

Ataxie cérébelleuse autosomique dominante avec dystrophie maculaire progressive : un modèle d'étude des maladies dues à une expansion de polyglutamine

Depuis le début des années 1990, l'expansion d'une répétition CAG, codant pour une polyglutamine, a été impliquée dans un nombre croissant de maladies neurodégénératives, notamment grâce à de nouvelles techniques adaptées à la détection de ce type de mutation (*m/s* n° 12, vol. 12, p. 1463) [1-3]. Ce groupe d'affections comprend la maladie de Huntington, le syndrome de Kennedy, l'atrophie dentatorubropallidoluysienne et cinq formes

d'ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ADCA pour *autosomal dominant cerebellar ataxias*) (Tableau I). Les ADCA forment un groupe de maladies neurodégénératives hétérogènes tant aux points de vue clinique et neuropathologique que génétique [4, 5]. Les premiers symptômes se manifestent en moyenne à 35 ans par un syndrome cérébelleux (incoordination progressive des membres, perte de l'équilibre et difficulté à la marche). L'évolution de la maladie,

qui se traduit par l'aggravation du syndrome cérébelleux et par l'apparition d'autres signes neurologiques, est irréversible et fatale en 10 à 20 ans. Dès 1982, Anita Harding a jeté les bases de la classification de ces affections en distinguant trois types principaux en fonction des signes cliniques associés au syndrome cérébelleux [5, 6]. L'ADCA de type II, décrite initialement par Froment *et al.* [7], a la particularité d'associer à l'ataxie cérébelleuse une dystro-

Tableau I
MALADIES PAR EXPANSION DE TRINUCLÉOTIDES CAG RÉPÉTÉS DANS DES RÉGIONS CODANTES

Locus	Localisation	Nombres de répétitions CAG/Glutamine		Protéine	
		normaux	pathologiques		
SCA 1	ADCA de type I	6p23	6-44	39-83	ataxine 1
SCA 2	ADCA de type I	12q24.1	13-33	32-77	ataxine 2
SCA 3/MJD	ADCA de type I	14q32.1	12-40	54-89	ataxine 3
SCA 6	ADCA de type III	19p13.1	4-18	21-30	CACNL1A4
SCA 7	ADCA de type II	3p12-13	4-35	37~ 230	ataxine 7
atrophie dentatorubro-pallidoluysienne		12p13	3-36	49-88	atrophine
maladie de Huntington		4p16.3	6-35	36-180	huntingtine
maladie de Kennedy		Xq11-q12	7-36	38-62	récepteur des androgènes

SCA : spinocerebellar ataxia ; MJD : Machado-Joseph disease.
CACNL1A4 : sous unité $\alpha 1_A$ d'un canal calcique dépendant du potentiel de type P/Q.

phie maculaire progressive. La macula prend tout d'abord un aspect granulaire puis l'atteinte s'étend ensuite en périphérie. Les anomalies de la vision concernent initialement la perception des couleurs et évoluent vers une perte progressive et totale de la vision [8, 9]. Alors que dans les formes juvéniles, l'atteinte visuelle est souvent inaugurale, dans les formes à début tardif, la maladie débute par l'ataxie cérébelleuse et la dégénérescence rétinienne peut survenir longtemps après ou même être absente. Au plan histopathologique, la perte neuronale dans les ADCA de type II affecte particulièrement les cellules de Purkinje et les cellules des grains du cortex cérébelleux ainsi que les noyaux profonds du cervelet et le tronc cérébral [8-10]. La dégénérescence rétinienne, quant à elle, résulte principalement d'une perte précoce des photorécepteurs (cônes et bâtonnets), d'une atrophie des cellules ganglionnaires et bipolaires, de la migration de cellules pigmentées dans la couche rétinienne et s'accompagne d'une atteinte des voies optiques dans le système nerveux central [10].

