

■■■■ **Un premier pas vers la physiopathologie des amyotrophies spinales.** On distingue trois types d'amyotrophie spinale infantile, la forme la plus sévère, type I ou maladie de Werdnig-Hoffmann, le type II ou forme intermédiaire et le type III ou forme modérée de Kugelberg-Welander. Le gène responsable de l'affection a été identifié: il s'agit de la version télomérique des deux gènes *SMN*, le gène *SMN1* (*m/s n° 1*, 1995, p. 149). La fonction de la protéine déduite n'est pas connue et l'inactivation de ce gène (qui n'est, rappelons-le, présent qu'en une seule copie chez la souris) n'a pas permis d'avancer réellement sur ce terrain puisque la mutation est précocement létale (*m/s n° 12*, 1997 p. 1462). En procédant à la recherche d'un partenaire de cette protéine par le crible double-hybride dans la levure, une équipe américaine vient de franchir un pas qui s'avérera peut-être décisif dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie: un des partenaires de la protéine *SMN* ne serait autre que lui-même [1]. Après avoir vérifié que cette oligomérisation implique essentiellement l'exon 6, et qu'elle est facilitée par les exons 5 et 7, les auteurs ont étudié le retentissement sur cette association de certaines mutations ponctuelles décrites chez des patients. Les données obtenues exclusivement *in vitro* semblent montrer non seulement une baisse très significative de l'association des protéines mutées entre elles mais une corrélation directe entre le défaut d'oligomérisation observé et le degré de sévérité de l'affection correspondant aux mutations étudiées. Il reste néanmoins à comprendre pourquoi seule la corne antérieure de la moelle semble souffrir de la perte de cette capacité d'oligomériser et comment intégrer dans le schéma physiopathologique de la maladie les autres partenaires déjà décrits de cette protéine à savoir la *SMN-associated protein 1* et les *small nuclear ribonucleoproteins* [2].

[1. Lorson C, *et al. Nat Genet* 1998; 19: 63-6.]  
[2. Liu Q, *et al. Cell* 1997; 90: 1013-21.]

■■■■ **La place de Parkin dans la maladie de Parkinson.** Après la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson est la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Elle procède d'étiologies multiples, mais de rares formes génétiques de transmission autosomique dominante ont été rapportées, avec présence de corps de Lewy dans les neurones de la substance noire, pathognomoniques de cette maladie. Le gène codant pour l' $\alpha$  synucléine (*SNCA*), localisé en 4q, que l'on supposait impliqué plutôt dans la maladie d'Alzheimer, a été trouvé muté dans une famille italienne (*m/s n° 10*, vol. 13, p. 1218), mais ultérieurement les recherches de mutations dans plus de cent cas de maladies de Parkinson idiopathiques se sont révélés infructueuses [1, 2]. Pour les formes familiales, il existe aussi un autre locus en 2p13. Récemment, un nouveau gène vient d'être découvert, mais dans une forme très exceptionnelle de maladie de Parkinson à début précoce, sans corps de Lewy, de transmission récessive autosomique, et presque exclusivement observée au Japon (AR-JP) [2]. Les chercheurs japonais qui l'ont isolé l'ont appelé *Parkin*, curieuse façon d'amputer le nom de James Parkinson, le neurologue anglais ayant décrit la maladie en 1817 [3], à moins que ce ne fût pour symboliser les mutations trouvées chez les malades, qui sont toutes des délétions. A première vue, on voit mal la relation entre ce gène et la véritable maladie de Parkinson. Pourtant, la protéine déduite de ce gène (de plus de 500 kb et contenant 12 exons), la parkine, possède un motif analogue à l'ubiquitine. Or,

les corps de Lewy contiennent des chaînes multi-ubiquitinylées et le rôle des complexes protéolytiques multicatalasiques 26S, ou protéasomes 26S, dans les processus neurodégénératifs pourraient être importants. Il n'est donc pas inutile de voir si la parkine est présente dans les corps de Lewy dans la maladie de Parkinson, et comment, dans la forme juvénile AR-JP, sans présence de corps de Lewy, une déficience de cette protéine peut provoquer une dégénérescence sélective des neurones de la substance noire.

[1. Farrer M, *et al. Ann Neurol* 1998; 43: 394-7.]  
[2. Kruger R, *et al. Nat Genet* 1998; 18: 106-8.]  
[3. Kitada T, *et al. Nature* 1998; 392: 605-8.]  
[4. Bédard M, *et al. Med Sci* 1995; 11: 1541-50.]

