

## **Le muscle, encore le muscle...**

**Quatre nouveaux gènes identifiés en 1995 dans des myopathies à transmission autosomique récessive : les myopathies des ceintures s'éclaircissent ; de même, le casting s'étoffe dans les cardiomyopathies hypertrophiques familiales. Fondamental : la rapsyne permettrait le regroupement des récepteurs de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire et, indirectement, serait essentielle à la morphogenèse de la plaquette motrice.**

## **$\beta$ -sarcoglycane : une protéine du complexe dystrophine-glycoprotéines est responsable d'une forme récessive de dystrophie musculaire**

Les dystrophies musculaires progressives qui atteignent essentiellement la musculature proximale des membres chez l'enfant et l'adulte jeune forment un groupe hétérogène de myopathies héréditaires dont certaines ont été identifiées comme SCARM1 (pour *severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy*) et d'autres comme LGMD (pour *limb girdle muscular dystrophy*). Quatre loci impliqués dans les formes récessives ont été localisés sur les chromosomes 15q15.1-q21.1 (LGMD2A) [1], 2q13 (LGMD2B) [2, 3], 13q12 (SCARM1, LGMD2C), [4, 5], 17q12-q21.33 (SCARM2, LGMD2D) [6]. Quant aux formes dominantes, un premier locus a été localisé sur le chromosome 5q [7].

Le tableau clinique de ces dystrophies est caractérisé principalement par une atrophie progressive et une faiblesse des muscles proximaux des membres. Les symptômes apparaissent au cours des vingt premières années de la vie et évoluent progressivement jusqu'à la perte de la marche dix à vingt ans plus tard. La maladie s'exprime avec une grande hétérogénéité clinique. En outre, jusqu'à présent, l'absence de définition nosologique spécifique rendait difficile la distinction entre les malades LGMD et ceux qui présentaient d'autres maladies neuromusculaires, telles que

les myopathies de Becker, les dystrophies facio-scapulo-humérales et surtout les amyotrophies spinales. Ces conditions ont conduit Michel Fardeau à qualifier le diagnostic «LGMD» de diagnostic «fourretout». Avec l'avènement d'outils diagnostiques moléculaires, cette situation s'est nettement améliorée. Le diagnostic «LGMD» reste cependant problématique en raison de l'absence de consensus sur les critères spécifiques de chacune de ces formes, ce qui conduit à regrouper provisoirement ces dernières sous une même appellation [8], décision qui ne fait pas l'unanimité.

C'est dans ce contexte qu'il faut mesurer les progrès réalisés ces derniers mois avec l'identification de quatre gènes responsables de myopathies à transmission autosomique récessive. Les gènes responsables des formes LGMD2A, 2D, 2E, 2C ont été identifiés et codent respectivement pour une protéase spécifique du muscle (la calpaïne) (*m/s n° 4, vol. 11, p. 637*) [9] et trois glycoprotéines de 50 kDa, l'adhaline (ou 50 DAG pour *dystrophin associated glycoprotein* (*m/s n° 12, vol. 10, p. 1326*) [6], de 43 kDa et de 35 kDa, toutes trois membres du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine ou DGC pour *dystrophin glycoprotein complex* [10-12]. Ce complexe

(figure 1) est constitué (1) de la dystrophine, présente à la surface interne de la membrane plasmique des fibres musculaires et reliée à l'actine F du cytosquelette [13-15], (2) d'un triplet protéique intracellulaire de 59 kDa (ou syntrophine) [16-17] (3) de quatre glycoprotéines transmembranaires, comprenant l'adhaline (50 kDa) [18], le doublet de 43 kDa composé de la  $\beta$ -dystroglycane [19] qui lie le domaine riche en cystéine de la dystrophine [20] et de la 43 DAG, la 35 DAG, (4) de la 25 DAP pour *dystrophin-associated protein* et (5) de l' $\alpha$ -dystroglycane (ou 156 DAG) située à la surface externe de la membrane et liant le complexe à la matrice extracellulaire *via* la laminine  $\alpha$ 2 (ou mérosine) dans le muscle squelettique (*m/s n° 10, vol. 10, p. 1042*) [21]. L'organisation de ce complexe suggère qu'il constitue un lien entre le sarcolemme et la matrice extracellulaire dans le muscle squelettique et qu'il protégerait ainsi la membrane de la cellule musculaire de dommages induits au cours de la contraction musculaire (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1679*) [22].

