

M/S : médecine sciences



L'amaurose congénitale de Leber : les rétinol-déshydrogénases au banc des accusés

Leber congenital amaurosis : retinol dehydrogenases are incriminated

Isabelle Perrault, Sylvain Hanein et Josseline Kaplan

Volume 20, numéro 12, décembre 2004

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/009861ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Perrault, I., Hanein, S. & Kaplan, J. (2004). L'amaurose congénitale de Leber : les rétinol-déshydrogénases au banc des accusés. *M/S : médecine sciences*, 20(12), 1066–1068.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

3. Galli T, Martinez-Arca S, Paumet F. Mécanisme de la fusion membranaire. *Med Sci (Paris)* 2002; 8: 1113-9.

4. Ottersen OP, Hjelle OP, Osen KK, et al. *Amino acid transmitters in the rat nervous system*. In: Paxinos G, ed. London: Academic Press-Elsevier, 1995: 1017-37.

5. Takamori S, Rhee JS, Rosenmund C, et al. Identification of a vesicular glutamate transporter that defines a glutamatergic phenotype in neurons. *Nature* 2000; 407: 189-94.

6. Bellocchio EE, Reimer RJ, Fremeau RT, et al. Uptake of glutamate into synaptic vesicles by an inorganic phosphate transporter. *Science* 2000; 289: 957-60.

7. Fremeau RT, Voglmaier S, Seal RP, et al. VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate. *Trends Neurosci* 2004; 27: 98-103.

8. Takamori S, Rhee JS, Rosenmund C, et al. Identification of differentiation-associated brain-specific phosphate transporter as a second vesicular glutamate transporter (VGLUT2). *J Neurosci* 2001; 21: RC182.

9. Herzog E, Bellenchi GC, Gras C, et al. The existence of a second vesicular glutamate transporter specifies subpopulations of glutamatergic neurons. *J Neurosci* 2001; 21: RC181.

10. Gras C, Herzog E, Bellenchi GC, et al. A third vesicular glutamate transporter expressed by cholinergic and serotonergic neurons. *J Neurosci* 2002; 22: 5442-51.

11. Miyazaki T, Fukaya M, Shimizu H, et al. Subtype switching of vesicular glutamate transporters at parallel fibre-Purkinje cell synapses in developing mouse cerebellum. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 2563-72.

12. Fremeau RT, Kam K, Qureshi T, et al. Vesicular glutamate transporters 1 and 2 target to functionally distinct synaptic release sites. *Science* 2004; 304: 1815-9.

13. Wojcik SM, Rhee JS, Herzog E, et al. An essential role for vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT1) in postnatal development and control of quantal size. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7158-63.

NOUVELLE

L'amaurose congénitale de Leber: les rétinol-déshydrogénases au banc des accusés

Isabelle Perrault, Sylvain Hanein, Josseline Kaplan

Inserm U.393, Handicaps génétiques de l'enfant, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.
kaplan@necker.fr

> Il est désormais admis que l'amaurose congénitale de Leber (ACL) [MIM 204000] [1, 2] est la dystrophie rétinienne la plus sévère et la plus précoce puisqu'elle est responsable de cécité ou de malvoyance profonde néonatale. Nous avons démontré récemment que, sous ce vocable, se distinguaient deux groupes de maladies déterminées génétiquement, se transmettant à une exception près selon le mode récessif autosomique [3]. Le premier groupe correspond à la description faite par A. Sorsby et C.E. Williams qui n'hésitaient pas à parler d'«aplasie rétinienne» [4]. Nous avons effectivement retrouvé cette entité chez des individus atteints d'une forme très sévère, très précoce et non évolutive dans laquelle l'atteinte des cônes est prédominante. Cette forme est désignée par, selon la terminologie anglo-saxonne, *cone-rod dystrophy*. Le second groupe correspond à l'extrémité d'un spectre de gravité des rétinopathies pigmentaires et est constitué d'individus souffrant d'une dystrophie, certes sévère, mais plus progressive, débutant par une atteinte des bâtonnets (*rod*) et désignée selon la même terminologie par *rod-cone dystrophy* [5]. Pour les deux groupes, les critères cliniques d'inclusion

du diagnostic sont un nystagmus congénital à grandes oscillations, une absence de poursuite oculaire, des signes digito-oculaires ainsi qu'un fond d'œil normal à la naissance qui contraste avec un ERG (électrorétinogramme) plat, témoignant d'une atteinte des deux types de photorécepteurs. La distinction entre les deux groupes cliniques se fait à la fin de la première année de vie et repose essentiellement sur: (1) l'étude du comportement de l'enfant à la

