



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 15 juin 2022

ATTENTION: sous embargo jusqu'au 16 juin 2022, 20h heure locale

Un espoir de thérapie contre les rétinites pigmentaires

Une équipe pilotée par l'UNIGE a mis en lumière un mécanisme moléculaire causant la dégénérescence des photorécepteurs de l'œil, pouvant conduire à la cécité.

La rétinite pigmentaire, maladie génétique dégénérative de l'œil, se caractérise par une perte progressive de la vision évoluant généralement vers la cécité. Chez certain-es patient-es, des défauts de structures au sein des cellules photoréceptrices ont été observés, sans que les mécanismes moléculaires impliqués soient compris. Une équipe de l'Université de Genève (UNIGE), en collaboration avec l'Université de Lausanne (UNIL), a identifié le rôle essentiel joué par un zip moléculaire, véritable «fermeture éclair» formée par quatre protéines. L'absence de ce zip conduit à la mort cellulaire des cellules rétiniennes. Cette découverte pourrait favoriser le développement d'approches thérapeutiques contre les rétinites pigmentaires. Ces travaux sont à lire dans la revue *PLOS Biology*.

La rétinite pigmentaire est la maladie rétinienne héréditaire la plus répandue chez l'être humain, avec une incidence d'une personne atteinte pour 4000 dans le monde. L'apparition des premiers symptômes survient en général entre l'âge de 10 et 20 ans avec une perte de la vision nocturne. Par la suite, le champ visuel se rétrécit en une «vision tunnel» pour aboutir finalement à une cécité vers l'âge de 40 ans. Cette maladie est caractérisée par une dégénérescence des cellules sensibles à la lumière, les photorécepteurs.

Ces cellules neuronales spécialisées de la rétine sont responsables de la conversion de la lumière en signal nerveux. Le segment externe de la cellule est formé d'empilements de disques sur lesquels sont localisés les pigments sensibles à la lumière. Le segment interne contient toute la machinerie métabolique essentielle au fonctionnement de la cellule et est relié au segment externe par le cil connecteur.

Des mutations dans les gènes de quatre protéines localisées au niveau de ce cil connecteur sont toutes associées à des pathologies rétiniennes présentant des dégénérescences de photorécepteurs. Ces quatre protéines avaient été identifiées par le laboratoire de Paul Guichard et Virginie Hamel du Département de biologie moléculaire et cellulaire de la Faculté des sciences de l'UNIGE. Il les avait localisées au niveau des centrioles, des structures cylindriques formées de microtubules et présentes dans toutes les cellules animales.

«Dans le centriole, ces protéines assurent la cohésion des différents



© UNIGE

Virginie Hamel et Paul Guichard mènent leurs recherches au sein du Département de biologie moléculaire et cellulaire de la Faculté des sciences de l'UNIGE.

Illustrations haute définition

contact

Virginie Hamel

Chargée de cours

Département de biologie
moléculaire et cellulaire
Faculté des sciences

+41 22 379 67 35

Virginie.Hamel@unige.ch

Paul Guichard

Professeur associé

Département de biologie
moléculaire et cellulaire
Faculté des sciences

+41 22 379 67 50

Paul.Guichard@unige.ch

DOI: [10.1371/journal.pbio.3001649](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001649)

microtubules en agissant comme une fermeture éclair. Nous nous sommes demandé si elles ne jouaient pas le même rôle dans les structures tubulaires des cils connecteurs», explique Virginie Hamel, dernière auteure de l'étude.

Des observations d'une précision inédite

Grâce à des techniques de microscopie à expansion, qui permettent de gonfler les cellules sans les déformer, les scientifiques ont pu observer les tissus rétiniens avec une résolution jusqu'alors jamais atteinte. Les biologistes se sont concentré-es sur la structure de cils connecteurs provenant de souris et qui présentaient – ou non – une mutation dans le gène d'une des quatre protéines mentionnées. Ces observations ont été menées à différents stades de vie. «En l'absence de la mutation, nous avons constaté que ces protéines assurent, tout comme nous l'avions précédemment vu dans les centrioles, la cohésion entre les microtubules en formant une fermeture éclair qui se referme au fur et à mesure du développement», explique Olivier Mercey, chercheur au Département de biologie moléculaire et cellulaire et premier auteur de l'étude.

En revanche, lorsque le gène de cette protéine est muté, bien que la structure des microtubules apparaisse normale dans les premiers jours, les microtubules deviennent progressivement de moins en moins solidaires entre eux. A l'âge adulte, les souris concernées présentent finalement des microtubules qui ne sont plus du tout «zippés» les uns aux autres et qui finissent par s'effondrer, conduisant à la mort cellulaire des photorécepteurs.

Restaurer le «zip moléculaire» pour prévenir la mort cellulaire

Ces travaux, soutenus par le Conseil européen de la recherche (ERC) et la Fondation Pro Visu, ont conduit à une meilleure compréhension au niveau moléculaire et structural de la rétinite pigmentaire qui permet d'envisager des traitements thérapeutiques agissant en amont de la dégénérescence cellulaire.

«En injectant la protéine chez les patients souffrant de certaines rétinites pigmentaires, on peut supposer que le zip moléculaire puisse être rétabli pour garantir l'intégrité structurale des microtubules des cils connecteurs, évitant ainsi la mort des cellules photoréceptrices. Nous évaluons cette approche en collaboration avec nos collègues de l'UNIL et de l'Hôpital Ophtalmique Jules-Gonin, Yvan Arsenijevic et Corinne Kostic», conclut Paul Guichard, co-dernier auteur de l'étude.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch