

rangement identique du locus NEMO. Ce réarrangement fait intervenir des séquences répétées MER67B qui encadrent les exons 4 et 10. Le résultat final est la production d'un ARNm ne contenant que les trois premiers exons de NEMO et qui code pour une protéine tronquée inactive. Une telle fréquence de réarrangement présente un grand intérêt diagnostique puisqu'un simple test PCR permettra dorénavant d'établir un diagnostic prénatal de la maladie chez plus des trois quarts des familles touchées.

D'autres espoirs concernant cette fois la compréhension de la pathogénie de cette maladie et l'amélioration du sort des patients atteints sont liés à l'analyse, récemment publiée, de lignées murines invalidées pour le gène NEMO localisé aussi, chez la souris, sur le chromosome X [8, 9]. Les embryons mâles meurent très tôt au cours du développement d'une apoptose hépatique massive et l'on observe, quelques heures après la naissance des femelles hétérozygotes, l'apparition d'une dermatose qui va évoluer au cours du temps. L'analyse histologique révèle une très grande similarité entre les différents stades

de cette dermatose et ceux qui sont observés chez les malades IP. De plus, les souris *NEMO*^{-/-} présentent, comme les patients IP, une inactivation biaisée du chromosome X au niveau des leucocytes. Cet ensemble d'observations indique que les souris invalidées pour le gène NEMO représentent un bon modèle animal pour la pathologie IP. Un tel modèle devrait permettre d'analyser plus précisément les mécanismes moléculaires, encore obscurs, impliqués dans la pathogénie de cette maladie. A un niveau plus fondamental, l'existence d'une pathologie humaine liée à la voie NF- κ B devrait apporter de précieuses informations concernant le rôle que joue cet important facteur de transcription *in vivo*. En tout cas, son rôle au niveau de l'épiderme est maintenant clairement établi.

I κ B kinase complex essential for NF- κ B activation. *Cell* 1998; 93: 1231-40.

4. Seitz CS, Freiberg RA, Hinata K, Khavari PA. NF- κ B determines localization and features of cell death in epidermis. *J Clin Invest* 2000; 105: 253-60.

5. Li Q, Van Antwerp D, Mercurio F, Lee KF, Verma I. Severe liver degeneration in mice lacking the I κ B kinase 2 gene. *Science* 1999; 284: 321-5.

6. Takeda K, Takeuchi O, Tsujimura T, et al. Limb and skin abnormalities in mice lacking IKK α . *Science* 1999; 284: 313-6.

7. Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. Genomic Rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature* 2000; 405: 466-72.

8. Makris C, Godfrey VL, Krähn-Senfleben G, et al. Female mice heterozygous for IKK γ /NEMO deficiencies develop a dermatopathy similar to the human X-linked disorder Incontinentia Pigmenti. *Mol Cell* 2000; 5: 969-79.

9. Schmidt-Supprian M, Bloch W, Courtois G, et al. NEMO/IKK γ deficient mice model Incontinentia Pigmenti. *Mol Cell* 2000; 5: 981-92.

1. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: The control of NF- κ B activity. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 621-63.

2. Mercurio F, Zhu H, Murray BW, et al. IKK-1 and IKK-2: cytokine-activated I κ B kinases essential for NF- κ B activation. *Science* 1997; 278: 860-6.

3. Yamaoka S, Courtois G, Bessia C, et al. Complementation cloning of NEMO, a component of the

Gilles Courtois
Alain Israël

Unité de Biologie moléculaire de l'expression génique, URA 1773 Cnrs, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Un nouveau modèle murin de dystrophie musculaire de Duchenne : la surexpression en cavéoline-3.** La cavéoline 3 est une protéine spécifiquement musculaire localisée au niveau des invaginations membranaires (ou cavéoles) des cellules musculaires. Son absence est responsable d'une forme dominante de myopathie dite des ceintures, encore appelée LGMD1C (*limb girdle muscular dystrophy* de type 1C). Sa fonction n'est pas encore comprise, de même que son intervention au sein du complexe des nombreuses protéines gravitant autour de la dystrophine. En effet, certains auteurs étaient parvenus à copurifier la cavéoline 3 avec le complexe des protéines associées à la dystrophine (DAP pour *dystrophin associated proteins*), alors que d'autres ne la

considéraient pas comme une DAP (*m/s* 1999, n° 2, p. 279). La seule protéine dont le lien direct avec la cavéoline 3 était démontré est la NO (monoxyde d'azote) synthase neuronale. A défaut de fournir une vue plus éclairée de la physiopathologie de ces dystrophies musculaires, une équipe américano-italienne vient de décrire un nouveau modèle murin de myopathie de Duchenne lié à une surexpression notamment musculaire de la cavéoline 3 [1]. Les souris transgéniques surexprimant cette protéine dans le cerveau, le rein, le foie, le poumon, la rate et le muscle squelettique, présentent un phénotype exclusivement musculaire associant des signes histologiques et biochimiques caractéristiques de nécrose et de régénération à une augmenta-

tion des cavéoles sarcolemmiques. De plus, des éléments de fibrose (augmentation importante du tissu conjonctif) sont observés ce qui, paradoxalement, rapproche plus ce modèle de la maladie humaine que de la souris mutante *mdx*, pourtant dépourvue de dystrophine par altération spécifique de son gène. Chez les souris surexprimant la cavéoline 3, on observe une chute drastique de l'expression de la dystrophine et d'une des protéines qui lui est directement associée, la β -dystroglycane. Ces résultats suggèrent donc qu'une surexpression de la cavéoline 3 perturbe l'organisation et/ou la mise en place du complexe des DAP.

[1. Galbiati F, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9689-94.]