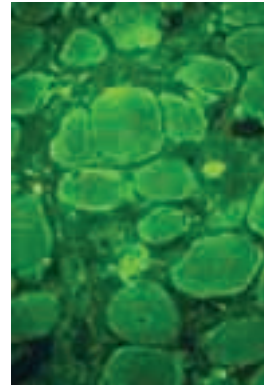


## Guérir la myopathie de Duchenne par l'utrophine ?

Jean-Marie Gillis

> La myopathie de Duchenne est due à l'absence d'une protéine du cytosquelette des fibres musculaires, la dystrophine. Celle-ci joue un rôle essentiel dans l'intégrité des complexes protéiques membranaires qui assurent la liaison avec la matrice extracellulaire. L'utrophine, codée au niveau du chromosome 6, présente 80 % d'homologie avec la dystrophine et est exprimée à la jonction neuromusculaire. L'utrophine peut-elle remplacer la dystrophine et corriger les anomalies structurelles et fonctionnelles de la myopathie ? Chez des souris transgéniques déficientes en dystrophine et surexprimant de grandes quantités d'utrophine, celle-ci occupe les structures fixant la dystrophine et la récupération des atteintes fonctionnelles, surtout mécaniques, peut être complète. Pour transformer cette approche expérimentale en traitement de la myopathie, les nombreuses recherches en cours visent à obtenir une surexpression d'utrophine dès l'apparition des symptômes myopathiques. <



Département de physiologie,  
Université Catholique de  
Louvain, UCL 5540,  
avenue Hippocrate, 55,  
1200 Bruxelles, Belgique.  
[gillis@fymu.ucl.ac.be](mailto:gillis@fymu.ucl.ac.be)

nal, la dystrophine se fixe aux filaments d'actine  $\gamma$  du cytosquelette, du côté carboxyterminal, elle s'attache à un complexe de glycoprotéines transmembranaires, les dystroglycane. Ceux-ci interagissent avec un autre complexe transmembranaire, les sarcoglycane, et avec la laminine qui s'attache au collagène extracellulaire [1], établissant une continuité mécanique entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire. L'absence de dystrophine introduit une discontinuité et rend la fibre musculaire sensible au stress mécanique de l'activité physique. L'extrémité carboxyterminale interagit avec d'autres protéines [2] (Figure 1). La dystrophine assure ainsi l'édification de complexes protéiques combinant des fonctions de soutien et de signalisation, et son absence entraîne leur désagrégation. Les biopsies musculaires réalisées chez les sujets atteints de myopathie de Duchenne montrent des foyers de nécrose envahis de cellules inflammatoires et des foyers de régénération à partir de cellules souches présentes dans le muscle, les cellules satellites. La régénération, révélée par les fibres à noyaux centraux [3], compense temporairement la nécrose (Figure 2, Encadré 1). L'élévation (x 10) du taux de créatine-phosphokinase sérique (CPK) signe la fuite d'enzymes intracellulaires.

### Myopathie de Duchenne et dystrophine

La myopathie de Duchenne (DMD) est une affection génétique grave qui touche toute la musculature. Elle résulte de mutation(s) affectant le gène de la dystrophine, localisé sur le chromosome X, et touche les garçons (1/3500 naissances masculines). Il n'y a pas de traitement curatif, mais les traitements palliatifs, orthopédiques et respiratoires, améliorent la qualité de vie et le pronostic vital.