lumière; (2) l'aspect de la rétine; (3) les données précoces de la réfraction; et (4) l'acuité visuelle (Figure 1). Jusqu'à une période très récente, 10 gènes codant pour l'ACL étaient localisés et 7 identifiés: *GUCY2D* [MIM 600179], *RPE65* [MIM 180069], *CRX* [MIM 600225], *AIPL1* [MIM 604392], *RPGRIP1* [MIM 605446], *CRB1* [MIM 604210], *TULP1* [602280], *LCA3* [MIM 604232] en 14q24, *LCA5* [MIM 604537] en 6q11-16 et *LCA9* en 1p36 [MIM 608553]. Ces gènes sont

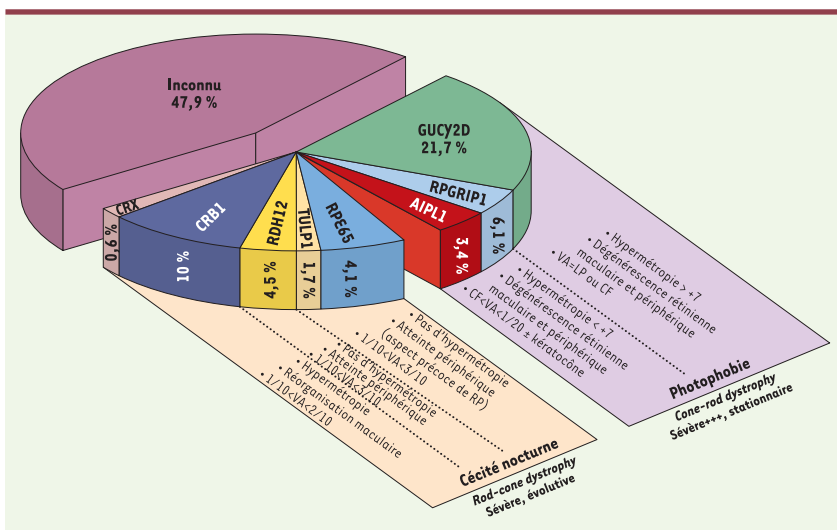


Figure 1. Représentation graphique des corrélations génotype-phénotype établies pour l'amaurose congénitale de Leber et fréquence de l'implication de chaque gène responsable de la maladie.

tous exprimés préférentiellement dans les photorécepteurs ou l'épithélium pigmentaire de la rétine, mais ils sont impliqués dans des mécanismes physiologiques extraordinairement différents, entraînant une variabilité physiopathogénique inattendue.

Afin d'identifier de nouveaux gènes responsables de la maladie, nous avons choisi de tester plusieurs gènes connus codant pour des protéines de la cascade des rétinoïdes, qui permet aux pigments visuels de se régénérer après stimulation lumineuse. En effet, deux gènes de cette cascade, *RPE65* et *LRAT*, ont été décrits comme responsables d'ACL ou d'une dystrophie rétinienne sévère de l'enfant (CSRD) [6-8]. Les déshydrogénases rétinienne (RDH), qui ont un rôle crucial dans la conversion de la vitamine A au cours du cycle visuel - *RDH10* et *RDH11* spécifiquement exprimés au niveau de l'épithélium pigmentaire, *RDH8*, *RDH12-14* spécifiques des photorécepteurs - nous ont paru être de bons candidats [9]. Tous ces gènes ont donc été étudiés dans une cohorte de 110 patients atteints d'ACL pour lesquels les 7 gènes avaient été exclus par analyse directe ainsi que les trois locus pour les formes familiales. Aucun des 110 patients ne porte de mutations dans les gènes *RDH 8*, *10*, *11*, *13* et *14*.

En revanche, 11 mutations du gène *RDH12* ont été identifiées chez 8 parmi les 110 patients, mutations dont la

ségrégation familiale a été vérifiée pour chacune des 8 familles (Figure 2). Il faut souligner que toutes ces mutations ont été identifiées chez des patients atteints de la forme *rod-cone dystrophy*. Ce groupe est constitué de 44/110 individus testés. Ainsi, les mutations du gène *RDH12* rendent compte de 18% de ces cas [1].

