

Maladies génétiques

Hyperferritinémie et cataracte : une nouvelle mutation pour un nouveau syndrome

L'association d'une hyperferritinémie à une cataracte héréditaire définit un nouveau syndrome récemment décrit dans trois familles [1, 2]. Ce syndrome, transmis sur le mode autosomique dominant, était jusqu'alors inconnu des cliniciens, probablement du fait que le dosage de la ferritine sérique ne fait pas partie des examens régulièrement prescrits dans l'exploration d'une cataracte et c'est le hasard qui est à l'origine de sa mise en évidence. La découverte récente de l'anomalie génétique dans deux de ces familles [3, 4] est intéressante à plus d'un titre. En effet, elle a permis d'identifier un nouveau gène responsable de cataracte, une affection très hétérogène dont les causes sont encore mal connues. En outre, la mutation est située dans un élément de régulation traductionnelle présent dans un gène de ferritine et considéré comme un élément majeur dans la régulation de l'homéostasie du fer ; elle apporte donc un élément d'information sur l'origine de la ferritine sérique qui restait mystérieuse jusqu'à ce jour. Enfin le phénotype associé à cette mutation est très inattendu.

La cataracte est une opacification du cristallin qui touche environ 17 millions d'individus dans le monde et, si la plupart des formes sont associées au vieillissement, il existe un certain nombre de formes héréditaires, congénitales ou non. Le mode de transmission le plus fréquent est autosomique dominant mais certaines formes récessives ou liées à l'X ont aussi été décrites. Les cataractes héréditaires sont très hétérogènes sur le plan génétique et les études de liaison ont déjà permis la localisation de cinq gènes sur différentes régions

chromosomiques : 1q21-q25, 2q33-q36, 16q22.1, 17q24 et 17q11-q12 [5]. Un seul de ces gènes a été identifié à ce jour ; il correspond à l'activation d'un pseudogène de la γ -E-cristalline en 2q33-q36 dans la cataracte dite *Coppock-like*.

La présence de ferritine dans le sérum est connue depuis longtemps et

l'augmentation de la concentration de ferritine circulante associée à un fer sérique élevé est considérée comme une bonne indication de l'existence d'un excès de fer dans les tissus. Cette surcharge peut être secondaire à des transfusions répétées, comme c'est le cas dans les thalassémies, ou être due à un défaut de