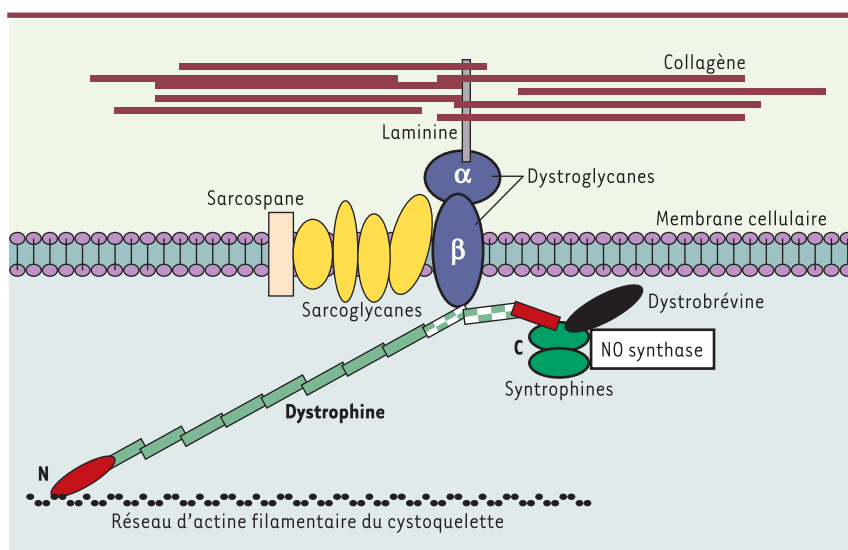
Dans la forme typique de la myopathie, la dystrophine est absente, alors que chez les sujets sains, cette protéine de 427 kDa est localisée sous la membrane plasmique des fibres musculaires. La plus grande partie de la molécule a une forme allongée. Du côté aminotermini-

Les répercussions fonctionnelles de l'absence de dystrophine sont multiples [4] : réduction de la force musculaire et de la résistance au stress mécanique, activité accrue de certains canaux ioniques perméables au  $\text{Ca}^{2+}$ . La perte de l'homéostasie calcique intracellulaire est présentée comme le point de départ d'une cascade pathogénique entraînant l'activation de protéases  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendantes [5], mais cette hypothèse reste controversée [4]. Un déficit au niveau de la microcirculation musculaire semble aggraver la situation déjà compromise par une fibrose importante [6]. L'état dystrophique s'accompagne de variations d'expression affectant plusieurs dizaines de gènes [7-9]. Toutefois, une

description claire des enchaînements pathogéniques, de leurs relations de cause à effet, et des cascades amplificatrices menant à la nécrose de la fibre fait défaut.

Il existe des modèles animaux de la myopathie de Duchenne. Les muscles des souris *mdx* sont ainsi dépourvus de dystrophine, mais la myopathie reste bénigne. Le chien *Golden Retriever* présente une myopathie très grave, modèle de la myopathie humaine, dont l'étude est rendue très difficile en raison de la sévérité particulière de l'affection.

### Un analogue de la dystrophine : l'utrophine



**Figure 1. Représentation schématique des interactions de nombreuses protéines avec la dystrophine.** La dystrophine est une protéine de 427 kDa localisée sous la membrane plasmique des fibres musculaires (ou sarcolemme). Du côté aminoterminal (N), la dystrophine se fixe aux filaments d'actine  $\gamma$  constituant le cytosquelette sous-membranaire, tandis que du côté carboxyterminal, elle s'attache à un complexe de glycoprotéines transmembranaire, les dystroglycane. Les dystroglycane interagissent avec un autre complexe transmembranaire (formé par les sarcoglycane et le sarcospane) et avec une forme musculaire de la laminine qui s'attache aux fibres de collagène de la matrice extracellulaire. Ainsi s'établit une continuité mécanique entre le cytosquelette d'actine et les éléments de la structure extracellulaire. L'extrémité carboxyterminale interagit avec d'autres protéines (syntrophines, dystrobrevine) qui fixent une isoforme de la NO synthase, diverses tyrosine-kinases et des canaux ioniques. L'interaction avec les dystroglycane et les sarcoglycane semble particulièrement importante pour assurer la résistance au stress mécanique et la liaison aux structures de la matrice extracellulaire. Le rôle fonctionnel précis de plusieurs de ces *dystrophin-associated proteins* reste à préciser. La localisation sous-membranaire de la NO synthase suggère un rôle paracrine du NO sur la microcirculation. Au niveau de la dystrophine, les rectangles verts représentent les séquences *spectrin-like*; les différentes régions présentant des domaines bien identifiés d'interactions avec d'autres protéines sont individualisées par des couleurs et des formes différentes : domaine de liaison à l'actine (ovale allongé rouge), région de fixation aux dystroglycane (deux rectangles à damiers vert et blanc), région de fixation aux syntrophines et dystrobrevine (rectangle rouge).

