

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Aguilar R, Magallon-Tejada A, Achtman AH, et al. Molecular evidence for the localization of *Plasmodium falciparum* immature gametocytes in bone marrow. *Blood* 2014 ; 123 : 959-66.
2. Joice R, Nilsson SK, Montgomery J, et al. *Plasmodium falciparum* transmission stages accumulate in the human bone marrow. *Sci Transl Med* 2014 6: 244re245.
3. Bousema T, Drakeley C. Epidemiology and infectivity of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* gametocytes in relation to malaria control and elimination. *Clin Microbiol Rev* 2011 ; 24 : 377-410.
4. Tiburcio M, Niang M, Deplaine G, et al. A switch in infected erythrocyte deformability at the maturation and blood circulation of *Plasmodium falciparum* transmission stages. *Blood* 2012 ; 119 : e172-180.
5. Sinden RE. Gametocytogenesis of *Plasmodium falciparum* in vitro: an electron microscopic study. *Parasitology* 1982 ; 84 : 1-11.
6. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood* 2008 ; 112 : 3939-48.
7. Lavazec C, Deplaine G, Safeukui I, et al. Microspherulation: a microsphere matrix to explore erythrocyte deformability. *Methods Mol Biol* 2013 ; 923 : 291-7.
8. Ramdani G, Naissant B, Thompson E, et al. cAMP-signalling regulates gametocyte-infected erythrocyte deformability required for malaria parasite transmission. *PLoS Pathog* 2015 ; 11 : e1004815.
9. Knebel SM, Elrick MM, Bowles EA, et al. Synergistic effects of prostacyclin analogs and phosphodiesterase inhibitors on cyclic adenosine 3',5' triphosphate accumulation and adenosine 3'5' triphosphate release from human erythrocytes. *Exp Biol Med* 2013 ; 238 : 1069-74.
10. Wentzinger L, Bopp S, Tenor H, et al. Cyclic nucleotide-specific phosphodiesterases of *Plasmodium falciparum*: PfPDE α , a non-essential cGMP-specific PDE that is an integral membrane protein. *Int J Parasitol* 2008 ; 38 : 1625-37.

NOUVELLE

Altruisme dans la rétine : les bâtonnets nourrissent les cônes

Thierry Léveillard¹⁻³, Alain Van Dorsselaer⁴, José-Alain Sahel¹⁻³

> La vision est assurée au sein de la rétine par deux types distincts de photorécepteurs possédant une morphologie caractéristique : les bâtonnets et les cônes. Les bâtonnets sont très sensibles à la lumière et fonctionnent à très basse luminance. Ils sont saturés à la lumière du jour. Les cônes sont à l'origine de la vision des couleurs, mais aussi de la vision des détails de jour. Ils possèdent trois sensibilités spectrales différentes chez l'homme et chez la plupart des primates. L'opsine des bâtonnets et les trois opsines des cônes (bleue, rouge et verte) sont des protéines membranaires qui comportent une liaison covalente avec un chromophore dérivé de la vitamine A. Celui-ci s'isomérisé par capture de l'énergie produite par les photons incidents. L'isomérisation a lieu dans un espace central, défini par les sept hélices transmembranaires des opsines, et provoque un changement de conformation de la molécule d'opsine. Ce changement de conformation constitue un signal relayé par une protéine G,

la transducine. La cascade enzymatique qui en découle hyperpolarise le photorécepteur. Ce signal est ensuite transmis aux autres neurones de la rétine via des neurotransmetteurs, dont en particulier le glutamate. Ce signal électrochimique est finalement décodé par les aires visuelles corticales après transfert via le nerf optique.

Le fonctionnement du système impose que les opsines soient enchâssées dans une bicouche lipidique de fluidité optimale. C'est la composition originale en lipides, comprenant des acides gras polyinsaturés, qui est responsable de cette fluidité permettant à l'opsine de se reconformer dans la membrane sous l'effet de la lumière. Ce dispositif optique présente cependant une contrepartie fâcheuse : le taux d'insaturation des acides gras est proportionnel à leur tendance à s'oxyder. Du fait de leur localisation au site de capture des photons, ces acides gras sont soumis quotidiennement à des réactions de photo-oxydation qui les dégradent progressivement. Une

¹ Inserm U968, Paris, F-75012, France.

