



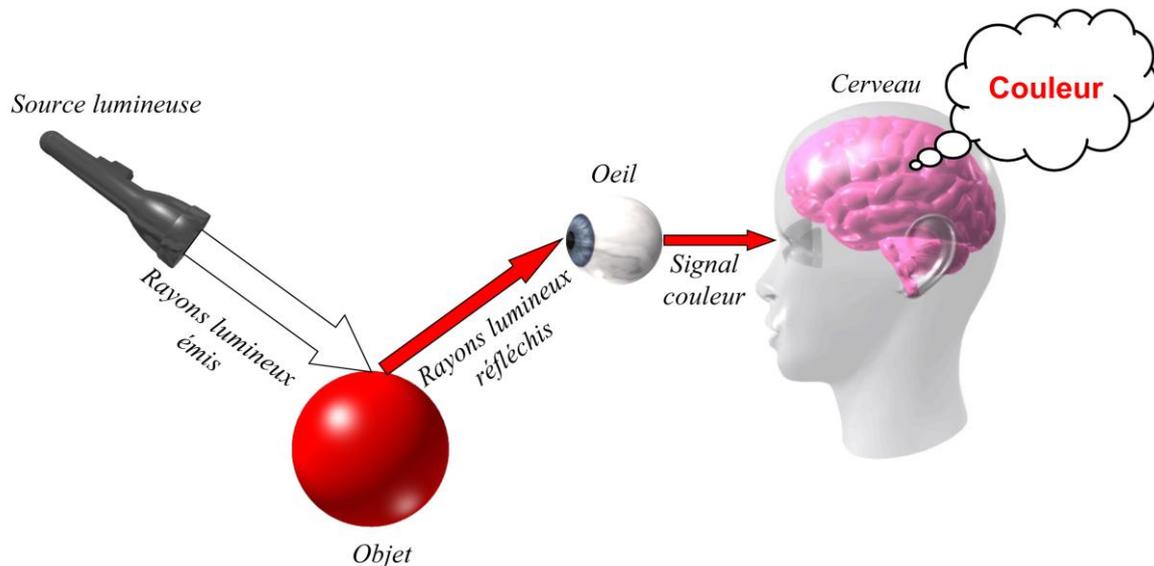
## PARIS 2014 - RENCONTRE ANNUELLE DE GENESPOIR

### "Origine des déficits visuels de l'albinisme"

Conférence de Alexandra REBSAM

Alexandra Rebsam est chercheuse au laboratoire Inserm de [l'institut du fer à moulin](#) à Paris, au sein du groupe de recherche "Neurotransmission et développement".

Elle dirige plus particulièrement l'axe de recherche ["Etude du développement des connexions entre la rétine et le cerveau"](#). Depuis un an elle développe un projet de recherche sur l'albinisme avec le soutien financier de Genespoir.



**Figure 1 : trajet de la lumière éclairant un objet**

Voir nécessite une source lumineuse qui éclaire un objet, on ne peut pas voir dans le noir. L'objet réfléchit des rayons lumineux vers notre œil lequel envoie un message au cerveau. Ce dernier décode l'information qu'il reçoit pour déterminer les caractéristiques visuelles de l'objet, sa forme, sa couleur, etc.