Les dystrophies musculaires pour lesquelles les gènes mis en cause ont été identifiés impliquent toutes l'un des membres de ce complexe. Dans la myopathie de Duchenne, les mutations dans le gène de la dystrophine s'accompagnent de l'absence totale de cette protéine et d'une réduction drastique des protéines associées au sarcolemme, conduisant à un phénotype dystrophique sévère [13, 23]. Plus récemment, il a été démontré que des mutations dans le gène codant pour l'adhaline, le *locus* LGMD2D, entraînaient une réduction de cette glycoprotéine au niveau du sarcolemme [6, 24-26] (*m/s n° 12, vol. 10, p. 1326*). Dernièrement, des mutations dans la laminine  $\alpha$ 2, le ligand de l' $\alpha$ -dystroglycane (ou 156 DAG), ont été identifiées chez des malades présentant une forme de dystrophie musculaire congénitale localisée sur le chromosome 6q [27, 28], entraînant une réduction de la laminine  $\alpha$ 2 au niveau du sarcolemme. Ainsi, l'ensemble des mutations touchant au moins l'un des composés du DGC engendre une déstabilisation structurale du complexe qui pourrait être à l'origine du

*m/s n° 12, vol. 11, décembre 95*

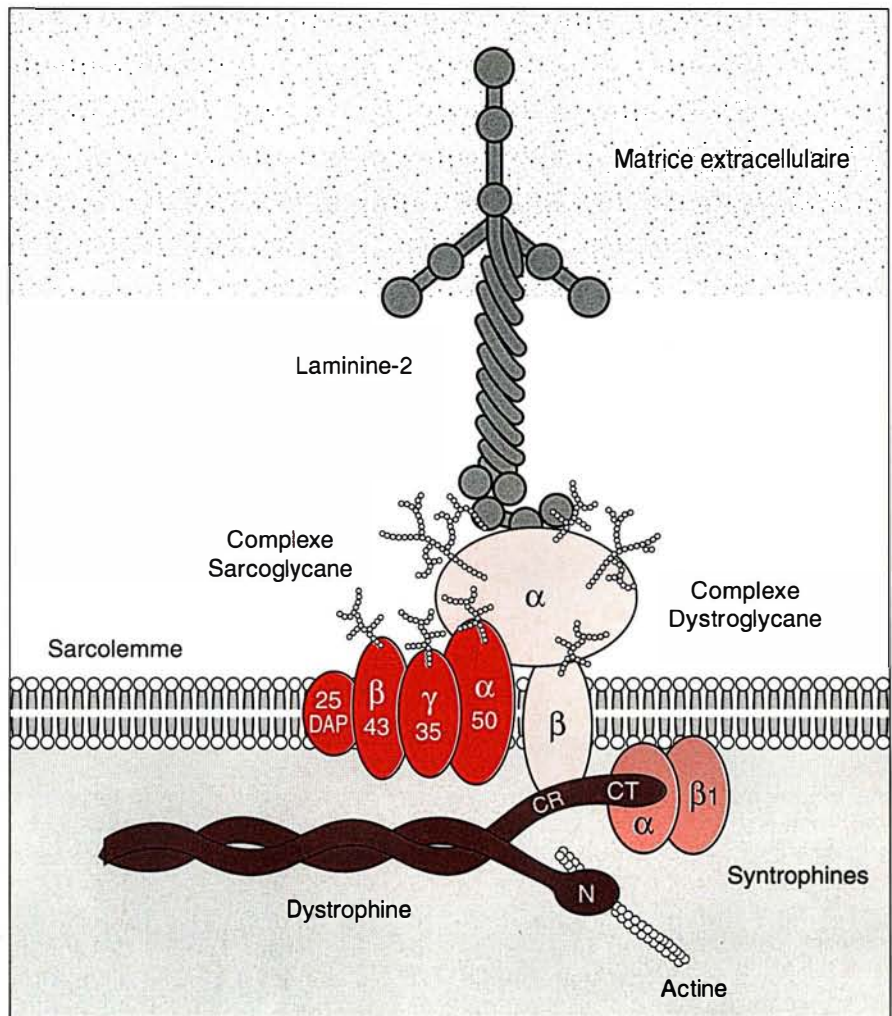


Figure 1. **Modèle du complexe dystrophine-glycoprotéines.** La dystrophine, protéine du cytosquelette musculaire, est associée en homodimères antiparallèles; elle est liée aux filaments d'actine par son extrémité amino-terminale (N) et aux syntrophines par son extrémité carboxy-terminale (CT). Elle est ancrée par son domaine riche en cystéine (CR) à la  $\beta$ -dystroglycane du complexe glycoprotéique. Celui-ci est composé des sous-complexes dystroglycane et sarcoglycane. Il est lui-même relié à la laminine  $\alpha$ 2, composant de la matrice extracellulaire de la fibre musculaire, par l' $\alpha$ -dystroglycane.

processus dystrophique par la rupture des liens entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire. Parallèlement, dans plusieurs formes de cardiomyopathies hypertrophiques, les protéines impliquées sont des protéines du cytosquelette (la myosine [29, 30], la tropomyosine et la troponine T [30, 31]). En revanche, la calpaïne dont le rôle dans l'étiologie moléculaire des LGMD2A a été dé-

montré (*m/s n° 4, vol. 11, p. 637*) [9] constitue une exception notable. C'est essentiellement grâce à l'étude d'un isolat génétique de l'île de la Réunion présentant de nombreux cas de forme récessive de LGMD que le gène de la calpaïne a été identifié comme responsable de la forme récessive LGMD2A [9]. L'implication de ce gène a également été confirmée sur un ensemble de familles Amish origi-