Identification de la mutation impliquée

La physiopathologie de la maladie étant inconnue, le gène responsable de l'ADCA de type II (appelé SCA7 pour *spinocerebellar ataxia 7*) a été localisé sur le bras court du chromosome 3 par cartographie génétique [11-13]. L'intervalle candidat a ensuite été réduit à une région de 5 cM par l'analyse de nouvelles familles et l'utilisation de nouveaux marqueurs génétiques (*m/s n° 12, vol. 12, p. 1446*) [14, 15]. Outre le phénomène d'anticipation de l'âge de début, très marqué dans les familles avec ADCA de type II [11, 14, 16, 17], plusieurs arguments permettaient de supposer qu'une expansion de polyglutamine était impliquée dans la maladie. L'anticorps mAb1C2, reconnaissant spécifiquement les longues séquences de polyglutamine, détectait en *Western blot* une protéine spécifique de 130 kDa dans les extraits protéiques de lymphoblastes [18] et de cortex cérébral

[17] de patients SCA7. La co-ségrégation de la maladie avec un motif CAG répété de taille variable (en moyenne 64 unités) détecté par la technique RED (*rapid expansion detection*) avait pu être observée dans plusieurs familles SCA7 [19].

La connaissance *a priori* du type de mutation impliquée a été précieuse pour l'identification du gène SCA7. Trois équipes différentes alliant, soit des techniques de clonage positionnel classique à la recherche de motifs CAG candidats [20, 21], soit une stratégie dérivée de la technique RED [3], ont confirmé l'hypothèse proposée puisque la mutation SCA7 consiste en l'expansion d'une répétition trinucéotidique (CAG)_n dans la partie 5'-codante du gène SCA7. Ce gène, dont l'expression semble ubiquitaire, code pour une protéine de 892 acides aminés (ataxine 7) de fonction inconnue. Au contraire de SCA1 ou SCA2, la répétition CAG au locus SCA7 est ininterrompue; elle contient de 4 à 35 CAG chez les contrôles, mais 75% des allèles normaux portent 10 unités, alors que chez les patients la longueur de la répétition varie de 37 à plus de 200 [3, 20-23].

Instabilité de la répétition CAG au locus SCA7

Une des principales caractéristiques de la répétition CAG du gène SCA7 est sa grande instabilité au cours des transmissions, particulièrement d'origine paternelle, que reflète le mosaïcisme important observé dans le sperme. En moyenne, le nombre de répétitions croît de 10 CAG à chaque génération, 90% des transmissions correspondant à une augmentation du nombre de triplets CAG (*figure 1*). Les augmentations les plus importantes, de plus de 20 répétitions, sont toutes d'origine paternelle et sont corrélées à la taille de l'expansion chez le parent transmetteur [22]. L'analyse du sperme d'un patient SCA7 a, en outre, montré que l'instabilité de la séquence CAG est plus importante que ne le laisse supposer l'analyse des transmissions puisque des allèles porteurs de 40 à plus de 160 triplets ont pu être visualisés dans son sperme. Ce patient, présentant une bande majoritaire de 45 répétitions dans l'ADN extrait de leucocytes, a d'ailleurs transmis à son fils un allèle contenant environ 130 répétitions, soit 85 répétitions