Découverte lors de l'analyse d'ADNc de muscle fœtal, l'utrophine, codée chez l'homme sur le chromosome 6, présente 80% d'homologie avec la dystrophine [10]. Dystrophine et utrophine interagissent avec les mêmes protéines. Cette analogie entre les deux protéines explique que les premières préparations d'anticorps polyclonaux présentaient des réactions croisées. L'observation paradoxale d'une réaction positive à la jonction neuro-musculaire (voir ci-dessous) de muscles dépourvus de dystrophine a ainsi contribué à la découverte de l'utrophine [11].

L'utrophine est ubiquitaire. Elle est présente dans les muscles, vaisseaux, nerfs, rétine, poumons, reins et plaquettes sanguines. Dans les muscles, l'expression et la localisation de l'utrophine dépendent du degré de différenciation. Dans les myotubes et les fibres embryonnaires, l'utrophine est distribuée le long du sarcolemme. Dans le muscle adulte, elle n'est présente qu'au niveau des jonctions neuro-musculaires et myotendineuses. Dans les myopathies où se produit une régénération, l'utrophine est modérément surexprimée et localisée le long du sarcolemme [12].

À la jonction neuromusculaire, l'utrophine est colocalisée avec les récepteurs de l'acétylcholine. Sa présence dépend de facteurs de croissance d'origine présynaptique comme l'héréguline. Le rôle de l'utrophine reste mal précisé, l'inactivation de son gène chez la souris n'entraînant ni morbidité ni troubles notables de la transmission synaptique.

## L'utrophine pour remplacer la dystrophine : « l'utrophinothérapie »

L'homologie structurale entre utrophine et dystrophine suggère que la première puisse remplacer la seconde.

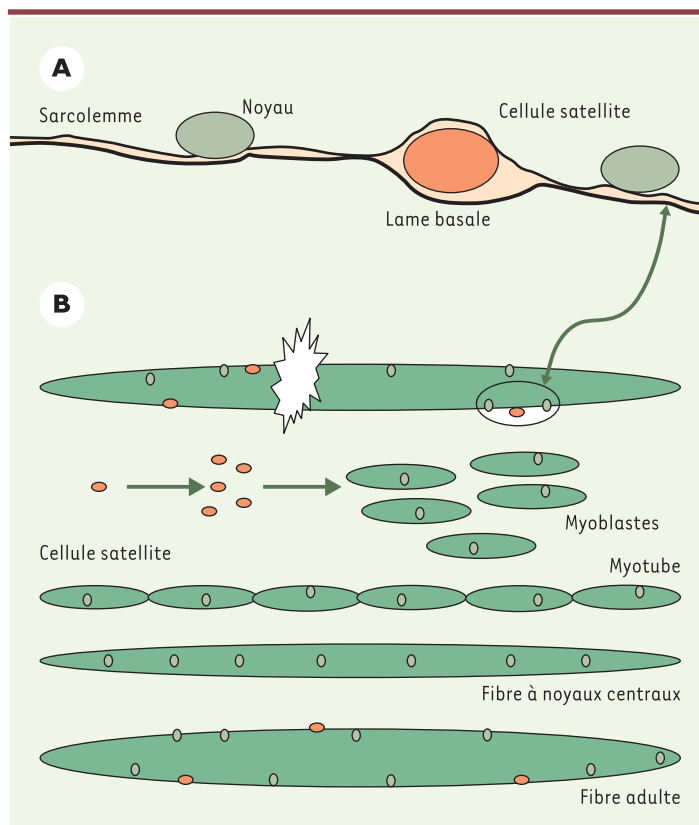
La faible surexpression spontanée d'utrophine dans la myopathie de Duchenne pourrait jouer un rôle compensateur retardant l'évolution, mais insuffisant pour éviter l'issue fatale. Chez la souris *mdx*, cette surexpression pourrait rendre compte du phénotype myopathique léger, car l'absence combinée de dystrophine et d'utrophine entraîne une myopathie rapidement mortelle [13, 14]. Trois circonstances favorables renforcent l'intérêt de l'utrophine comme substitut de la dystrophine : (1) le gène de l'utrophine est intact chez les patients DMD ; (2) la protéine étant exprimée, une réaction immunologique adverse n'est pas à redouter ; (3) la surexpression générale de l'utrophine chez la souris ne s'accompagne d'aucun signe pathologique. Cet article fait le point sur les approches expérimentales du traitement du déficit en dystrophine par surexpression de l'utrophine chez la souris *mdx*.