² Sorbonne Universités, UPMC université Paris 06, UMR_S 968, Institut de la Vision, 17, rue Moreau, Paris, F-75012, France.

³ CNRS, UMR_7210, Paris, F-75012, France.

⁴ BioOrganic Mass Spectrometry Laboratory (LSMBO), IPHC, université de Strasbourg, 25, rue Becquerel, 67087 Strasbourg, France. thierry.leveillard@inserm.fr

solution à ce problème pourrait être une régénération fréquente des photorécepteurs, mais ceux-ci étant des neurones post-mitotiques, ils ne se reproduisent pas. Afin de conserver la fonction des photorécepteurs, les lipides oxydés sont donc éliminés par phagocytose réalisée par l'épithélium pigmenté rétinien. C'est très certainement cette fonction qui a imposé une architecture particulière à la rétine au cours de l'évolution. Pour augmenter la sensibilité des photorécepteurs, les opsines sont en effet déployées dans des bicouches lipidiques qui s'empilent en disques membranaires, formant le segment externe du photorécepteur. C'est la forme de ce segment externe qui permet de distinguer les bâtonnets des cônes. Ce segment n'est pas placé vers la lumière, comme quiconque pourrait le penser intuitivement, mais à l'opposé du flux lumineux, tourné vers l'épithélium pigmenté rétinien. La lumière parcourt donc plusieurs couches de neurones de la rétine (la rétine interne) avant de frapper le chromophore.

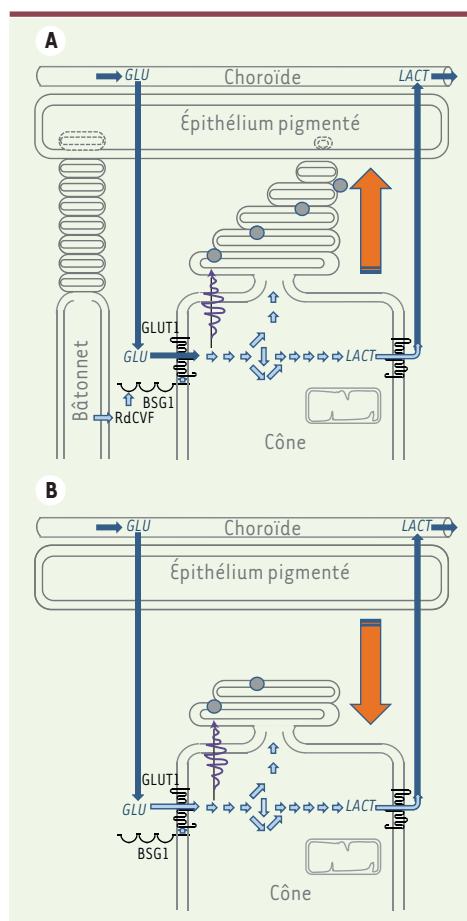


Figure 1. A. Dans la rétine saine, RdCVF, produit et sécrété par les bâtonnets, stimule la glycolyse aérobie qui participe au renouvellement du segment externe des cônes. **B.** Après dégénérescence des bâtonnets dans la rétine d'un patient atteint de rétinopathie pigmentaire, la perte d'expression de RdCVF qui en résulte provoque le raccourcissement du segment externe des cônes et la perte de la vision centrale conduisant à la cécité.