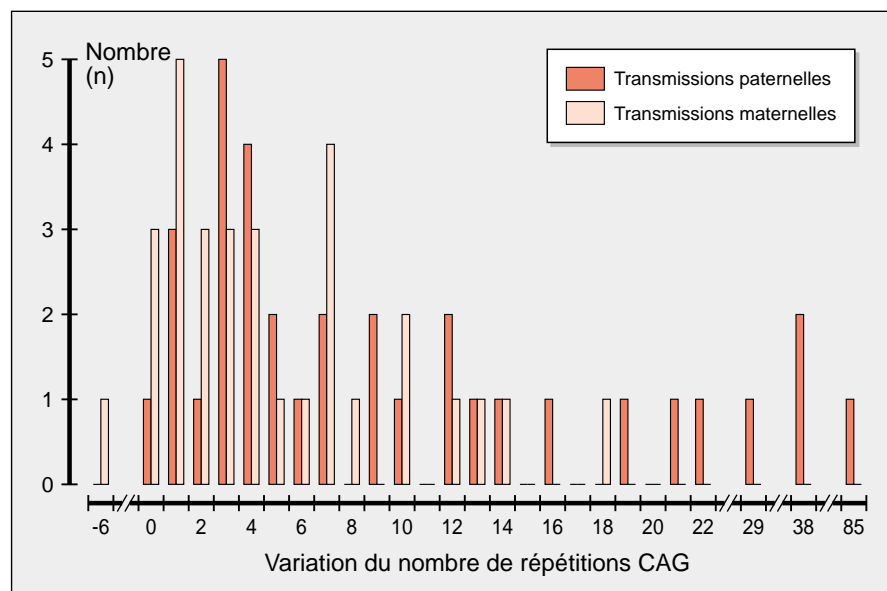


Figure 1. **Instabilité de la répétition CAG suivant le mode de transmission:** transmissions paternelles (+ 12,1 ± 16,2 répétitions CAG; n = 34) et maternelles (+ 4,8 ± 5,0 CAG, n = 31); p < 0,05 (GS et GD, données non publiées).

supplémentaires [22]. Un mosaïcisme somatique est également détecté dans les leucocytes.

L'instabilité au locus SCA7 est particulièrement marquée puisque, dans les autres affections par expansion de polyglutamine, l'augmentation moyenne n'est que de une à deux répétitions dans les ataxies spinocérébelleuses SCA1, 2 ou 3, atteignant + 6 répétitions lors des transmissions paternelles dans la maladie de Huntington. Ce résultat montre que l'instabilité n'est pas due uniquement à une propriété intrinsèque des répétitions (CAG)_n qui dépend de leur longueur, mais est aussi liée à l'environnement génétique de cette séquence. Les mécanismes de l'instabilité ne sont pas encore bien élucidés, mais il a été proposé que l'instabilité des répétitions CAG serait due à un glissement de l'ADN polymérase ou à la formation de structures secondaires en épingle à cheveux pendant la réplication [24].

In vitro, le degré d'instabilité dépend de la position et de l'orientation par rapport à l'origine de réplication [25]. De plus, l'environnement immédiat de la répétition influence le degré d'instabilité [26]. Enfin, la fixation de la protéine MSH2 (*human mismatch repair protein*) sur les répétitions CAG de façon corrélée à leur longueur, suggère qu'elle pourrait contribuer aux mécanismes de l'expansion *via* son rôle dans la réparation de l'ADN [27].

Caractéristiques cliniques et génétiques de la mutation SCA7

Il existe une forte corrélation négative entre le nombre de triplets CAG et l'âge de début, la maladie débute d'autant plus précocement que le nombre de répétitions CAG est grand (comme pour la maladie de Huntington : *m/s n° 10, vol. 13, p. 1215*) (figure 2). Ainsi, la taille de la répétition rend compte d'environ 75 % de la variabilité de l'âge de début [22]. Cette corrélation et la tendance à l'augmentation de la taille de l'expansion lors de sa transmission constituent l'explication du phénomène d'anticipation d'environ 20 ans observé dans les familles SCA7 [11, 14, 16, 17, 22].

