

■■■■ **Rétinites pigmentaires: un gène de plus et un site (RetNet)* sur Internet.** Dans une maladie que les ophtalmologistes supposaient jadis univoque, le groupe des rétinites pigmentaires, on a dénombré 25 locus indépendants. Actuellement quelques gènes seulement ont été identifiés, les uns codant pour la cascade de la phototransduction (*m/s n° 9, vol. 8, p. 1005. 1993 et n° 8-9, vol. 9, p. 1005*), d'autres pour des protéines intervenant dans le métabolisme des rétinoïdes (*m/s n° 5, vol. 12, p. 655 et m/s n° 12, vol. 13, p. 1486*). Tout récemment un nouveau gène vient d'être découvert, pour une rétinite pigmentaire localisée en 6p21 et numérotée RP14. Il est apparenté au gène *Tub* dont les mutations provoquent un syndrome associant une dégénérescence rétinienne, une surdité et une obésité chez la souris «tubby» c'est-à-dire dodue, d'où le nom des gènes de ce groupe. Chez l'homme, indépendamment du gène *TUB*, homologue du gène murin, on trouve *TULP1* (pour *Tub like*), exclusivement exprimé dans la rétine et *TULP2*, exprimé dans la rétine et le testicule. On a désormais la preuve que le gène *TULP1* est impliqué dans la RP14 puisque deux équipes concurrentes américaines viennent de trouver des mutations chez des malades atteints de ce type de rétinite pigmentaire de transmission récessive [1, 2]. Le groupe de Gilliam (NY, USA) a observé une mutation à l'état homozygote chez tous les malades de deux grandes familles du même village, en République dominicaine [3]. Il s'agit d'une transduction G → A qui lèse un site donneur d'épissage, situé exactement au même endroit que la mutation de la souris *tubby*. Cette mutation ne fut pas retrouvée par l'autre groupe, qui a de son côté analysé près de quatre cents cas sporadiques de RP. En revanche, deux hétérozygotes composites ont été observés, avec des mutations qui,

comme la transduction G → A doivent entraîner une altération de la protéine dans sa partie carboxy-terminale, région d'environ 200 acides aminés qui, justement, est toujours conservée dans les nombreuses espèces (plantes, invertébrés, vertébrés) chez lesquelles des gènes *tub* furent identifiés. On ignore tout de la structure de cette protéine qui ne s'exprime que dans la rétine et qui est donc d'accès difficile chez l'homme. Espérons qu'une lignée de souris déficiente pour l'homologue murin de *TLPI* sera bientôt créée, qui permettra de voir où se place le rôle du gène dans la physiologie des photorécepteurs.

[1. Banerjee P, et al. *Nat Genet* 1998; 18: 177-9.]

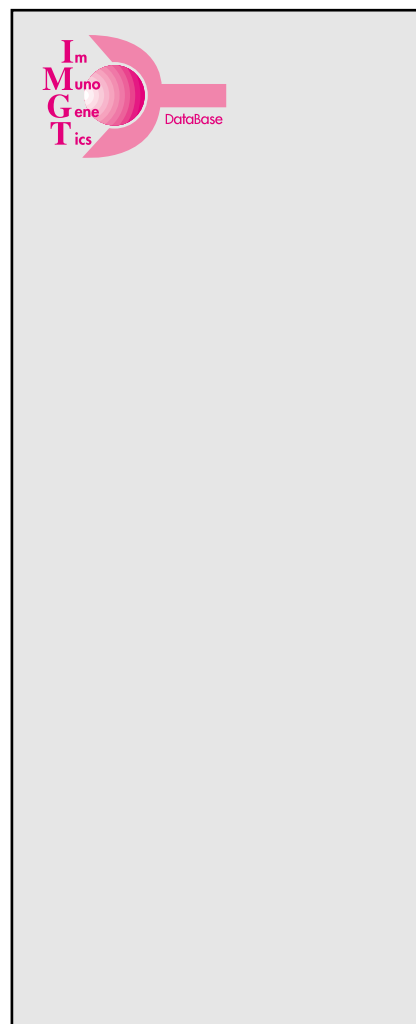
[2. Hagstrom SA, et al. *Nat Genet* 1998; 18: 174-6.]

■■■■ **Le gène ABCR: un acteur polyvalent dans les maladies rétinienne.**

Nous savions depuis l'an passé que le gène *ABCR* codait pour une protéine spécifique de la rétine, appartenant à la famille des protéines ABC (qui ont en commun une cassette de fixation pour l'ATP). Il est impliqué non seulement dans la maladie de Stargardt, une des plus fréquentes dystrophies rétinienne de transmission récessive, mais aussi dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (AMD) qui touche 30% des sujets à partir de 75 ans (*m/s n° 12, vol. 13, p. 1486*). En fait, la présence de mutations du gène *ABCR*, observées avec une fréquence significative dans l'AMD, à l'état hétérozygote, ne constitue qu'un facteur de prédisposition, dans cette maladie dégénérative dont l'origine est très probablement multifactorielle. *ABCR* était attendu aussi dans une forme rare de rétinite pigmentaire de transmission récessive autosomique, RP19, localisée, comme la maladie de Stargardt, en 1p13-p21. La preuve de son implication dans RP19 vient d'être apportée par l'étude d'une famille consanguine,

comportant cinq frères et sœurs atteints de RP19 [1]. La délétion dans le gène *ABCR*, dont ces malades sont tous porteurs à l'état homozygote, entraîne un décalage au début du cadre de lecture avec, pour conséquence probable, l'absence de protéine fonctionnelle. Il reste donc à faire une étude comparative des mutations selon les manifestations cliniques: maladie de Stargardt ou RP19, et à comprendre le rôle exact de la protéine *ABCR* dans la phototransduction.

[1. Martinez-Mir A, et al. *Nat Genet* 1998; 18: 11-2.]



* <http://utspsh.sph.uth.tmc.edu/www/utspsh/RetNet/home.htm>