

Diversité des dystrophies rétiniennes dues à une atteinte de la périphérine

La génétique des affections de la rétine a débuté par la découverte d'anomalies de la rhodopsine, dont de nombreuses mutations ont été reconnues (*m/s* n° 1, vol. 8, p. 81). En 1991 une deuxième protéine, la périphérine, a été mise en cause à l'origine de rétinoopathies, dont les premières décrites ont été, comme pour la rhodopsine, des rétinites pigmentaires (*m/s* n° 2, vol. 8, p. 171). Trois articles viennent de paraître dans *Nature Genetics* [1-3] qui représentent un véritable « pot-pourri » [4] de dystrophies rétiniennes aux symptômes hétéroclites, et toutes dues à des lésions de ce même gène. Rappelons qu'à l'origine ce gène fut cloné chez la souris, en tant que responsable de la mutation semi-dominante de la souris dite *rds* (*retinal degeneration slow*). Due à une insertion d'un élément répétitif dans un exon, elle provoque la formation d'un allèle nul, et entraîne, chez l'hétérozygote, une dégénérescence lente des photoré-

cepteurs — cônes comme bâtonnets —, probablement due à une insuffisance quantitative du produit du gène. Le gène est aujourd'hui appelé RDS/périphérine, pour éviter la confusion avec une autre « périphérine » du système nerveux. Il siège chez la souris sur le chromosome 17, et chez l'homme sur le bras court du 6 au voisinage du centromère. Dans les deux espèces, la protéine compte 346 acides aminés.

Wells *et al.* (Londres, G-B) [1] ont mis en évidence chez leurs malades quatre mutations différentes. La première est une délétion du codon 119, une cystéine ; elle provoque une rétinite pigmentaire comme celles qui avaient été décrites auparavant. Les trois autres montrent une atrophie centrale de la rétine. Une arginine en position 172 est transformée en tryptophane dans deux familles non apparentées et en glutamine dans une troisième, cette dernière étant moins grave. La plus

grande nouveauté est une mutation non-sens au codon 258, aboutissant probablement à un allèle nul, présentant une lésion jaunâtre dans la rétine accompagnée de troubles visuels peu accentués.

L'équipe de Dryia [2] (Kajiwara *et al.*, Boston, MA, USA) qui figure parmi les pionniers de cette recherche, s'était attachée à la poursuite d'allèles nuls. La raison de cette démarche était que les mutations trouvées jusqu'à présent étaient des faux-sens, et que les auteurs voulaient découvrir un équivalent humain du rat *rds*. Ils ont détecté dans une famille une anomalie consistant en une délétion de deux bases au codon 25, changeant le cadre de lecture et conduisant à un arrêt de la synthèse au codon 43. La maladie a comme symptôme principal une atteinte du fond d'œil avec dépôts jaune-blanc sous-rétiniens. Les auteurs l'appellent *retinitis punctata albescens* ; ses effets sont tardifs, et la fille du malade, qui porte