Tableau I						
CLASSIFICATION DES MALADIES MUSCULAIRES A TYPE DE MYOPATHIE DES CEINTURES						
Nomenclature actuelle	Autres désignations	Localisation chromosomique	Protéine	Transmission héréditaire	Références m/s	Références
LGMD1		Hétérogène un <i>locus</i> en 5q	?	Dominante	<i>m/s n°9, vol. 8, p. 1005 (ultra-brève génétique)</i>	
LGMD2A		15q15.1-q21.1	Calpaïne	Récessive	<i>m/s n°4, vol. 11, p. 637 (nouvelle)</i>	[9]
LGMD2B		2p13		Récessive		
LGMD2C	SCARMD1 adhalinopathie secondaire	13q12	Sarcoglycane $\gamma$ DAG35kDa	Récessive	<i>m/s n°9, vol. 8, p. 985 (mini-synthèse), n° 12, vol. 10, p. 1326 (brève)</i>	[41]
LGMD2D	SCARMD2 adhalinopathie primaire	17q12	Sarcoglycane $\alpha$ DAG50kDa	Récessive	<i>m/s n°12, vol. 10 p. 1326 (brève)</i>	[6]
LGMD2E		4cen	Sarcoglycane $\beta$ Girdhaline DAG43kDa	Récessive	<i>cette mini-synthèse</i>	[38, 39]
Dystrophie musculaire congénitale		6q	Laminine $\alpha 2$ mérosine	Récessive	<i>m/s n°12, vol. 11 p. 1679 (article de synthèse)</i>	[29]

LGMD: limb girdle muscular dystrophy; SCARMD: severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy; DAG: dystrophin-associated glycoprotein.

naires du Nord de l'Indiana, USA [32]. Cependant, contre toute attente, ce *locus* a été exclu pour six familles Amish du sud de l'Indiana, reliées par de multiples liens de consanguinité à celles du nord de cet État [33]. Cette étude a également permis de révéler l'existence d'un cinquième *locus* LGMD puisque dans cette population les *loci* LGMD2B, LGMD2C et LGMD2D ont été exclus [33]. Une recherche de localisation génétique a été menée sur ces familles en utilisant le large *panel* de microsatellites très informatifs développé à Généthon [34, 35]. Plus de 75 % du génome ont été exclus par l'analyse de 320 marqueurs avant qu'un *lod score* indicatif d'une liaison potentielle avec le microsatellite D4S428 soit obtenu. L'analyse de 29 microsatellites additionnels a permis de confirmer la liaison génétique du *locus* morbide ségrégeant dans ces familles à la région péri-centromérique du chromosome 4. Par la suite, l'implication de ce *locus* a été confirmée sur cinq nouvelles familles Amish provenant également du

sud de l'Indiana. La construction des haplotypes pour l'ensemble de ces familles a permis d'encadrer le *locus* morbide entre 2 microsatellites, D4S396 et D4S1630, définissant une région d'environ 3 centiMorgans [36]. Parallèlement à cette étude, un nouveau membre du complexe DGC, la 43 DAG, a été caractérisé par l'équipe de Kevin Campbell (Iowa, USA) en utilisant une approche de clonage fonctionnel. Ainsi, lorsque le gène codant pour la  $\beta$ -dystroglycane, une des protéines du doublet de 43 kDa, a été cloné [19], sa séquence en acides aminés a été comparée aux différentes séquences peptidiques obtenues à partir du doublet protéique de 43 kDa du complexe DGC purifié de muscle de lapin. Un seul des peptides fut retrouvé dans la séquence primaire de la  $\beta$ -dystroglycane, suggérant l'existence d'une autre protéine de poids moléculaire similaire. Ces séquences peptidiques non affiliées ont alors été utilisées comme sonde électronique, *via* l'Internet, contre

une banque de données contenant des séquences exprimées (EST pour *expressed sequence tags*) de cerveau humain [37]. Plusieurs séquences nucléotidiques dont la traduction en acides aminés s'alignait parfaitement avec les séquences peptidiques du doublet de 43 kDa ont été identifiées. Ces séquences ont ensuite été utilisées comme « hameçons » pour obtenir des clones ADNc d'une banque de muscle squelettique humain de façon à obtenir le messager complet. Par ailleurs, ces premières séquences nucléotidiques ont été utilisées pour isoler des cosmides contenant le gène. Leur hybridation *in situ* a permis de localiser le gène dans la région péri-centromérique du chromosome 4, déjà identifiée par l'équipe de Jacques Beckmann comme celle contenant le cinquième *locus* de LGMD à transmission autosomique récessive. Une collaboration étroite entre les deux groupes fut alors établie et les résultats de l'ensemble de ces travaux ont été rapportés dans *Nature Genetics* [36].

