

Les nouvelles de ce numéro ont été préparées par :
Pascale Briand
Catherine Dodé⁽¹⁾
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Marc Egly⁽²⁾
Hélène Gilgenkrantz⁽¹⁾
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Vincent Lotteau⁽³⁾
Laurent Schaeffer⁽²⁾

(1) Institut Cochin de génétique moléculaire (ICGM), Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
 (2) Cnrs UPR 6520, Inserm U. 184, faculté de médecine, 11, rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France.
 (3) Inserm C/JF 8804, Institut biomédical des Cordeliers, Immunogénétique, 15, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

Activation de la phospholipase A2 par les MAP kinases (p. 468).	Le rôle des erreurs mitotiques dans la genèse de la trisomie 21, p. 476).
Régénération des cellules ciliées de l'oreille interne après destruction toxique (p. 468).	Rôle protecteur de CNTF vis-à-vis des oligodendrocytes (p. 476).
Délétion du gène pour le facteur de transcription IRF1 dans des leucémies et des syndromes myélodysplasiques humains (p. 468).	Interactions glucocorticoïdes-vasopressine (p. 476).
Le récepteur des spermatozoïdes sur l'ovocyte d'oursin (p. 471)	Une nouvelle variété d'amylose rénale héréditaire (p. 480).
Déficit familial en glucocorticoïdes et mutation du récepteur de l'ACTH (p. 471).	Le modèle de souris pour le syndrome de Lesch-Nyhan (p. 480).
Goitre simple et mutations de la thyroglobuline (p. 471).	Des phosphotyrosine phosphatases sur la voie de transmission de signaux passant par des récepteurs à activité tyrosine kinase (p. 480).
Récepteur du glucagon et autocongratulation (p. 472).	Un nouveau rôle pour le produit du gène <i>mdr1</i> : un canal à ATP (p. 481).
Empreinte génomique dans l'ostéodystrophie d'Albright (p. 472).	Régulation négative de la transmission du gène <i>GLUT4</i> , un mécanisme de la résistance à l'insuline du diabète de type 2 (p. 481).
Carcinome rénal familial à cellules claires et translocation chromosomique 3 ; 8 (p. 475).	Le contrôle de la spermatogenèse par la FSH est relayé par une polyadénylation alternative du transcrit de <i>CREM</i> (p. 481).
Une importante réduction du répertoire T n'empêche pas l'apparition du diabète chez la souris NOD (p. 475).	<i>Knock-out</i> des gènes de l'interféron γ ou de son récepteur chez la souris (p. 482).
Des souris transgéniques pour étudier la cinétique d'inactivation du chromosome X (p. 475).	L'ADN confirme qu'il pourrait constituer le vaccin du futur (p. 482).

L'hyperthermie maligne : mécanismes et génétique

L'hyperthermie maligne est la cause la plus fréquente de mort à la suite d'une anesthésie générale. Elle résulte d'une hypersensibilité à certains anesthésiques dont le type est l'halothane. Sa fréquence est estimée selon les pays — et aussi selon l'âge, car elle serait plus élevée chez l'enfant — de 1 p. 10 000 à 1 p. 75 000. Elle se manifeste cliniquement, outre l'hyperthermie, par une tachycardie et une élévation de pCO₂ artérielle (d'où l'hyperventilation) et du potassium plasmatique. Le pronostic a pu être amélioré par l'emploi d'un myorelaxant, le dantrolène. La maladie est familiale, d'hérédité autosomique dominante avec

pénétrance incomplète. Une revue vient de lui être consacrée dans *J Med Genet* [1] par deux chercheurs britanniques. Le diagnostic de susceptibilité, chez des apparentés de malades connus, peut être fait par un test *in vitro* de contracture musculaire en présence d'halothane et de caféine ; il réclame le prélèvement de faisceaux musculaires et un laboratoire spécialisé. Les études physiologiques et génétiques ont bénéficié de la connaissance d'un modèle animal ; le syndrome de *stress* chez le porc est une cause majeure de mort de ces animaux à la suite de *stimuli* divers. Ce syndrome mortel a une hérédité autosomique récessive ; un test

à l'halothane n'est positif que chez les animaux homozygotes pour un trait appelé Hal ; mais la détection est possible sur les hétérozygotes si à l'halothane on ajoute du succinylméthonium. Grâce au modèle porcin, on a pu analyser les phénomènes qui ont lieu au cours de l'attaque. Il se produit une augmentation massive du métabolisme cellulaire, surtout dans le muscle. Le rôle central semble dévolu au Ca²⁺, dont la concentration accrue entraîne une contraction soutenue ; l'origine en serait une libération anormale de Ca²⁺ à partir du réticulum sarcoplasmique. La protéine siège de l'anomalie semble être le CRC (canal de relar-

S
E
T
T
E
N
O
M

gage [*release*] du Ca^{2+}), appelé souvent récepteur de la ryanodine RYR (*m/s n° 1, vol. 6, p. 72*), parce qu'il est capable de lier cet alcaloïde végétal. L'activité CRC est portée par une protéine homotétramérique de grande taille (sous-unité > 500 kDa), localisée dans le réticulum, et étudiée particulièrement par une équipe de Toronto, Canada [2-4].