### Approche transgénique

Le groupe de K. Davies et J. Tinsley a développé des lignées de souris *mdx* transgéniques surexprimant de grandes quantités d'utrophine dans les muscles [15]. Dans un premier temps, le transgène inséré codait pour une forme tronquée de l'utrophine, amputée d'environ la moitié de sa partie centrale, mais préservant les extrémités nécessaires aux interactions protéiques. Par la suite, des lignées surexprimant la molécule complète ont été obtenues. Dans les deux cas, le produit du transgène était abondant et localisé sur le pourtour et la longueur des fibres, les foyers dystrophiques typiques avaient pratiquement disparu et les complexes dystro-sarcoglycanes (DAG) avaient retrouvé leur localisation membranaire. Une étude fonctionnelle entreprise par notre groupe a porté sur les paramètres systémiques (CPK sérique), histologiques (% de fibres à noyaux centraux), mécaniques (force musculaire maximale et résistance aux contractions avec étirements forcés, contractions « excentriques »), métaboliques (régulation du pH intracellulaire après contraction) et calciques (contenu en calcium, concentration cytosolique de calcium). Avec l'utrophine tronquée, nous avons obtenu pour tous les paramètres étudiés, des récupérations se situant dans une fourchette de 75-85% [16, 17] (Encadré 2). Avec l'utrophine complète, la récupération atteignait 100% pour divers paramètres de la réponse mécanique, y compris la résistance aux

contractions excentriques [18]. Cette correction fonctionnelle complète a été obtenue pour la lignée Fiona où l'expression d'utrophine était 10 fois supérieure à l'expression spontanée chez la souris *mdx*. Des corrections incomplètes ont été obtenues pour les lignées exprimant moins d'utrophine.

Une autre façon d'obtenir une surexpression d'utrophine a été découverte fortuitement dans une construction transgénique surexprimant la N-acétylgalactosamine-transférase. Cette enzyme, localisée à la



**Figure 2. A. Localisation des noyaux des fibres musculaires et des cellules satellites associées.** La fibre musculaire est un syncytium multinucléé où les noyaux occupent une position périphérique, sous-membranaire. Intimement associées à chaque fibre, mais distinctes d'elle, se trouvent les cellules satellites qui représentent 2-3% du nombre total de noyaux. Les noyaux des cellules satellites sont situés en dehors de la membrane plasmique, leur détection se fait par immunomarquage avec des anticorps spécifiques. **B. Étapes de la régénération des fibres musculaires après nécrose, à partir des cellules satellites.** Lors d'une nécrose des fibres, accidentelle ou pathologique, la régénération musculaire se fait à partir des cellules satellites qui se transforment en myoblastes mononucléés et prolifératifs. Après quelques jours, ces myoblastes s'alignent bout à bout et fusionnent pour donner des myotubes polynucléés où les noyaux s'alignent en chaîne au centre du myotube. Durant la croissance en fibre adulte, les noyaux quittent cette position centrale pour se situer tous en périphérie lorsque la différenciation complète est atteinte. La fibre régénérée possède des cellules satellites.

jonction neuromusculaire, assure la liaison de la 4 N-acétylgalactosamine sur une structure antigénique glycoprotéique (*CT antigen*) découverte dans les lymphocytes T activés, mais également présente à la jonction neuromusculaire. La surexpression de l'enzyme s'accompagne de celle du *CT antigen* que l'on retrouve sur tout le pourtour et la longueur des fibres musculaires. Pour des raisons encore inconnues, on observe une expression forte et généralisée d'utrophine [19]. Chez la souris *mdx*, cette construction transgénique induit la relocalisation des DAG et une réduction spectaculaire de l'état dystrophique [20]. Le confinement de l'utrophine à la jonction neuromusculaire peut être surmonté en agissant sur des facteurs, par exemple enzymatiques, qui y contribuent.