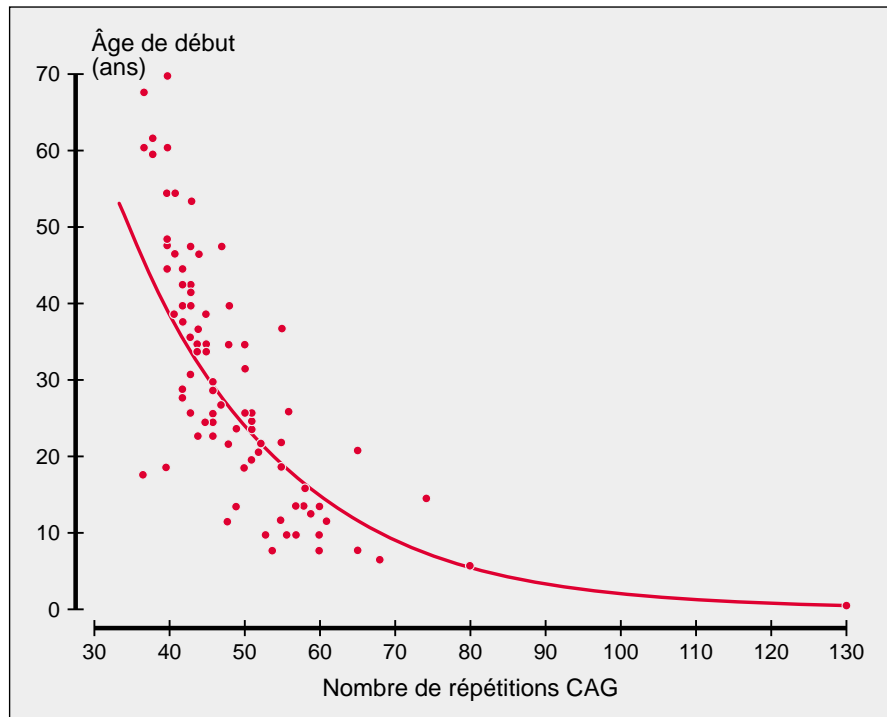


Figure 2. **Corrélation entre l'âge de début et le nombre de répétitions CAG dans un groupe de 75 patients SCA7** (âge moyen « de début » de $29,9 \pm 15,7$ ans); $r = -0,85$ pour une régression exponentielle (GS et GD, données non publiées).

Le nombre de répétitions CAG n'est pas seulement corrélé à l'âge de début, mais aussi à la sévérité de la maladie, estimée par la durée d'évolution jusqu'au décès. La fréquence de certains signes cliniques augmente également avec la longueur de l'expansion tandis que, comme dans les autres ataxies cérébelleuses, la fréquence d'autres symptômes croît avec la durée d'évolution et ne dépend pas de la taille de la répétition. Ainsi le phénotype d'un patient SCA7 est influencé à la fois par la taille de la répétition et par la durée d'évolution, deux éléments qui rendent compte de la grande variabilité intrafamiliale [22].

Origine de la mutation

La survenue d'une néomutation à l'origine du phénotype SCA7 a été observée lors d'une transmission paternelle d'un allèle normal de grande taille porteur de 35 répétitions. Chose surprenante, les grands allèles normaux (28-35 CAG) aussi appelés allèles intermédiaires (AI), très rares dans la population gé-

rale et observés jusqu'à présent exclusivement au sein des familles SCA7, partagent le même haplotype que les allèles pathologiques au sein de chaque famille. A l'instar de la maladie de Huntington [28], de SCA3/MJD [29] ou de la DRPLA [30], ce résultat suggère que les AI, qui ne sont pas associés à un phénotype pathologique mais qui présentent une faible instabilité, sont probablement les allèles ancestraux qui constituent le réservoir potentiel de nouvelles expansions. L'observation de néomutations permet d'expliquer pourquoi cette maladie est toujours présente malgré une très forte anticipation qui conduit en quelques générations à des formes juvéniles incompatibles avec la reproduction. De plus, l'observation d'haplotypes différents associés à la maladie dans ces familles suggère une origine multiple de la mutation. Des mutations différentes selon l'origine géographique sont aussi suspectées par l'analyse, au sein d'une large cohorte de 43 familles SCA7, des haplotypes formés par 8 microsatellites couvrant 10 cM au locus SCA7.

Premiers pas vers la pathogénie

La fonction normale de l'ataxine 7 reste inconnue. Par analogie avec la maladie de Huntington et les autres affections par expansion de polyglutamines, nous postulons que l'expansion d'un homopolymère de glutamines confère à la forme pathologique de l'ataxine 7 une nouvelle fonction (gain de fonction). Du fait de l'expression ubiquitaire du gène *SCA7*, la spécificité des lésions pourrait provenir de l'interaction de l'ataxine 7 avec un facteur exprimé spécifiquement dans les neurones qui dégénèrent. Des partenaires qui interagissent avec d'autres protéines avec expansion de polyglutamine ont été identifiées par la technique dite du « double hybride », mais il n'est pas encore prouvé que ces interactions aient une signification biologique, bien que pour certaines de ces protéines, l'interaction soit positivement corrélée à la taille de la répétition CAG (*m/s n° 4, vol. 12, p. 535*) [31].