Le CRC des porcs positifs a une affinité plus forte pour la ryanodine que celui des négatifs. On a donc fait l'hypothèse que le CRC est le produit du *locus* Hal chez le porc. A partir de là on s'est efforcé de localiser le gène chez le porc puis chez l'homme. On connaissait en effet depuis quinze ans l'existence d'une liaison génétique entre le *locus* Hal et ceux de la GPI (glucose phosphate isomérase) et du groupe sanguin H sur le chromosome 6 du porc. Cette région correspond, chez l'homme, à une partie du bras long du chromosome 19. On put ainsi trouver, dans trois familles irlandaises, une liaison entre l'hyperthermie maligne (MHS) et des marqueurs voisins du *locus* GPI. Le clonage d'un ADNc correspondant au CRC (appelé aussi RYR1) permit une localisation, sur hybrides somatiques en culture, en 19q13.1-13.2. Des polymorphismes à ce *locus* se montrèrent liés, sans aucune recombinaison, à MHS dans des familles canadiennes [2]. Le CRC apparaît donc un candidat plus probable qu'un gène concurrent, celui d'une lipase hormonosensible (LIPE), très voisin sur le 19 mais pour lequel des recombinants furent trouvés dans une famille irlandaise.

Chez le porc, la mutation responsable semble être un changement C → T au nucléotide 1843, entraînant un remplacement d'une Arg par une Cys en position 615. Elle a été trouvée chez environ 450 animaux provenant de six élevages [3]. On peut donc admettre un effet fondateur unique, puissamment sélectionné ensuite par les éleveurs, car cette mutation semble augmenter la masse musculaire. En revanche, chez l'homme, cette unicité n'existe pas, et les mutations pourraient être multiples dans ce gène dont la taille dépasse 250 kb. De fait, la mutation Arg → Cys, en position 614 chez l'homme, a été trouvée, mais dans une seule famille canadienne sur

50 [4]. Les autres restent donc à identifier. De plus, l'hétérogénéité humaine ne se limite pas au seul *locus* CRC. Dans environ la moitié des familles connues, il a pu en effet être exclu. Il faut en outre se souvenir qu'une MHS peut être secondaire à certaines maladies musculaires. Parmi celles-ci d'ailleurs, deux ont leur gène en 19q. Si la dystrophie myotonique est certainement distincte de MHS, la *central core* disease* en est proche d'après des données de liaison et il a été suggéré que ces deux affections étaient alléliques [5, 6]. Enfin, dans des formes non liées au chromosome 19, des gènes candidats sont déjà sur les rangs, comme le canal Ca^{2+} sensible à la dihydropyridine.

Pour explorer ces diverses directions s'est créée une organisation européenne, nommée EMHG (*European Malignant Hyperthermia Group*), qui a entrepris le recensement des familles, indispensable pour l'analyse des mutations du CRC et pour la découverte éventuelle d'autres *loci*.

J.-C. D.

1. Ball SP, Johnson KS. The genetics of malignant hyperthermia. *J Med Genet* 1993 ; 30 : 89-93.
2. Zorzato F, Fujii I, Otsu K, *et al.* Molecular cloning of cDNA encoding human and rabbit forms of the calcium release channel (ryanodine receptor) of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 2244-56.
3. Fujii J, Otsu K, Zorzato F, *et al.* Identification of a mutation in the porcine ryanodine receptor that is associated with malignant hyperthermia. *Science* 1991 ; 253 : 448-51.
4. Gillard E, Otsu K, Fujii I, *et al.* A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia. *Genomics* 1991 ; 11 : 751-5.
5. Haan E, Freemantle C, McCure J, Friend K, Mulley J. Assignment of the gene for central core disease to chromosome 19. *Hum Genet* 1990 ; 86 : 187-90.
6. Kausch K, Lehmann-Horn F, Grimm T, Janka M, Wieringa B, Mueller C. Evidence for linkage of the central core disease locus to human chromosome 19q12-13.1. *Cytogenet Cell Genet* 1992 ; 58 : 2020.

* Ainsi appelée en raison des inclusions amorphes (cores) à l'intérieur des fibres musculaires.