L'identification d'un marqueur microsatellite intragénique et son analyse dans les familles Amish du sud de l'Indiana révéla une parfaite coségrégation de celui-ci avec la maladie. Les études ultérieures ont ensuite confirmé ce gène comme candidat pour cette forme de myopathie. En effet, l'analyse de la distribution tissulaire du messenger de ce gène montre une expression ubiquitaire d'un transcrite majoritaire de 4,3 kb et d'un transcrite de 3 kb, toutefois marquée par une large prédominance de ces transcrits dans les tissus musculaires squelettiques et cardiaques. L'analyse de la séquence en acides aminés de ce gène suggère, par ailleurs, la présence d'un domaine transmembranaire unique et de sites de glycosylation dans la partie C-terminale de ce dernier, prédite comme étant extracellulaire. L'organisation membranaire est analogue à celle de la  $\beta$ -dystroglycane et de l'adhéline avec de larges domaines extracellulaires et de courts domaines intracellulaires [18, 19]. Une protéine de fusion glutathion-S-transférase (GST) contenant les 64 premiers résidus C-terminaux du domaine transmembranaire de la protéine codée par ce gène a été produite et injectée à des lapins pour fabriquer des anticorps polyclonaux. Les anticorps ainsi produits ont été utilisés pour confirmer la présence de la protéine dans le DGC purifié ainsi que dans des extraits membranaires musculaires. La localisation subcellulaire de cette protéine a été démontrée parallèlement par immunofluorescence sur des sections transversales de muscles squelettiques normaux de différentes espèces de mammifères. La protéine est colocalisée au niveau du sarcolemme avec les autres partenaires du DGC.

Une nouvelle nomenclature des protéines du complexe DGC a alors été proposée sur la base de propriétés biochimiques subdivisant le DGC en deux sous-complexes, le complexe dystroglycane composé de l' $\alpha$ -dystroglycane et de la  $\beta$ -dystroglycane et le complexe sarcoglycane composé de l'adhéline ( $\alpha$ -sarcoglycane), de la 43 DAG ( $\beta$ -sarcoglycane) et de la 35 DAG ( $\gamma$ -sarcoglycane) [36, 38]. Cette classification est également validée par l'observation pathologique

de l'absence des trois protéines du complexe sarcoglycane chez le modèle hamster Bio14,6 cardiomyopathique [39].

Dans le but de caractériser la  $\beta$ -sarcoglycane chez ces patients, l'analyse des messagers extraits de biopsies musculaires de deux malades Amish membres d'une même fratrie a été réalisée. Aucune variation qualitative ou quantitative n'a pu être observée. Cela suggérerait une mutation de type substitution de base nucléotidique ou un réarrangement de petite taille. En fait, le séquençage direct des produits de transcription a conduit à l'identification de la transversion d'une cytosine vers une guanine avec pour résultat la substitution d'une thréonine par une arginine (acide aminé en position 151, domaine extracellulaire) dans la séquence des acides aminés. L'analyse de la ségrégation de cette mutation dans l'ensemble des familles Amish a ensuite été réalisée par séquençage ou par une variante du « *touchdown-PCR* » permettant d'amplifier spécifiquement l'allèle normal ou l'allèle muté. Les résultats montrent une coségrégation parfaite de cette mutation dans toutes les familles Amish du sud de l'Indiana, atteintes de dystrophie musculaire autosomique récessive, ce qui était attendu en raison de la mise en évidence d'un haplotype fondateur unique ségrégeant dans toutes ces familles.

Le rôle de la  $\beta$ -sarcoglycane dans l'étiologie de cette myopathie a également été confirmé par la démonstration biochimique de la déficience en protéine au niveau des muscles de malades. Des sections de biopsies provenant de deux malades des familles décrites ci-dessus ont été analysées par immunofluorescence (figure 2). La dystrophine, la  $\beta$ -dystroglycane, les syntrophines et la laminine 2 sont présentes à des niveaux comparables à ceux des contrôles. En revanche, l' $\alpha$ - ainsi que les  $\beta$ - et  $\gamma$ -sarcoglycane sont réduites de façon drastique au niveau du sarcolemme.

Ainsi, au cours de cette année, quatre gènes responsables de dystrophie musculaire progressive ont été clonés. Parmi eux, l'identification du gène codant pour la calpaïne (LGMD2A) représente l'aboutissement de cinq an-

nées d'effort utilisant l'approche conventionnelle du clonage positionnel. Pour les autres *loci*, la combinaison des approches de clonage positionnel et fonctionnel a permis de réduire considérablement le temps nécessaire à l'isolement des gènes impliqués. Comme l'illustre cette étude, et comme discuté déjà à propos de la découverte des gènes de susceptibilité au cancer du côlon (*m/s n°2, vol. 10, p. 228*), ou à la maladie d'Alzheimer (*m/s n°9, vol. 11, p. 1354*), l'obtention de ces résultats a été encore accélérée par l'accès aux banques de données de type EST qui constituent un nouvel outil dans les stratégies de clonage.