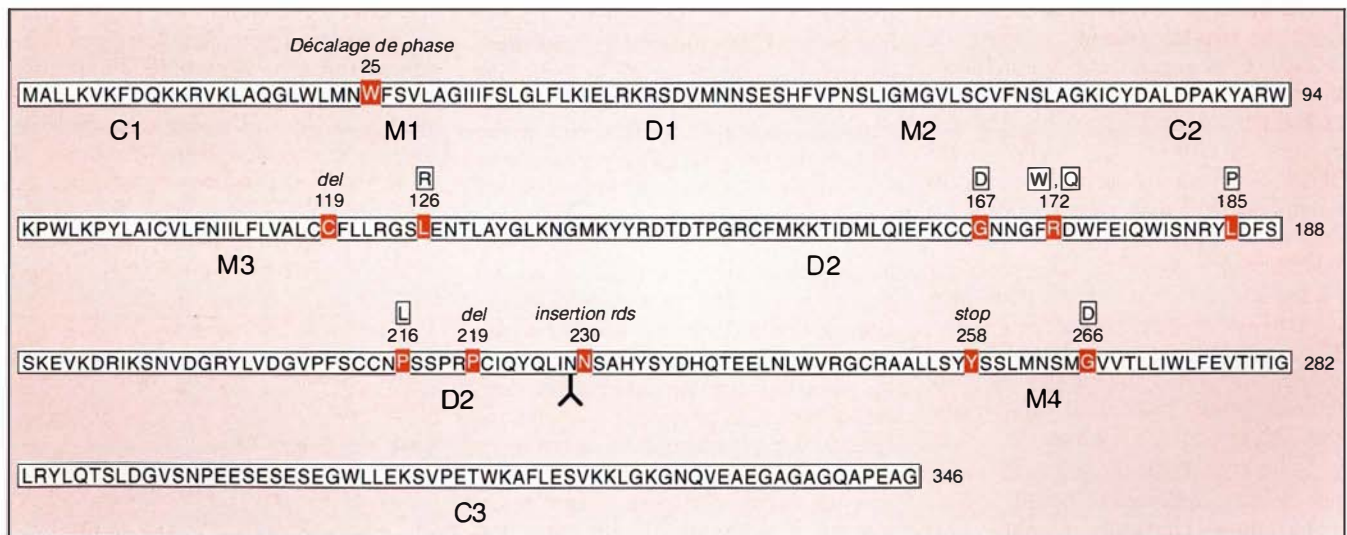


Figure 1. **La molécule de RDS/périphérine montrant les mutations connues.** Les carrés rouges localisent les codons mutés et l'acide aminé mutant est figuré au-dessus dans son code à une lettre. M1 à M4 sont les segments transmembranaires ; C1 à C3 = segments cytoplasmiques ; D1 et D2 indiquent la position des boucles ; en 229 est l'asparagine porteur du site de glycosylation. Del : délétion ; L → R : Leu → Arg ; G → D : Gly → Asp ; R → W ou Q : Arg → Trp ou Gln ; L → P : Leu → Pro ; G → D : Gly → Asp. (D'après [4].)

la mutation, n'a aucun symptôme à 33 ans.

Le troisième article, dû à Nichols *et al.* (Iowa City, IO, USA) décrit [3] une dystrophie de la région voisine de la macula, marquée par un pigment « à forme de papillon », en relation avec une mutation Gly 167 → Asp, retrouvée chez 11 membres de la famille.

On a ainsi trouvé un total de 12 mutations différentes (*figure 1*) ; sept sont des mutations ponctuelles entraînant des faux-sens ; deux comportent la délétion d'un codon, et deux entraînent une terminaison prématurée, l'une par apparition d'un codon non-sens, l'autre par décalage de phase. La dernière est l'insertion de la souris *rds*. La répartition se fait sur l'ensemble de la molécule à l'exception des 80 derniers acides aminés. Il est à remarquer que si en clinique toutes les transmissions génétiques sont possibles, les seules formes dont la nature molé-

culaire soit élucidée sont des formes autosomiques dominantes, et encore seulement dans environ un tiers des cas. Comme il est fréquent dans les maladies dominantes, une mutation qui supprime complètement la synthèse de la protéine est moins grave que celles qui altèrent la séquence ; l'exemple le plus frappant est celui d'un mutant non-sens du gène de la rhodopsine, qui donne exceptionnellement une forme récessive, alors que les mutants faux-sens sont dominants [5]. Dans les anomalies de la RDS/périphérine, les deux allèles nuls donnent des formes dominantes mais relativement bénignes.

La compréhension des mécanismes des lésions est difficile, car la fonction de la RDS/périphérine n'est pas connue. Elle pourrait être une molécule d'adhérence jouant un rôle stabilisateur grâce à deux boucles D1 et D2 extracellulaires. Il reste cependant beaucoup à

faire pour reconnaître le degré d'hétérogénéité génétique des dégénéscences rétiniennes.

J.C.D.

-
1. Wells J, Wroblewski J, Keen J, Inglehearn C, Jubb C, Eckstein A, Jay M, Arden G, Bhattacharya S, Fitzke F, Bird A. Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 213-8.
 2. Kajiwara K, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. A null mutation in the human peripherin/RDS gene in a family with autosomal dominant retinitis punctata albescens. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 208-12.
 3. Nichols BE, Sheffield VC, Vandenburg K, Drack AV, Kimura AE, Stone EM. Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea caused by a point mutation in codon 167 of the RDS gene. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 202-6.
 4. Travis GH, Hepler JE. A medley of retinal dystrophies. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 191-2.
 5. Rosenfeld PJ, Cowley GS, McGee TL, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. A null mutation in the rhodopsin gene causes rod photoreceptor dysfunction and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 209-13.