

## ***Le récepteur de la ryanodine RYR1, objet du délit dans deux affections musculaires : l'hyperthermie maligne et la myopathie central core***

La maladie dite *central core* (CCD), de transmission autosomique dominante, est caractérisée par une hypotonie majeure et une faiblesse des ceintures scapulaires et pelviennes diagnostiquées précocément après la naissance. L'identification de cette myopathie non progressive est facilitée par la mise en évidence, par coloration histochemique, de *cores* myofibrillaires dans les fibres musculaires de type I. La nature de ces éléments n'est pas connue. Une forte liaison génétique entre le *locus* de cette affection et celui de la susceptibilité à l'hyperthermie maligne (SHM) avait été précédemment mise en évidence sur le bras long du chromosome 19 (q12-13). La SHM est une autre affection musculaire dominante responsable d'une susceptibilité aux anesthésiques tels que l'halothane ou aux relaxants musculaires, pouvant entraîner le décès. Des mutations dans le gène du récepteur de la ryanodine (RYR1) avaient été décrites à l'origine de cette affection chez l'homme et chez le porc (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 465). Cependant, l'hétérogénéité génétique de la SHM fait également suspecter un second *locus* en 17q11.2-24 et complique les analyses de liaison.

Par analogie, l'absence de recombinaison (*lod score* = 14.6 pour  $\theta = 0$ ) entre la CCD et le récepteur de la ryanodine rendait plausible l'hypothèse qu'une mutation de ce gène pouvait également être à l'origine de certaines CCD. Deux équipes dont une canadienne [1] et une irlandaise appuyée par une collaboration internationale [2] ont donc entrepris respectivement par PCR suivie de séquençage ou par SSCP (*single strand conformation polymorphism*) la recherche de mutations du

gène RYR1 dans l'ADN de patients atteints d'une CCD.

L'étude canadienne révèle une substitution au centre de la région codante d'une arginine en histidine (mutation A en G) chez des patients d'une même famille atteints, soit d'une association CCD + SHM, soit d'une SHM isolée. Cette mutation « privée » n'est retrouvée ni au sein d'une large population normale, ni parmi 7 individus non apparentés porteurs d'une CCD ou parmi 100 patients non apparentés atteints de SHM.

La seconde étude rapporte 2 mutations, respectivement des résidus 163 (Arg → His) et 403 (Ile → Met), liées à la maladie. La mutation Arg163 est associée à une CCD ou à une SHM, y compris au sein d'une même famille. La mutation Ile 403, en revanche, n'a été détectée que dans une famille présentant deux frères atteints de CCD. Aucun des 188 chromosomes normaux analysés n'est porteur de l'une ou de l'autre de ces deux mutations. Ces observations rendent donc alléliques ces deux affections apparemment cliniquement très différentes que sont la *central core disease* et la susceptibilité à l'hyperthermie maligne. Cela n'est pas le premier exemple de ce type dans le cadre des maladies musculaires : la paralysie périodique hyperkaliémique et la paramyotonie congénitale sont toutes deux dues à l'altération d'un gène : le canal sodique SCN4A [3]. Les implications physiopathologiques de ces résultats sont intéressantes. La protéine RYR1, associée en tétramère, semble avoir deux fonctions essentielles : d'une part le relargage calcique et, d'autre part, le couplage excitation-contraction. On peut alors comprendre qu'une seule mutation

soit à l'origine de deux affections, chacune reflétant l'altération d'une de ces deux fonctions du récepteur. En revanche, il est plus difficile d'expliquer qu'une même mutation par exemple celle transformant l'arginine 163 en histidine, soit responsable selon les cas d'une CCD ou d'une SHM sans faire intervenir d'autres facteurs. Or, il semble qu'au sein d'un même pedigree, l'association de cette mutation à certains variants alléliques permettrait l'expression de la maladie CCD alors que l'association à d'autres variants n'entraînerait que le seul phénotype SHM. Ainsi, l'association d'un allèle muté à différents allèles normaux pourrait moduler la fonction des tétramères formés et expliquerait la variabilité d'expression de la maladie. Les variants alléliques pourraient également être des gènes codant pour des protéines différentes de RYR1 mais interagissant avec elle. Si ces hypothèses s'avéraient exactes le conseil génétique et le diagnostic prédictif de la CCD ne s'en trouveraient pas facilités !

**H.G.  
J.C.D.**

1. Zhang Y, Chen HS, Khanna VK, De Leon S, Phillips MS, Schappert K, Britt A, Brownell AK, Mac Lennan DH. A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. *Nature Genet* 1993 ; 5 : 46-50.
2. Quane KA, Healy JMS, Keating KE, Manning FJ, Couch FJ, Palmucci LM, Doriguzzi C, Fagerlund TH, Berg K, Ording H, Bendixen D, Mortier W, Linz U, Muller CR, McCarthy TV. Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nature Genet* 1993 ; 5 : 51-5.
3. Fontaine B. Étude génétique et moléculaire des paralysies périodiques dyskaliémiques familiales : un succès de l'approche par gènes candidats. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 41-5.