Les protéines codées par trois des gènes identifiés (2C, 2D et 2E) sont des partenaires du complexe DGC, et semblent donc correspondre à des protéines structurales, bien que la nature exacte de leurs fonctions reste à élucider. Le gène responsable de la forme 2A, en revanche, code pour une protéase, la calpaïne, et les mutations affectant cette protéine conduisent à un processus dystrophique semblable à celui causé par les mutations dans les gènes codant pour les protéines du sous-complexe sarcoglycane.

Dans le même temps, le laboratoire de Louis Kunkel a rapporté le clonage de la  $\beta$ -sarcoglycane et l'identification d'un cas de LGMD causé par des mutations non sens dans ce gène [38]. Ce malade présente un tableau clinique beaucoup plus sévère que celui des patients Amish liés au chromosome 4. Cela rejoint les observations déjà faites pour les autres formes, où les mutations nulles dans la calpaïne et l' $\alpha$ -sarcoglycane respectivement s'accompagnent de phénotypes cliniques plus sévères que ceux des mutations faux sens.

Le gène codant pour le troisième membre du sous-complexe sarcoglycane, la  $\gamma$ -sarcoglycane (35 DAG), vient lui aussi d'être cloné par le groupe d'Eijiro Ozawa au Japon [40]. Ce gène, localisé sur le chromosome 13q12, correspond en fait au *locus LGMD2C*; en effet, des mutations affectant ce gène ont été rapportées dans les familles de Tunisie ayant permis la localisation primaire sur ce chromosome [4].

Il reste maintenant encore au moins un *locus* de cette série de myopathies à



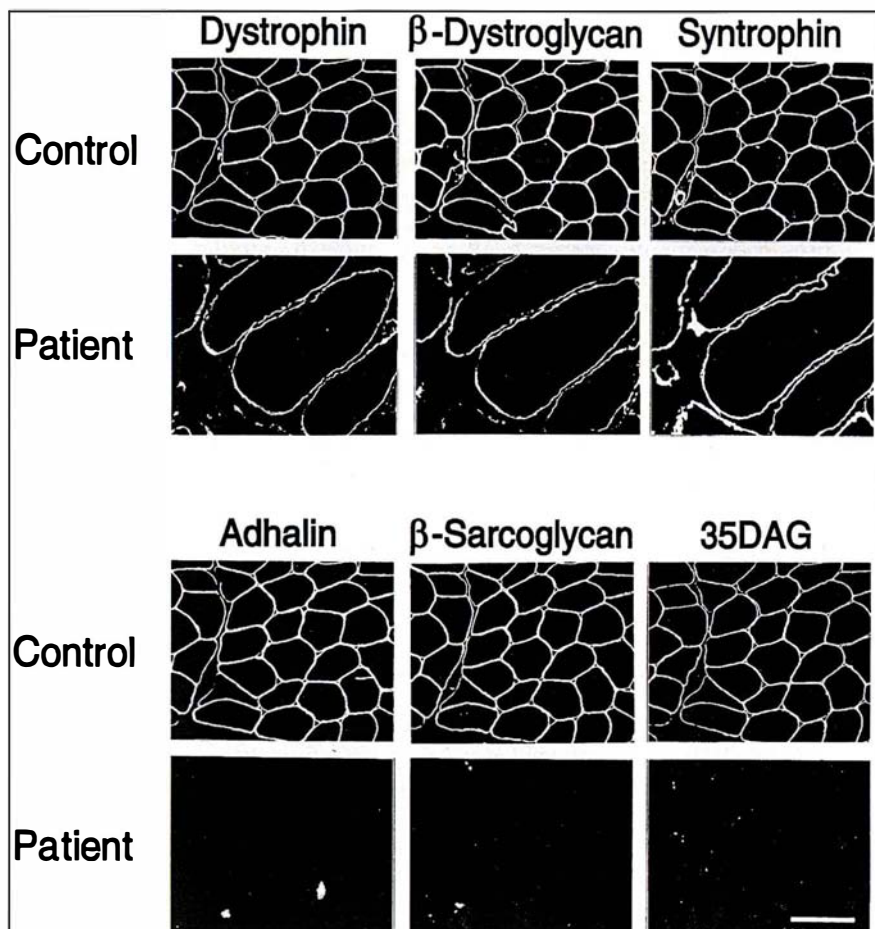


Figure 2. Analyse immunohistochimique de la  $\beta$ -sarcoglycane au niveau des muscles squelettiques d'un patient Amish et d'un individu témoin. Les biopsies musculaires ont été marquées avec des anticorps dirigés contre les membres du complexe dystrophine-glycoprotéines: la dystrophine, la  $\beta$ -dystroglycane, les syntrophines, l' $\alpha$ -sarcoglycane (adhaline), la  $\beta$ -sarcoglycane, la  $\gamma$ -sarcoglycane (35 DAG). Témoin: sujet sain, patient: patient Amish LGMD2E. Échelle: trait de 50 Å.

