

Faire revoir un aveugle avec le système photosensible d'une algue : bientôt une réalité ?

Serge PICAUD^{a*}, Deniz DALKARA^a, Jens DUEBEL^a,
Botond ROSKA^c, Ryad BENOSMAN^a, José SAHEL^{a,c}

^a *Institut de la vision, INSERM, CNRS, Sorbonne Universités (UPMC), Paris, France*

^b *Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel, Suisse*

^c *Centre Hospitalier National des XV-XX, Paris, France*

La cécité peut intervenir soit par perte des photorécepteurs, soit par perte des cellules ganglionnaires de la rétine qui transfèrent l'information visuelle au cerveau. La dégénérescence des photorécepteurs intervient dans des pathologies acquises comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (plus d'un million de patients en France) ou des pathologies héréditaires comme la rétinopathie pigmentaire. Ces pathologies héréditaires résultent très fréquemment de mutations sur les gènes codant pour les multiples protéines de la cascade de phototransduction. Cette cascade est en effet une chaîne métabolique très complexe qui transforme la lumière en une activité électrique dans le photorécepteur et dont l'extrême sensibilité permet de détecter un seul photon. Les systèmes photosensibles archaïques comme celui des algues unicellulaires sont bien moins sensibles (lumière du soleil à la plage en été) mais bien plus simples reposant sur une opsine microbienne, une pompe ou un canal ionique photoactivable.

Suite au succès des prothèses rétinienne, la thérapie optogénétique propose d'utiliser les opsines microbiennes d'algues ou de bactéries pour redonner une perception visuelle à des patients aveugles. Les premiers essais cliniques ont en effet montré que des prothèses rétinienne peuvent produire une perception visuelle lors de la stimulation électrique de la rétine de patients devenus aveugles. Ces patients peuvent alors localiser et se saisir d'objets voire lire des mots simples sur ordinateur [1, 2]. Si des progrès sont en cours pour augmenter la résolution de ces prothèses, la thérapie optogénétique pourrait également procurer une meilleure perception. Son principe repose sur l'injection dans l'œil d'un vecteur de thérapie génique qui va introduire le code génétique de l'opsine microbienne dans un neurone rétinien [3]. Ce neurone résiduel va exprimer l'opsine microbienne et devenir ainsi photosensible et il sera alors possible de manipuler optiquement son état physiologique, exactement comme pour un photorécepteur, certes un peu archaïque. Cette approche a été développée sur des modèles animaux pour cibler différents neurones de la rétine résiduelle, cellules ganglionnaires [4, 5], cellules bipolaires [6], photorécepteurs ayant perdu leur sensibilité naturelle à la lumière [7]. La démonstration de l'efficacité de cette approche pour activer les cellules ganglionnaires de la rétine a récemment été démontrée dans notre Institut sur des primates non-humains. Cette démonstration était indispensable pour obtenir les autorisations cliniques car l'efficacité des vecteurs viraux est très dépendante de l'espèce animale.

La démonstration de l'efficacité de la thérapie optogénétique sur les primates non-humains ouvre la voie aux essais cliniques. Si la fenêtre optique sur la rétine en fait le système idéal pour ces premiers essais cliniques, un succès sur la rétine pourrait permettre de généraliser la thérapie optogénétique à d'autres cellules excitables (cœur, cerveau, nerfs périphérique, Cochlée dans l'oreille...).

Références :

- [1] L. da Cruz, B.F. Coley, J. Dorn, F. Merlini, E. Filley, P. Christopher, F.K. Chen, V. Wuyyuru, J. Sahel, P. Stanga, M. Humayun, R.J. Greenberg, G. Dagnelie, The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss, *The British journal of ophthalmology*, 97 (2013) 632-636.
- [2] E. Zrenner, K.U. Bartz-Schmidt, H. Benav, D. Besch, A. Bruckmann, V.P. Gabel, F. Gekeler, U. Greppmaier, A. Harscher, S. Kibbel, J. Koch, A. Kusnyerik, T. Peters, K. Stingl, H. Sachs, A. Stett, P. Szurman, B. Wilhelm, R. Wilke, Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words, *Proceedings*, 278 (2011) 1489-1497.
- [3] B. Roska, V. Busskamp, J.A. Sahel, S. Picaud, [Retinitis pigmentosa: eye sight restoration by optogenetic therapy], *Biol Aujourd'hui*, 207 (2013) 109-121.
- [4] A. Bi, J. Cui, Y.P. Ma, E. Olshevskaya, M. Pu, A.M. Dizhoor, Z.H. Pan, Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration, *Neuron*, 50 (2006) 23-33.
- [5] A. Sengupta, A. Chaffiol, E. Mace, R. Caplette, M. Desrosiers, M. Lampic, V. Forster, O. Marre, J.Y. Lin, J.A. Sahel, S. Picaud, D. Dalkara, J. Duebel, Red-shifted channelrhodopsin stimulation restores light responses in blind mice, macaque retina, and human retina, *EMBO Mol Med*, DOI 10.15252/emmm.201505699(2016).
- [6] E. Mace, R. Caplette, O. Marre, A. Sengupta, A. Chaffiol, P. Barbe, M. Desrosiers, E. Bamberg, J.A. Sahel, S. Picaud, J. Duebel, D. Dalkara, Targeting Channelrhodopsin-2 to ON-bipolar Cells With Vitreally Administered AAV Restores ON and OFF Visual Responses in Blind Mice, *Mol Ther*, 23 (2015) 7-16.
- [7] V. Busskamp, J. Duebel, D. Balya, M. Fradot, T.J. Viney, S. Siegert, A.C. Groner, E. Cabuy, V. Forster, M. Seeliger, M. Biel, P. Humphries, M. Paques, S. Mohand-Said, D. Trono, K. Deisseroth, J.A. Sahel, S. Picaud, B. Roska, Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa, *Science (New York, N.Y.*, 329 (2010) 413-417.

Mots Clés : photorécepteur, dégénérescence, cécité, thérapie, optogénétique.