médecine/sciences 1995 ; 11 : 1169-70

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

AMP cyclique et mémoire (suite) *(p. 1175)*.

Des plantes transgéniques utilisées comme vaccin oral *(p. 1175)*.

Pronostic d'un paludisme sévère au lit du malade chez l'enfant africain *(p. 1177)*.

Un permis de se répliquer aux règles strictes *(p. 1178)*.

Les nouveaux partenaires des récepteurs apoptopiques Fas et récepteurs du TNF (TNF-R) *(p. 1178)*.

La chaîne β du récepteur de l'IL2 joue un rôle régulateur *(p. 1179)*.

Un tour de plus dans le sac à malices des virus: inhibition du transport des peptides antigéniques *(p. 1179)*.

La phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 5-phosphatase en cause dans le syndrome de Lowe *(p. 1180)*.

Des modèles humains pour la souris *lpr*... *(p. 1180)*.

Et pourquoi pas une souris à foie humain ? *(p. 1180)*.

Une mutation du gène *PAX-2* serait responsable d'un syndrome associant un colobome du nerf optique à une hypoplasie rénale *(p. 1183)*.

Le gène de l'albinisme oculaire de type 1 (OA1) lié à l'X vient enfin d'être découvert *(p. 1183)*.

Modulation de la fonction cardiaque par transgénèse *(p. 1184)*

Colite ulcéreuse par invalidation de $G\alpha i_2$ *(p. 1184)*

Multiplicité des sous-types de récepteurs pour les neuropeptides: le CRF n'échappe pas à la règle *(p. 1185)*

Les multiples stratégies malignes de l'oncoprotéine MDM2 *(p. 1185)*.

Deux des trois gènes responsables de la maladie des exostoses multiples sont des gènes suppresseurs de tumeurs et peuvent interagir dans le développement des chondrosarcomes *(p. 1186)*.

Un gène de la désorganisation, responsable de malformations multiples ? *(p. 1186)*.

Le récepteur soluble d'IL6 augmente les effets centraux de cette cytokine *(p. 1187)*.

Le chromosome Y à la rescousse de l'« Ève africaine » *(p. 1187)*

L'inactivation de l'X réserve parfois des surprises, lorsqu'une microdélétion survient dans la région Xq28 *(p. 1188)*.

De nouvelles localisations géniques pour les épilepsies *(p. 1188)*

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :

Jeanne Amiel (1)
Tania Attié (1)
Elisabeth Bursaux
Erick Denamur (2)
Patrick Edery (1)
Hélène Gilgenkrantz (3)
Simone Gilgenkrantz (4)
Jacques Hanoune
Axel Kahn
Dominique Labie (3)
Stanislas Lyonnet (1)
Christine Petit (5)
Hubert Vaudry (6)

Deux promoteurs supplémentaires dans le gène de la dystrophine !

(1) Inserm U.393, hôpital des Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.
(2) Inserm U.120, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.
(3) Inserm U.129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
(4)CHU de Nancy, laboratoire de génétique, Hôpitaux de Brabois, rue de Morvan, 54511 Vandœuvre-les-Nancy Cedex, France.
(5) Cnrs Ura 1968, unité de Génétique Moléculaire Humaine, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.
(6) Inserm U.413, université de Rouen, place Émilie-Blondel, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

Ils étaient déjà au nombre de cinq, six si on compte un transcrit spécifique des lymphoblastes sur lequel on aimerait avoir plus de détails [1]. On peut désormais y ajouter les deux derniers-nés issus de ce gène décidément étonnant : un transcrit spécifique du rein et du cerveau [2] et un transcrit essentiellement détecté dans le tissu rétinien [3] *(figure 1)*. Il est vrai que dans un espace de 2,3 millions de paires de bases, pour un transcrit initialement décrit de 14 kb seulement, il était tentant de chercher des exons supplémentaires ! Néanmoins, si la caractérisation du gène de la dystrophine s'affine et se complique régulièrement, la connaissance que nous avons de la fonction respective de tous ces produits protéiques est loin d'avancer à la même cadence.

Le promoteur d'un transcrit cérébral et rénal a été identifié dans l'intron 43 ou 44 du gène. A la différence de tous les autres, le premier exon spé-

cifique de ce transcrit n'est pas codant et le codon d'initiation de la traduction ne se situerait que dans l'exon 51, empêchant l'édification d'anticorps spécifiques de la protéine correspondante. La taille de celle-ci a pu néanmoins être estimée à 140 kDa par *Western blot*. Dans le cerveau, son expression, qui ne peut être appréciée que par soustraction du signal obtenu pour les protéines de 427 kDa et de 71 kDa, également présentes dans cet organe, semble limitée aux surfaces leptoméningées et aux vaisseaux sanguins. Aucune information n'est donnée quant à l'expression rénale. Cette nouvelle protéine permet de reposer le problème de l'implication d'un ou de plusieurs produits de ce gène dans le déficit cognitif rencontré dans environ un tiers des cas de dystrophie de Duchenne. La plus grande incidence des délétions de la région des exons 45 à 52 dans ces retards mentaux pourrait placer cette Dp140 au premier rang des candidats.

