation de HIF-1 α , ainsi que l'induction éventuelle de ces gènes cibles dans des cancers mammaires à différents stades. Les auteurs ont montré qu'une augmentation du taux d'HIF-1 α est associée à une plus grande prolifération cellulaire et à une élévation de l'expression des récepteurs des œstrogènes et du VEGF dans les tumeurs mammaires [4]. Par conséquent, HIF-1 α serait un marqueur biologique de progression et d'agressivité tumorale dans les cancers mammaires hormono-dépendants et son augmentation un marqueur biologique de la progression tumorale.

[1. Höckel M, Vaupel P. *J Natl Cancer Instit* 2001; 93: 266-??.]
[2. Semenza GL, *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999; 15: 551-78.]
[3. Iyer NV, *et al. Genes Dev* 1998; 12: 147-62.]
[4. Bos R, *et al. J Natl Cancer Instit* 2001; 93: 309-14.]

Colloque SPTC
(Société de
Pharmaco-Toxicologie
Cellulaire)
Les cibles cellulaires
des polluants de l'environnement

27 et 28 septembre 2001
Hôtel-Dieu - Saint-Jacques
Toulouse

Renseignements et inscriptions
Christiane Hecquet
Inserm U. 450
29, rue Wilhem
75016 Paris, France.
Tél. : 01 45 25 21 93
Fax : 01 40 50 01 95
E-mail : hecquet@idf.inserm.fr