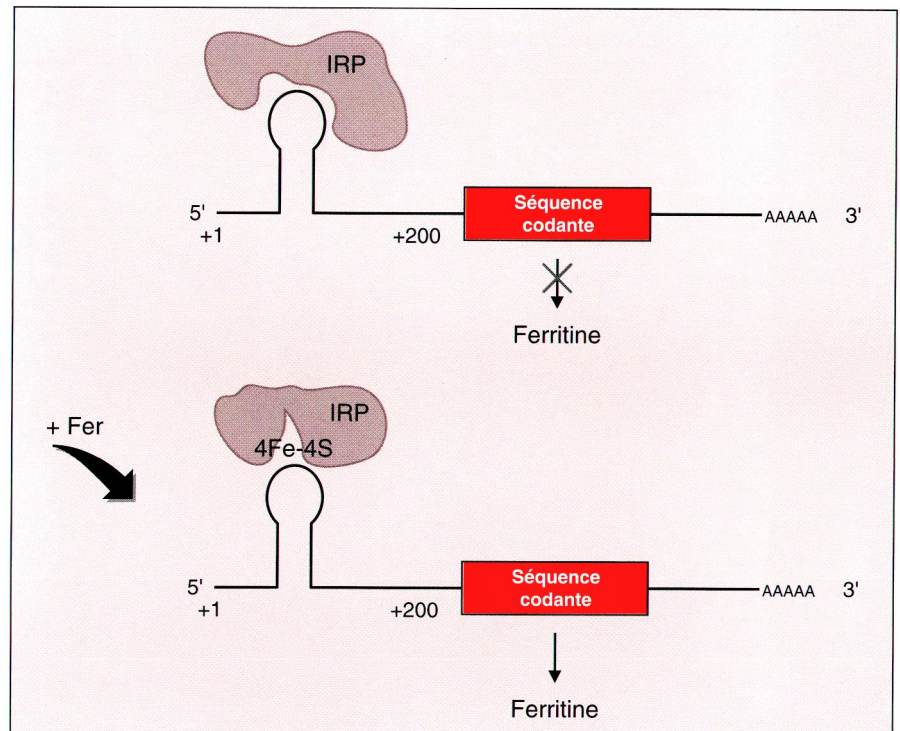


Figure 1. **Schéma de la régulation traductionnelle de ferritine par le fer.** L'IRP dans sa forme native présente une forte affinité pour la structure de type tige-boucle présente dans la partie 5' non codante des ARNm des sous-unités H et L de la ferritine. Une augmentation du pool de fer libre dans la cellule entraîne un changement de conformation de l'IRP par suite de la formation d'un centre fer-soufre (4Fe-4S), la libération de sa liaison à l'IRE et la traduction de l'ARNm en ferritine.

la régulation de l'absorption intestinale du fer dans les hémochromatoses génétiques. Il existe cependant des cas d'élévation de la ferritine sérique en dehors de la présence d'une surcharge en fer et qui ne sont pas accompagnés d'une élévation de la concentration de fer sérique, comme par exemple les états inflammatoires ou certains cas de néoplasies [6]. La découverte fortuite d'une famille dans laquelle plusieurs individus sur deux générations présentaient un taux de ferritine sérique élevé associé à une cataracte autosomique dominante était pour le moins surprenante.

L'hypothèse a été faite de l'existence d'une anomalie de la biosynthèse de ferritine et les expériences réalisées ont permis d'identifier la première mutation impliquant un gène de ferritine dans un état pathologique.

La ferritine est une macromolécule hétérogène, formée d'une coquille protéique et d'un noyau ferrique. Il existe au moins deux gènes fonctionnels de ferritine et de multiples pseudogènes. Ces gènes, localisés respectivement en 11q13 et 19q13.3-qter, codent pour deux sous-unités distinctes, appelées H et L qui présentent 50 % d'identité dans leurs séquences en acides aminés; leur structure tridimensionnelle est très conservée et leur permet de s'assembler dans des proportions variables dans la molécule finale [7]. La proportion respective des ARNm H et L ferritine, qui dépend de régulations transcriptionnelles encore mal connues, conditionne la composition relative en sous-unités H et L de la molécule de ferritine, alors que la quantité totale de ferritine dépend d'une régulation traductionnelle relayée par le fer. Dans la partie 5' non codante des ARNm ferritine existe un motif d'environ 30 nucléotides (appelé *iron responsive element*, IRE) [8] qui peut adopter une structure de type tige-boucle, reconnue spécifiquement par une protéine cytoplasmique appelée *iron responsive protein* (IRP) (*m/s n° 8, vol. 4, p. 527*). L'IRP est une forme cytoplasmique de l'aconitase, codée par un gène distinct de celui codant pour la forme mitochondriale, mais

qui possède aussi la propriété de former un centre fer-soufre [9]. En l'absence de fer, la forme native de l'IRP est fixée sur l'IRE et réprime la synthèse de la ferritine. Une augmentation, même transitoire, du *pool* de fer libre dans la cellule, va entraîner la formation d'un centre 4Fe-4S et un changement de conformation de l'IRP entraînant une perte d'affinité pour l'IRE et permettant ainsi une augmentation rapide de la synthèse de ferritine (*m/s n° 10, vol. 9, p. 1145*) (*figure 1*). Plusieurs motifs de type IRE sont aussi présents dans la partie 3' non codante de l'ARNm du récepteur de la transferrine mais leur interaction avec l'IRP aura pour effet de stabiliser l'ARNm et donc d'augmenter la