Comme dans la maladie de Huntington, *SCA1* et *SCA3/MJD*, des inclusions intranucléaires ubiquitinées, qui contiennent l'ataxine 7 pathologique, ont été mises en évidence dans les neurones de diverses structures cérébrales d'un patient *SCA7* (figure 3) [32]. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle les mécanismes physiopathologiques seraient communs à l'ensemble des affections avec expansion de polyglutamine. La constitution de ces inclusions pourrait représenter une étape importante du processus dégénératif [33] comme le suggère l'observation de ces structures avant même l'expression phénotypique dans un modèle murin de maladie de Huntington [34]. L'ubiquitination est interprétée comme une tentative de dégradation des inclusions. La rétine, dont l'atteinte est spécifique de l'ADCA de type II, doit être sensible à cette nouvelle fonction apportée par l'expansion au même titre que les autres structures cérébrales touchées. Toutefois, rien ne prouve que le même mécanisme y soit impliqué car la présence d'inclusions intranucléaires n'a pas encore été recherchée dans cette structure. Les modèles cellulaires et

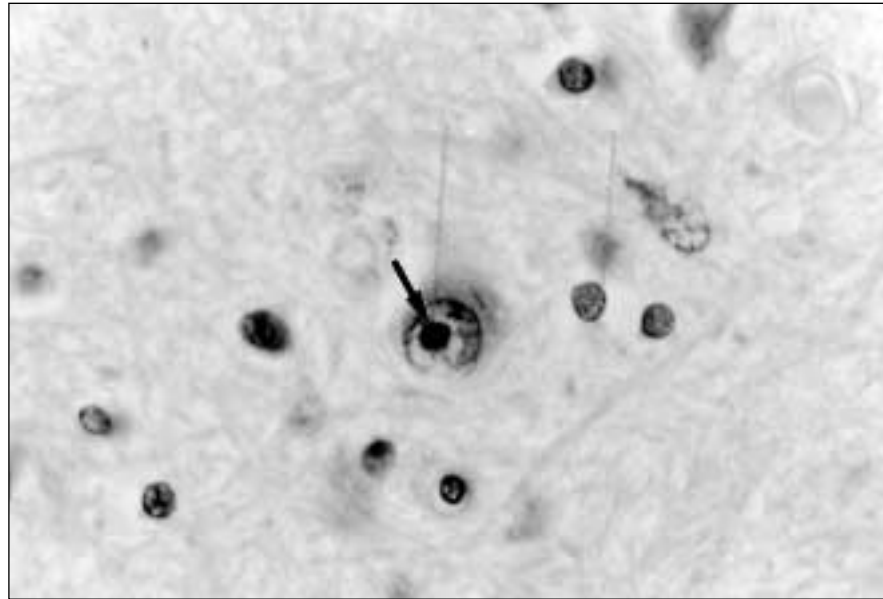


Figure 3. **Présence d'inclusions intranucléaires dans l'olive inférieure (x 250) d'un patient *SCA7* porteur de 85 répétitions CAG.** Les inclusions (flèche) sont visualisées à l'aide de l'anticorps mAb1C2 [18], contre-coloration à l'hématoxyline de Harris. Les inclusions sont aussi détectées par un anticorps dirigé contre l'ubiquitine (données non présentées).

animaux permettront probablement de déterminer les étapes qui conduisent à la formation des inclusions et d'évaluer leurs conséquences cellulaires. Des modèles murins de maladie de Huntington [35] ou de l'ataxie spinocérébelleuse I ou 3 [36, 37] ont été obtenus avec succès. Très récemment, l'expression ectopique d'une expansion CAG dans le gène *HPRT* a montré que le processus dégénératif dépendait moins de la protéine porteuse de cette expansion que du contexte génétique qui confère la spécificité tissulaire de l'atteinte (*m/s n° 5, vol. 14, p. 673*) [38].

Conclusion

L'ADCA de type II est la huitième maladie neurodégénérative associée à l'expansion d'un trinuéotide CAG répété dans la partie codante du gène responsable. Elle partage les caractéristiques communes de ce groupe de maladies : (1) l'apparition des troubles à partir d'un seuil de répétitions CAG (>36) ; (2) une corrélation négative entre le nombre de répétitions CAG et l'âge de début de la maladie ; (3) une instabilité de la

répétition CAG, rendant compte du phénomène d'anticipation ; (4) comme dans la maladie de Huntington, des mutations *de novo* peuvent survenir à partir des allèles normaux de grande taille ; (5) l'expression ubiquitaire du produit du gène ; (6) enfin, la formation d'inclusions intranucléaires ubiquitinées dans les structures cérébrales lésées.