transmission autosomique récessive à identifier, le locus *LGMD2B*. La 25 DAP représente un candidat potentiel pour ce locus bien que, comme dans le cas de *LGMD2A*, une protéine non structurale puisse être impliquée. Par ailleurs, d'autres protéines du complexe DGC, l' $\alpha$ -dystroglycane, la  $\beta$ -dystroglycane et les syntrophines, dont les gènes ont été clonés, ne sont associées actuellement à aucun désordre neuromusculaire.

L'identification de ces quatre gènes représente le point de départ d'études fonctionnelles des protéines pour les-

quelles ils codent. L'étude des interactions au sein du complexe DGC, protéines/protéines ou protéines/environnement, devrait permettre une meilleure compréhension de la fonction du complexe sarcoglycane. Par ailleurs, des recherches sont actuellement en cours pour comprendre le rôle de la calpaïne et valider les différentes hypothèses émises (*m/s n° 4, vol. 11, p. 637*).

Des études sont d'ores et déjà entreprises afin de comprendre la physio-

pathologie de ces maladies, *via* la construction de modèles animaux déficients pour ces gènes, par exemple, en vue d'approches thérapeutiques. Cependant, dès à présent, la mise en place de tests diagnostiques simples peut être envisagée.

Enfin, l'isolement de ces quatre nouveaux gènes va permettre la recherche de critères nosologiques précis pour chacune de ces formes de dystrophie des ceintures. De plus, par l'étude des corrélations génotypes/phénotypes, les différentes formes de *LGMD* pourront être mieux cernées, les études moléculaires fournissant en effet de nouveaux critères distinctifs pour la reconnaissance et la compréhension de ces myopathies [42]. Ainsi, le groupe de ces dystrophies pourra finalement être décomposé en entités cliniques distinctes, clarifiant ainsi la confusion nosologique qui a, jusqu'à présent, caractérisé le diagnostic *LGMD* ■

## RÉFÉRENCES

1. Beckmann JS, Richard I, Hillaire D, Broux O, Antignac C, Bois E, Cann H, Cottingham RW Jr, Feingold N, Feingold J, Kalil J, Lathrop GM, Marcadet A, Masset M, Mignard C, Passos-Bueno MR, Pellerain N, Zatz M, Dausset J, Fardeau M, Cohen D. A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15 by linkage. *CR Acad Sci Paris Ser III* 1991; 312: 141-8.
2. Bashir R, Strachan T, Keers S, Stephenson A, Mahneh I, Marconi G, Nashef L, Bushby KMD. A gene for autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 2p. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 455-7.
3. Passos-Bueno MR, Bashir R, Moreira ES, Vainzof M, Marie SK, Vasquez L, Iughetti P, Bakker E, Keers S, Stephenson A, Strachan T, Mahneh I, Weissenbach J, Bushby K, Zatz M. Confirmation of the 2p locus for the mild autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy gene (*LGMD2B*) in three families allows refinement of the candidate region. *Genomics* 1995; 27: 192-5.
4. Ben Othmane K, Ben Hamida M, Péricak-Vance MA, Ben Hamida C, Blal S, Carter SC, Bowcock AM, Petruhkin K, Gilliam TC, Roses AD, Hentati F, Vance JM. Linkage of Tunisian autosomal recessive Duchenne-like muscular dystrophy to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nature Genet* 1992; 2: 315-7.

**Franck Duclos<sup>(1)</sup>, Leland E. Lim<sup>(1)</sup>,  
Yoshihide Sunada, Jon Meyer, Kevin  
P. Campbell**

*Howard Hughes Medical Institute and  
Department of Physiology and Biophysics,  
The University of Iowa College of Medicine,  
Iowa City, Iowa 52242, USA.*

**Odile Broux<sup>(1)</sup>, Nathalie Bourg,  
Valérie Allamand, Isabelle Richard,  
Jacques S. Beckmann\***

*Généthon, 1, rue de l'Internationale, BP  
60, 91002 Évry, France.*

*\* Fondation Jean Dausset, Centre  
d'études du polymorphisme humain, 27,  
rue Juliette-Dodu 75010 Paris, France.*

**Carolyn Moomaw, Clive Slaughter**

*University of Texas, Howard Hughes  
Medical Institute, Biopolymer Facility,  
Dallas, TX 75235, USA.*

**Fernando M.S. Tomé,  
Michel Fardeau**

*Inserm U. 153, 17, rue du Fer-à-Moulin,  
75005 Paris, France.*

**Charles E. Jackson**

*Henry Ford Hospital, Division of Clinical  
and Molecular Genetics, CFP 407,  
Detroit, MI 48202, USA.*

<sup>(1)</sup> Contribution égale de ces auteurs.

