

Une étude métabolomique ciblée montre des signatures précoces de l'Atrophie Optique Dominante dans le nerf optique de souris OPA1delTTAG

Juan Manuel Chao de la Barca,^{1,2} Gilles Simard,^{2,3} Emmanuelle Sarzi,⁴ Tanguy Chaumette,¹ Guillaume Rousseau,² Stéphanie Chupin,^{1,2} Cédric Gadras,² Lydie Tessier,² Marc Ferré,¹ Arnaud Chevrollier,¹ Valérie Desquirit-Durnas,^{1,2} Naïg Gueguen,^{1,2} Stéphanie Leruez,^{1,2} Christophe Verny,^{1,6} Dan Miléa,^{1,5,7} Dominique Bonneau,^{1,2} Patrizia Amati-Bonneau,^{1,2} Vincent Procaccio,^{1,2} Christian Hamel,⁴ Guy Lenaers,¹ Pascal Reynier,^{1,2} et Delphine Prunier-Mirebeau,^{1,2}

¹Pôle de Recherche et d'Enseignement en Médecine Mitochondriale (PREMMi), Institut MITOVASC, Université d'Angers, Angers, France

²Département de Biochimie et Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France

³Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1063, Université d'Angers, Angers, France

⁴Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1051, Institut des Neurosciences de Montpellier, Montpellier, France

⁵Département d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France

⁶Département de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France

⁷Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Centre, Duke-NUS, Singapore

Correspondance: Pascal Reynier,
Département de Biochimie et Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, 4 rue Larrey, Angers, F-49933, France; pareynier@chu-angers.fr.

Soumis: November 15, 2016

Accepté: January 3, 2017

Citation: Chao de la Barca JM, Simard G, Sarzi E, et al. Targeted metabolomics reveals early dominant optic atrophy signature in optic nerves of *OPA1delTTAG/+* mice.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58:812-820.

doi:10.1167/167/iov.16-21 116

Objet. L'Atrophie Optique Dominante (MIM no 165500) est une affection liée à des mutations dans le gène OPA1 qui code une grande GTPase impliquée dans la dynamique de la membrane interne mitochondriale. Bien que plusieurs modèles de souris reproduisant la maladie ont été développés, les mécanismes physiopathologiques responsables de la dégénérescence des cellules ganglionnaires rétiniennes restent mal compris,

Méthode. En utilisant une approche métabolomique ciblée, nous avons mesuré la concentration de 188 métabolites, dans neuf tissus différents : le cerveau, trois types de muscles du squelette, le cœur, le foie, la rétine, le nerf optique et le plasma chez des souris porteuses de la mutation OPA1delTTAG/+.

Résultats. On a trouvé une signature métabolique significative seulement dans le nerf optique et le plasma des souris femelles. Dans le nerf optique cette signature est caractérisée par des modifications de la concentration des phospholipides, des acides aminés, de l'acylcarnosine et de la carnosine alors que dans le plasma on note une moindre concentration des acides aminés et de la sarcosine associés à un accroissement de la concentration de plusieurs phospholipides. En revanche, l'étude de souris âgées de trois mois présymptomatiques de la mutation OPA1delTTAG/+ ne montrent aucune signature particulière dans le plasma mais une signature significative dans le nerf optique des deux sexes, avec cependant une différence liée au sexe. La comparaison de la signature du nerf optique des

souris OPA1delTTAG/+ avec celui des souris sauvages montre par une moindre concentration de 10 sphingomyelines et 10 lysophosphatidylcholines, ce qui suggère une altération de la gaine de myéline, et par une moindre concentration des métabolites impliqués dans la neuroprotection, comme la dymethylarginine, la carnitine, la spermine, la spermidine, la carnosine, et le glutamate, ce qui suggère une dysfonction associée du métabolisme axonal.

Conclusion. Notre étude exhaustive du métabolisme montre, chez les souris OPA1delTTAG/+ symptomatiques ou présymptomatiques, une sensibilité spécifique du nerf optique à la défaillance d'OPA1, ce qui ouvre de nouvelles perspectives vers des stratégies thérapeutiques protectives.



Traduction KJER France
