

## Une myosine non conventionnelle à l'origine de l'une des formes génétiques du syndrome de Usher

Le syndrome de Usher est responsable de la plupart des cas de surdité associée à une cécité. Une atteinte de l'organe de Corti (organe récepteur de l'audition) et une rétinite pigmentaire sont à l'origine de ce double déficit neurosensoriel. Cette maladie concerne environ 1 enfant sur 25 000, soit 2 % à 4 % des enfants sourds et environ 18 % des individus porteurs d'une rétinite pigmentaire. Trois formes cliniques de ce syndrome, les types I (USH1), II (USH2) et III (USH3), ont été décrites. Répondant à la description originale du syndrome [1], les formes USH1 et USH2 comportent une surdité qui n'évolue pas [2], alors que dans la forme USH3, la surdité s'aggrave progressivement [3]. Cinquante p. cent à 75 % des cas de syndrome de Usher sont du type I, 25 % à 35 % du type II, et 5 à 15 % du type III. Toutefois, cette dernière forme est beaucoup plus fréquente en Finlande (42 % des cas), vraisemblablement en raison d'une mutation ancestrale unique qui s'est disséminée au sein de cette population géographiquement isolée (*m/s n°6, vol. 11, p. 925*). La forme USH1 est la plus sévère. La surdité congénitale est profonde, l'atteinte vestibulaire est constante et la rétinite pigmentaire apparaît en règle générale avant la puberté. Le déficit vestibulaire peut se traduire chez le nourrisson par une hypotonie, un retard d'acquisition de la marche, et peut être responsable dans certains cas exceptionnels d'une véritable ataxie. Le syndrome USH2 est caractérisé par une surdité congénitale souvent modérée, l'absence d'atteinte vestibulaire, et une rétinite pigmentaire qui débute après la puberté et progresse rapide-

ment [4]. La description du syndrome USH3 est imprécise; sous ce terme sont regroupés les cas dont la symptomatologie ne correspond ni à celle du USH1 ni à celle du USH2. Les trois formes du syndrome de Usher se transmettent sur le mode autosomique récessif. A l'hétérogénéité clinique, s'ajoute une hétérogénéité génétique. Au moins quatre gènes sont responsables de la forme USH1, dont trois ont été localisés sur les chromosomes [2, 5-7]. Au moins deux gènes sont responsables de la forme USH2, dont l'un a été localisé [4, 8]. Pour la forme USH3, aucune hétérogénéité génétique n'a encore été mise en évidence. C'est le gène responsable de 75 % des cas de Usher de type I (*USH1B*) qui vient d'être identifié.

Des travaux antérieurs avaient établi que ce gène se situe en 11q13.5 et que la région chromosomique homologue chez la souris porte les mutations *shaker-1* à l'origine d'atteintes cochléaire et vestibulaire [9]. Ces souris mutantes ont été initialement remarquées en raison des troubles de l'équilibre qu'elles présentent, troubles également observés chez presque tous les autres mutants de souris atteints d'une surdité neurosensorielle (une quarantaine répertoriée). L'étude histopathologique des organes sensoriels des souris *shaker-1* a révélé que, très tôt au cours du développement, l'architecture des neuroépithéliums cochléaire et vestibulaire est désorganisée [10]. En revanche, chez aucun des sept mutants *shaker-1* connus on n'observe d'anomalie rétinienne, même à un âge avancé. La possibilité que l'altération d'un même gène soit à l'origine du phénotype *shaker-1* chez la souris et

du syndrome de Usher de type 1B chez l'homme devait cependant être considérée, car il existe maints exemples de mutations d'un même gène provoquant des altérations phénotypiques différentes chez l'homme et la souris. Par ailleurs, en 1994, nous localisons dans la même région chromosomique une surdité neurosensorielle récessive humaine, parfois accompagnée de troubles vestibulaires mais non associée à une rétinite pigmentaire. Cette surdité isolée, DFNB2, pouvait donc, elle aussi, impliquer le même gène que les mutations *shaker-1* (*m/s n°6, vol. 11, p. 925*) [11].