Chez les souris transgéniques, la surexpression de l'utrophine précède la période où apparaissent les premiers signes de l'atteinte dystrophique. Les résultats obtenus démontrent l'excellente efficacité de l'utro-

phine dans la prévention de la dystrophinopathie. Pour tester son efficacité dans la guérison de l'affection, il faut déclencher la surexpression de l'utrophine après l'installation du processus dystrophique. C'est le but des approches de transfection virale, de pharmacologie et de transgénèse conditionnelle.

### Transfection virale

Celle-ci permet l'introduction, dans les fibres musculaires, d'un transgène inséré dans le génome d'un vecteur viral non pathogène. Idéalement, il faudrait transfecter l'ensemble de la musculature *via* la circulation sanguine, mais seule l'injection locale intramusculaire de la suspension virale permet d'atteindre des taux d'infections dépassant 25% des fibres d'un muscle. Le rejet immunologique du virus est fortement réduit si l'injection est faite à des souriceaux dont le système immunitaire est immature. Dans ces conditions, une expression stable d'utrophine (> 60 jours) est obtenue dans 35% des fibres du muscle [21]. On observe une réduction significative des foyers inflammatoires, du pourcentage de fibres centronuclées et de la sensibilité aux contractions excentriques. Cette approche a été étendue au chien dystrophique dont on sait la gravité de l'affection. Aux sites d'injection, l'expression d'utrophine est stable, dépasse nettement le niveau spontané, et s'étend à l'ensemble du sarcolemme. On note une relocalisation des DAG et une réduction nette des foyers nécrotiques et de la fibrose. Les deux approches suivantes permettent, en principe, une surexpression d'utrophine étendue à toute la musculature.

### Approches pharmacologiques

#### Héréguline

L'expression de l'utrophine à la jonction neuromusculaire étant sous la dépendance de facteurs neurotrophiques, il était logique de les utiliser pour augmenter l'expression. Effectivement, l'injection intrapéritonéale d'héréguline à la souris *mdx* pendant trois mois augmente l'expression d'utrophine de 2-3 fois [22], sans signe de toxicité systémique. On observe une réduction modérée de la sensibilité aux contractions excentriques et du pourcentage de fibres à noyaux centraux.

#### Activation de la NO synthase

Dans les fibres musculaires, l'expression de l'utrophine est limitée à la période fœtale qui est « récapitulée » lors de la régénération qui suit une dégénérescence accidentelle ou liée à une dystrophie active. La persistance de l'utrophine le long des fibres dans la DMD pour-

## 1. LES FIBRES MUSCULAIRES À NOYAUX CENTRAUX (FNC) : UN INDICE AMBIGU DE LA DYSTROPHIE

Les diverses étapes de la régénération qui suivent une nécrose des fibres musculaires sont illustrées sur la *Figure 2B*. Chez la souris, dans un muscle sain accidentellement nécrosé, ces étapes se déroulent sur 15 à 20 jours. La présence de fibres musculaires à noyaux centraux est donc le signe d'une régénération active qui elle-même succède à un épisode dégénératif antérieur. La détection des FNC se fait plus facilement sur des coupes histologiques transversales.

Dans une myopathie évolutive comme la dystrophinopathie, les muscles des membres montrent en permanence un pourcentage élevé (> 70%) de FNC, témoignant d'épisodes répétés de dégénérescence/régénération. On considère classiquement qu'un traitement qui diminue le pourcentage de FNC est efficace pour réduire la dystrophie. Mais les choses ne sont pas aussi simples. Chez la souris *mdx* âgée de plus de 18 mois, on observe une réduction du pourcentage de FNC qui peut correspondre, soit à la diminution de l'état dystrophique, soit à l'épuisement progressif du potentiel de régénération. En outre, la persistance de la position centrale des noyaux semble anormalement longue chez la souris *mdx*, comme si le processus de régénération n'allait pas (pour des raisons inconnues) jusqu'au bout de la différenciation. Cela signifie qu'il peut y avoir un décalage temporel très important entre un épisode dégénératif et la présence de FNC. Enfin, l'importance des FNC comme indice dynamique d'un état de dystrophie/régénération varie considérablement selon les espèces animales.

