

codant la dynamine 2 (*DNM2*), provoquant la substitution d'un acide aminé par un autre dans la séquence de la protéine. Quatre mutations différentes ont été trouvées chez 50 patients (issus de 11 familles, atteints de la forme autosomique dominante, ou de cas sporadiques) [4].

Les dynamines sont des GTPases de haut poids moléculaire (environ 100 kDa) impliquées dans le trafic membranaire. Ces molécules hydrolysent le GTP et participent à la déformation des membranes biologiques nécessaire à la formation de vésicules [5]. Parmi les trois dynamines que compte cette famille chez l'homme, la dynamine 2 est une protéine ubiquitaire principalement impliquée dans l'endocytose et le trafic membranaire intracellulaire ainsi que dans la dynamique du réseau d'actine et la structure du centrosome. Les quatre mutations que nous avons identifiées sont restreintes à un domaine protéique nommé domaine intermédiaire (*middle domain*) adjacent au domaine d'homologie à la pleckstrine (*Figure 1*) où des mutations ont récemment été identifiées dans la forme

autosomique dominante intermédiaire de la maladie de Charcot-Marie-Tooth [6]. L'implication du domaine intermédiaire dans la régulation de l'activité GTPasique et dans l'auto-assemblage de la dynamine 2 a été rapportée. Plus récemment, son rôle dans la localisation centrosomique de la dynamine 2 a également été démontré [7]. Afin de tester l'impact des mutations de la *DNM2* sur la localisation au centrosome de cette protéine, nous avons produit des vecteurs plasmidiques permettant leur expression *in vitro*. Cette approche nous a permis de montrer une réduction de la localisation centrosomale des mutants de la *DNM2* [4]. Nos hypothèses actuelles concernant la physiopathologie de la MCN formulent que les mutations de la *DNM2* induisent une altération du trafic membranaire et interfèreraient avec la fonction de protéines du centrosome.

Conclusions et perspectives

Notre étude rapporte la première identification d'un gène muté dans la forme autosomique dominante de la myopathie

centronucléaire. Nos résultats ouvrent la voie vers la compréhension de la physiopathologie de cette myopathie à travers la détermination des dysfonctionnements cellulaires engendrés par ces mutations qui permettra le développement futur de stratégies thérapeutiques. ♦

Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy

RÉFÉRENCES

1. Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK. Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy. *Arch Neurol* 1966 ; 14 : 1-14.
2. Laporte J, Hu LJ, Kretz C, et al. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 175-82.
3. Jeannot PY, Bassez G, Eymard B, et al. Clinical and histologic findings in autosomal centronuclear myopathy. *Neurology* 2004 ; 62 : 1484-90.
4. Bitoun, M. Maugenre S, Jeannot PY, et al. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1207-9.
5. Praefcke GJ, McMahon HT. The dynamin superfamily : universal membrane tubulation and fission molecules ? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 133-47.
6. Züchner S, Noureddine M, Kennerson, et al. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 289-94.
7. Thompson H, Cao H, Chen J, et al. Dynamin 2 binds gamma-tubulin and participates in centrosome cohesion. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 335-42.

NOUVELLE

La souris paraplégique Un modèle offrant de nouvelles perspectives de recherche sur les lésions de la moelle épinière

Nicolas P. Lapointe, Pierre A. Guertin

Département d'anatomie
et de physiologie,
Unité de neuroscience,
RC-98002705,
Centre Hospitalier de l'Université Laval,
boulevard Laurier, Québec G1V 4G2, Canada.
Pierre.Guertin@crchul.ulaval.ca

► Plus de 500 000 patients souffrant d'une lésion à la moelle épinière sont recensés en Amérique du Nord et en Europe. Les dommages causés par la lésion chez ces personnes sont généralement dévastateurs. En effet, les processus régénératifs spontanés de la moelle épinière sont presque inexistantes et, à ce jour, aucun traitement n'a permis la réparation des tissus lésés et le rétablissement des con-

nexions avec le cerveau. Une lésion spinale entraîne généralement la perte immédiate, totale ou partielle, de sensations et de contrôles moteur et locomoteur volontaire sous le niveau lésé conduisant à des problèmes d'atrophie musculaire, d'ostéoporose, de déficiences du système immunitaire et cardiovasculaire souvent accompagnées d'infections cutanées, rénales et pulmonaires.

Des études classiques réalisées il y a plus d'une quinzaine d'années avaient mis en évidence la capacité qu'ont certains agents sérotoninergiques de favoriser la récupération des fonctions locomotrices. En effet, chez des chats paraplégiques, des précurseurs et agonistes de la sérotonine (5-hydroxytryptamine [5-HT]) tels que le 5-hydroxytryptophane et la quipazine augmentent la contraction muscu-



laire et l'amplitude des mouvements locomoteurs restaurés partiellement grâce à un entraînement spécial sur tapis roulant [1]. Leurs effets modulateurs contrastent toutefois avec ceux déclenchés par des agonistes $\alpha 2$ -adrénergiques qui, non seulement modulent la marche entraînée par tapis roulant, mais encore facilitent son déclenchement dans le modèle animal des chats spinaux [2] et chez certains blessés médullaires [3].