L'isolement par l'équipe dirigée par le Dr S. Brown (St Mary's Hospital, Londres, GB), d'une séquence codante dans la région porteuse des mutations *shaker-1*, en utilisant la technique de « capture d'exons », a ouvert la possibilité de tester ces deux propositions. Le gène ainsi identifié s'est avéré être responsable du phénotype *shaker-1* [12] et son homologue humain du syndrome de Usher de type 1B [13]. A ce jour, aucun réarrangement ou mutation n'a été observé chez les patients atteints de la surdité isolée DFNB2, mais seul un petit nombre d'exons ont été analysés. Ce gène code pour une myosine non conventionnelle, la myosine VII. Le nombre des myosines non conventionnelles identifiées ne cesse de croître [14, 15]. Actuellement, on en connaît une douzaine. Ces protéines sont de véritables moteurs moléculaires, mais leurs fonctions précises restent, à une exception près [16], inconnues. Leur tête (très semblable d'une myosine à l'autre) glisse le long des filaments d'actine et leur queue (très divergen-

te d'une protéine à l'autre) s'attache à des structures intracellulaires qui pourraient ainsi être mises en mouvement (d'où leur nom de « protéine cargos ») ou soumises à une tension [17]. Par ailleurs, on sait que l'altération du gène de la myosine V chez la souris est à l'origine d'une anomalie des mélanocytes [18] et que celle du gène de la myosine III chez la drosophile entraîne une atteinte des photorécepteurs [19].

Aborder la physiopathologie de ce double déficit sensoriel implique dans un premier temps d'identifier les cellules des neuroépithéliums cochléaire et vestibulaire qui expriment la myosine VII chez le fœtus et les cellules de la neurorétine qui expriment cette protéine après la naissance, puis de déterminer la localisation subcellulaire de la protéine. Même s'il n'est pas possible à l'heure actuelle, faute de données, de formuler une hypothèse étayée, nous rappelons ici quelques éléments destinés à alimenter la réflexion. Les rétinites pigmentaires entraînent la dégénérescence des cellules photoréceptrices et des cellules pigmentaires, dont l'activité physiologique est couplée. L'atteinte primitive se situe le plus souvent au niveau des cellules sensorielles [20-22], mais elle peut aussi parfois concerner les cellules pigmentaires [23]. Par ailleurs, des études histopathologiques chez certains patients atteints du syndrome de Usher indiquent que des anomalies ciliaires pourraient être à l'origine de la maladie. Chez les mammifères, les cellules photoréceptrices différenciées contiennent un cil. Quant aux cellules sensorielles ciliées de la cochlée, elles portent un cil transitoire durant l'embryogenèse. Chez les patients, une désorganisation de la structure microtubulaire de l'axonème a été observée dans divers types de cellules ciliées incluant les photorécepteurs [24, 25]. Toutefois, on ignore si ces anomalies sont présentes dans la forme USH1B; si tel est le cas, il conviendra de s'interroger sur l'existence d'une interaction directe ou indirecte entre certaines protéines axonémales et la myosine. Enfin, plusieurs myosines non conventionnelles sont présentes dans les cellules ciliées de l'oreille interne

et, pour certaines d'entre elles, un rôle dans la transduction du signal sensoriel (mécanotransduction), a été proposé [26, 27].

L'identification de la myosine VII à l'origine de la forme la plus fréquente du syndrome de Usher invite à tester la possibilité que des gènes codant pour d'autres myosines non conventionnelles ou pour leurs ligands soient responsables des autres formes de ce syndrome.

#### C.P.

1. Usher C. On the inheritance of retinitis pigmentosa with notes of cases. *R Lond Ophthalmol Hosp Rep* 1913/14 ; 19 : 130-236.
2. Kaplan J, Rozet J, Gerber S, Camuzat A, Souïed E, Bonneau D, Larget-Piet D, Dollfus H, Dufier J, Briard M, Frézal J, Munnich A. Des gènes pour les dystrophies rétinienne des enfants. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 325-35.
3. Sankila EM, Pakarinen L, Kääriäinen H, Aitomäki K, Karjalainen S, Sistonen P, de la Chapelle A. Assignment of an Usher syndrome type III (USH3) gene to chromosome 3q. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 93-8.
4. Kimberling WJ, Weston MD, Möller C, Davenport SLH, Shugart YY, Priluck IA, Martini A, Smith RJH. Localization of Usher syndrome type II to chromosome 1 q. *Genomics* 1990 ; 7 : 245-9.
5. Kaplan J, Gerber S, Bonneau D, Rozet JM, Delrieu O, Briard ML, Dollfus H, Ghazi I, Dufier JL, Frézal J, Munnich A. A gene for Usher syndrome type I (USH1A) maps to chromosome 14q. *Genomics* 1992 ; 14 : 979-87.
6. Kimberling WJ, Möller C, Davenport S, Priluck IA, Beighton PH, Greenberg J, Reardon W, Weston MD, Kenyon JB, Grunkmeyer JA, Piek Dahl S, Overbeck LD, Blackwood DJ, Brower AM, Hoover DM, Rowland P, Smith RJH. Linkage of Usher syndrome type I gene (USH1B) to the long arm of chromosome 11. *Genomics* 1992 ; 14 : 988-94.
7. Smith RJH, Lee EC, Kimberling WJ, Daiger SP, Pelias MZ, Keats BJB, Jay M, Bird A, Guest M, Agyagari R, Hejmancik JF. Localization of two genes for Usher syndrome type I to chromosome 11. *Genomics* 1992 ; 14 : 995-1002.
8. Lewis RA, Otterud B, Stauffer D, Lalouel JM, Leppert M. Mapping recessive ophthalmic diseases : linkage of the locus for Usher syndrome type II to a DNA marker on chromosome 1q. *Genomics* 1990 ; 7 : 250-6.
9. Evans KL, Fantes J, Simpson C, Arveiler B, Muir W, Fletcher J, van Heyningen V, Steel KP, Brown KA, Brown SDM, St. Clair D, Porteous DJ. Human olfactory marker protein maps close to tyrosinase and is a candidate gene for Usher syndrome type I. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 115-8.
10. Steel KP, Bock GR. Hereditary inner-ear abnormalities in animals. *Arch Otolaryngol* 1983 ; 109 : 22-9.