synthèse de la protéine en l'absence de fer. L'IRP joue donc le rôle d'un « détecteur » des modifications du *pool* de fer libre dans les cellules et représente un élément majeur de régulation de l'homéostasie du fer intracellulaire [10]. Une des fonctions de la ferritine est de chélater ce fer libre avant qu'il ne puisse exercer ses effets délétères sur les cellules en catalysant, par la réaction dite de Fenton, la formation de formes réactives de l'oxygène, particulièrement toxiques pour la cellule et qui semblent être impliquées dans un grand nombre de processus pathologiques.

Nous avons pu identifier, chez les malades atteints du syndrome hyperferritinémie-cataracte, une substitution A → G sur le deuxième nucléotide de la boucle de l'IRE dans l'ARNm de la sous-unité L ferritine [3]; une deuxième mutation G → C sur le nucléotide suivant vient d'être identifiée dans une famille italienne [4] (*figure 2*). La présence d'un IRE muté, incapable de fixer l'IRP *in vitro*, semble responsable d'une synthèse constitutive de ferritine, qui apparaît, du moins dans des lignées lymphoblastoïdes, comme dix fois supérieure à la normale et non réprimée par la déplétion du *pool* de fer libre [3]. Il est vraisemblable que l'augmentation de ferritine sérique observée chez les malades n'est que le reflet de cette synthèse accrue de ferritine tissulaire qui survient en l'absence de toute surcharge en fer. Il est alors permis de penser que la ferritine sérique dérive directement de la ferritine tissulaire et qu'il n'est pas besoin de rechercher un gène codant pour une ferritine sécrétée. Bien que le mécanisme physiopathologique responsable du développement d'une cataracte reste très mystérieux, il est vraisemblable que l'opacification précoce du cristallin résulte de l'accumulation de ferritine dans cet organe, l'identification de deux IRE mutés différents permettant d'éliminer la possibilité d'une association fortuite entre une mutation IRE et une mutation à un *locus* adjacent. Les cellules épithéliales du cristallin se divisent rapidement pendant les premières années

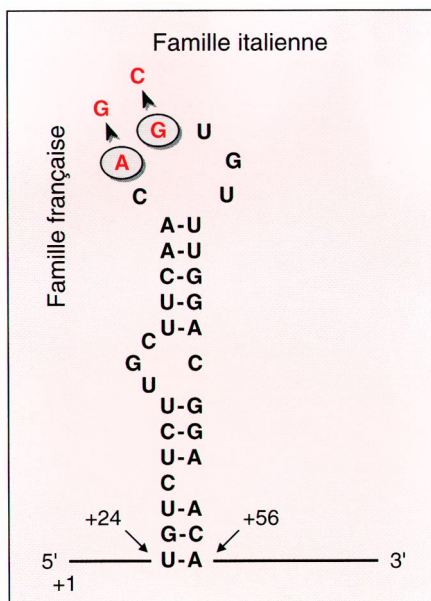


Figure 2. Prédiction de structure secondaire de l'IRE présent dans la partie 5' non codante de l'ARNm L ferritine. Les mutations dans la boucle de l'IRE, identifiées dans les familles française et italienne, sont indiquées.

