

Uitto J, Rugg EL, McLean WHI, Lane EB. Plectin deficiency results in muscular dystrophy with epidermolysis bullosa. *Nature Genet* 1996; 13: 450-7.

21. Tamai K, Sawamura D, Choi Do HY, Li K, Uitto J. Molecular biology of the 230-kD bullous pemphigoid antigen. Cloning of the *BPAG1* gene and its tissue-specific expression. *Dermatology (suppl)* 1994; 189: 27-33.

22. Wiche G. Plectin: general overview and appraisal of its potential role as a subunit of the cytomatrix. *CRC Crit Rev Biochem* 1989; 24: 41-67.

23. Guo L, Degenstein L, Dowling J, Yu QG, Wollmann R, Perman B, Fuchs E. Gene targeting of *BPAG1*: abnormalities in mechanical strength and cell migration in stratified epithelia and neurologic degeneration. *Cell* 1995; 81: 233-43.

24. Pulkkinen L, Smith FJD, Shimizu H, et

al. Homozygous deletion mutations in the plectin gene (*PLEC1*) in patients with epidermolysis bullosa simplex associated with late-onset muscular dystrophy. *Human Molec Genet* 1996; 5: 1539-46.

25. Koss-Harnes D, Jahnson FL, Wiche G, Soyland E, Brandtzaeg P, Gedde-Dahl T. Plectin abnormality in epidermolysis bullosa simplex Onga: non-responsiveness of basal keratinocytes to some anti-rat plectin antibodies. *Exp Dermatol* 1996; 5: 237-46.

26. Fujiwara S, Shinkai H, Takayasu S, Owari K, Tsukita S, Kageshita T. A cause of subepidermal blister disease associated with autoantibody against 450 kD protein. *J Dermatol* 1992; 19: 610-13.

27. Fujiwara S, Kohno K, Iwamatsu A, Shinkai H. A new bullous pemphigoid antigen. *Dermatology* 1994; 189 (suppl 1): 120-2.

28. Fujiwara S, Kohno K, Iwamatsu A, Naito I, Shinkai H. Identification of a 450-kDa

human epidermal autoantigen as a new member of the plectin family. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1125-30.

29. Bousquet O, Coulombe PA. Cytoskeleton: missing links found? *Current Biol* 1996; 6: 1563-6.

**Jean-Paul Ortonne
Guerrino Meneguzzi**

Insertm U. 385, Faculté de médecine, Université de Nice-Sophia Antipolis, 06107 Nice Cedex 2, France.

TIRÉS À PART

J.-P. Ortonne.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **La choroidéramie: une preuve de plus que l'homme est différent de la souris.** La choroidéramie (CHM) est une maladie récessive liée à l'X caractérisée par une dégénérescence rétinienne progressive (*m/s n° 3, vol. 9, p. 339*). Le gène, *CHM*, localisé en Xq21.2, code pour une protéine ubiquitaire: REP-1 (pour *Rab escort protein*), active dans un système de transfert des protéines à la membrane. Tout n'étant pas pour autant compris dans le mécanisme pathogénique de la choroidéramie, le groupe hollandais ayant isolé le gène *CHM* voulut l'invalider chez la souris [1]. Cette invalidation du gène *chm/rep1* fut réussie mais, comme nous allons le voir, elle ne permit pas d'entreprendre les recherches projetées en raison de l'effet léthal, assez inattendu, qu'elle provoque chez ces souris. Les animaux chimères mâles transmièrent le gène muté à leurs filles. Mais ces femelles hétérozygotes ne produisirent ni mâles affectés ni femelles vectrices. Une sélection avait donc dû se produire, soit pendant la gamétogenèse, soit pendant l'embryogenèse. Pour s'en assurer, des embryons de femelles hétérozygotes

F1 furent prélevés au stade blastocyste. Certains possédaient effectivement le transgène, soit à l'état hémizygotique chez un mâle, soit à l'état hétérozygotique chez deux femelles. Le gène invalidé doit donc être léthal précocement au cours de la vie embryonnaire puisque aucun mort-né ne fut observé dans les portées. Cet effet léthal s'exerce chez le mâle hémizygotique, mais, et cela est plus surprenant, il s'exerce aussi chez la femelle hétérozygotique, uniquement quand le gène muté est d'origine maternelle. Or, chez les souris F2 ayant reçu l'X muté de leur mère et l'X normal de leur père, le gène *Rep-1* est fonctionnellement inactif dans les tissus extra-embryonnaires puisqu'on sait que l'X paternel est préférentiellement inactif dans ces tissus chez la souris (*m/s n° 5, vol. 12, p. 636*). Le gène *rep-1* serait donc nécessaire au développement de ces tissus. Dans l'espèce humaine, il semble que l'X paternel soit, lui aussi, préférentiellement inactif, mais de façon moins systématique. Mais, en admettant même qu'il existe une différence entre le mécanisme d'inactivation des X murin et humain, celle-ci ne peut, à elle

seule, expliquer l'effet léthal de l'invalidation du gène chez la souris. Il semble beaucoup plus probable que le système auquel appartient la protéine REP1 soit différent dans les deux espèces. Faute de mieux, les conséquences oculaires de l'invalidation de *Rep1* furent étudiées chez les chimères mâles et chez les femelles hétérozygotes F1 qui sont, elles aussi, des chimères du fait de l'inactivation au hasard du chromosome X. Dans les deux cas, on trouve à l'électrorétinogramme des modifications caractéristiques d'un dysfonctionnement des photorécepteurs confirmé par l'histologie, la rétine étant composée d'un mélange de plages normales et de plages complètement dépourvues de photorécepteurs. Confirmation est ainsi faite du rôle du gène *REP-1* sur le développement et le maintien des photorécepteurs. Ce travail a un autre mérite: il confirme qu'il peut exister d'importantes différences entre le développement embryonnaire des souris et celui des humains.

[1. Van den Hurk JAJM, et al. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 851-8.]