

RÉFÉRENCES

17. Baldwin ASJ. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 649-81.
18. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF- κ B and rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Ann Rev Immunol* 1998; 16: 225-60.
19. Han Y, Weinman S, Boldogh I, Walker RK, Brasier AR. Tumor necrosis factor-inducible I κ Ba proteolysis mediated by cytosolic m-calpain. A mechanism parallel to the ubiquitin-proteasome pathway for NF- κ B activation. *J Biol Chem* 1999; 274: 787-94.
20. Van Antwerp DJ, Martin SJ, Kafri T, Green DR, Verma IM. Suppression of TNF- α -induced apoptosis by NF- κ B. *Science* 1996; 274: 787-90.
21. Mayo MW, Wang CY, Cogswell PC, et al. Requirement of NF- κ B activation to suppress p53-independent apoptosis induced by oncogenic ras. *Science* 1997; 278: 1812-5.

TIRÉS À PART

I. Richard.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Une antibiothérapie pour surpasser les mutations nonsens du gène de la dystrophine ?** Il était déjà connu que l'addition d'aminoglycosides dans le milieu de culture de cellules issues de patients atteints de mucoviscidose et porteurs d'un codon stop prématuré du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) était capable de restaurer l'expression de ce gène [1, 2]. Une équipe américaine vient d'appliquer cette démarche à la myopathie de Duchenne, mais cette fois, apporte une preuve de la faisabilité de cette approche directement *in vivo* [3]. En effet, dans le modèle murin *mdx* de cette affection une mutation ponctuelle dans le gène entraîne un arrêt prématuré de la synthèse de dystrophine. Les auteurs ont tout d'abord démontré que des cellules musculaires issues de muscles de nouveaux *mdx*, cultivées en présence de 300 μ g/ml de gentamycine néosynthétisaient la dystrophine. Néanmoins, la fenêtre efficace semble étroite puisque en deçà de cette

dose, aucun effet n'est noté alors qu'au-delà, l'effet est délétère. La suppression de ces codons stop passant vraisemblablement par l'insertion d'un nouvel acide aminé en lieu et place du codon nonsens, on peut supposer qu'une telle lecture du message protéique par la machinerie de traduction puisse être délétère, appliquée à l'ensemble des protéines... Il était néanmoins tentant d'étudier le pouvoir « réparateur » de cette antibiothérapie directement *in vivo*. Lorsque la gentamycine est administrée en injection quotidienne sous-cutanée pendant 14 jours, il est possible de détecter, chez certains des animaux, un niveau de dystrophine de l'ordre de 10 % à 20 % de la normale. Ce niveau d'expression suffit à protéger le muscle ainsi traité contre des dommages induits par des contractions provoquées. De plus, le niveau des créatine kinases sériques de ces animaux chute significativement, indiquant bien une diminution du processus nécrotique, caractéristique de l'affection. Ces résultats

sont indiscutablement intéressants puisque, en dehors de la greffe de moelle osseuse, déjà rapportée dans ces colonnes (*m/s* 1999, n° 12, p. 1427), il s'agit du premier essai thérapeutique de cette dystrophie musculaire utilisant une voie d'administration générale et donc susceptible de corriger l'ensemble de la musculature squelettique des patients. Néanmoins, en dehors de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité de cette antibiothérapie, deux points méritent d'être soulignés: (1) les mutations engendrant un codon stop ne représentent qu'un faible pourcentage des mutations du gène de la dystrophine chez l'homme; (2) la posologie et le mode d'administration risquent de constituer le talon d'Achille de cette approche thérapeutique.

[1. Howard M, et al. *Nat Med* 1996; 2: 467-9.]

[2. Bedwell, et al. *Nat Med* 1997; 3: 1280-4.]

[3. Barton-Davis E, et al. *J Clin Invest* 1999; 104: 375-81.]