Toutefois, l'ADCA de type II est la première de ces affections dans laquelle l'atteinte de certaines structures cérébrales est associée à une dégénérescence de la rétine. De plus, l'instabilité méiotique est plus importante au locus *SCA7* que dans les sept autres maladies causées par des expansions de polyglutamines. A l'inverse des ADCA de type I et III, l'ADCA de type II est génétiquement homogène puisque l'expansion de triplets dans le gène *SCA7* est présente dans toutes les familles avec ataxie dominante et dégénérescence maculaire rapportées à ce jour. Un diagnostic moléculaire direct de cette affection est désormais réalisable dans ces familles à condition de s'entourer des précautions particulières que requièrent certaines circonstances telles que le diagnostic

présymptomatique ou le diagnostic prénatal. Il faut espérer que la compréhension des mécanismes qui conduisent à la formation d'inclusions intranucléaires fournira de nouvelles pistes thérapeutiques dans les affections avec expansion de polyglutamine ■

Remerciements

Nous remercions les Drs C. Duyckaerts, J.L. Mandel, A. Durr, G. Cancel, et M. Holmberg pour leur contribution ainsi que A.S. Lebre pour la lecture critique de ce manuscrit. Nos travaux ont été financés par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, le Centre National de la Recherche Scientifique, l'Association Française contre les Myopathies, l'Association Française Rétinitis Pigmentosa/Rétina France, la Fédération des Aveugles et Handicapés Visuels de France, la Fondation VERUM, l'Association pour le Développement de la Recherche sur les Maladies Génétiques Neurologiques et Psychiatriques et l'Association Naturalia and Biologia.

