

cette phosphatase constitue une nouvelle classe de tyrosine phosphatases et de rechercher dans le génome humain des homologues potentiels. L'homologie de séquence primaire entre OspF et d'autres protéines de virulence bactériennes telles que les protéines SpvC de *Salmonella* ou VirA de *Chromobacterium violaceum* suggère que d'autres pathogènes pourraient développer une stratégie similaire conduisant à une modulation très fine de la réponse immunitaire innée à la surface des muqueuses. Cette réponse joue aussi un rôle essentiel dans le développement de la réponse immunitaire adaptative. OspF réprime en effet un *pool* spécifique de gènes dont certains jouent un

rôle important dans l'élaboration d'une réponse immunitaire protectrice efficace de type Th1 (Gamelas *et al.*, en préparation). L'impact de ce type d'effecteur bactérien dans le développement de la réponse immunitaire adaptative reste donc à élucider. ♦

### **Shigella flexneri modulates host cell epigenetic information as a strategy to shape the transcriptional response**

#### **RÉFÉRENCES**

1. Arbibe L, Kim DW, Batsche E, *et al.* An injected bacterial effector targets chromatin access for transcription factor NF- $\kappa$ B to alter transcription of host genes involved in immune responses. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 47-56.
2. Pedron T, Thibault C, Sansonetti PJ. The invasive phenotype of *Shigella flexneri* directs a distinct gene

- expression pattern in the human intestinal epithelial cell line Caco-2. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 33878-86.
3. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000 ; 403 : 41-5.
  4. Clayton AL, Rose S, Barratt MJ, Mahadevan LC. Phosphoacetylation of histone H3 on c-fos- and c-jun-associated nucleosomes upon gene activation. *EMBO J* 2000 ; 19 : 3714-26.
  5. Saccani S, Pantano S, Natoli G. p38-Dependent marking of inflammatory genes for increased NF- $\kappa$ B recruitment. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 69-75.
  6. Alepuz PM, Jovanovic A, Reiser V, Ammerer G. Stress-induced map kinase Hog1 is part of transcription activation complexes. *Mol Cell* 2001 ; 7 : 767-77.
  7. Simone C, Forcales SV, Hill DA, *et al.* p38 pathway targets SWI-SNF chromatin-remodeling complex to muscle-specific loci. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 738-43.
  8. Pokholok DK, Zeitlinger J, Hannett NM, *et al.* Activated signal transduction kinases frequently occupy target genes. *Science* 2006 ; 313 : 533-6.
  9. Sansonetti PJ, Arondel J, Huerre M, *et al.* Interleukin-8 controls bacterial transepithelial translocation at the cost of epithelial destruction in experimental shigellosis. *Infect Immun* 1999 ; 67 : 1471-80.

## **NOUVELLE**

### **La transplantation de photorécepteurs immatures Un moyen pour réparer la rétine**

Thierry Léveillard, Saddek Mohand-Saïd, José-Alain Sahel

Laboratoire de Physiopathologie

Cellulaire et Moléculaire de la Rétine. Inserm U592, Université Pierre et Marie Curie Paris, Institut de la Vision, Centre Hospitalier national des Quinze-Vingts, 28, rue de Charenton, 75012 Paris, France.

Faculté de Médecine, Hôpital Saint-Antoine, 27, rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France.

[Thierry.Leveillard@st-antoine.inserm.fr](mailto:Thierry.Leveillard@st-antoine.inserm.fr)

> Les dégénérescences rétinien-  
nes héréditaires constituent une  
famille de maladies « cécitantes »<sup>1</sup>  
aujourd'hui incurables. Ces maladies  
sont très hétérogènes génétiquement  
puisque des mutations dans plus  
d'une centaine de gènes aujourd'hui  
répertoriés (<http://www.sph.uth.tmc.edu/Retnet/>) entraînent la mort des  
photorécepteurs par apoptose et  
donc la cécité. Bien que les fonde-  
ments d'une thérapie par remplace-  
ment génique aient été établis dans  
un modèle canin de la maladie [1],  
les coûts considérables du dévelop-  
pement d'une telle approche appli-  
quée à chaque gène ont conduit de  
nombreux chercheurs à envisager des  
solutions alternatives.

