

Utrophine-dystrophine, même combat !

Encore un exemple de redondance fonctionnelle mise en évidence par double invalidation génique ! Cette fois, c'est le monde de la dystrophine qui en bénéficie mais on ne sait toujours pas pour quelle fonction précise... La souris *mdx*, animal dépourvu de dystrophine musculaire a, contrairement à son homologue humain, un pronostic vital quasi normal et un phénotype extrêmement discret [1]. En effet, ce n'est que par la présence de fibres centronucléées, donc en régénération, que l'on peut deviner la nécrose musculaire sous-jacente. La découverte d'une protéine homologue de la dystrophine mais d'expression plus ubiquitaire, appelée *dystrophin-related-protein 1* ou encore utrophine, normalement confinée à la jonction neuromusculaire chez l'adulte, avait progressivement fait mûrir l'idée que cette dernière serait capable de protéger le muscle en l'absence de dystrophine (*m/s n° 2, vol. 9, p. 228*). Cette hypothèse était étayée par différents arguments expérimentaux, notamment l'observation, chez la souris *mdx*, d'une réexpression de l'utrophine, sous le sarcolemme de petits muscles qui se trouvaient justement être les moins atteints par la nécrose. Plus récemment, des travaux déjà rapportés dans ces colonnes (*m/s n° 2, vol. 13, p. 256*), montraient une atténuation du processus dystrophique de la souris *mdx* par un transgène utrophine exprimé dans le muscle. La fonction de l'utrophine n'est pas connue et l'invalidation de ce gène n'a pas réellement permis d'avancer sur ce terrain (*m/s n° 8-9, vol. 13, p. 1036*) dans la mesure où le phénotype observé est limité à de discrètes anomalies de cette fameuse synapse spécialisée entre le nerf et le muscle. En revanche, le croisement entre le mutant *mdx* et le mutant dépourvu d'utrophine (*utr^{-/-}*) effectué parallèlement par une équipe anglaise [2] et une équipe américaine [3] donne des doubles mutants sévèrement atteints, en tous points ressemblants aux malades humains. Ces animaux développent en effet une dégénérescence musculaire débutant

plus tôt que la souris *mdx*, avec perte progressive de la musculature aboutissant à des déformations squelettiques majeures de type cyphose prononcée, une cardiomyopathie et, enfin, une mort prématurée entre 4 et 14 semaines. A la lumière de ce croisement, il apparaît donc que l'utrophine est capable de compenser le déficit en dystrophine de la souris *mdx* dans le muscle et le cœur. Ce qui est plus subtil, en revanche, c'est la physiopathologie de la maladie présentée par ces animaux et l'origine de leur décès. En effet, l'étude de différents paramètres ne révèle pas de différences majeures entre le double mutant et les deux simples. L'aspect histologique global du muscle montre, de fait, une nécrose plus précoce, plus importante et perdurant plus longtemps chez le double mutant, et celui de la jonction neuromusculaire révèle simplement une réduction plus importante des replis de la membrane post-synaptique comparé au simple mutant *utr^{-/-}*. Les conséquences de l'absence quasi complète de repliement membranaire ne sont pas connues mais celle-ci ne semble pas modifier en tout cas les potentiels nerveux terminaux, même au niveau diaphragmatique. En revanche, les principaux composants de la synapse sont normalement présents : rapsyne (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1741*), MuSK et récepteurs de l'acétylcholine (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 1002*) sont correctement répartis et les différents membres du complexe de protéines associées à la dystrophine et à l'utrophine, comme chez le simple mutant, sont effondrés. Une divergence cependant entre les deux équipes quant à l'expression de la $\beta 2$ syntrophine au niveau de la synapse, indétectable pour l'équipe américaine, elle est normalement localisée à la jonction neuromusculaire pour l'équipe anglaise. Ces résultats tendraient donc à prouver que ni utrophine, ni dystrophine, ni même les protéines du complexe ne sont indispensables à la différenciation post-synaptique. Mais alors, que fait exactement l'utrophine pour favoriser l'intégrité musculaire chez la souris

mdx ? Et pourquoi cette protection n'est elle pas effective chez l'humain ? Si l'équipe anglaise ne fait qu'apporter des données sans les commenter réellement, l'équipe américaine elle, s'aventure à quelques hypothèses. En réponse à la première question, les auteurs américains suggèrent que l'utrophine, réexprimée sous le sarcolemme, stabilise la membrane de la souris *mdx* de telle sorte que les cycles de dégénérescence/régénération cessent et que l'homéostasie calcique n'est que peu perturbée. En effet, le temps de relaxation après contraction, qui reflète le temps nécessaire au retour à la normale des concentrations calciques intracellulaires, est augmenté de plus de deux fois chez le double mutant comparé à la souris *mdx*. La principale différence entre le mutant *mdx* et le double mutant réside dans la modification du rapport des fibres rapides et lentes. Il a notamment été noté une absence de fibres lentes dans le diaphragme des doubles mutants qui pourrait peut-être expliquer l'insuffisance respiratoire terminale de ces animaux. Quant à la seconde question, la taille des fibres musculaires humaines et donc la force imposée aux cellules par unité de surface, pourrait nécessiter davantage d'utrophine chez l'homme que chez la souris pour le maintien de l'intégrité membranaire. Le double mutant constitue, en tous cas, un modèle d'étude beaucoup plus pertinent que le mutant *mdx* pour tester des hypothèses physiopathologiques ou d'éventuelles approches thérapeutiques.

H.G.

1. Pastoret C, Sebillé A. Quel avenir pour la souris *mdx* comme modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne ? Histopathologie comparée des dystrophinopathies. *Med Sci* 1993 ; 9 : 737-46.
2. Deconinck AE, Rafael JA, Skinner JA, Brown SC, Potter AC, Metzinger L, Watt DJ, Dickson JG, Tinsley JM, Davies KE. Utrophin-dystrophin-deficient mice as a model for Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 1997 ; 90 : 717-27.
3. Grady RM, Teng H, Nichol MC, Cunningham JC, Wilkinson RS, Sanes JR. Skeletal and cardiac myopathies in mice lacking utrophin and dystrophin : a model for Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 1997 ; 90 : 729-38.