11. Chaïb H, Lina-Granade G, Guilford P, Plau-chu H, Leveilliers J, Morgon A, Petit C. A gene responsible for a dominant form of neurosensory non-syndromic deafness maps to the *NSRD1* recessive deafness gene interval. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 2219-22.
12. Gibson F, Walsh J, Mburu P, Varela A, Brown KA, Antonio M, Beisel KW, Steel KP, Brown SDM. A type VII myosin encoded by the mouse deafness gene *shaker-1*. *Nature* 1995 ; 374 : 62-4.
13. Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, Mburu P, Varela A, Leveilliers J, Weston MD, Kelley PM, Kimberling WJ, Wagenaar M, Levi-Acobas F, Larget-Piet D, Munnich A, Steel KP, Brown SDM, Petit C. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature* 1995 ; 374 : 60-1.
14. Mooseker M. A multitude of myosins. *Curr Biol* 1993 ; 3 : 245-8.
15. Bement WM, Hasson T, Wirth JA, Cheney RE, Mooseker MS. Identification and overlapping expression of multiple unconventional myosin genes in vertebrate cell types. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 6549-53.
16. Adams RJ, Pollard TD. Propulsion of organelles isolated from *Acanthamoeba* along actin filaments by myosin I. *Nature* 1986 ; 322 : 754-6.
17. Eldin P, Cornillon B, Mornet D, Léger JJ. Une nouvelle jeunesse pour les myosines. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1005-16.
18. Mercer JA, Seperack PK, Strobel MC, Copeland NG, Jenkins NA. Novel myosin heavy chain encoded by murine dilute color coat locus. *Nature* 1991 ; 349 : 709-12.
19. Montell C, Rubin GM. The drosophila *ninaC* locus encodes two photoreceptor cell specific proteins with domains homologous to protein kinases and the myosin heavy chain head. *Cell* 1988 ; 52 : 757-72.
20. Boves C, Li T, Danciger M, Baxter LC, Applebury ML, Farber DB. Retinal degeneration in the rd mouse is caused by a defect in the beta subunit of rod cGMP-phosphodiesterase. *Nature* 1990 ; 347 : 677-80.
21. Farrar GJ, Kenna P, Jordan SA, Kumar-Singh R, Humphries MM, Sharp EM, Sheils DM, Humphries P. A three-base-pair deletion in the peripherin-RDS gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 1991 ; 354 : 478-80.
22. Rosenfeld PJ, Cowley GS, McGee TL, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. A null mutation in the rhodopsin gene causes rod receptor dysfunction and autosomal retinitis pigmentosa. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 209-13.
23. Mullen RJ, LaVail MM. Inherited retinal dystrophy : primary defect in pigment epithelium determined with experimental rat chimeras. *Science* 1976 ; 192 : 799-801.
24. Hunter DG, Fishman GA, Metha RS, Kretzer FL. Abnormal sperm and photoreceptor axonemes in Usher's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1986 ; 104 : 385-9.
25. Bonneau D, Raymond F, Kremer C, Klossek JM, Kaplan J, Patte F. Usher syndrome type I associated with bronchiectasis and immotile nasal cilia in two brothers. *J Med Genet* 1993 ; 30 : 253-4.
26. Gillespie PG, Wagner MC, Hudspeth AJ. Identification of a 120 kd hair-bundle myosin located near stereociliary tips. *Neuron* 1993 ; 11 : 581-4.
27. Metcalf AB, Chelliah Y, Hudspeth AJ. Molecular cloning of a myosin IB isozyme that mediate adaptation by hair cells of the bullfrog's internal ear. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 11821-5.