rait indiquer le maintien d'un certain état fœtal. Considérant le gène de l'utrophine comme un gène fœtal, Chaubourt *et al.* ont cherché à le « réactiver » par apport de monoxyde d'azote (NO) au moyen d'injections intrapéritonéales répétées de L-arginine, substrat de la NO synthase. Ces auteurs ont obtenu une surexpression d'utrophine s'étendant à l'ensemble du sarcolemme, chez les souris normales et dystrophiques [23]. L'imagerie fonctionnelle des muscles *in situ*, par résonance magnétique nucléaire, montre une texture nettement plus homogène que celle des muscles de souris *mdx* non traitées. La force du diaphragme est améliorée [24].

### Transgénèse conditionnelle

Dans ce système, l'expression du transgène est conditionnée à son interaction avec un élément transactivateur. Le plus utilisé est une protéine se liant spécifiquement à la tétracycline. En présence de l'antibiotique, l'interaction est inhibée et le transgène reste inactif. Ce contrôle est réversible et offre la possibilité de déclencher ou de réprimer l'expression du transgène à n'importe quel moment de la vie de l'animal. Ce type de construction génétique a été développé pour l'expression conditionnelle de l'utrophine dans les muscles de souris *mdx* à différents moments (avant et après la naissance), suivie d'une analyse de l'état dystrophique des muscles à l'âge adulte (3 mois) [25]. Quantitativement, la surexpression par rapport à l'état *mdx* est modérée, bien inférieure à celle obtenue dans la lignée transgénique Fiona. Elle est cependant suffisante pour obtenir une relocalisation des DAG, une réduction du pourcentage de fibres centronucléées et une récupération de 40% pour la résistance aux contractions excentriques [25]. Un certain niveau de guérison a donc pu être obtenu.

### Conclusions

La suppléance fonctionnelle de la dystrophine par l'utrophine est aujourd'hui démontrée, lorsqu'une surexpression importante de l'utrophine est obtenue dès le stade embryonnaire. Les surexpressions stimulées après la naissance ont donné des améliorations significatives, mais l'état dystrophique persiste. On pourrait en conclure que, si elle est efficace pour prévenir la dystrophie, l'utrophinothérapie l'est beaucoup moins pour la guérir. Les approches développées pour stimuler l'expression d'utrophine chez la souris *mdx* adulte ont, tout au plus, permis d'augmenter celle-ci de 2 à 3 fois, nettement moins que dans la lignée transgénique Fiona, où aucun signe de dystrophie n'était plus détectable. Les résultats obtenus avec la transgénèse conditionnelle [25] indiquent que la quan-

tité-seuil requise pour corriger un paramètre déficitaire diffère selon le paramètre considéré. La dystrophie ne pourra être vaincue que lorsque la quantité d'utrophine nécessaire à la correction du(des) paramètre(s) responsable(s) aura été obtenue.

L'utrophinothérapie vise à être un traitement causal. En cela, elle se distingue des autres approches thérapeutiques qui cherchent à contrecarrer, en aval, les conséquences pathologiques de l'absence de dystrophine. Comme le montre l'ensemble des résultats rapportés ici, cette voie est extrêmement prometteuse, mais non encore aboutie. L'effort scientifique doit porter sur: la compréhension des mécanismes liant l'absence de dystrophine et la nécrose des fibres, pour distinguer le(s) facteur(s) pathogénique(s) essentiels des symptômes associés; la détermination du niveau d'expression d'utrophine requis pour corriger ce(s) facteur(s); la compréhension des mécanismes qui limitent l'expression de l'utrophine aux jonctions neuromusculaires et myotendineuses; la décou-