RÉFÉRENCES

- Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, *et al.* Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 1996; 14: 285-91.
- Sanpei K, Takano H, Igarashi S, Sato T, Oyake M, *et al.* Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996; 14: 277-84.
- Koob MD, Benzow KA, Bird TD, Day JW, Moseley ML, Ranum LPW. Rapid cloning of expanded trinucleotide repeat sequences from genomic DNA. *Nat Genet* 1998; 18: 72-5.
- Durr A, Brice A, Agid Y. Un nouveau regard sur les hérédodégénérescences spino-cérébelleuses. *Rev Prat (France)* 1995; 45: 536-40.
- Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993; 61: 1-14.
- Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the « the Drew family of Walworth ». *Brain* 1982; 105: 1-28.
- Froment J, Bonnet P, Colrat A. Hérédodégénération rétinienne et spino-cérébelleuses: variantes ophtalmoscopiques et neurologiques présentées par trois générations successives. *J Med Lyon* 1937; 22: 153-63.
- Gouw LG, Digre KB, Harris CP, Haines JH, Ptacek LJ. Autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration: clinical, neuropathologic, and genetic analysis of a large kindred. *Neurology* 1994; 44: 1441-7.
- Enevoldson TP, Sanders MD, Harding AE. Autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy. A clinical and genetic study of eight families. *Brain* 1994; 117: 445-60.
- Martin JJ, Van Regemorter N, Krols L, Brucher JM, de Barys T, *et al.* On an autosomal dominant form of retinal-cerebellar degeneration: an autopsy study of five patients in one family. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994; 88: 277-86.
- Benomar A, Krols L, Stevanin G, Cancel G, Le Guern E, *et al.* The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. *Nat Genet* 1995; 10: 84-8.
- Gouw LG, Kaplan CD, Haines JH, Digre KB, Rutledge SL, Matilla A, Leppert M, Zoghbi HY, Ptacek LJ. Retinal degeneration characterizes a spinocerebellar ataxia mapping to chromosome 3p. *Nat Genet* 1995; 10: 89-93.
- Holmberg M, Johansson J, Forsgren L, Heijbel J, Sandgren O, Holmgren G. Localization of autosomal dominant cerebellar ataxia associated with retinal degeneration and anticipation to chromosome 3p12-p21.1. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1441-5.
- David G, Giunti P, Abbas N, Coullin P, Stevanin G, Horta W, *et al.* The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia type II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: genetic and physical mapping of the SCA7 locus. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1328-36.
- Krols L, Martin JJ, David G, Van Regemorter N, Benomar A, Lofgren A, Stevanin G, Dürr A, Brice A, Van Broeckhoven C. Refinement of the locus for autosomal dominant cerebellar ataxia type II to chromosome 3p21.1-14.1. *Hum Genet* 1997; 99: 225-32.
- Benomar A, Le Guern E, Dürr A, Ouhabi H, Stevanin G, Yahyaoui M, Chkili T, Agid Y, Brice A. Autosomal-dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration (ADCA type II) is genetically different from ADCA type I. *Ann Neurol* 1994; 35: 439-44.
- Stevanin G, Trottier Y, Cancel G, Dürr A, David G, Didierjean O, *et al.* Screening for proteins with polyglutamine expansions in autosomal dominant cerebellar ataxias. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1887-92.
- Trottier Y, Lutz Y, Stevanin G, Imbert G, Devys D, Cancel G, Saudou F, Weber C, David G, Laszlo T, Agid Y, Brice A, Mandel J. Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* 1995; 378: 403-6.
- Lindblad K, Savontaus ML, Stevanin G, Holmberg M, Digre K, Zander C, *et al.* An expanded CAG repeat sequence in spinocerebellar ataxia type 7. *Genome Res* 1996; 6: 965-71.
- David G, Abbas N, Stevanin G, Dürr A, Yvert G, Cancel G, *et al.* Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 1997; 17: 65-70.
- Del-Favero J, Krols L, Michalik A, Theuns J, Löfgren A, *et al.* Molecular genetic analysis of autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration (ADCA type II) caused by CAG triplet repeat expansion. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 177-86.
- David G, Dürr A, Stevanin G, Cancel G, Abbas N, *et al.* Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet* 1998; 7: 165-70.
- Johansson J, Forsgren L, Sandgren O, Brice A, Holmgren G, Holmberg M. Expanded CAG repeat in Swedish Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: effect of CAG repeat length on the clinical manifestation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 171-6.
- Wells RD. Molecular basis of genetic instability of triplet repeats. *J Biol Chem* 1996; 271: 2875-9.
- Kang S, Jaworski A, Ohshima K, Wells RD. Expansion and deletion of CTG repeats from human disease genes are determined by the direction of replication in *E. coli*. *Nat Genet* 1995; 10: 213-8.
- Igarashi S, Takiyama Y, Cancel G, Rogava EA, Sasaki H, *et al.* Intergenerational instability of the CAG repeat of the Machado-Joseph disease (MJD1) is affected by the genotype of the normal chromosome: implications for the molecular mechanisms of the instability of the CAG repeat. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 923-32.
- Pearson CE, Ewel A, Acharya S, Fishel RA, Sinden RR. Human MSH2 binds to trinucleotide repeat DNA structures associated with neurodegenerative diseases. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1117-23.
- Myers RH, MacDonald ME, Koroshetz WJ, Duyao MP, Ambrose CM, *et al.* De novo expansion of a (CAG)_n repeat in sporadic Huntington's disease. *Nat Genet* 1993; 5: 168-73.
- Stevanin G, Lebre AS, Mathieux C, Cancel G, Abbas N, Didierjean O, Dürr A, Trottier Y, Agid Y, Brice A. Linkage disequilibrium between the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease mutation and two intragenic polymorphisms, one of which, X359Y, affects the stop codon. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1548-52.
- Yanagisawa H, Fujii K, Nagafuchi S, Nakahori Y, Nakagome Y, *et al.* A unique origin and multistep process for the generation of expanded DRPLA triplet repeats. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 373-9.