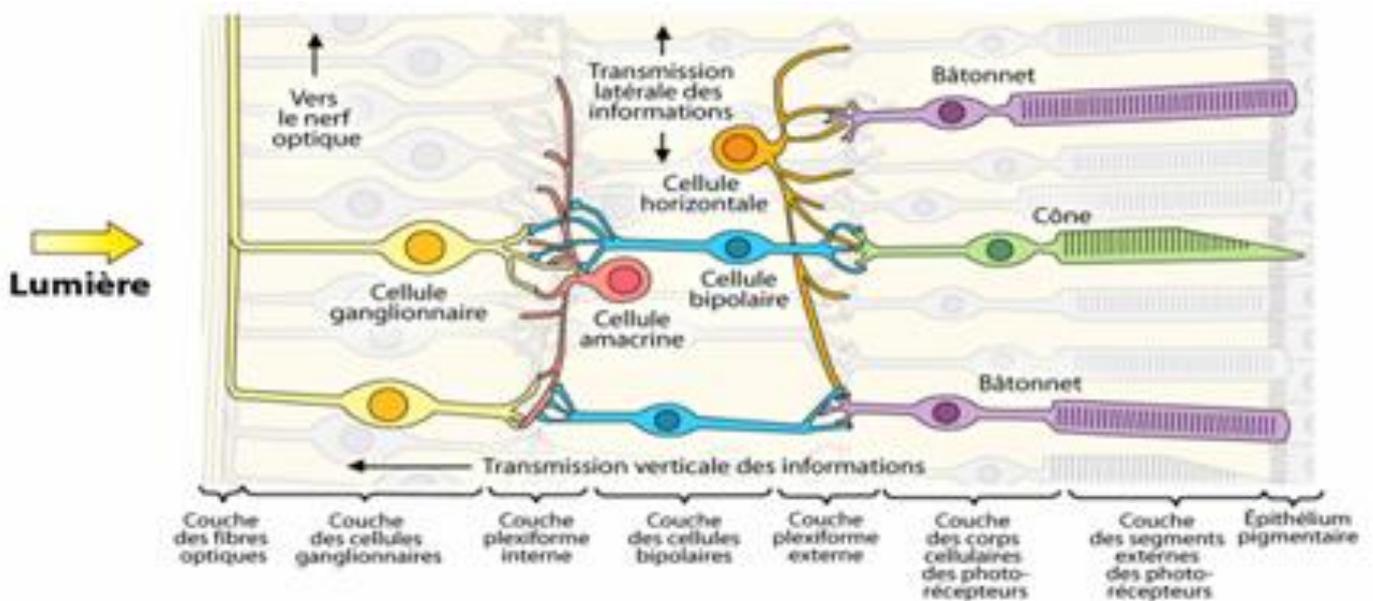
La lumière pénètre dans l'œil par la pupille qui est le trou au centre de l'iris. L'iris permet de contrôler la quantité de lumière qui entre dans l'œil en se contractant et en se dilatant. C'est un réflexe physiologique qu'on ne contrôle pas. En l'absence de pigment dans l'iris, il y a une

dispersion de la lumière dans l'œil, ce qui est une des causes de la photophobie. La couche pigmentée située tout au fond de la rétine fait en quelque sorte fonction de chambre noire photographique. Cette pigmentation est importante : son absence est une autre cause de photophobie.



**Figure 2 : iris albinos**

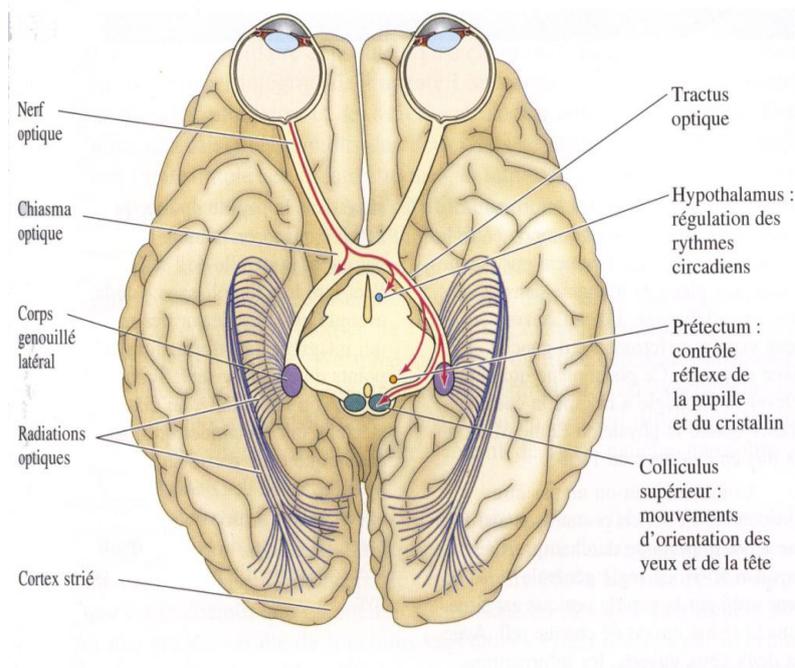
La lumière arrive sur la rétine au sein de laquelle se trouvent les photorécepteurs : les cônes et les bâtonnets. Ces cellules transforment l'information lumineuse en signal électrique. Ce signal est alors envoyé à des cellules bipolaires qui transmettent ces informations vers des cellules ganglionnaires. Celles-ci envoient alors l'information au cerveau.