Parallèlement à notre étude, l'équipe d'Andreas Gal (Hambourg, Allemagne) a publié une étude relatant l'implication du gène *RDH12* dans la CSRD [2]. Leur étude a débuté par l'identification d'une liaison génétique au locus 14q23.3-q24 pour trois familles originaires d'Autriche atteintes d'une CSRD. Le gène *RDH12* contenu dans cet intervalle génétique s'est avéré être un bon candidat par sa fonction dans le cycle visuel. Cette étude a permis d'identifier une mutation ancestrale responsable de CSRD dans les trois familles autrichiennes (Tyr226Cys, Figure 2). Une étude extensive dans des familles atteintes de dystrophies sévères de l'enfant (CSRD ou ACL) a permis d'identifier 4 autres mutations dans trois familles non autrichiennes. Une étude fonctionnelle a permis de valider les mutations faux-sens décrites comme causales puisqu'elles sont responsables d'une baisse de l'activité enzymatique permettant la conversion du tout-trans rétinol en tout-trans rétinol. *RDH12*, bien qu'appartenant à une famille de

gènes, semble avoir un rôle unique dans les cellules photoréceptrices. L'étude de liaison génétique effectuée par A.R. Janecke *et al.* dans les trois familles autrichiennes avait suggéré que *RDH12* était peut-être le gène correspondant à LCA3 [2]. Néanmoins, David Stockton nous a confirmé qu'aucune mutation de *RDH12* n'avait été retrouvée dans la famille princeps [10].

En résumé, les travaux menés par A.R. Janecke *et al.* - et par notre laboratoire - permettent de dégager trois conclusions: la première est que, une fois encore, des patients atteints d'une ACL non ambiguë sont porteurs de mutations dans un gène impliqué également dans des rétinoopathies pigmentaires précoces de l'enfant. La seconde est que la place du gène *RDH12* au sein des gènes responsables de la maladie n'est pas anecdotique puisqu'il rend compte de 4,5% du total des patients. La troisième est que, en dépit de leur fonction enzymatique commune, les autres RDH ne complètent pas le déficit en *RDH12* et qu'aucune autre ne semble impliquée dans l'ACL. Enfin, cette étude tend à démontrer que la fréquence de la maladie, toutes formes confondues, estimée autrefois à 5% de l'ensemble des dystrophies rétinienne héréditaires, est certainement très sous-estimée. ♦

Leber congenital amaurosis: retinol dehydrogenases are incriminated

RÉFÉRENCES

1. Perrault I, Hanein S, Gerber S, *et al.* Retinal dehydrogenase 12 (RDH12) mutations in Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 639-46.
2. Janecke AR, Thompson DA, Utermann G, *et al.* Mutations in RDH12 encoding a photoreceptor cell retinol dehydrogenase cause childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet* 2004; 36: 850-4.
3. Perrault I, Hanein S, Gerber S, *et al.* Evidence of autosomal dominant Leber congenital amaurosis (LCA) underlain by a CRX heterozygous null allele. *J Med Genet* 2003; 40: e90.
4. Sorsby A, Williams CE. Retinal aplasia as a clinical entity. *Br Med J* 1960; 1: 293-97.
5. Hanein S, Perrault I, Gerber S, *et al.* Leber congenital amaurosis: comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum Mutat* 2004; 25: 306-17.

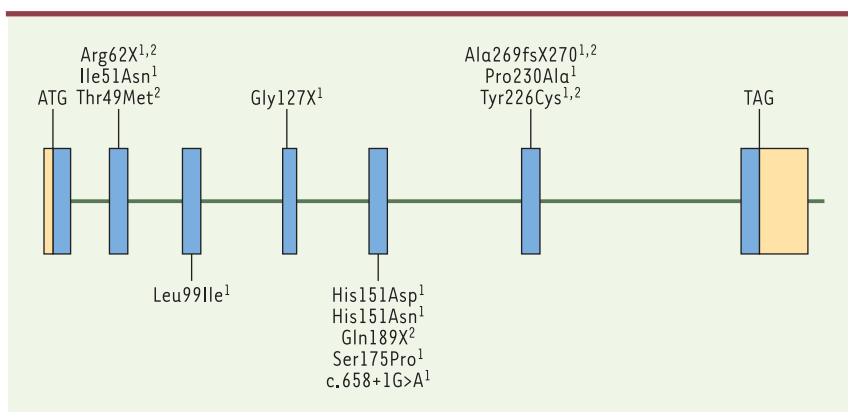


Figure 2. Structure du gène *RDH12* et mutations identifiées comme responsables d'amaurose congénitale de Leber et de dystrophie rétinienne sévère de l'enfant.

6. Marlhens F, Bareil C, Griffoin JM, et al. Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 1997; 17: 139-41.
7. Gu SM, Thompson DA, Srikumari CR, et al. Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet* 1997; 17: 194-7.