#### Remerciements

Nous avons apprécié la collaboration des différents membres de nos laboratoires respectifs. Nous remercions tout particulièrement les patients, leurs familles et les cliniciens. Ces recherches ont bénéficié du soutien de la *Muscular Dystrophy Association*, de l'Association française contre les Myopathies et du Groupe de Recherche européen sur le Génome. K.P. Campbell est un investigateur du HHMI.

#### RÉFÉRENCES

- Azibi K, Bachner L, Beckmann JS, Matsuura K, Hamouda E, Chaouch M, Chaouch A, Ait-Ouarab R, Vignal A, Weissenbach J, Vinet MC, Leturcq F, Collin H, Tomé FMS, Reghis A, Fardeau M, Campbell KP, Kaplan JC. Severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy with the deficiency of the 50 kDa dystrophin-associated glycoprotein maps to chromosome 13q12. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1423-8.
- Roberds SL, Leturcq F, Allamand V, Piccolo F, Jeanpierre M, Anderson RD, Lim LE, Lee JC, Tome FMS, Romero NB, Fardeau M, Beckmann JS, Kaplan JC, Campbell KP. Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 1994; 78: 625-33.
- Speer MC, Yamaoka LH, Gilchrist JH, Gaskell CP, Stajich JM, Vance JM, Kazantsev A, Lastra AA, Haynes CS, Beckmann JS, Cohen D, Weber JL, Roses AD, Pericak-Vance MA. Confirmation of genetic heterogeneity in limb-girdle muscular dystrophy: linkage of an autosomal dominant form to chromosome 5q. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1211-7.
- Bushby KM, Beckmann JS. Report of the 30th and 31st ENMC international workshop on the limb-girdle muscular dystrophies - proposal for a new nomenclature. *Neuromusc Disord* 1995; 5: 337-43.
- Richard I, Broux O, Allamand V, Fougere F, Chiannikulchai N, Bourg N, Brenguier L, Devaud C, Pasturaud P, Roudaut C, Hillaire D, Passos-Bueno MR, Zatz M, Tischfield JA, Fardeau M, Cohen D, Jackson CE, Beckmann JS. Mutations in the proteolytic enzyme, calpain 3, cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995; 81: 27-40.
- Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature* 1989; 338: 259-62.
- Yoshida M, Ozawa E. Glycoprotein complex anchoring dystrophin to sarcolemma. *J Biochem* 1990; 108: 748-52.
- Ervasti JM, Campbell KP. Membrane organization of the dystrophin-glycoprotein complex. *Cell* 1991; 66: 1121-31.
- Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919-28.
- Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell* 1988; 53: 219-28.
- Hemmings L, Kuhlman PA, Critchley DR. Analysis of the actin-binding domain of  $\alpha$ -actinin by mutagenesis and demonstration that dystrophin contains a functionally homologous domain. *J Cell Biol* 1992; 116: 1369-80.
- Adams ME, Butler MH, Dwyer TM, Peters MF, Murnane AA, Froehner SC. Two forms of mouse syntrophin, a 58 Kd dystrophin-associated protein, differ in primary structure and tissue distribution. *Neuron* 1993; 11: 531-40.
- Yang B, Ibraghimov-Beskrovnaya O, Moomaw CR, Slaughter CA, Campbell KP. Heterogeneity of the 59 kDa dystrophin-associated protein revealed by cDNA cloning and expression. *J Biol Chem* 1994; 269: 6040-4.
- Roberds SL, Anderson RD, Ibraghimov-Beskrovnaya O, Campbell KP. Primary structure and muscle-specific expression of the 50 kDa dystrophin-associated glycoprotein (adhalin). *J Biol Chem* 1993; 268: 23739-42.
- Ibraghimov-Beskrovnaya O, Ervasti JM, Leveille CJ, Slaughter CA, Sernett SW, Campbell KP. Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix. *Nature* 1992; 355: 696-702.
- Jung D, Yang B, Meyer J, Chamberlain J, Campbell KP. Identification and characterization of the dystrophin anchoring site on  $\beta$ -dystroglycan. *J Biol Chem* 1995; 270: 27305-10.
- Ervasti JM, Campbell KP. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *J Cell Biol* 1993; 122: 809-23.
- Campbell KP. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell* 1995; 82: 675-9.
- Ervasti JM, Ohlendieck K, Kahl SD, Gaver MG, Campbell KP. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle. *Nature* 1990; 345: 315-31.
- Matsumura K, Tomé FMS, Collin H, Azibi K, Chaouch M, Kaplan J-C, Fardeau M, Campbell KP. Deficiency of the 50K dystrophin-associated glycoprotein in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy. *Nature* 1992; 359: 320-2.
- McNally EM, Yoshida M, Mizuno Y, Ozawa E, Kunkel LM. Human adhalin is alternatively spliced and the gene is located on chromosome 17q21. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9690-4.
- Piccolo F, Roberds SL, Jeanpierre M, Leturcq F, Azibi K, Beldjord C, Carrié A, Récan D, Chaouch M, Reghis A, El Kerch F, Sefiani A, Voit T, Merlini L, Collin H, Eyraud B, Beckmann JS, Romero NB, Tomé FMS, Fardeau M, Campbell KP, Kaplan JC. Primary adhalinopathy: a common cause of autosomal recessive muscular dystrophy of variable severity. *Nature Genet* 1995; 10: 243-5.
- Helbling-Leclerc A, Zhang X, Topaloglu H, Cruaud C, Tesson F, Weissenbach J, Tomé FMS, Schwartz K, Fardeau M, Tryggvason, Guicheney P. Mutations in the lami-