#### **Transplantation de précurseurs de photorécepteurs**

La transplantation de photorécep-  
teurs sains est une de ces alternatives  
à laquelle les travaux de MacLaren *et al.* [2] viennent d'apporter une impor-  
tante contribution. En effet, pour que  
le tissu transplanté puisse jouer son  
rôle de remplacement fonctionnel des  
photorécepteurs manquants, il est  
impératif que ceux-ci établissent des  
connexions synaptiques avec les neu-  
rones bipolaires de l'hôte, eux-mêmes  
connectés aux prolongements du nerf  
optique (Figure 1A, B). Les chercheurs  
se sont donc intéressés aux tissus  
embryonnaires dont on pouvait penser  
que, parce qu'ils sont constitués de  
cellules immatures, ils conserveraient  
assez de plasticité pour s'intégrer au  
tissu de l'hôte et y établir les contacts  
synaptiques nécessaires. Cette appro-

che s'est révélée infructueuse et,  
comme le démontrent MacLaren *et al.*,  
bien que ces cellules immatures  
soient capables de survivre comme  
le sont d'ailleurs les cellules réti-  
niennes adultes, de s'intégrer et de  
migrer dans la rétine, il manque le  
signal qui leur permettrait de recon-  
naître les cellules bipolaires de la  
rétine greffée comme les partenaires  
avec lesquels elles doivent établir des  
contacts. L'étude de la séquence des  
événements contrôlant le dévelop-  
pement de ces cellules immatures en  
cellules rétinien-  
nes différenciées et  
fonctionnelles, un thème de recherche  
majeur en neurobiologie, a conduit,  
entre autres, à l'identification des  
facteurs de transcription contrôlant  
ce processus [3]. La maturation des  
cellules rétinien-  
nes est orchestrée par  
des combinaisons de ces facteurs de

<sup>1</sup> Terme qui, pour les ophtalmologistes, qualifie les maladies aboutissant à la cécité.



transcription qui spécifient le devenir des progéniteurs rétiens. Le facteur de transcription *NRL* (*neural leucine zipper*) participe à la différenciation en photorécepteurs à bâtonnets (les photorécepteurs les plus nombreux chez les mammifères). Chez la souris, son expression est initialement détectée dans les précurseurs post-mitotiques des bâtonnets un jour après la naissance (P1). Puisque la transplantation de photorécepteurs concerne en premier lieu les bâtonnets, qui représentent 97 % des photorécepteurs, Maclaren *et al.* [2] ont transplanté les cellules rétiennes au stade correspondant à l'apparition, dans la séquence de développement de la rétine, des précurseurs des bâtonnets. Ces cellules P1, à la différence des cellules plus immatures utilisées précédemment, ont démontré leur capacité à se différencier chez l'hôte en bâtonnets matures et à établir des contacts synaptiques avec les cellules bipolaires de l'hôte. Les auteurs démontrent

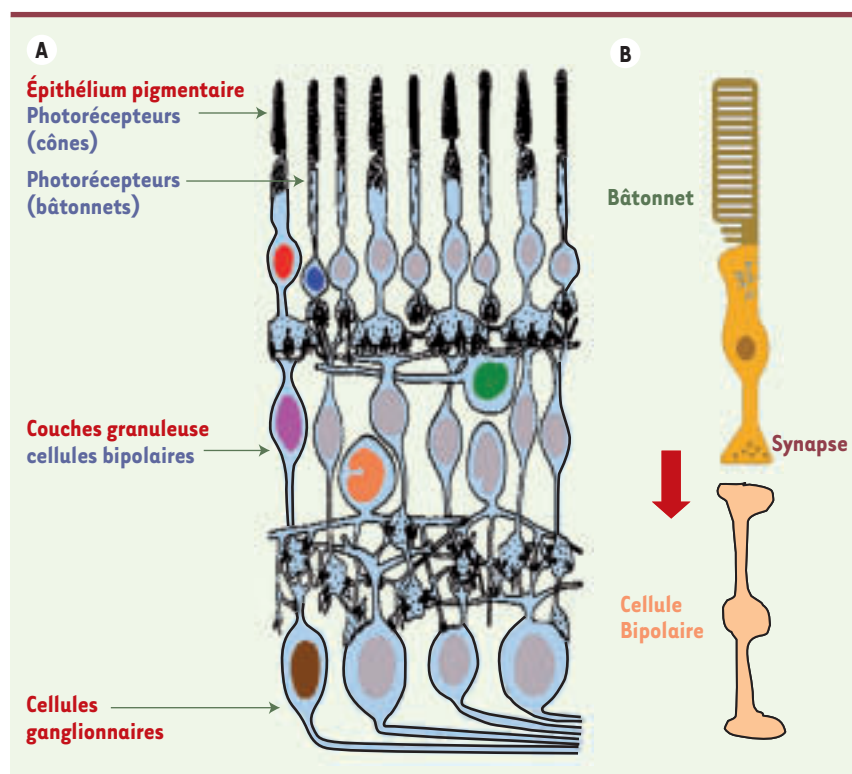
ainsi qu'il existe une fenêtre de temps (P1-P6) pendant laquelle les précurseurs des bâtonnets peuvent être utilisés pour remplacer les cellules dégénérées. De plus, la transplantation de ces précurseurs dans deux modèles murins de dégénérescence rétinienne, la souris *rd5* et la souris dont le gène de la rhodopsine est inactivé, permet de restaurer les fonctions visuelles. Cette observation est une étape supplémentaire vers une application thérapeutique. Néanmoins, et comme le note Thomas Reh [4], le transfert vers la clinique de ces résultats se heurte au fait que cette période utile correspond chez l'homme à la troisième semaine de développement embryonnaire. Cependant, ce travail pourrait aussi préparer une approche fondée sur l'utilisation de cellules souches embryonnaires reprogrammées par le facteur de transcription *NRL*. Ainsi comme le démontrent Maclaren *et al.* [2], les cellules exprimant *NRL*, isolées à P1 (un jour post-natal) à partir

