

Cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique du hamster : une mutation pour deux phénotypes

Deux lignées distinctes de hamster présentant l'une une cardiomyopathie dilatée et l'autre une cardiomyopathie hypertrophique sont issues d'un ancêtre commun. On connaissait l'implication probable pour la forme hypertrophique d'une des protéines associées à la dystrophine (DGC *dystrophin glycoprotein complex*) puisque, dans le cœur de cet animal, toutes les protéines du complexe DGC, à l'instar de ce qui se produit dans le muscle du patient myopathe, sont effondrées. Une équipe japonaise [1] vient de détecter la mutation responsable des deux types d'atteinte cardiaque : il s'agit d'une délétion emportant plus de 27 kb en amont du second exon du gène de la δ -sarcoglycane, responsable rappelons-le d'une dystrophie des ceintures, la LGMD (*limb girdle muscular dystrophy*) de type 2 [2]. Chez les animaux mutants, un transcrite faiblement exprimé (de 20 à 40 fois moins abondant que chez les animaux sauvages) utilise probablement un promoteur cryptique. Cet article présente plusieurs intérêts : il décrit une mutation unique à l'origine de deux formes de cardiomyopathies distinctes. L'importance du fond génétique de chacune des deux lignées de hamster ou l'existence d'une autre modification génétique chez l'une d'entre elles pourrait rendre compte de cette observation. D'autre part, la plupart des LGMD décrites jusqu'à présent ne sont pas associées à une cardiomyopathie. Cependant, l'origine moléculaire de ces affections étant de découverte récente, un travail de corrélation génotype/phénotype et de réévaluation clinique va sans doute s'avérer nécessaire. Enfin, ce travail propose pour la première fois, grâce à des expériences d'interactions *in vitro* et sur filtre (*overlays*), un modèle d'agen-

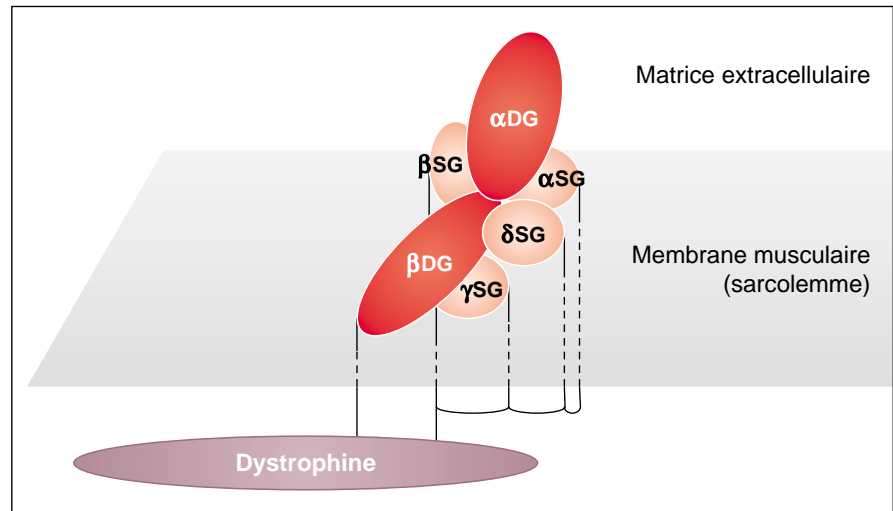


Figure 1. **Modèle d'agencement des protéines du complexe lié à la dystrophine.** Les dystroglycanes (DG) sont représentées en rouge, les sarcoglycanes (SG) en rose. Les sarcoglycanes ont un court domaine transmembranaire et un large domaine extracellulaire. L' α DG est une protéine de la matrice extracellulaire. D'après des expériences d'interaction *in vitro*, il semble que la β DG ainsi que les β et δ SG lient chacune des protéines du complexe, que l' α DG lie toutes les protéines, à l'exception de la γ SG et, enfin, qu' α et γ SG ne soient pas directement liées. La liaison de la β DG à l'extrémité carboxy-terminale de la dystrophine était déjà connue. (D'après [1].)

cement des différents membres du complexe sarcoglycanes/dystroglycanes. Ce modèle ferait jouer un rôle central à la β -dystroglycane, capable de lier directement le domaine extracellulaire de toutes les sarcoglycanes. Les α et γ sarcoglycanes seraient en position latérale, n'interagissant pas entre elles, alors que les β et δ sarcoglycanes seraient centrales, se liant au domaine extracellulaire de toutes ces molécules (figure 1). Ainsi, le puzzle s'agence progressivement bien que l'on ne comprenne pas encore les rouages physiopathologiques qui, de la mutation d'une des sarcoglycanes,

conduit dans certains cas à une nécrose musculaire squelettique et dans d'autres à une cardiomyopathie.

H.G.

1. Sakamoto A, Ono K, Abe M, Jasmin G, Eki T, Murakami Y, Masaki T, Toyo-Oka T, Hanaoka F. Both hypertrophic and dilated cardiomyopathies are caused by mutation of the same gene, δ sarcoglycane, in hamster: an animal model of disrupted dystrophin-associated glycoprotein complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 13873-8.
2. Duclos F, Broux O, Lim L, Bourg N, Sunada Y, et al. β sarcoglycane: une protéine du complexe dystrophine-glycoprotéines est responsable d'une forme récessive de dystrophie des ceintures. *Med Sci* 1995 ; 11 : 1732-8.