

Génétique

Substitutions de glycine dans le collagène de type VII : des mutations à conséquences variables dans les épidermolyses bulleuses dystrophiques

Les épidermolyses bulleuses dystrophiques, provoquées par un décollement du derme sous la *lamina densa* (membrane basale dense aux électrons) avec séquelles cicatricielles, sont classées en deux groupes selon qu'elles sont dominantes ou récessives [1, 2]. Les lésions sont dues à des anomalies des fibrilles d'ancrage dont le constituant principal, le collagène de type VII, est absent ou anormal [3]. Parmi les formes dominantes d'épidermolyses bulleuses, des substitutions de glycine furent observées dans les syndromes de Cockaine-Touraine, de Pasini, et dans la forme localisée pré-tibiale [4-6]. Parmi les formes récessives, dont la plus sévère, la forme mutilante d'Hallopeau-Siemens, on trouve aussi des substitutions de glycine, mais à l'état homozygote, ou combinées avec une autre mutation délétère sur l'autre allèle [7-9].

Découvert à partir de membranes amniotiques humaines, le gène du collagène de type VII (*COL7A1*), situé en 3p21, a été cloné et séquencé [10]. Il comporte plus d'exons (118) qu'aucun gène déjà connu. Il est pourtant compact avec de petits introns et son ARNm mesure environ 9,2 kb. Le domaine collagénique central, codant pour la triple hélice de la molécule, est constitué de séquences répétées (Gly-X-Y)_n interrompues par l'insertion ou la délétion d'un ou plusieurs acides aminés en dix-neuf points. Rappelons que le collagène est en partie constitué de trois chaînes polypeptidiques hélicoïdales enroulées entre elles pour former une triple hélice. Des résidus glycine occupent le centre de l'hélice et sont reliés à des résidus externes X (sou-

vent de la proline) et Y (souvent de l'hydroxyproline) [1]. Le collagène VII contient donc vingt sous-domaines, allant de 5 à 74 triplets répétés (Gly-X-Y). Comme on n'observe pas d'effet de position de ces substitutions par rapport au domaine triple hélice, on est conduit à supposer que les sous-domaines n'ont pas la même importance pour l'assemblage de celle-ci. La substitution d'une glycine dans certains sous-domaines entravera la formation de la triple hélice collagénique à des températures physiologiques, tandis qu'une substitution analogue, dans un autre sous-domaine, ne retiendra pas sur le pliage de la molécule. Ainsi pourraient s'expliquer les différences dans le mode de transmission de ces substitutions identifiées dans

les deux types d'épidermolyses bulleuses, réparties le long du domaine triple hélice, les unes dominantes, les autres silencieuses (figure 1) [11]. Il est possible que le collagène de type VII et ses substitutions de glycine, à conséquences cliniques variables, puissent servir de modèle aux autres maladies du collagène. Des substitutions de glycine furent observées, en effet, dans l'ostéogenèse imparfaite (collagène de type I) [12], dans certaines chondrodysplasies (collagène de type II), et dans la maladie d'Ehlers-Danlos de type IV (collagène de type III). Dans le groupe hétérogène réuni sous le nom de syndrome d'Alport (*m/s n° 5, vol. 7, p. 510*), la forme dominante liée à l'X, une des plus fréquentes, comporte aussi des substitutions de glyci-