d'une souris transgénique exprimant le marqueur GFP sous le contrôle du promoteur *NRL* et construite par le groupe de Anand Swaropp [5], sont capables de récapituler les effets de la transplantation, ce que ne font pas les cellules *nrl-GFP+* purifiées chez des embryons au 11<sup>e</sup> jour de développement. L'avenir dira si ce seul facteur est suffisant pour contrôler le processus de maturation et de reconnexion.

### Agir sur la survie des cônes : une alternative à la greffe de photorécepteurs

Le bénéfice de la transplantation sur la fonction visuelle avait d'ailleurs déjà été observé suivant d'autres modalités [6]. En effet, dans la majeure partie des cas, les mutations associées aux dégénérescences rétiennes affectent directement les bâtonnets, mais c'est la perte secondaire des cônes qui représente le handicap principal pour ces patients puisque les cônes sont les photorécepteurs les plus importants pour la vision. Le maintien de la fonction visuelle est ici attribuable aux cônes de l'hôte qui sont protégés, comme nous l'avons nous-mêmes montré [7]. Il s'agit ici d'une alternative thérapeutique envisageable (Figure 2). Cette recherche nous a d'ailleurs conduit à isoler un nouveau facteur trophique, *rod-derived cone viability factor* (RdCVF), qui est sécrété par les bâtonnets et est nécessaire à la survie des cônes [8]. Restaurer l'expression de RdCVF permettrait de maintenir les cônes et donc la vision chez les patients, une approche dans laquelle nous sommes pleinement engagés.

Le groupe de Robin Ali [2] ouvre donc une nouvelle voie dans la recherche thérapeutique des dégénérescences rétiennes. En fait, que ce soit la thérapie génique corrective [1], l'utilisation de facteurs trophiques agissant sur les cônes [8], ici la manipulation de facteurs de transcription [2] ou encore l'utilisation d'implants artifi-



Figures 1. Organisation schématique de la rétine (A) et d'un photorécepteur à bâtonnet (B).

