

Rétinite pigmentaire 1 : caractérisation du gène

Les maladies regroupées sous le nom de rétinites pigmentaires (RP) se caractérisent principalement par un rétrécissement du champ visuel et une perte de la vision nocturne due à la dégénérescence des cellules photoréceptrices de la rétine. Les rétinites pigmentaires, qui se transmettent selon un mode autosomique dominant, récessif, ou lié à l'X, représentent la majorité des rétinopathies héréditaires et leur incidence est d'environ 1/4 000 individus. Vingt-neuf locus ont été caractérisés à ce jour alors que seulement 14 gènes ont été décrits, représentant seulement 30 % à 40 % de tous les cas de rétinite pigmentaire (voir *retinal information network* : www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/). Le locus de RP1, dont la caractérisation a débuté il y a plus de vingt ans par l'étude d'une importante famille connue sous le nom de UCLA-RP01, a été localisé récemment en 8q11-8q12 [1]. La grande majorité des gènes impliqués dans les rétinites pigmentaires sont spécifiques des cellules photoréceptrices, et leurs produits codent pour des protéines de structure telle que ROM, ou des protéines impliquées dans la phototransduction comme la rhodopsine et la phosphodiesterase. Tenant compte de cette spécificité d'expression, deux des trois équipes qui ont identifié le gène [2, 3] ont utilisé une technique de banque soustractive recherchant, soit des gènes spécifiquement exprimés par les photorécepteurs murins [2], soit des gènes dont le niveau d'expression est modifié par l'oxygène dans un modèle d'hypoxie rétinienne chez la souris [3]. La localisation chromosomique de ces gènes a permis dans les deux cas de retenir un clone candidat localisé dans une portion du chromosome 1 murin synténique de la région 8q11-q12 du chromosome 8 humain, et de procéder alors au clonage de l'orthologue humain. La troisième équipe a pour sa part choisi parmi les séquences disponibles dans les

séquences d'EST (*expressed sequence tag*) un clone candidat de par sa localisation sur le chromosome 8 [4]. Les trois équipes ont ensuite démontré qu'une mutation Arg → Stop en position 677 était présente dans le gène RP1 chez les personnes atteintes de la famille UCLA-RP01 et dans deux autres familles liées au chromosome 8. Les travaux de Pierce *et al.* démontrent que la mutation Arg677Stop pourrait représenter 4 % des cas de rétinites pigmentaires autosomiques dominantes aux États-Unis [3].

Ce gène code pour une nouvelle protéine de 240 kDa, RP1, qui ne présente pas de motifs consensus permettant sa classification dans une famille de protéines déjà répertoriées. De plus, elle n'a pas de forte identité de séquences avec les protéines séquencées à ce jour, à l'exception de sa partie amino-terminale qui présente une faible identité avec Doublecortine, une protéine exprimée au cours du développement et qui est impliquée dans la migration des neurones du cortex (*m/s* 1998, n° 2, p. 241) [5, 6]. La fonction de cette protéine reste inconnue à ce jour. L'homologie qu'elle partage avec la Doublecortine laisse penser qu'elle pourrait être impliquée dans le cytosquelette des photorécepteurs. Cependant, alors que Doublecortine est une protéine de faible poids moléculaire exprimée transitoirement au cours du développement, RP1 est une protéine de haut poids moléculaire présente dans les photorécepteurs différenciés. Ces contradictions vont donc à l'encontre d'une identité de fonction de ces deux protéines.

Ces résultats soulignent à nouveau l'intérêt d'une approche de banque soustractive pour la caractérisation de gènes impliqués dans des maladies humaines. Les programmes de séquençages systématiques tels que les EST, ou le projet de séquençage du génome humain, permettent maintenant d'accélérer considérablement le clonage de nouveaux gènes à partir de fragments d'ADNc obtenus par

soustraction. Le clonage de RP1, grandement facilité par l'existence d'EST de rétine et le séquençage d'un fragment de 100 kb couvrant le locus du gène RP1, en est un exemple. Malheureusement, les EST disponibles correspondent généralement à des gènes exprimés de façon constitutive dans un tissu donné. La technologie *chip-DNA* (*m/s* 1998, n° 10, p. 1097) qui automatise et facilite les étapes nécessaires à la caractérisation de gènes différentiellement exprimés, associée à ces programmes de séquençages, devrait prodigieusement accroître le répertoire des gènes isolés dans les années à venir ([7], et plus généralement le supplément à *Nature Genetics* paru en janvier 1999).

Xavier Guillonéau

Jules Stein Eye Institute, UCLA school of medicine, 100, Stein Plaza, CA 90095 Los Angeles, États-Unis et Inserm U. 450, Développement, vieillissement et pathologies de la rétine, 29, rue Wilhem, 75016 Paris, France.

- Xu SY, Denton M, Sullivan L, Daiger SP, Gal A. Genetic mapping of RP1 on 8q11-q21 in an Australian family with autosomal dominant retinitis pigmentosa reduces the critical region to 4 cM between D8S601 and D8S285. *Hum Genet* 1996 ; 98 : 741-3.
- Guillonéau X, Piriev NI, Danciger M, *et al.* A nonsense mutation in a novel gene is associated with retinitis pigmentosa in a family linked to the RP1 locus. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 1441-6.
- Pierce EA, Quinn T, Meehan T, McGee TL, Berson EL, Dryja TP. Mutations in a gene encoding a new oxygen-regulated photoreceptor protein cause dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 248-54.
- Sullivan LS, Heckenlively JR, Bowne SJ, *et al.* Mutations in a novel retina-specific gene cause autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 255-9.
- Francis F, Koulakoff A, Boucher D, *et al.* Doublecortin is a developmentally regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating and differentiating neurons. *Neuron* 1999 ; 23 : 247-56.
- Gleeson JG, Lin PT, Flanagan LA, Walsh CA. Doublecortin is a microtubule-associated protein and is expressed widely by migrating neurons. *Neuron* 1999 ; 23 : 257-71.
- Duggan DJ, Bittner M, Chen Y, Meltzer P, Trent JM. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nat Genet* 1999 ; 21 (suppl 1) : 10-4.