8. Thompson DA, Li Y, McHenry CL, et al. Mutations in the gene encoding lecithin retinol acyltransferase are associated with early-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet* 2001; 28: 123-4.
9. Kuska V, Imanishi Y, Batten M, et al. Retinoid cycle in the vertebrate retina: experimental approaches

and mechanisms of isomerization. *Vision Res* 2003; 43: 2959-81.

10. Stockton DW, Lewis RA, Abboud EB, et al. A novel locus for Leber congenital amaurosis on chromosome 14q24. *Hum Genet* 1998; 103: 328-33.

NOUVELLE

PCSK9 : un nouveau gène impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale

Gilles Lambert, Philippe Costet, Michel Krempf, Florent Lalanne

> L'hypercholestérolémie familiale se traduit cliniquement par des concentrations plasmatiques élevées de lipoprotéines de basse densité (LDL, *low density lipoproteins*), par des dépôts de cholestérol dans les tendons et la peau (xanthomes), ainsi que dans les artères (athérome), provoquant des accidents cardiovasculaires prématurés. Dans la plupart des cas recensés, c'est un désordre génétique à transmission autosomique dominante provenant de mutations dans le gène codant pour le récepteur des LDL qui est à l'origine de cette maladie [1]. Des mutations du gène codant pour l'apolipoprotéine B100 (apoB100), notamment dans le domaine permettant la reconnaissance et la capture par le récepteur des LDL de l'apoB100, provoquent également un phénotype d'hypercholestérolémie familiale (*familial ligand-defective apoB100*) [1]. Enfin, dans de très rares familles où l'hypercholestérolémie familiale est à transmission autosomique récessive, la mutation du gène *ARH* codant pour une protéine cytosolique du même nom, impliquée dans le processus d'incorporation du récepteur des LDL au niveau des puits de clathrine, permettant l'endocytose des LDL, est responsable du phénotype [1].

Un troisième locus

Récemment, deux équipes ont identifié un troisième locus dans la région du chromosome 1p32 impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale à transmission autosomique dominante [2, 3]. À ce jour, quatre familles ont été identifiées: elles présentent des mutations (S127R, F216L, D374Y, N157K) sur un nouveau gène, *PCSK9* (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) situé dans ce locus; ni le récepteur des LDL, ni l'apoB100 ne sont mutés [4-6]. *PCSK9* est une proprotéine convertase, exprimée notamment dans le foie, l'épithélium intestinal, le rein et les neurones. *PCSK9* serait impliquée dans la différenciation neuronale et pendant la régénération hépatique [7].

Le seul substrat connu de *PCSK9* étant *PCSK9* lui-même, son rôle physiologique est délicat à déterminer [7]. La première indication notable est venue de l'observation d'une régulation négative de *PCSK9* par les stérols alimentaires et de la régulation positive de l'expression hépatique de *PCSK9* chez des souris surexprimant *SREBP1a* et *SREBP2*, deux facteurs de transcription activés lors d'une déplétion intracellulaire en cholestérol [8, 9]. Ces observations ont été renfor-

Inserm U.539,
CHU Hôtel Dieu,
1, place Alexis Ricordeau,
44093 Nantes Cedex 01,
France.
gilles.lambert@nantes.inserm.fr

cées par la description d'une induction de l'expression de *PCSK9* par les statines qui sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, étape limitante de la biosynthèse du cholestérol [10].

PCSK9 inhibe l'expression et l'activité hépatique du récepteur des LDL

La surexpression de *PCSK9* chez la souris (au moyen d'adénovirus recombinants) induit un doublement de la concentration de cholestérol circulant, en augmentant exclusivement le cholestérol des LDL [11]. Ce phénomène est associé à une diminution de l'expression hépatique du récepteur des LDL. En revanche, la surexpression de *PCSK9*, chez des souris dont le gène codant pour le récepteur des LDL a été invalidé, n'a pas d'effet sur les lipides plasmatiques. Ces résultats indiquent que *PCSK9* inhibe l'expression du récepteur des LDL, ce qui induit une augmentation des concentrations plasmatiques de cholestérol LDL [11].

L'utilisation de modèles cellulaires (hépatomes HuH7 en culture) a permis de mettre en évidence un effet de *PCSK9* sur la capture des LDL: la surexpression (transfection transitoire) ou l'atténuation (interférence par l'ARN) de *PCSK9* provoquent respectivement une diminution et une augmentation de la capture cellulaire de LDL