## 2. COMMENT ÉVALUER L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT ?

L'efficacité d'un traitement se juge à la réduction des symptômes. Dans le cas de la dystrophinopathie, une amélioration sera marquée par la diminution de certains paramètres (taux de CPK plasmatique) et l'augmentation de certains autres (force isométrique). Comment exprimer quantitativement l'amélioration dans une évaluation multifactorielle? Quel état de référence faut-il prendre, l'animal sain ou l'animal malade? Le calcul de l'indice de récupération répond à ces deux questions. Pour un paramètre donné, on mesure d'abord la différence entre les valeurs chez l'animal malade-traité et chez l'animal malade; cette différence est ensuite rapportée à celle qui existe pour ce même paramètre entre l'animal sain et l'animal malade:

$$\text{Indice de récupération} = \frac{(\text{traité} - \text{malade})}{(\text{sain} - \text{malade})} \times 100$$

Cet indice varie de 0 à 100% selon que le traitement n'a rien changé à la situation pathologique ou qu'il a permis de récupérer la valeur normale du paramètre étudié. L'indice est un nombre sans signe qui évite la confusion résultant de paramètres évoluant en sens opposés. Il permet d'apprécier la signification « opérationnelle » d'un traitement. Supposons que celui-ci augmente la force d'un muscle dystrophique de 100 à 120 milliNewton (mN). Que représente ce gain de 20 mN par rapport au déficit du à l'affection? Si la force du muscle normal est de 500 mN, on voit que l'indice de récupération n'est que de 5%. Cet indice permet de comparer l'efficacité de traitements différents, expérimentés dans des laboratoires différents.

verte d'agents capables de stimuler, chez l'homme, l'expression d'utrophine au niveau requis pour corriger la dystrophie après la naissance. Ce dernier point implique le criblage à haut débit sur des modèles cellulaires pour la découverte de molécules d'intérêt qui devront être ensuite testées sur les modèles animaux, étape expérimentale incontournable. Recherches fondamentales et appliquées devront donc être menées de front. ♦

## SUMMARY

### Utrophin, a way to cure Duchenne muscle dystrophy

Duchenne muscle dystrophy results from the absence of dystrophin, a cytoskeletal protein of the muscle fibre. Dystrophin plays an essential role in the integrity of the membrane-associated protein complexes connected to the extracellular matrix. On chromosome 6 is located the gene of a protein presenting 80% homology with dystrophin: utrophin, which is expressed at the neuromuscular junction. The review examines if utrophin can replace dystrophin and correct the structural and functional characteristics of the myopathy, and how the improvements can be quantitatively expressed. In transgenic mice, deficient in dystrophin, but overexpressing large quantities of utrophin, the latter is found on structures where dystrophin is normally located, histological signs of necrosis disappear and the recovery of functional disorders, specially affecting the mechanical properties of the muscle fibres, can be complete. The review examines also several ways of obtaining overexpression of utrophin in adult *mdx* mice, such as conditioned expression of the utrophin transgene (using a tetracycline-sensitive transactivator), transfection with viral vectors containing the utrophin cDNA (complete or truncated), actions on factor(s) controlling utrophin expression at the neuromuscular junction (heregulin, 4 N-acetylgalactosamine), and pharmacological ways of inducing expression (NO, arginine). Though partial improvements of the myopathy status have been obtained by these various approaches, they remain limited by their localized action and/or by the moderate level of utrophin expression obtained. Further researchs to overcome these limitations are urgently needed in order to transform the very promising effect of utrophin overexpression into a real treatment of Duchenne myopathy. ♦

