

ARTICLE ORIGINAL

# L'augmentation de la stéroïdogénèse favorise la perte de vision précoce et sévère chez les femmes avec atrophie optique dominante OPA1

Emmanuelle Sarzi<sup>1,\*</sup>, Marie Seveno<sup>1</sup>, Claire Angebault<sup>1</sup>, Dan Milea<sup>2,3,4,5</sup>, Cecilia Rönnbäck<sup>6,7</sup>, Melanie Quilès<sup>1,8</sup>, Mathias Adrian<sup>1</sup>, Joanna Grenier<sup>1,9</sup>, Angélique Caignard<sup>2</sup>, Annie Lacroux<sup>1,9</sup>, Christian Lavergne<sup>10</sup>, Pascal Reynier<sup>2</sup>, Michael Larsen<sup>6,7</sup>, Christian P. Hamel<sup>1,9</sup>, Guy Lenaers<sup>1,11,†</sup> et Agnès Müller<sup>1,8,†</sup>

<sup>1</sup>INSERM U10S1- Institut des Neurosciences de Montpellier, Montpellier, France, <sup>2</sup>Département de Biochimie et Génétique, UMR CNRS 6214-INSERM 1083, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France, <sup>3</sup>Singapore National Eye Centre, Singapore, <sup>4</sup>Singapore Eye Research Institute, Singapore, <sup>5</sup>Duke-NUS, Singapore, <sup>6</sup>Department of Ophthalmology, Glostrup Hospital, Glostrup, Danemark, <sup>7</sup>Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Danemark, <sup>8</sup>Université de Montpellier - Faculté de Pharmacie-Montpellier, France, <sup>9</sup>Centre de référence des affections sensorielles d'origine génétique, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France, <sup>10</sup>Institut Montpellierain Alexander Grothendieck. Université Montpellier 3, France and <sup>11</sup>PREMMI, UMR CNRS 6214-INSERM 1083, Université d'Angers, France

To whom correspondence should be addressed at Institut des Neurosciences de Montpellier, Hôpital St Eloi, 34091 Montpellier, France, e-mail: [emmanuelle.sarzi@inserm.fr](mailto:emmanuelle.sarzi@inserm.fr)

Downloaded from <http://hmg.oxfordjournals.org/> at INSERM on January 6,

## Résumé

Les mutations du gène OPA1 sont responsables de l'atrophie optique autosomique dominante (ADOA), une maladie qui entraîne une perte progressive de la vue caractérisée par une dégénérescence des cellules (RGC) ganglionnaires rétiniennes avec de grandes variations phénotypiques, dont les mécanismes sous-jacents sont mal connus. OPA1 encode une protéine mitochondriale qui a des fonctions biologiques essentielles, ses rôles principaux résident dans le contrôle de la dynamique de la membrane mitochondriale en tant que protéine de profusion et la prévention de l'apoptose. Compte tenu des résultats récents montrant l'importance du processus de fusion mitochondriale et l'implication d'OPA1 dans le contrôle de la stéroïdogénèse, nous avons testé l'hypothèse d'un dérèglement de la production de stéroïdes au niveau de la rétine due à une mutation pathogène d'OPA1 et sa contribution aux variations phénotypiques visuelles. En utilisant le modèle de souris porteuses de la mutation humaine de OPA1, nous avons montré que l'haploinsuffisance d'OPA1 conduit à des niveaux très élevés de circulation de prégnénone précurseur des stéroïdes chez les

femelles, causant une perte de vision précoce abolie par une ovariectomie. En outre, la production de stéroïdes dans la rétine est également augmentée ce qui, associé avec les niveaux élevés de circulation, altère l'expression des récepteurs oestrogéniques et la respiration du complexe IV dans les mitochondries, ce qui entraîne l'apoptose des RGC chez les femelles. Par ailleurs, nous démontrons l'implication des cellules gliales de Muller affectées par la surproduction nocive de prégnénolone dans les cellules femelles ce qui compromet leur rôle dans la survie des RGC. En parallèle, nous avons analysé les données ophtalmologiques d'une cohorte multicentrique de patients OPA1 et constaté que les femmes subissent une perte visuelle plus sévère à l'adolescence et un amincissement plus rapide des fibres nerveuses rétiniennes que les hommes. Ainsi, nous démontrons un effet du genre sur la gravité de l'ADOA, impliquant pour la première fois les stéroïdes et les cellules gliales de Müller, responsables de la dégénérescence des RGC.

† Last authors contributed equally to this work.

Received: February 8, 2016. Revised: March 26, 2016. Accepted: April 12, 2016

© The Author 2016. Published by Oxford University Press.

All rights reserved. For permissions, please e-mail: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)



Traduction Kjer France

---