Les photorécepteurs sont des capteurs ultraperformants : les bâtonnets peuvent détecter un photon unique. Mais ces capacités se font au prix d'une dépense énergétique extrême. Ainsi, le fait que certaines dégénérescences héréditaires asyndromiques des photorécepteurs soient causées par des mutations dans des gènes d'expression ubiquitaire, comme les facteurs d'épissage, s'explique sans doute par le fait que les photorécepteurs

imposent à la machinerie d'expression protéique un rythme aux limites de sa capacité maximale. Pour la dégénérescence rétinienne héréditaire la plus prévalente, la rétinopathie pigmentaire, les 57 mutations identifiées à ce jour entraînent chacune la mort des photorécepteurs à bâtonnets¹. Dans certains cas, l'expression de ces gènes mutés est limitée aux bâtonnets, et la dégénérescence des cônes n'intervient que dans un deuxième temps, provoquant la cécité. Le mécanisme entraînant cette dégénérescence des cônes n'était pas encore compris et c'est cette question que nos travaux ont abordée ces dernières années, liant dans un même élan une recherche biologique et médicale. Nos premiers travaux avaient montré que la viabilité des cônes dépendait de molécules produites par les bâtonnets. Dès 2004, nous avons identifié un

acteur de cette signalisation, le facteur de viabilité des cônes RdCVF, nommé en référence à son rôle « rod-derived cone viability factor » [2, 3]. Reste que comme RdCVF constituait le prototype d'une nouvelle famille, sa découverte n'éclairait en rien le mécanisme d'action sous-jacent. RdCVF est un produit d'épissage alternatif du gène *NXNL1* (*nucleoredoxin-like 1*) qui code aussi pour une enzyme de type thiorédoxine qui protège les bâtonnets des dommages causés par le stress photo-oxydatif [4]. Les thiorédoxines sont essentielles à l'homéostasie redox car elles réduisent les groupements sulfures des cystéines oxydées dans les protéines. RdCVF ne possédant pas de domaine thiorédoxine fonctionnel, il nous a fallu chercher ailleurs. Les thiorédoxines sont toutes sécrétées, mais aucun récepteur de surface n'avait été identifié alors que des expériences préliminaires d'interaction indiquaient l'existence d'un site de liaison spécifique de RdCVF à la surface des cônes. Nous avons eu recours aux rétines de poulet pour identifier ce récepteur comme nous avons fait précédemment pour identifier RdCVF par criblage haut contenu [2]. Contrairement aux mammifères, chez lesquels les bâtonnets dominent du fait des mœurs nocturnes de leurs ancêtres, les oiseaux descendant des dinosaures ont une vision diurne et une majorité de photorécepteurs à cônes. Cet artifice biologique a grandement facilité l'identification par spectrométrie de masse d'une protéine, basigin-1 (BSG1), possédant un seul domaine transmembranaire interagissant avec RdCVF à la surface des cônes [5]. BSG1 est un épissage alternatif du gène *BSG*, spécifiquement exprimé par les photorécepteurs, qui possède un domaine extracellulaire additionnel impliqué dans sa liaison avec RdCVF [6]. L'inhibition de son expression par les cônes à l'aide d'ARN interférence bloquant les effets protecteurs de RdCVF, nous avons là le récepteur transmettant le signal de survie. BSG1 était encore récemment consi-

¹ RetNet: <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>. 2014.

déré comme un récepteur de surface orphelin, sans ligand identifié, ligand que nous avons maintenant trouvé, mais aussi malheureusement sans signalisation intracellulaire décrite [7]. Il nous a donc fallu identifier le partenaire de BSG1 par protéomique pour élucider le mécanisme d'action de RdCVF. BSG1 forme un complexe avec le transporteur du glucose GLUT1 (*glucose transporter protein type 1*) (codé par le gène *SLC2A1*) à la surface des cônes. RdCVF stimule le transport du glucose en augmentant, sans doute allostériquement, la vitesse (Vmax) d'entrée du glucose dans les cônes. Nous n'en étions pas à notre dernière surprise, car le glucose est métabolisé par les cônes par la glycolyse aérobie, comme les cellules cancéreuses. Otto Warburg qui fit initialement cette observation avait reconnu à son époque que la rétine faisait exception à cette règle, nous en connaissons aujourd'hui la raison. Le glucose est utilisé pour produire des métabolites par glycolyse, dont le glycérol-3-phosphate qui entre dans la composition des lipides

des segments externes des cônes (Figure 1). Les bâtonnets, qui sont issus des cônes durant l'évolution [8], ont donc conservé jusqu'à nos jours cette interaction altruiste envers les cônes qui est à l'origine de la stratégie thérapeutique que nous conduisons aujourd'hui en clinique. Celle-ci repose sur la restauration de cette signalisation par administration de RdCVF par thérapie génique pour prévenir la dégénérescence secondaire des cônes, et donc maintenir la vision centrale chez les patients souffrant de rétinopathie pigmentaire indépendamment du gène, parmi les 57 connus, causant la maladie [9]. ♦