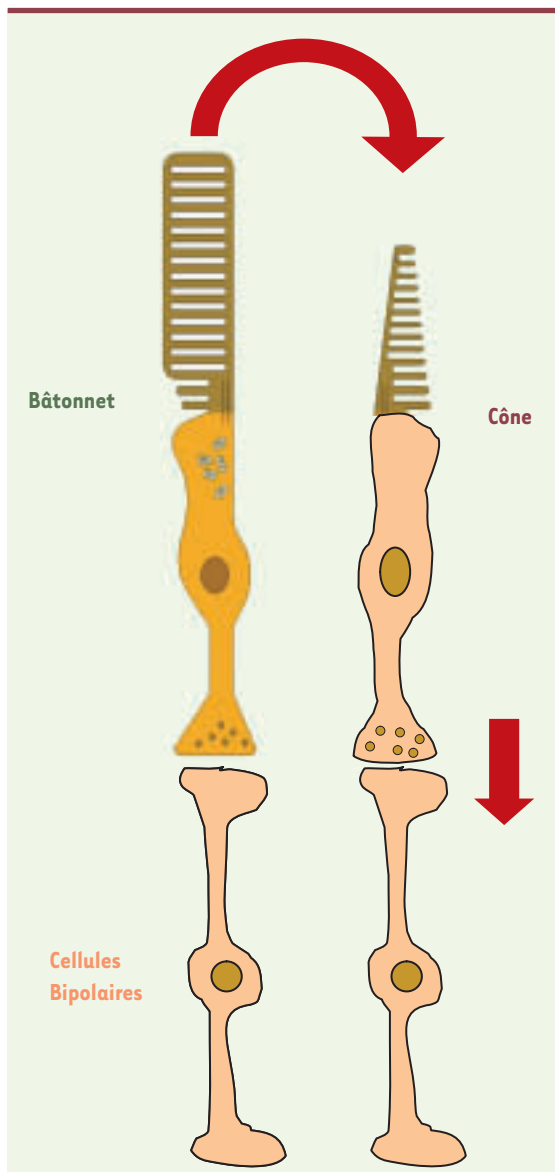


Figure 2. Interactions entre les bâtonnets et les cellules bipolaires, et les bâtonnets et les cônes.

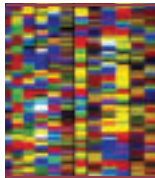
ciels [9], les chercheurs se livrent à une compétition qui apporte un espoir pour les patients souffrant de ces affections. ♦

### Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors

#### RÉFÉRENCES

1. Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al. Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 92-5.
2. MacLaren RE, Pearson RA, MacNeil A, et al. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature* 2006 ; 444 : 203-7.
3. Cepko CL. The roles of intrinsic and extrinsic cues and bHLH genes in the determination of retinal cell fates. *Curr Opin Neurobiol* 1999 ; 9 : 37-46.
4. Reh TA. Neurobiology: right timing for retina repair. *Nature* 2006 ; 444 : 156-7.
5. Akimoto M, Cheng H, Zhu D, et al. Targeting of GFP to newborn rods by Nrl promoter and temporal expression profiling of flow-sorted photoreceptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 3890-5.
6. Arai S, Thomas BB, Seiler MJ, et al. Restoration of visual responses following transplantation of intact retinal sheets in rd mice. *Exp Eye Res* 2004 ; 79 : 331-41.
7. Mohand-Said S, Hicks D, Dreyfus H, Sahel JA. Selective transplantation of rods delays cone loss in a retinitis pigmentosa model. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 807-11.
8. Lévillard T, Mohand-Said S, Lorentz O, et al. Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 755-9.
9. Zrenner E. Will retinal implants restore vision? *Science* 2002 ; 295 : 1022-5.

**ILLUSTRATIONS DES ARTICLES (vignettes) :** p. 273 : identification et analyse des interactions protéine-protéine par cristallographie (© photo Claude Cochet) – page 279 : Le marqueur lysosomal Lamp-1 en représenté en vert, alors que les complexes CMH de classe I sont en rouge. Les cellules colorées sont des cellules dendritiques humaines, produites par culture de monocytes de sang humain en présence d'IL-4 et de GM-CSF pendant une semaine. La photo montre des cellules non activées, où on trouve une bonne partie des molécules du CMH-I dans l'appareil de Golgi, et LAMP-1 dans des structures tubulaires (© photo Peter van Endert) – p. 285 : ségrégation cellulaire dans un foie embryonnaire de poulet (© photo Jean-René Huynh) – p. 291 : structure secondaire des polypeptides, représentation volumétrique du brin b (© photo Jeannine Yon-Kahn) – p. 297 : triple hélice d'ADN (© photo Sheng Sun-Jian - © Photothèque Inserm) – p. 303 : ostéomalacie (photo Pierre-Jean Meunier - © Photothèque Inserm) – p. 311 : neurone du tronc cérébral (photo Alain Sans - © Photothèque Inserm) – p. 320 : adipocytes en culture (photo Michel Depardieu - © Photothèque Inserm) – p. 323 : œuf humain âgé de deux jours après fécondation in vitro (photo Jacques Testart - © Photothèque Inserm) – p. 327 : vue transversale d'ADN (© photo Jean-Louis Martin - © Photothèque Inserm) – p. 333 : séquences d'ADN (© photo Bertrand Jordan - © Photothèque Inserm).



Retrouvez chaque mois **médecine/sciences**  
sur **France-Info** dans la chronique « **Info-Sciences** »  
de **Marie-Odile Monchicourt**, du lundi au mercredi.

[france-info.com](http://france-info.com)