## RÉFÉRENCES

1. Matsumura K, Campbell KP. Dystrophin-glycoprotein complex: its role in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 1994; 17: 2-15.
2. Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 2002; 82: 291-329.
3. Engel AG, Yamamoto M, Fishbeck KH. Dystrophinopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology: basic and clinical*. New York: McGraw-Hill, 1994: 1133-97.
4. Gillis JM. Understanding dystrophinopathies: an inventory of the structural and functional consequences of the absence of dystrophin in muscles of the *mdx* mouse. *J Muscle Res Cell Motil* 1999; 20: 605-25.
5. Turner PR, Westwood T, Regen CM, Steinhardt RA. Increased protein degradation results from elevated free calcium levels found in muscle from *mdx* mice. *Nature* 1988; 355: 735-8.
6. Loufrani L, Matrougui K, Gorny D, et al. Flow (shear stress)-induced endothelium-dependent dilation is altered in mice lacking the gene encoding for dystrophin. *Circulation* 2001; 103: 864-70.
7. Rouger K, Le Cunff M, Steenman M, et al. Global/temporal gene expression in diaphragm and hindlimb muscles of dystrophin-deficient (*mdx*) mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283: C773-84.
8. Bakay M, Zhao P, Chen J, Hoffman EP. A web-accessible complete transcriptome of normal human and DMD muscle. *Neuromusc Disord* 2002; 12 (suppl 1): S125-41.
9. Boer JM, de Meijer EJ, Mank EM, et al. Expression profiling in stably regenerating skeletal muscle of dystrophin-deficient *mdx* mice. *Neuromusc Disord* 2002; 12 (suppl 1): S118-24.
10. Tinsley JM, Blake DJ, Roche A, et al. Primary structure of dystrophin-related protein. *Nature* 1992; 360: 591-2.
11. Fardeau M, Tomé FMS, Collin H, et al. Présence d'une protéine de type dystrophine au niveau de la jonction neuromusculaire dans la dystrophie musculaire de Duchenne et la souris mutante *mdx*. *CR Acad Sci Paris Ser III* 1990; 311: 197-204.
12. Mizumo Y, Nonaka I, Hirai S, Ozawa E. Reciprocal expression of dystrophin and utrophin in muscles of Duchenne muscular dystrophy patients, female DMD carriers and control subjects. *J Neurol Sci* 1993; 119: 43-52.
13. Deconinck AE, Rafael JA, Skinner JA, et al. Utrophin-dystrophin-deficient mice as a model for Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 1997; 90: 717-27.
14. Deconinck N, Rafael JA, Beckers-Bleux G, et al. Consequences of the combined deficiency in dystrophin and utrophin on the mechanical properties and myosin composition of limb and respiratory muscles of the mouse. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 362-70.
15. Tinsley JM, Potter AC, Phelps SR, et al. Amelioration of the dystrophic phenotype of *mdx* mice using a truncated utrophin transgene. *Nature* 1996; 384: 349-53.
16. Deconinck N, Tinsley J, De Backer F, et al. Expression of truncated utrophin leads to major functional improvements in dystrophin-deficient muscles of mice. *Nat Med* 1997; 3: 1216-21.
17. Goudemant JF, Deconinck N, Tinsley JM, et al. Expression of truncated utrophin improves pH recovery in exercising muscles of dystrophic *mdx* mice. A <sup>31</sup>P NMR study. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 371-9.
18. Tinsley J, Deconinck N, Fisher R, et al. Expression of full-length utrophin prevents muscular dystrophy in *mdx* mice. *Nat Med* 1998; 4: 1441-4.
19. Xia B, Hoyte K, Kammesheidt A, et al. Overexpression of the CT GalNAc transferase in skeletal muscle alters myofiber growth, neuromuscular structure, and laminin expression. *Dev Biol* 2002; 242: 58-73.
20. Nguyen HH, Jayasinha V, Xia B, et al. Overexpression of the cytotoxic T cell GalNAc transferase in skeletal muscle inhibits muscular dystrophy in *mdx* mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 5616-21.
21. Gilbert R, Nalbantoglu J, Petrof BJ, et al. Adenovirus-mediated utrophin gene transfer mitigates the dystrophic phenotype of *mdx* mouse muscles. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 1299-310.
22. Krag TOB, Juel-Jansen C, Hansen-Schwartz J, et al. Heregulin-mediated utrophin upregulation in *mdx* mice. *J Neurol Sci* 2002; 199 (suppl 1): S89.
23. Chabouret E, Fossier P, Baux G, et al. Nitric oxide and L-arginine cause an accumulation of utrophin at the sarcolemma: a possible compensation for dystrophin loss in Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 499-507.
24. Delaporte S, Voisin V, Sébrié C, et al. The increase of utrophin in muscle of *mdx* mice treated by L-arginine reverses dystrophic phenotype and improves mechanical performance. *J Neurol Sci* 2002; 199 (suppl 1): S88.
25. Squire S, Raymackers JM, Vandebrouck C, et al. Prevention of pathology in *mdx* mice by expression of utrophin: Analysis using an inducible transgenic expression system. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 3333-44.

## TIRÉS À PART

J.M. Gillis