

RÉFÉRENCES

4. Lander ES, Botstein D. Homozygosity mapping: a way to map human recessive traits with the DNA of inbred children. *Science* 1987; 236: 1567-70.

5. Ouahchi K, Arita M, Kayden HJ, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the α -tocopherol transfer protein. *Nature Genet* 1995; 9: 141-5.

6. Nakura J, Miki T, Ye L, et al. Narrowing the position of the Werner syndrome locus by homozygosity analysis. Extension of homozygosity analysis. *Genomics* 1996; 36: 130-41.

7. Kahn A. Réparation, cancer et sénescence: le gène du syndrome de Werner. *médecine/sciences* 1996; 12: 802-4.

8. Jordan B. Le festival des ADNc. *médecine/sciences* 1996; 9: 211-6.

9. Rothenberg BE, Volland JR. $\beta 2$ knockout mice develop parenchymal iron overload: a putative role for class I genes of the major histocompatibility complex in iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1529-34.

10. McLaren GD, Nathanson MH, Jacobs A, Trevett D, Thomson W. Regulation of intestinal iron absorption and mucosal iron kinetics in hereditary hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 390-401.

Jean-Yves Le Gall

Université de Rennes I, UPR41 Cnrs, Faculté de Médecine, 2, avenue du Pr-Léon-Bernard, 35043 Rennes Cedex, France.

Dominique Labie

Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

TIRÉS À PART

J.Y. Le Gall.



octobre 1996

Vient de paraître
Numéro spécial

30 ANS DE RECHERCHE
AU DÉPARTEMENT
DES SCIENCES
DE LA VIE DU CNRS

■■■■ Un modèle animal de maladie de Charcot-Marie créé par transgénèse.

La maladie de Charcot-Marie (Charcot-Marie-Tooth pour les auteurs anglo-américains) est la plus fréquente des neuropathies périphériques en pathologie humaine. Il en existe plusieurs formes dont l'une des plus communes, la CMT de type 1A, est due à une duplication partielle du chromosome 17 entraînant une duplication du gène et une augmentation de la synthèse de la protéine périphérique 22 de la myéline PMP22 (*peripheral myelin protein-22*). La maladie est caractérisée par une faiblesse musculaire d'origine nerveuse, avec hypertrophie des cellules de Schwann et hypomyélinisation. A noter que la carence en PMP22 est également associée à des anomalies de myélinisation (*m/s n° 11, vol. 9, p. 1273*). Le rôle de l'amplification du gène PMP22 et de la synthèse accrue de la protéine a été mis en cause par certains. Deux équipes européennes comportant des chercheurs allemands, britanniques, suisses et français ont voulu directement tester l'influence d'une augmentation du nombre de copies du gène PMP22 chez le rat, modèle animal habituellement étudié pour analyser la différenciation des cellules de Schwann et la myélinisation [1] et chez la souris [2]. Des rats et des souris transgéniques ont donc été créés. Les animaux hétérozygotes pour l'addition d'une répétition d'environ trois fragments PMP22 ont des lésions et des symptômes mimant de très près ceux de la maladie de Charcot-Marie. La symptomatologie est encore plus grave chez les homozygotes. La protéine PMP22 joue donc un rôle essentiel dans la différenciation des cellules de Schwann qui est perturbée en cas d'excès aussi bien que d'insuffisance de synthèse. Dans le premier cas, la symptomatologie est celle d'une maladie de Charcot-Marie; dans le second, elle est celle d'une neuropathie héréditaire avec tendance à des paralysies aiguës secondaires à la pression (HNPP, *hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*) (*m/s n° 5, vol. 10, p. 590*). Plus généralement, d'ailleurs, la myélinisation est certainement un processus extrêmement complexe facilement perturbé puisqu'une duplication du gène PMP codant pour le protéolipide de la myé-

line entraîne également des anomalies de myélinisation similaires à celles de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (*m/s n° 4, vol. 10, p. 487*).

[1. Cerada M, et al. *Neuron* 1996; 10: 49-60.]

[2. Huxley C, et al. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 563-9.]

■■■■ La souris *mdx* déficiente en MyoD, un phénotype sévère mimant les myopathies de Duchenne et de Becker.

Quoique les souris *mdx* soient déficientes en dystrophine, leur phénotype est beaucoup moins sévère que celui des malades atteints de myopathie de Duchenne [1]. En effet, la dégénérescence musculaire est compensée par une régénération très efficace. Par ailleurs, des souris rendues par recombinaison homologue totalement déficientes en MyoD, un facteur de différenciation myogénique, ont un phénotype pratiquement normal (*m/s n° 5, vol. 12, p. 639*). Cependant, la combinaison des deux anomalies (souris *MyoD^{-/-}/mdx*) ont une myopathie beaucoup plus sévère que les souris *mdx* et meurent prématurément. L'anomalie siège au niveau de la régénération, qui est très perturbée. MyoD semble donc avoir une fonction importante dans la régénération musculaire au cours de laquelle les cellules satellites deviennent des myoblastes proliférants, puis des myotubes. En l'absence de MyoD, on pourrait assister à un auto renouvellement de ces cellules satellites qui ne s'engageraient pas, ou du moins insuffisamment, dans la voie des différenciations myogéniques. Puisque la grande différence entre symptomatologie des hommes et des souris déficients en dystrophine est liée à l'incapacité des premiers de compenser la perte musculaire engendrée par la dégénérescence accélérée des myotubes, les auteurs de ce travail, des canadiens du Manitoba et de l'Ontario (Hamilton et Winnipeg), espèrent que les souris *MyoD^{-/-}/mdx* seront de bons modèles de la maladie humaine sur lesquels pourront être entreprises des études physiopathologiques et thérapeutiques [2].

[1. Pastoret C, Sebille A. *médecine/sciences* 1993; 9: 737-46.]

[2. Megeney LA, et al. *Genes Dev* 1996; 10: 1173-83.]