de la vie, puis se différencient tout en migrant vers l'intérieur de la capsule. La différenciation s'accompagne de l'allongement des cellules et de la synthèse des cristallines qui sont responsables des propriétés de transparence du cristallin. Les cellules mûres, présentes au centre de l'organe, perdent progressivement toute activité métabolique et persistent pendant toute la durée de vie de l'individu. Il est concevable qu'une accumulation de ferritine lors du processus de différenciation soit responsable de la perte de transparence du cristallin. Cependant, un changement dans la composition en sous-unités de la ferritine tissulaire, résultat de la synthèse accrue de la sous-unité L alors que la synthèse de la sous-unité H reste normalement réglée, pourrait entraîner des modifications de la répartition intracellulaire du fer et modifier la production des formes réactives de l'oxygène. Or on pense de plus en plus que les cataractes associées au vieillissement sont dues en grande partie à un stress oxydatif prolongé [11], l'accumulation de ferritine pouvant entraîner un vieillissement accéléré du cristallin. Quel que soit le mécanisme en cause, il est cependant très surprenant qu'une anomalie de synthèse de la sous-unité L ferritine qui, selon toute vraisemblance, doit survenir dans la plupart des tissus, n'entraîne aucune perturbation du métabolisme du fer et aucun autre symptôme que l'apparition d'une cataracte précoce. Le syndrome hyperferritinémie-ataracte représente donc une nouvelle maladie génétique responsable d'une cataracte dominante, due à la présence d'un IRE muté dans le gène codant pour la sous-unité L de la ferritine, présent sur le chromosome 19, dans la région 19q13.3-qter et c'est la première mutation affectant le système de régulation traductionnelle par le fer dans une maladie humaine. Il paraît donc important d'attirer l'attention des cliniciens sur le fait que l'élévation de la ferritine sérique observée chez ces malades n'est pas le reflet d'une surcharge en fer et qu'il faut donc se garder de chercher à les traiter par des saignées itératives qui risqueraient d'entraîner rapidement

le développement d'une anémie. Par ailleurs, le dosage de la ferritine doit maintenant faire partie du bilan systématique des cataractes non liées à l'âge. Nous avons d'ores et déjà développé des collaborations avec les services d'ophtalmologie dans le but de caractériser sur le plan clinique et moléculaire cette nouvelle maladie, d'en chiffrer la fréquence parmi les cataractes dominantes et de déterminer l'anomalie génétique en cause pour chaque nouveau cas.

C.B.
D.B.

1. Bonneau D, Winter-Fuseau I, Loiseau MN, Amati P, Berthier M, Oriot D, Beaumont C. Bilateral cataract and high serum ferritin: a new dominant genetic disorder? *J Med Genet* 1995; 32: 778-9.
2. Girelli D, Olivieri O, de Franceschi L, Corrocher R, Bergamaschi G, Cazzola M. A linkage between hereditary hyperferritinaemia not related to iron overload and autosomal dominant congenital cataract. *Br J Haematol* 1995; 90: 931-4.
3. Beaumont C, Leneuve P, Devaux I, Scoazec JY, Berthier M, Loiseau MN, Grandchamp B, Bonneau D. Mutation in the iron responsive element of the L ferritin mRNA in a family with dominant hyperferritinaemia and cataract. *Nature Gen et* 1995; 11: 440-6.
4. Girelli D, Corrocher R, Bisceglia L, Olivieri O, de Franceschi L, Zelante L, Gasparini P. Molecular basis for the recently described hereditary hyperferritinaemia-ataract syndrome: a mutation in the iron responsive element of ferritin L-subunit gene (the «Verona mutation»). *Blood* 1995; 86: 4050-3.
5. Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
6. Worwood W. Serum ferritin. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1979; 11: 171-99.
7. Thiel E. Ferritin: structure, gene regulation and cellular function in animals, plants and microorganisms. *Annu Rev Biochem* 1987; 56: 389-415.
8. Hentze MW, Caughman SW, Rouault TA, Barriocanal JG, Dancis A, Harford JB, Klausner RD. Identification of the iron-responsive element for the translational regulation of human ferritin mRNA. *Science* 1987; 238: 1570-3.
9. Haile DJ, Rouault TA, Harford JB, Kennedy MC, Blondin GA, Beinert H, Klausner RD. Cellular regulation of the iron-responsive element binding protein: disassembly of the cubane iron-sulfur cluster results in high affinity RNA binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11735-9.
10. Klausner RD, Rouault TA, Harford JB. Regulating the fate of mRNA: the control of cellular iron metabolism. *Cell* 1993; 72: 19-28.
11. Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J* 1995; 9: 1173-82.