**Figure 3 : les différentes couches cellulaires de la rétine**

Les bâtonnets sont très nombreux (environ 120 millions par œil). Ils sont très sensibles à la lumière ; ils permettent la vision diurne mais aussi nocturne. Ils sont sensibles au mouvement et sont insensibles à la couleur ; ils ont un temps de réponse assez lent. Les cônes expriment différentes molécules qui les rendent différentiellement sensibles à la couleur. Ils sont moins nombreux que les bâtonnets (environ 6 millions par œil) et ont un temps de réponse très court. Ils sont majoritairement concentrés dans la fovéa ce qui en fait la zone disposant de l'acuité visuelle maximale. Chaque cône situé dans la fovéa est connecté à une seule cellule ganglionnaire alors que, dans le reste de la rétine, chaque cellule ganglionnaire regroupe l'information de plusieurs photorécepteurs ce qui induit une moins bonne précision. Le nombre de cônes est réduit dans la rétine des mammifères albinos. Cette diminution peut expliquer pourquoi les personnes albinos ont une acuité visuelle réduite. Si on compare la fovéa albinos à un capteur d'appareil photographique, on peut dire qu'elle a beaucoup moins de pixels qu'une fovéa normale.

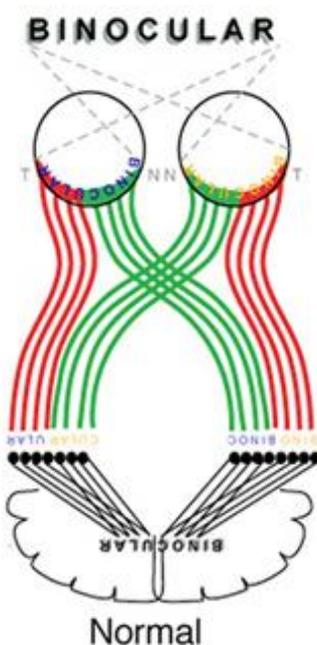
## Les connexions entre l'œil et le cerveau



**Figure 4 : liaisons entre les yeux et le cerveau**

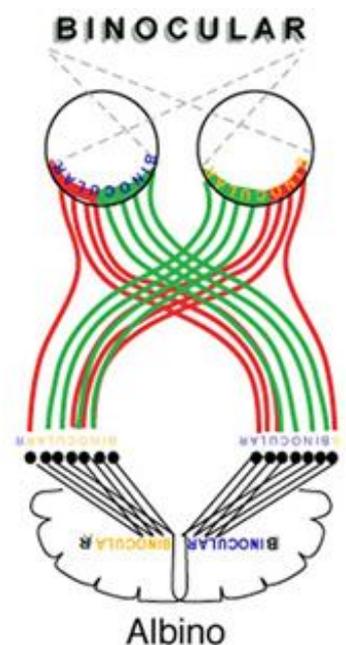
Il y a plusieurs zones du cerveau connectées aux yeux :

- l'hypothalamus qui sert à régler les rythmes jour-nuit. Quand vous faites un voyage en avion, vous êtes fatigués, vous vous réveillez la nuit. Vous allez progressivement vous resynchroniser grâce à la lumière qui éclaire certaines cellules de la rétine ;
- le prétectum qui contrôle l'ouverture et la fermeture de l'iris ainsi que le cristallin ;
- Le colliculus supérieur qui contrôle les mouvements d'orientation des yeux et de la tête et intervient dans le nystagmus.
- La vision principale qui permet d'apprécier les formes des objets passe par le corps genouillé latéral qui envoie des projections vers le cortex occipital.



Normal

Le fait de voir avec les deux yeux et que cette information soit envoyée des deux côtés du cerveau permet la vision binoculaire. Ceci est possible grâce à la séparation du nerf optique en deux. Une partie des fibres nerveuses de chaque nerf optique (60%) va aller du côté opposé du cerveau (côté controlatéral) et l'autre partie (40%) va rester du même côté (côté ipsilatéral). Chaque partie du cerveau va recevoir des informations des deux yeux ce qui va permettre de former une image



Albino

cohérente. Dans l'albinisme la plupart des informations viennent de l'œil opposé. C'est quelque chose de classique, une des caractéristiques les plus souvent retrouvées. La très grande majorité des fibres va du côté opposé. Chaque hémisphère du cerveau reçoit des informations provenant quasiment d'un seul œil et cela perturbe la vision en trois dimensions.

Je me suis intéressée à ce problème et j'utilise la souris comme modèle. La souris a une vision binoculaire assez faible, son champ de vision binoculaire est de 30° contre 120° pour l'homme et seules 5 % des fibres croisent. Alors pourquoi utiliser la souris comme modèle ? Il existe des souris génétiquement modifiées qui permettent d'étudier l'influence de certains gènes. Je me suis intéressée à la souris Tyrosinase négative.

