

De nouvelles anomalies moléculaires dans des maladies de la choroïde et de la rétine

L'analyse moléculaire des maladies de la vision progresse rapidement. On connaît au moins deux gènes dont l'altération est responsable de rétinites pigmentaires, ceux de la rhodopsine et de la périphérine (*ms* n° 1 vol. 8, p. 82 et n° 2, vol. 8, p.171). C'est au tour des lésions choroïdiennes de focaliser l'attention. Une forme fréquente de cécité est liée au sexe, la choroïdérémie. Son gène a pu être localisé en Xq2.1. En 1990, aux Pays-Bas, Cremers *et al.* [1] ont isolé des clones d'ADNc codant pour une protéine de 316 acides aminés. Ils ont appelé ce gène *hCHM* (*human choroideremia*). L'ADN génomique s'est montré partiellement ou totalement absent par suite de délétion chez huit malades et, chez une femme atteinte, une translocation impliquait la région Xq2.1. On trouve normalement l'ARN messager dans la choroïde, la rétine, mais aussi, bien qu'en quantité moindre, dans les lymphocytes immortalisés par le virus EBV. Ce messager est absent ou tronqué chez les sujets porteurs de délétions. Très récemment [2] le même groupe a identifié plusieurs mutations ponctuelles chez cinq malades, qui toutes provoquent l'apparition d'un codon de terminaison, entraînant la synthèse d'une protéine tronquée. Cette équipe de Cremers [3] vient d'effectuer une autre découverte importante. Partant d'un ADNc complet de souris, elle a identifié un gène très semblable à celui de la choroïdérémie, qu'elle a dénommé *hCHML* (*human choroideremia like*). La protéine dont il dirige la synthèse est plus longue (656 acides aminés) mais un de ses domaines lui est analogue à 75 %. Ce nouveau gène diffère de celui que porte l'X surtout par deux points : sa localisation est autosomique, en 1q3.1-qter ; surtout sa structure est différente : alors que le gène porté par l'X s'étend sur environ 60 kb et contient au moins sept introns [1], le gène autosomique ne couvre que un peu plus de 2 kb et est dépourvu d'introns. Il est donc

légitime de penser que *hCHML* dérive d'ARN de *hCHM*, par transcription inverse et intégration dans le génome. On sait qu'un tel phénomène n'est pas exceptionnel pour des gènes liés à l'X ; il a été décrit pour la phosphoglycérate kinase et une pyruvate déshydrogénase ; il permettrait de circonvier l'inactivation de l'X ou son absence dans les cellules haploïdes masculines. S'il en est bien ainsi, le gène *hCHM* devrait jouer un rôle indispensable lors de certaines étapes du développement. Les premières recherches sur ces protéines n'avaient montré aucun ressemblance entre elles et toute autre protéine connue. En 1991 Foder *et al.* (San Francisco, CA, USA) ont remarqué [4] qu'une homologie existait entre *hCHM* et une protéine appelée p25 A-GDI, qui inhibe *in vitro* la libération du GDP d'une protéine de type ras. Cette p25 A-GDI pourrait avoir une relation avec la transducine, une protéine G trimérique qui transmet les signaux dans la rétine. On peut rappeler à ce sujet que la dégénérescence rétinienne de la souris *rd* est due à une anomalie de la cGMP phosphodiesterase des bâtonnets [5].

Le dernier développement, et non le moindre, a consisté en un rapprochement entre le gène de *hCHML* et d'un type de syndrome de Usher. Ce syndrome associe une surdité congénitale, une perte progressive de la vision par rétinite pigmentaire et des anomalies vestibulaires. On distingue un type I, dans lequel la surdité est totale et la rétinite évidente avant 10 ans, et un type II, plus tardif, avec une surdité incomplète et une fonction vestibulaire normale. Les deux types ne semblent pas alléliques : dans deux articles parus en 1990 [6, 7], le type II a pu être localisé dans la partie distale du bras long du chromosome 1, alors que cette localisation pouvait être exclue pour le type I. Le travail que viennent de publier Cremers *et al.* [2] conduit à considérer le gène *hCHML* comme un candidat au moins possible pour le

type II du syndrome de Usher. A notre connaissance, cette hypothèse prometteuse n'a pas encore été vérifiée par l'analyse de ce gène chez des malades atteints de syndrome de Usher ; tout au moins, aucun résultat n'a pas encore été publié, mais on peut s'attendre à en entendre parler dans un délai très bref.

J.C.D.

1. Cremers FPM, van de Pol DJR, van Kerkhoff LPM, Wieringa B, Ropers HH. Cloning of a gene that is rearranged in patients with choroideremia. *Nature* 1990 ; 347 : 674-7.
2. Van den Hurk JAJM, van de Pol TJR, Molloy CM *et al.* Detection and characterization of point mutations in the choroideremia candidate gene by PCR-SSCP analysis and direct DNA sequencing. *Am J Hum Genet* 1992 ; 50 : 1195-202.
3. Cremers FPM, Molloy CM, van de Pol DJR *et al.* An autosomal homologue of the choroideremia gene colocalizes with the Usher syndrome type II locus on the distal part of chromosome 1q. *Hum Molec Genet* 1992 ; 1 : 71-5.
4. Foder E, Lee RT, O'Donnell JJ. Analysis of choroideremia gene. *Nature* 1991 ; 351 : 614.
5. Bowes C, Li T, Danciger M, Baxter LC, Applebury ML, Farber DB. Retinal degeneration in the *rd* mouse is caused by a defect in the β subunit of rod cGMP-phosphodiesterase. *Nature* 1990 ; 347 : 677-9.
6. Kimberling WJ, Weston MD, Möller C *et al.* Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1q. *Genomics* 1990 ; 7 : 245-9.
7. Lewis RA, Otterud B, Stauffer D, Lalouel JM, Leppert M. Mapping recessive ophthalmic diseases : linkage of the locus for Usher syndrome type I : to a DNA marker on chromosome 1q. *Genomics* 1990 ; 7 : 250-6.