La dernière nouvelle isoforme est une protéine de 260 kDa. Son transcrit prend son origine en amont de l'exon 30 et en phase avec lui. Il est détecté essentiellement dans la rétine et, en moindre quantité, dans les tissus cérébral et cardiaque. Un marquage immunohistochimique révèle la présence de trois produits du gène dans la rétine : 427 kDa, 71 kDa et 260 kDa, toutes trois localisées dans la couche plexiforme externe, alors que l'utrophine n'est pas présente dans cette région. Cette localisation spécifique est particulièrement intéressante car elle impliquerait cette ou ces protéines dans une fonction synaptique. De plus, la comparaison des deux mutants murins dont on dispose permet cette fois d'avancer dans la compréhension physiopathologique. En effet, la souris *mdx*, qui porte un codon stop dans l'exon 23 et qui exprime donc la Dp260 ne présente aucune anomalie de l'électrorétinogramme (ERG). *A contrario*, la souris mdx^{cv3}, mutée dans un site d'épissage à la jonction des exons 65 et 66 et donc dépourvue de Dp260, présente un ERG perturbé comme celui de certains patients Duchenne ou Becker dont la mutation n'affecte pas l'expression de la Dp71.

Il devient essentiel d'étudier les interactions de ces différentes isoformes, notamment dans le tissu cérébral et rétinien, à l'image du complexe de protéines associées à la dystrophine décrit dans le sarcolemme, afin d'en mieux comprendre les fonctions respectives.

H.G.

1. Nishio H, Takeshima Y, Narita N, Yanagawa H, Suzuki Y, Ishikawa Y, Minami R, Nakamura H, Matsuo M. Identification of a novel first exon in the human dystrophin gene and a new promoter located more than 500 kb upstream of the nearest known promoter. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1037-42.
2. Lidov HG, Selig S, Kunkel LM. Dp140: a novel 140 kDa CNS transcript from the dystrophin locus. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 329-35.
3. D'Souza VN, Nguyen thi Man, Morris GE, Karges W, Pillers DA, Ray PN. A novel dystrophin isoform is required for normal retinal electrophysiology. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 837-42.

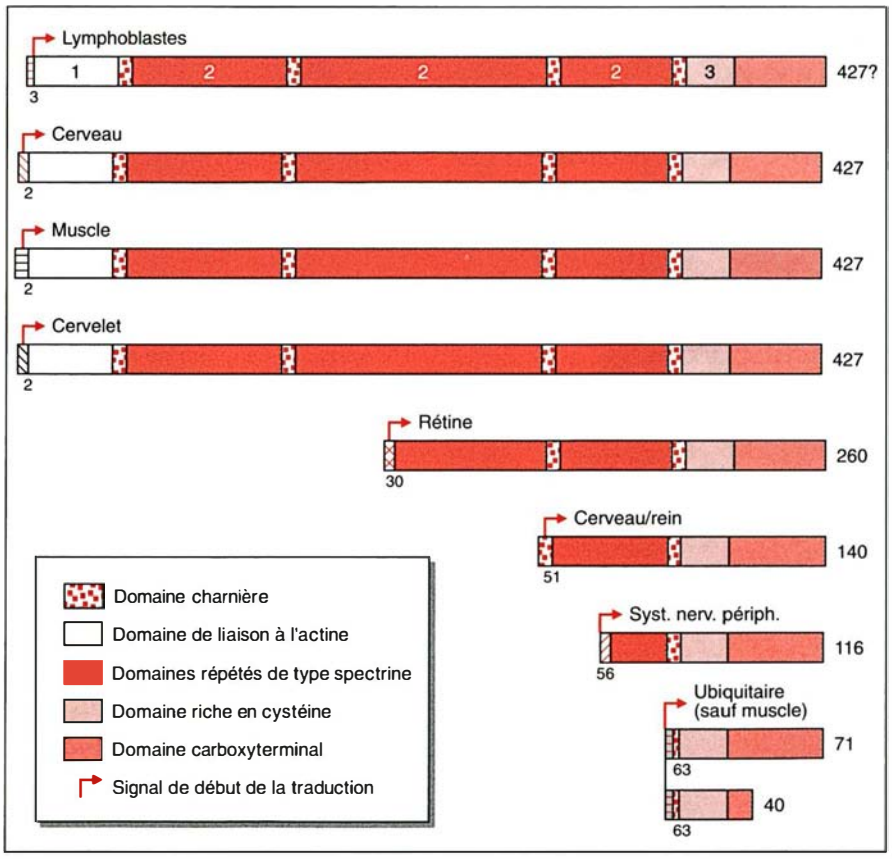

Figure 1. ***Description schématique des différentes isoformes issues du gène de la dystrophine.*** *Les différentes isoformes sont représentées dans l'ordre de la position de leur premier exon sur le gène. Les différents domaines protéiques de la dystrophine sont représentés : domaine aminoterminal capable de lier l'actine, domaine d'unités répétées ressemblant à celles de la spectrine et séparées par quatre régions charnières, domaine riche en cystéines et domaine carboxy-terminal. La taille et la localisation tissulaire des différentes protéines sont indiquées. Le premier exon codant est spécifique de chacune des isoformes, à l'exception de celui de la Dp140, et est lié en phase avec un exon du premier transcrit décrit (le transcrit musculaire) dont la position est indiquée en dessous.*