

## La première lésion moléculaire de la rétinite pigmentaire

Le terme de rétinite pigmentaire (RP) englobe un groupe de maladies, hétérogènes quant à leur tableau clinique et génétique, et qui impliquent avant tout une dégénérescence des photorécepteurs. Les symptômes typiques sont : perte de la vision nocturne et périphérique, dégénérescence du pigment rétinien, pâleur de la papille. La fréquence est d'environ 1 pour 4000 ; la RP constitue donc une cause importante de cécité. Les trois formes possibles d'hérédité (autosomique récessive ou dominante et liée au sexe), ainsi que des formes sporadiques, ont été reconnues, en proportions variables selon les pays. Comme la maladie affecte exclusivement la rétine, on était fondé à supposer qu'étaient en première ligne des suspects les gènes exprimés seulement dans ce tissu. Les candidats ne manquent pas, gènes des pigments visuels, mais aussi ceux des protéines transmettrices de signaux, telles que protéines G ou canaux ioniques. Toutefois les résultats sont restés négatifs, jusqu'à une observation décisive due à un groupe de Dublin [1] sur une grande famille irlandaise, porteuse d'une forme de RP à hérédité dominante autosomique. Les auteurs trouvèrent une liaison étroite avec un marqueur du bras long du chromosome 3. Or on savait que le gène du pigment des bâtonnets, la rhodopsine, se trouvait en 3q [2]. L'hypothèse fut aussitôt faite que ce gène pouvait être responsable de certaines formes de RP, et, selon l'expression de M. Applebury [3], une équipe de Boston (MA, USA) releva le gant et parvint à une conclusion positive en quelques mois [4].

Le gène de la rhodopsine humaine a été cloné et séquencé par Nathans et Hogness en 1984 [5]. Il comporte cinq exons et code pour une protéine

de 348 acides aminés. A l'aide de paires d'oligomères de synthèse, les exons furent amplifiés successivement par la méthode PCR à partir de l'ADN de 20 malades non apparentés. Parmi eux, cinq montrèrent une même mutation, la proline 23 étant remplacée par une histidine, du fait d'une transversion C → A. Grâce à la synthèse de deux 19 mères, correspondant aux séquences normale et mutante, 148 malades non apparentés furent analysés, parmi lesquels 17 montrèrent la mutation, alors que chez 110 témoins on ne la trouva jamais. On sait que l'apparition ou la disparition d'une proline modifie fortement la conformation d'une protéine, et il est probable que la mutation altère considérablement la rhodopsine. La proline 23 est d'ailleurs conservée dans toutes les opsines des vertébrés. La plupart des familles présentant cette mutation sont d'origine britannique, mais d'autres familles de même origine ne la possèdent pas. On peut, semble-t-il, tenir pour acquis que Dryja *et al.* ont découvert la première lésion moléculaire de la RP, ouvrant la voie à l'élucidation d'autres causes de la maladie. Plusieurs points demeurent mystérieux.

(1) Sur le plan clinique, il a été remarqué que la lésion d'un gène spécifique des bâtonnets, la rhodopsine, aboutit, il est vrai après un temps assez long, à l'atteinte des photorécepteurs des cônes comme des bâtonnets.

(2) Sur le plan du mécanisme, la forme décrite est dominante autosomique ; il est probable que l'autre gène fonctionne, il est pourtant incapable d'assurer la survie des photorécepteurs ; il serait passionnant de comprendre comment agit une telle lésion dominante ; ni dans l'article de *Nature* [4] ni dans son commentaire

[3] il n'est fait allusion à ce problème.

(3) Sur le plan génétique enfin, à peine plus de 10 % des formes autosomiques dominantes ont cette mutation. Le chemin est encore long pour connaître l'ensemble des lésions moléculaires des RP, qui sont, de plus, comme nous l'avons dit plus haut, génétiquement hétérogènes. En attendant, toutefois, il est déjà possible d'offrir un conseil génétique aux familles qui présentent la mutation Pro → His.

J.C.D.

1. McWilliam P, Farrar J, Kenna P, *et al.* Autosomal dominant retinitis pigmentosa (ADRP) : localization of an ADRP gene to the long arm of chromosome 3. *Genomics* 1989 ; 5 : 619-22.
2. Nathans J, Piantanida TP, Eddy RL, Snows TB, Hogness DS. Molecular genetics of inherited variation in human color vision. *Science* 1986 ; 232 : 203-10.
3. Applebury ML. Insight into blindness. *Nature* 1990 ; 343 : 316-7.
4. Dryja TP, McGee TL, Reicgel E, *et al.* A point mutation in the rhodopsin gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 1990 ; 343 : 364-6.
5. Nathans J, Hogness DS. Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human rhodopsin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 4851-5.