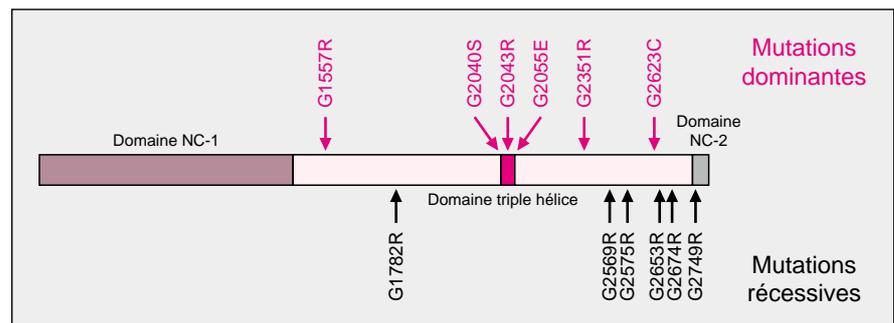


Figure 1. **Représentation schématique de l'ARNm du collagène de type VII.** Les domaines NC-1 et NC-2 (non collagéniques) se trouvent respectivement aux extrémités amino- et carboxy-terminales. Le domaine hélicoïdal central comporte 19 interruptions ou imperfections dans les séquences Gly-X-Y (X représente souvent une proline et Y une hydroxyproline), incluant une région charnière de 39 acides aminés dans la région centrale du domaine triple hélice. Les substitutions de glycine entraînant une épidermolyse bulleuse dystrophique dominante sont indiquées au-dessus. Les substitutions silencieuses à l'état hétérozygote sont indiquées en dessous. (D'après [11].)

ne dans le gène *COL4A5*, codant pour la chaîne $\alpha 5$ du collagène de type IV. Enfin, s'il s'agit pour la plupart de mutations à caractère dominant, une mutation silencieuse à l'état hétérozygote fut rapportée dans le collagène de type XI (*COL11A2*) dans une famille où les homozygotes présentaient une ostéochondrodysplasie sévère [13]. C'est là l'intérêt de ce modèle car une même mutation, responsable d'une maladie à transmission dominante et à transmission récessive, n'avait jamais encore été décrite dans les maladies du collagène.

S.G.

1. Van der Rest M. Biologie du collagène et maladies héréditaires de la matrice extracellulaire. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 411-20.

2. Meneguzzi G, Aberdam D, Vailly J, Ortonne JP. Vers la compréhension moléculaire des épidermolyses bulleuses héréditaires. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 387-95.

3. Aumailley M, Verrando P. Structure et pathologie des membranes basales. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 926-33.

4. Christiano AM, Ryyänen M, Uitto J. Dominant epidermolysis bullosa : identification of a glycine-to-serine substitution in the triple helical domain of type VII collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 3549-53.

5. Christiano AM, Lee JYY, Chen W, LaForgia S, Uitto J. Pretibial epidermolysis bullosa : genetic linkage to *COL7A1* and identification of a glycine-to-cysteine substitution in the triple helical domain of type VII collagen. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 1579-83.

6. Christiano AM, Morriconi A, Paradisi M, Angelo C, Mazzanti C, Cavalieri R, Uitto J. A glycine-to-arginine substitution in the triple helical domain of type VII collagen. *J Invest Dermatol* 1995 ; 104 : 438-40.

7. Hovnanian A, Hilal L, Blanchet-Bardon C, de Prost Y, Christiano AM, Uitto J, Goossens M. Recurrent nonsense mutations within type VII collagen in patients with severe mutilating recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Nature Genet* 1994 ; 5 : 287-93.

8. Dunnill MGS, Richards AJ, Milana G, Mollica F, Eady RAJ, Pope FM. A novel homozygous point mutation in the type VII collagen gene (*COL7A1*)

in two cousins with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 1693-4.

9. Christiano AM, Anton-Lamprecht I, Amano S, Ebschner U, Burgeson RE, Uitto J. Compound heterozygosity for *COL7A1* mutations in twins with dystrophic epidermolysis bullosa : a recessive paternal deletion/insertion mutation and a dominant negative maternal glycine substitution result in a severe phenotype. *Am J Hum Genet* 1996 ; 58 : 682-3.

10. Christiano AM, Greenspan DS, Lee S, Uitto J. Cloning of human type VII collagen : complete primary sequence of the $\alpha 1$ (VII) chain and identification of intragenic polymorphisms. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 20256-62.

11. Christiano AM, McGrath JA, Tan KC, Uitto J. Glycine substitutions in triple-helical region of type VII collagen result in a spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa phenotypes and patterns of inheritance. *Am J Hum Genet* 1996 ; 58 : 671-81.

12. Coppin C, Eeckhout Y. L'ostéogénèse imparfaite : des mutations aux phénotypes. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 853-9.

13. Vikkula M, Mariman ECM, Lui VCH, Zhidkova NL, Tiller GE, Goldring MB, van Beersum SEC, et al. Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with *COL11A2* locus. *Cell* 1995 ; 80 : 431-7.