

Une thérapie du gène OPA1 prévient la perte des cellules ganglionnaires chez la souris porteuse d'une Atrophie Optique Dominante

Emmanuelle Sarzi¹, Marie Seveno¹, Camille Piro-Mégy¹, Lucie Elzière¹,
Mélanie Quilès¹, Marie Péquignot¹, Agnès Müller^{1,2}, Christian P.
Hamel^{1,3}, Guy Lenaers^{1,4} & Cécile Delettre¹

¹UMR INSERM U1051/Université Montpellier - Institut des Neurosciences de Montpellier, 34091, Montpellier, France. ²Université de Montpellier - Faculté de Pharmacie, 34093, Montpellier, France. ³Affections sensorielles génétiques, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France. ⁴PREMMI, UMR CNRS 6015, INSERM U1083, Université d'Angers, Angers, France. Guy Lenaers and Cécile Delettre contributed equally to this work. Correspondance : (email: emmanuelle.sarzi@inserm.fr)



Résumé de l'article original par Editeur KJER France Publication originale le 06/02/2018 ; Résumé mis en ligne le 10/02/2018.

L'Atrophie Optique Dominante (AOD) est caractérisée par la dégénérescence progressive des cellules ganglionnaires de la rétine (RGC). Cette dégénérescence est due principalement à la modification du gène OPA1 qui encode une protéine OPA1 qui intervient dans le bon fonctionnement de la mitochondrie. C'est l'insuffisance de la protéine qui, dans la majorité des cas, explique la maladie. Ce constat permet de supposer qu'un apport de gène sain serait bénéfique.

Alors que des essais cliniques de thérapie génique sont en cours sur des patients atteints de la Neuropathie Optique de Leber aucun essai de thérapie génique n'a été entrepris sur les AOD.

En 2012, la même équipe a créé une lignée de souris porteuses de la mutation la plus fréquente entraînant une AOD. C'est en utilisant cette souris que la recherche présente a été menée. Le protocole a consisté à injecter une construction virale associant un **vecteur¹**, **l'ADNc du gène²** humain OPA1 et le **promoteur du gène³** dans l'humeur vitrée de l'œil de souris âgées de trois mois alors que la dégénérescence n'avait pas encore commencé.

Les résultats montrent que la construction virale utilisée transfère bien l'ADNc et maintient l'expression du gène OPA1 dans les cellules ganglionnaires des cellules rétinienne des souris traitées. De plus, la dégénérescence progressive des cellules rétinienne est évitée. En outre, les mesures électrophysiologiques montrent que le construct viral améliore l'activité des cellules de la rétine mais pas leur capacité à transporter le signal nerveux au cortex visuel. L'acuité visuelle n'est que légèrement améliorée chez les souris traitées. La thérapie génique par OPA1 est suffisante pour prévenir la dégénérescence des cellules ganglionnaires mais pas assez pour maintenir la conduction électrique dans le nerf optique. Ceci peut s'expliquer par le faible nombre de gènes transférés dans la rétine l'augmentation de la dose injectée pourrait modifier ce résultat. Ces résultats sont la première preuve que la thérapie génique est efficace sur la souris modèle OPA1. Le gène sain OPA1 peut éviter la dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine. C'est une étape très importante dans la recherche de solutions thérapeutiques à l'Atrophie Optique Dominante.

[Lire l'article en anglais](#)

¹ Un **vecteur** (un virus, une bactérie) permet de faire entrer un acide nucléique (ADN) dans une cellule et permet la réplication ou l'expression de cet acide nucléique dans la cellule qui le reçoit.

² L'**ADNc** (ADN complémentaire) est un simple brin artificiellement synthétisé à partir d'un ARNm, représentant donc la partie codante de la région du génome qui est utile à la fabrication de la protéine.

³ Un **promoteur**, ou séquence promotrice, est une région de l'ADN située à proximité d'un gène. Elle est indispensable à la transcription de l'ADN en ARN. Cette séquence est donc indispensable à la production de la protéine.