RÉFÉRENCES

31. Matilla A, Koshy BT, Cummings CJ, Isobe T, Orr HT, Zoghbi HY. The cerebellar leucine-rich acidic nuclear protein interacts with ataxin-1. *Nature* 1997; 389: 974-8.
32. Holmberg M, Duyckaerts C, Durr A, Cancel G, Gourfinkel-An I, Damier P, Faucheux B, Trottier Y, Hirsch EC, Agid Y, Brice A. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): a neurodegenerative disorder with neuronal intranuclear inclusions. *Hum Mol Genet* 1998 (sous presse).
33. Lunkes A, Mandel JL. Polyglutamines, nuclear inclusions and neurodegeneration. *Nat Med* 1997; 3: 1201-2.
34. Davies SW, Turmaine M, Cozens BA, DiFiglia M, Sharp AH, Ross CA, Scherzinger E, Wanker EE, Mangiarini L, Bates GP. Formation of neuronal intranuclear inclusions (NII) underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 1997; 90: 537-48.
35. Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M, Cozens B, Harper A, Hetherington C, Lawton M, Trottier Y, Lehrach H, Davies SW, Bates GP. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* 1996; 87: 493-506.
36. Burchright EN, Clark HB, Servadio A, Matilla T, Feddersen RM, Yunis WS, Duvick LA, Zoghbi HY, Orr HT. SCA1 transgenic mice: a model for neurodegeneration caused by an expanded CAG trinucleotide repeat. *Cell* 1995; 82: 937-48.
37. Ikeda H, Yamaguchi M, Sugai S, Aze Y, Narumiya S, Kakizuka A. Expanded polyglutamine in the Machado-Joseph disease protein induces cell death *in vitro* and *in vivo*. *Nat Genet* 1996; 13: 196-202.
38. Ordway JM, Tallaksen-Greene S, Gutekunst CA, Bernstein EV, Cearley JA, et al. Ectopically expressed CAG repeats cause intranuclear inclusions and a progressive late onset neurological phenotype in the mouse. *Cell* 1997; 91: 753-63.

TIRÉS À PART

G. Stevanin.

Giovanni Stevanin

Doctorant.

Gilles David

Docteur ès sciences.

Nacer Abbas

Chercheur postdoctorant.

Yves Agid

Professeur des universités, praticien hospitalier.

Alexis Brice

Professeur des universités, praticien hospitalier.

Inserm U. 289 et Fédération de neurologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

Gaël Yvert

Doctorant.

IGBMC/Inserm/Cnrs/Université Louis-Pasteur, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, Communauté Urbaine de Strasbourg, France.

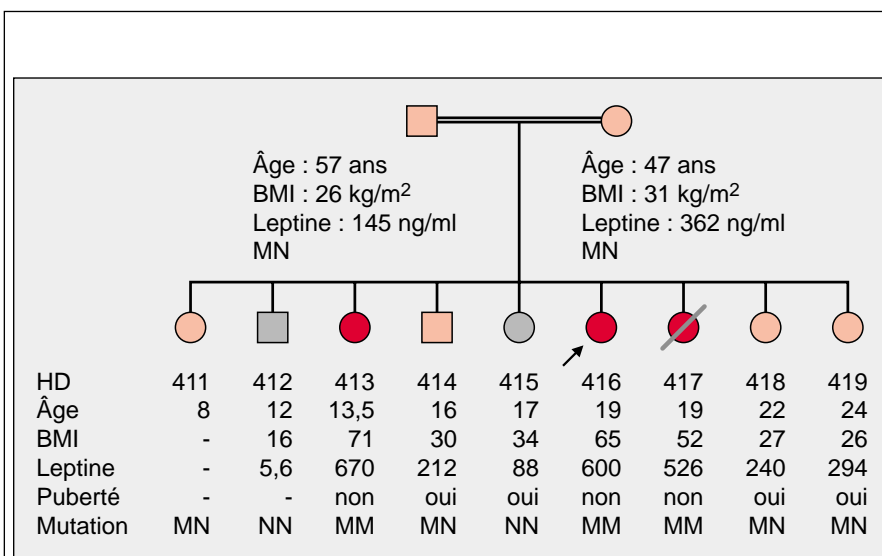


Figure 1. **Arbre généalogique de la famille HD.** NN porteur de la forme normale du récepteur de la leptine, MM homozygote pour la forme mutée du récepteur, MN hétérozygote pour la mutation. Le sujet 415, ayant une surcharge pondérale avec un taux de leptine en rapport avec sa masse grasse, n'est pas porteur de la mutation. La plus jeune sœur de la famille âgée de 8 ans n'est pas obèse mais aucune autre information clinique n'a pu être obtenue. La flèche indique la patiente dont la courbe de croissance est présentée sur la figure 2.

ERRATUM

Nous republions ci-contre la figure 1 de la *Dernière heure* de Karine Clément *et al.* « La mutation du gène du récepteur de la leptine entraîne chez l'homme une obésité massive associée à des anomalies hypothalamo-hypophysaires » (*m/s* n° 5, vol. 14, mai 1998, p. 675-8), qui comportait plusieurs inexactitudes.