Altruism in the retina: sticks feed cones

LIENS D'INTÉRÊT

Thierry Léveillard, Alain Van Dorsselaer et José-Alain Sahel ont déposé un brevet sur le récepteur de RdVCF

RÉFÉRENCES

1. Krigel A, Felder-Schmittbuhl MP, Hicks D. Circadian-clock driven cone-like photoreceptor phagocytosis in the neural retina leucine zipper gene knockout mouse. *Mol Vis* 2010 ; 16 : 2873-81.

2. Leveillard T, Mohand-Said S, Lorentz O, et al. Identification and characterization of rod-derived cone viability factor. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 755-9.
3. Leveillard T, Sahel JA. Rod-derived cone viability factor for treating blinding diseases: from clinic to redox signaling. *Sci Transl Med* 2010 ; 2 : 26ps16 .
4. Elachouri G, Lee-Rivera I, Clerin E, et al. Thioredoxin rod-derived cone viability factor protects against photooxidative retinal damage. *Free Radic Biol Med* 2015 ; 81 : 22-9.
5. Ait-Ali N, Fridlich R, Millet-Puel G, et al. Rod-derived cone viability factor promotes cone survival by stimulating aerobic glycolysis. *Cell* 2015 ; 161 : 817-32.
6. Ochriator JD, Moroz TP, van Ekeris L, et al. Retina-specific expression of 5A11/Basigin-2, a member of the immunoglobulin gene superfamily. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 ; 44 : 4086-96.
7. Redzic JS, Armstrong GS, Isern NG, et al. The retinal specific CD147 Ig0 domain: from molecular structure to biological activity. *J Mol Biol* 2011 ; 411 : 68-82.
8. Fain GL, Hardie R, Laughlin SB. Phototransduction and the evolution of photoreceptors. *Curr Biol* 2010 ; 20 : R114-24.
9. Byrne LC, Dalkara D, Luna G, et al. Viral-mediated RdCVF and RdCVFL expression protects cone and rod photoreceptors in retinal degeneration. *J Clin Invest* 2015 ; 125 : 105-16.

NOUVELLE

Prothèses rétiniennes Des implants photovoltaïques à haute résolution

Henri Lorach^{1,2} et Équipe Palanker^{1,2}

¹ Hansen experimental physics laboratory, Stanford University, 452 Lomita Mall, 94305 Stanford CA, États-Unis ;

² Department of Ophthalmology, Stanford University, CA, États-Unis.

henri.lorach@gmail.com

> Certaines dégénérescences rétiniennes, comme les rétinopathies pigmentaires qui affectent environ 1/4 000 personnes [1], ne bénéficient à l'heure actuelle d'aucun traitement efficace. Les patients touchés perdent progressivement leurs photorécepteurs dans leur champ de vision périphérique jusqu'à devenir totalement aveugles, parfois dès l'adolescence. L'une des stratégies pour réhabiliter la vision chez ces personnes consiste à implanter

une matrice d'électrodes à la surface de la rétine pour stimuler les cellules restantes après la disparition des photorécepteurs [2-4]. À l'heure actuelle, deux de ces dispositifs ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché en démontrant qu'ils restituent aux patients aveugles (ayant perdu la vue parfois depuis plusieurs années) la capacité de retrouver des fonctions visuelles allant de la simple perception de flashes (phosphènes) jusqu'à la lecture [5,

6]. Ces résultats très encourageants ne permettent cependant pas aux patients de retrouver leur autonomie et le réel bénéfice de ces prothèses est, à l'heure actuelle, encore limité.

Afin d'améliorer les performances de cette réhabilitation, notre équipe a développé un nouveau type d'implant composé de pixels photovoltaïques permettant de générer un courant électrique local à la surface de la rétine, et ce sans aucun fil