---

## RÉFÉRENCES

---

- nin  $\alpha 2$ -chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nature Genet* 1995; 11: 216-8.
28. Fardeau M, Tomé F. Dystrophies musculaires congénitales: une percée. *médecine/sciences* 1995; 11: 1679-84.
29. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna WJ, Seidman JG, Seidman CE. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999-1006.
30. Carrier L, Guicheney P, Schwartz K. La cardiomyopathie hypertrophique familiale. *médecine/sciences* 1995; 11: 1685-93.
31. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, McKenna WJ, Lamas R, Vosberg HP, Seidman CE, Seidman JG.  $\alpha$ -tropomyosine and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701-12.
32. Young K, Foroud T, Williams P, Jackson CE, Beckmann JS, Cohen D, Conneally PM, Tischfield J, Hodes ME. Confirmation of linkage of limb-girdle muscular dystrophy, type-2, to chromosome 15. *Genomics* 1992; 13: 1370-1.
33. Allamand V, Broux O, Bourg N, Richard I, Tischfield JA, Hodes ME, Conneally PM, Fardeau M, Jackson CE, Beckmann JS. Genetic heterogeneity of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in a genetic isolate (Amish) and evidence for a new locus. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 459-64.
34. Gyapay G, Morissette J, Vignal A, Dib C, Fizames C, Millasseau P, Marc S, Bernardi G, Lathrop M, Weissenbach J. The 1993-1994 Genethon human genetic linkage map. *Nature Genet* 1994; 7: 246-339.
35. Weissenbach J. Le génome humain entre médecine et science. *médecine/sciences* 1995; 11: 317-23.
36. Lim LE, Duclos F, Broux O, Bourg N, Sunada Y, Allamand V, Meyer J, Richard I, Moomaw C, Slaughter C, Tomé FMS, Fardeau M, Jackson CE, Beckmann JS, Campbell KP.  $\beta$ -sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. *Nature Genet* 1995; 11: 257-65.
37. Jordan B. La valse des étiquettes. *médecine/sciences* 1995; 11: 273-6.
38. Bönnemann CG, Modi R, Noguchi S, Mizuno Y, Yoshida M, Gussoni E, McNally EM, Duggan DJ, Angelini C, Hoffman EP, Ozawa E, Kunkel LM. Mutations in the dystrophin-associated glycoprotein  $\beta$ -sarcoglycan (A3b) cause autosomal recessive muscular dystrophy with disintegration of the sarcoglycan complex. *Nature Genet* 1995; 11: 266-73.
39. Mizuno Y, Noguchi S, Yamamoto H, Yoshida M, Nonaka I, Hirai S, Ozawa E. Sarcoglycan complex is selectively lost in dystrophic hamster muscle. *Am J Pathol* 1995; 146: 530-6.
40. Noguchi S, McNally EM, Ben Othmane K, Hagiwara Y, Mizuno Y, Yoshida M, Yamamoto H, Bönnemann CG, Gussoni E, Denton PH, Kyriakides T, Middleton L, Hentati F, Ben Hamida M, Nonaka I, Vance JM, Kunkel LM, Ozawa E. Mutations in the dystrophin-associated protein  $\gamma$ -sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy. *Science* 1995; 270: 819-22.
41. Kaplan J. Deux percées sur le front des maladies neuromusculaires: la myopathie facio-scapulo-humérale et la myopathie autosomique récessive maghrébine. *médecine/sciences* 1992; 8: 985-8.
42. Fardeau M, Hillaire D, Mignard C, Feingold N, Feingold J, Mignard D, de Ubeda B, Collin H, Tomé FMS, Richard I, Beckmann JS. Juvenile limb-girdle muscular dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data on a small community living in the Réunion Island. *Brain* 1996 (sous presse).

---

## TIRÉS À PART

J. S. Beckmann.