

Rétinite pigmentaire récessive due à un déficit en sous-unité β de la phosphodiesterase du GMP cyclique

Les rétinites pigmentaires reconnaissent des causes génétiques multiples. La première anomalie moléculaire identifiée fut une altération de la rhodopsine, le plus souvent dominante, parfois récessive (*m/s* n° 1, vol. 8, p. 81). Puis furent reconnues des lésions de la RDS-périphérine, dont on connaît maintenant tout un spectre de mutations (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 478). Il reste de très nombreuses formes à identifier, en particulier dans les formes récessives qui sont majoritaires. Des candidats intéressants sont figurés par les phosphodiesterases (PDE), protéines impliquées comme la rhodopsine dans la phototransduction, et dont on connaît des modèles animaux de déficit.

Dans les bâtonnets de la rétine, la PDE du GMPc comprend deux grandes sous-unités catalytiques α et β et deux petites sous-unités γ inhibitrices. On connaît chez l'homme la localisation des gènes de la sous-unité α en 5q31.2-q34, et de la sous-unité β en 4p16.3 [1]. La recherche en pathologie a été stimulée par la connaissance de deux maladies animales mettant en cause la PDE β : on connaît depuis longtemps une maladie récessive de la souris, appelée rd (*retinal degeneration*), marquée par une perte des cellules photoréceptrices des bâtonnets. Le gène de la PDE β , analysé dans plusieurs espèces, contient 22 exons, s'étend chez l'homme sur 43 kb, et la protéine compte 854 acides aminés. L'anomalie de la souris a pu être précisée, il s'agit d'une mutation non-sens au codon 347, éliminant plus de la moitié de la chaîne protéique [2]. Récemment [3], une dysplasie portant à la fois sur les cônes et les bâtonnets chez le chien *setter* irlandais a pu être également rapportée à une mutation non-sens, au codon 807, dans

l'exon 21, qui supprime la partie C-terminale, nécessaire à l'attache à la membrane.

La première tentative pour démontrer l'existence d'anomalies de la sous-unité β de la PDE est cependant restée négative, peut-être parce qu'elle ne portait pas sur un nombre suffisant de malades [4]. Une seconde, menée par l'équipe de Dryja (Boston, MA, USA) a été par contre couronnée de succès [5].

Le travail a porté sur 99 malades non apparentés atteints de formes récessives. Il s'est limité à l'analyse de 7 exons sur les 22 que compte le gène, correspondant à 221 acides aminés sur 854. Dans ces conditions 4 mutations ont été identifiées dans la partie codante ; 3 d'entre elles sont des non-sens, une un faux-sens : une transition C \rightarrow T dans l'exon 5, Gln 298 devenant codon stop, dans 2 cas ; une transition C \rightarrow T dans l'exon 12, transformant une Arg en stop en position 531 ; une délétion d'une base dans l'exon 12 après une Pro 496 ; enfin un changement His 557 \rightarrow Tyr dans l'exon 13. Les malades étaient tous des hétérozygotes composites ; les parents ne portaient chacun qu'une des deux mutations et étaient cliniquement normaux.

Le gène PDE β est donc le second dans lequel des mutations ont été trouvées à l'origine des rétinites récessives autosomiques ; encore la mutation récessive de la rhodopsine est-elle restée unique à ce jour [6]. Le nombre des sujets détectés reste faible (3 sur 99), mais le travail n'a criblé qu'environ un quart de la partie codante, et pas du tout les zones flanquantes. Il est donc probable que le nombre de cas positifs augmentera, tout en restant minoritaire. Le mécanisme par lequel un manque de PDE

provoque une rétinite reste peu clair ; il a pourtant été étudié depuis longtemps chez les souris rd. Leur rétine présente une activité PDE GMPc très basse, et un taux de GMPc élevé, que l'on peut supposer être délétère. Il est probable que les déficits en rhodopsine et en PDE ne sont que les premiers reconnus dans la cascade de phototransduction. Bien d'autres candidats sont sur les rangs, parmi lesquels les autres sous-unités, α et γ , de la PDE, et dont la connaissance réclamera l'étude d'un grand nombre de malades.

J.C.D.

1. Weber B, Riess O, Hutchinson G, Collins C, Lin B, Kowbel D, Andrew S, Schappert K, Hayden MR. Genomic organization and complete sequence of the human gene encoding the β subunit of the cGMP phosphodiesterase and its localization to 4p16.3. *Nucleic Acids Res* 1991 ; 19 : 6263-8.
2. Pittler SJ, Baehr W. Identification of a nonsense mutation in the rod photo-receptor cGMP phosphodiesterase beta subunit gene of the rd mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 8322-6.
3. Suber ML, Pittlers SJ, Qin N, et al. Irish setter dogs affected with rod/cone dysplasia contain a nonsense mutation in the rod cGMP phosphodiesterase β -subunit gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 3968-72.
4. Riess O, Noerremoele A, Weber B, Musarella MA, Hayden MR. The search for mutations in the gene for the beta subunit of the cGMP phosphodiesterase in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 755-62.
5. McLaughlin ME, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. Recessive mutations in the gene encoding the β -subunit of rod phosphodiesterase in patients with retinitis pigmentosa. *Nature Genet* 1993 ; 4 : 130-4.
6. Rosenfeld PJ, Cowley GS, McGee TL, Sandberg MA, Berson EL, Dryja TP. A null mutation in the rhodopsin gene causes rod photoreceptor dysfunction and autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 209-13.