

Qui est OPA1 ?

Le gène OPA1

L'existence de formes héréditaires d'atrophie optique a été rapportée initialement par les ophtalmologues britanniques F. Batten et S. Snell en 1897. Cependant, ce n'est qu'en 1959 que le mode autosomique dominant de transmission de cette maladie a été démontré par l'ophtalmologue Paul Kjer sur la base d'une étude portant sur 19 familles danoises. En 2000, deux équipes, dont une française de Montpellier, localisent simultanément le gène à l'origine de la maladie. Ce gène est dénommé « Optic Atrophy 1 » (OPA1).

Le gène OPA1 est situé dans l'ADN du noyau de la cellule humaine en position 3q28-29. C'est-à-dire sur le bras long (indiqué par q) du chromosome 3 entre les positions 28 et 29 (voir figure 1). Plus précisément entre les paires de bases 193.310.932 et 193.415.599 du chromosome (soit 104.667 paires de bases).

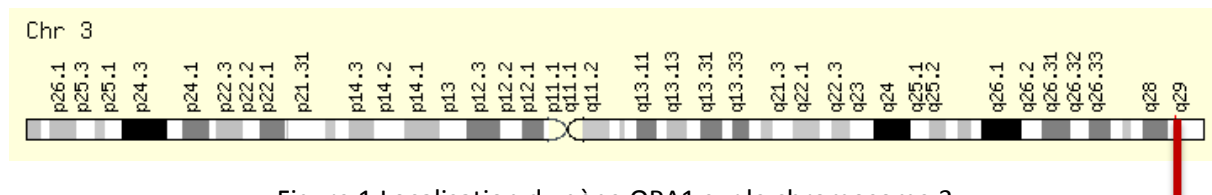


Figure 1 Localisation du gène OPA1 sur le chromosome 3

Source : <http://www.genecards.org>

La protéine OPA1

OPA1 est à l'origine de la production d'une protéine qui intervient dans le fonctionnement des mitochondries. Cette protéine est appelée protéine OPA1 ou [dynamamin-like 120kDA](#).

Les mitochondries sont des micro-organismes présents dans le cytoplasme des cellules. Elles produisent l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule. Ce sont des organismes dynamiques qui subissent des changements dans leur morphologie par un double processus de fission/fusion (division/combinaison). Ces changements sont essentiels au fonctionnement correct des mitochondries.

La protéine OPA1 est produite dans de nombreux tissus et cellules, notamment dans le cerveau, la rétine, les muscles impliqués dans les mouvements (muscles du squelette), le foie, le cœur.

La protéine produite à partir du gène OPA1 joue un rôle clé dans le processus de fusion et participe ainsi à la régulation du système. Cette protéine est localisée dans la membrane interne des mitochondries.

La protéine OPA1 est aussi impliquée dans :

- le processus principal de production d'énergie des cellules (phosphorylation)
- la maintenance de l'ADN présent dans les mitochondries (ADN mitochondrial)
- le processus d'autodestruction de la cellule (apoptose)

Les mutations du gène OPA1

A ce jour, on a répertorié [282 mutations](#) du gène OPA1 dont 48 n'ont pas de conséquences connues sur la santé. Ces mutations ont pour effet majoritaire de stopper prématurément la production de la protéine OPA1 (mutation tronquante), ce qui en modifie la qualité. L'anomalie de la protéine induit un dysfonctionnement de la mitochondrie qui conduit à terme à la destruction des cellules dans lesquelles elles se trouvent.

C'est parce que la protéine produite par le gène OPA1 est essentielle au fonctionnement de la mitochondrie que les états pathologiques qui en résultent sont catégorisés comme [maladies mitochondriales](#).

Les mutations du gène OPA1 sont transmises sur le mode dominant (un seul parent suffit à transmettre le gène muté), le risque de transmission est de $\frac{1}{2}$; la transmission n'est pas lié au sexe. Dans certains cas, on ne trouve pas d'antécédents familiaux, on parle de mutation *de novo* ou sporadique.

Les anomalies liées aux mutations du gène OPA1

Une même mutation du gène OPA1 n'entraîne pas des troubles de même gravité (expressivité variable). Par ailleurs, le gène muté ne semble pas entraîner nécessairement des troubles chez la personne qui le porte (pénétrance incomplète). Des études récentes¹ révèlent une pénétrance de l'ordre de 50% dans certaines familles. Une pénétrance incomplète suggère que des facteurs génétiques ou environnementaux modulent l'expression de la mutation d'OPA1.

¹ Toomes C, Marchbank NJ, Mackey DA, Craig JE, Newbury-Ecob RA, Bennett CP, Vize CJ, Desai SP, Black GC, Patel N, Teimory M, Markham AF, Inglehearn CF, Churchill AJ. Spectrum, frequency and penetrance of OPA1 mutations in dominant optic atrophy. [Hum Mol Genet 2001, 10 : 1369-1378](#).

Chez les personnes affectées, on constate une diminution du nombre de cellules nerveuses sur la rétine (cellules ganglionnaires). Ces cellules se prolongent par des fibres (axones) qui se réunissent pour donner le nerf optique dans une zone circulaire de l'œil (la papille optique). La perte des cellules ganglionnaires entraîne en conséquence la dégénérescence (atrophie) du nerf optique.

On ne sait pas pourquoi les mutations du gène OPA1 touchent de préférence les yeux. On sait cependant que les cellules ganglionnaires ont un fort besoin en énergie et contiennent beaucoup de mitochondries. C'est cette dépendance énergétique qui les rendrait particulièrement vulnérables aux dysfonctionnements des mitochondries et au déficit en énergie.

Certaines mutations du gène OPA1 causent des troubles associés à l'Atrophie Optique. On trouve : des formes d'[AOD avec surdité](#) ; des formes pluri-systémiques qui associent l'AOD avec une surdité, une ataxie et une myopathie (cette forme est appelée « AOD plus ») ; on trouve aussi des AOD associées à des troubles similaires à la sclérose en plaques.

Références

- Amati-Bonneau P, Verny C, Miléa D et al. L'atrophie optique dominante : une maladie mitochondriale à part entière. Neurologie.com. avril 2010 ; 2 (4) : 87-91. ([DOI : 10.1684/nro.2009.0181](#))
 - Hamel C, Delettre C, Lenaers G. Neuropathies Optiques Dominantes. In : Dufier JL, Kaplan J, éd. Œil et génétique. Paris : Masson ; 2009. p.363-373. ([site Retina Vision>La recherche>chapitre 24](#))
-