L'utilisation de modèles de souris paraplégiques a récemment contribué à la relance d'études portant sur le rôle potentiel du système sérotoninergique dans la récupération des fonctions locomotrices consécutive à une lésion de la moelle épinière. Ces études ont démontré que les récepteurs 5-HT de la moelle épinière ne sont pas limités à un rôle de modulateur de l'activité locomotrice tel qu'on l'a proposé préalablement, mais peuvent aussi être associés au déclenchement de la marche spinale. Par exemple, un groupe de chercheurs a rapporté que l'application de 5-HT dans une préparation de moelle épinière de souris isolée *in vitro* peut déclencher une activité neuronale coïncidant normalement avec l'amorce du mouvement locomoteur, amorce connue sous le nom de « locomotion fictive » [4]. Il a par ailleurs été démontré que des antagonistes de type 5-HT₂ et 5-HT₇, comme la kétansérine et le SB-269970, réduisent ou bloquent cette locomotion fictive produite *in vitro* par la 5-HT [5], suggérant que ces sous-types de récepteur joueraient un rôle particulier dans la genèse des rythmes locomoteurs.

Des études *in vivo* réalisées par notre équipe sont récemment venues confirmer le rôle des récepteurs 5-HT spinaux dans le déclenchement de mouvements locomoteurs. En effet, nous avons observé que l'administration intrapéritonéale de quipazine, un agoniste 5-HT_{2A/2C} com-

biné à un précurseur catécholaminergique, le L- β -3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA), déclenche des mouvements de type locomoteur des membres postérieurs qui perdurent environ une heure chez des souris ayant subi une lésion complète de la moelle épinière à hauteur du thorax [6]. L'effet de la quipazine est bloqué par la cyproheptadine, un antagoniste 5-HT₂, et non reproduit par des agonistes de type 5-HT_{1B} et 5-HT_{2B/2C}, suggérant que le récepteur 5-HT_{2A} est en cause [7, 8].

Deux autres sous-types de récepteur 5-HT semblent aussi pouvoir contribuer à la genèse de mouvements locomoteurs. En effet, l'administration de 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline (8-OH-DPAT), un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇ déclenche à lui seul des mouvements spontanés de type locomoteur similaires à ceux produits par l'administration conjointe de la quipazine et du L-DOPA [6, 8]. Cette action pro-locomotrice est complètement bloquée par l'administration combinée d'antagonistes 5-HT_{1A} et 5-HT₇ et partiellement affectée par leur utilisation individuelle, suggérant une participation synergique des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₇ dans la genèse d'activités locomotrices spinales [8]. En accord avec cette conclusion, les effets moteurs du 8-OH-DPAT se sont avérés moins importants chez des souris paraplégiques dont le gène codant le récepteur 5HT₇ a été invalidé (5-HTR₇^{-/-}) [8].

Les effets bénéfiques possibles d'un traitement chronique combinant certains agonistes 5-HT et l'entraînement sur tapis roulant font actuellement l'objet d'études à plus long terme chez des souris paraplégiques. Ces travaux devraient permettre d'établir plus clairement le rôle du système sérotoninergique sur la plasticité des réseaux spinaux et la récupération fonctionnelle des fonctions motrices [9]. La confirmation de l'efficacité d'agonistes 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} et

5-HT₇ à favoriser la récupération d'activité motrice à long terme chez la souris paraplégique ouvrirait certainement la voie au développement de traitements expérimentaux visant l'amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie des personnes qui, comme le regretté Christopher Reeve, sont victimes d'une blessure à la moelle épinière. ♦

The paraplegic mouse : a model with new perspectives for spinal cord injury research

RÉFÉRENCES

1. Barbeau H, Rossignol S. The effects of serotonergic drugs on the locomotor pattern and on cutaneous reflexes of the adult chronic spinal cats. *Brain Res* 1990 ; 514 : 55-67.
2. Barbeau H, Rossignol S. Initiation and modulation of the locomotor pattern in the adult chronic spinal cat by norenergic, serotonergic and dopaminergic drugs. *Brain Res* 1991 ; 546 : 250-60.
3. Stewart JE, Barbeau H, Gauthier S. Modulation of locomotor patterns and spasticity with clonidine in spinal cord injured patients. *Can J Neurol Sci* 1991 ; 18 : 321-32.
4. Nishimaru H, Takizawa H, Kudo N. 5-Hydroxytryptamine-induced locomotor rhythm in the neonatal mouse spinal cord *in vitro*. *Neurosci Lett* 2000 ; 280 : 187-90.
5. Madriaga MA, McPhee LC, Chersa T, et al. Modulation of locomotor activity by multiple 5-HT and dopaminergic receptor subtypes in the neonatal mouse spinal cord. *J Neurophysiol* 2004 ; 92 : 1566-76.
6. Guertin PA. Synergistic activation of the central pattern generator for locomotion by 1-beta-3, 4-dihydroxyphenylalanine and quipazine in adult paraplegic mice. *Neurosci Lett* 2004 ; 358 : 71-4.
7. Landry E, Guertin PA. Differential effects of 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on hindlimb movements in paraplegic mice. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 ; 28 : 1053-60.
8. Guertin PA, Rouillard C, Lévesque D, et al. Evidence of a specific role for 5-HT_{2A} and 5-HT₇ receptors in hindlimb stepping generation in paraplegic mice. 34th Annual Meeting Soc Neurosci, October 23-27, 2004. San Diego, CA : Society for Neurosciences, 2004.
9. Antri M, Mouffle, Orsal D, Barthe JY. 5HT_{1A} receptors are involved in short- and long-term processes responsible for 5-HT-induced locomotor function recovery in chronic spinal rat. *Eur J Neurosci* 2003 ; 18 : 1963-72.

HOMMAGE

En hommage au courage et au soutien à la recherche de M. Christopher Reeve, décédé le 10 octobre 2004.