■■■■ **L'utrophine à la rescousse de la dystrophine.** La dystrophine et l'utrophine sont deux protéines de structures très voisines. Alors que la première est exprimée sous le sarcolemme, l'expression musculaire de la seconde, après avoir eu la même localisation au cours du développement embryonnaire se limite chez l'adulte à la jonction neuromusculaire. Comme on pouvait s'y attendre, après avoir décrit le phénotype du double-mutant dystrophine/utrophine (*m/s n° 12*, 1997, p. 1483), l'équipe anglaise dirigée par K. Davies décrit désormais le rétablissement de l'expression d'une utrophine tronquée dans le muscle de ces double-mutants [1]. Les résultats, somme toute assez attendus, révèlent une excellente correction du phénotype musculaire observé chez les mutants ainsi qu'une prévention de la mort prématurée des animaux. On peut désormais conclure

que la létalité observée chez les animaux dépourvus de dystrophine et d'utrophine a bien une origine musculaire et non cérébrale ou cardiaque puisque le siège de la réexpression de l'utrophine est ici limité au tissu musculaire squelettique. Voici en tout cas un argument supplémentaire pour poursuivre une des approches thérapeutiques de la dystrophie musculaire de Duchenne, débutée il y a quelques années, qui consiste à tenter de restaurer l'expression sarcolemmique fœtale de l'utrophine plutôt que de réintroduire une copie normale de la séquence codant pour la dystrophine (*m/s* n° 2, 1993, p. 228).

[1. Rafael JA, et al. *Nat Genet* 1998; 19: 79-82.]

■■■■ **Intégrines et myopathies congénitales.** On avait déjà rapporté que l'invalidation du gène de l' $\alpha_7$  intégrine était à l'origine d'une dystrophie musculaire progressive chez la souris [1]. Confirmation du rôle de cette protéine dans le muscle vient d'être apportée chez l'homme [2]. En effet, en étudiant de façon systématique l'expression de cette intégrine chez 117 patients souffrant d'une myopathie congénitale non étiquetée, l'équipe de Keichi Arahata (Tokyo, Japon) a mis en évidence trois cas de déficience en cette protéine. Pour deux des patients seulement les mutations ont été dépistées. Sur le plan clinique, il semble s'agir d'une affection assez hétérogène mais relevant plus d'une faiblesse musculaire avec hypotonie marquée dès la naissance que d'un réel processus dystrophique associant nécrose et régénération intenses. L'un des patients présente un retard mental évident sans anomalie électro-encéphalographique ou à l'imagerie par résonance magné-

tique. Connaissant l'expression de l' $\alpha_7\beta_1$  intégrine au cours du développement du système nerveux central, il sera sans doute intéressant, à l'avenir, de multiplier les observations afin d'établir des relations structure-fonction solides et d'impliquer cette isoforme particulière dans le développement cérébral. On peut noter en tout cas que la grande famille des intégrines est de plus en plus souvent incriminée dans des maladies humaines aussi variées que certaines épidermolyses bulleuses, anomalies vasculaires [3], myopathies congénitales ou l'insuffisance rénale (*m/s* 1993, n° 8-9, p. 997). Cet éclectisme tissulaire n'est pas étonnant lorsque l'on sait la multiplicité des isoformes d'intégrines et leur rôle essentiel et universel de lien entre cytosquelette intracellulaire et matrice extracellulaire. Il est fort probable que la pathologie musculaire sera encore à l'avenir la cible de l'altération directe ou indirecte d'autres isoformes d'intégrine. Rappelons d'ailleurs à ce propos que l' $\alpha_7\beta_1$ D intégrine, récepteur probable de la mérosine, est effondrée dans les myopathies congénitales liées à un déficit en chaîne  $\alpha_2$  de la laminine et que cette déficience est potentiellement impliquée dans la physiopathologie de l'affection.

[1. Mayer U, et al. *Nature Genet* 1997; 17: 318-23.]

[2. Hayashi Y, et al. *Nature Genet* 1998; 19: 94-7.]

[3. Daniel-Lamazière J, et al. *Med Sci* 1997; 13: 799-808.]

■■■■ **Si vous voulez retrouver votre chemin, prenez des photos!** C'est semble-t-il le moyen utilisé par les fourmis étudiées par Judd et Collett (Brighton, GB) [1]. Et il faut en prendre toute une série le long de la route si on veut se

retrouver. L'apprentissage commence lorsque les fourmis ont trouvé de la nourriture: on les voit tournicoter autour de ce qui sera le but; les premiers « clichés » pourraient être pris au cours de cette étape d'inspection. Pris à différentes distances du but, la fourmi se les rappelle dans l'ordre; chaque « cliché » pourrait être associé à un vecteur spécifiant à quelle distance et dans quelle direction se trouve le but. Une autre stratégie consisterait à prendre des « clichés » suffisamment nombreux pour que l'insecte puisse aller du lieu de chaque prise de vue à la suivante en rappelant simplement à la mémoire l'image suivante et en se déplaçant jusqu'à coïncidence des images. Le fait que les fourmis acquièrent plus de « clichés » lorsque l'environnement change va à l'appui de cette seconde hypothèse. Cette analogie « photographique » est-elle la bonne? Une image complexe prend beaucoup de place dans une mémoire; des raccourcis plus compacts seraient plus adaptés à la taille minuscule du cerveau des fourmis. Elles capteraient alors l'essence de ce qu'elles voient... à la manière des peintres abstraits.

[1. Judd SPD, Collett TS. *Nature* 1998; 392: 710-4.]

## ERRATUM

Dans la brève « Le syndrome de Townes-Brocks, encore une hedgehogopathie probable » (*m/s* n° 5, vol. 14, mai 1998, p. 664), le point de cassure et la localisation du gène candidat sont en 16q 12.1 et non en 16q 21.1.