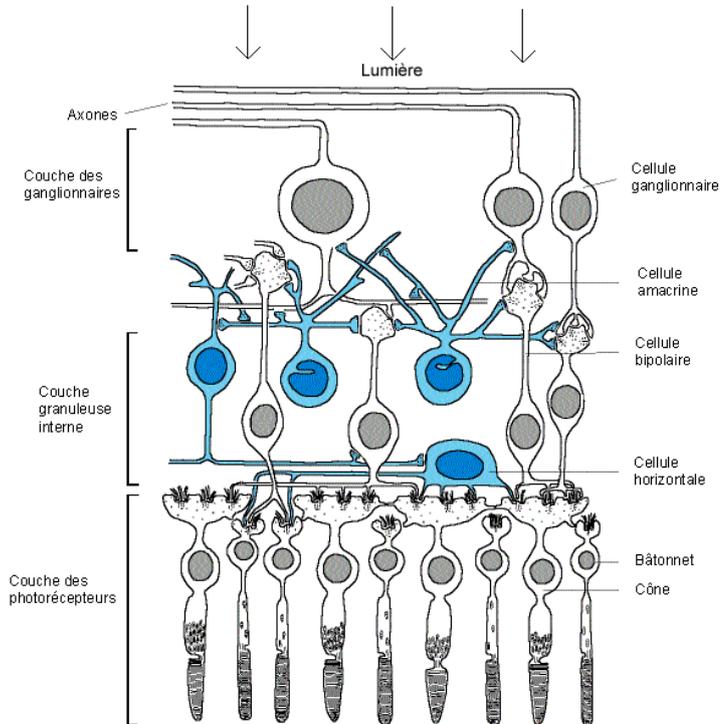
Très précocement, lors de la formation du système visuel, les cellules de la rétine vont envoyer des prolongements en direction du cerveau. Ce prolongement progresse et arrive au niveau du chiasma optique où il décide de croiser ou de ne pas croiser. Au bout du prolongement des cellules de la rétine, il y a une sorte de tête chercheuse qui est guidée par des molécules rencontrées au cours du chemin vers le cerveau. Certaines molécules répulsives les empêchent d'aller dans certaines directions. Au bout du chemin, elles établiront une connexion stable avec leur cible. La molécule Ephrine B2 est exprimée au niveau du chiasma, elle joue un rôle de sens interdit pour certaines cellules de la rétine qui ont des récepteurs EphB1. Ces cellules particulières sont repoussées par Ephrine B2 et ne vont pas aller dans la région où se trouve cette molécule. A contrario les cellules qui n'expriment pas EphB1 sont insensibles à Ephrine B2 et continuent leur chemin.

Au cours du développement de l'œil, des molécules donnent une polarité à l'œil et déterminent les cellules qui iront vers les différents côtés de la rétine, à l'extérieur, vers le nez, en haut et en bas. La molécule Zic2 est exprimée dans les cellules situées dans la rétine ventro-temporale (à l'extérieur et en bas de l'œil) qui projettent du côté ipsilatéral (du même côté du cerveau). Chez la souris albinos il y a une diminution du nombre de cellules qui expriment Zic2 et EphB1. Quand la rétine se développe, dans un premier temps les cellules prolifèrent (elles ne sont pas spécialisées), de plus en plus de cellules sont créées puis à partir d'un certain stade elles se spécialisent. Chez la souris normale, il y a un pic de prolifération vers le 14<sup>e</sup> jour embryonnaire. Chez les souris albinos le pic est retardé. Il y a moins de cellules produites à un certain âge et plus à un autre. En fonction du moment où les cellules naissent elles auront des caractéristiques différentes. Les cellules Zic2 sont générées au 14<sup>e</sup> jour. Comme chez la souris albinos il y a moins de cellules à ce stade, il y aura moins de cellules qui exprimeront Zic2. Des cellules continueront de naître et au final il y aura autant de cellules dans la rétine albinos que dans la rétine normale. On montre qu'au final il y a une augmentation du nombre de cellules qui expriment des marqueurs qui donnent des cellules contralatérales (qui projettent du côté opposé).

Quelles sont les conséquences de ce problème de guidage ?

On pense que lors de la vague de prolifération, des cellules un peu différentes qui vont projeter à un autre endroit du cerveau sont produites.

La souris albinos a moins de cellule Zic2 et a des cellules additionnelles un peu différentes qui vont projeter dans une zone différente. Les défauts de guidage au niveau du chiasma sont dus à des défauts de prolifération et de différenciation au niveau de la rétine qui ont des conséquences sur la connectivité au niveau du cerveau.



**Figure 5 : les différentes cellules de la rétine**

Au niveau de la rétine, il n'y a pas que les cellules ganglionnaires dont j'ai beaucoup parlé, il y a de nombreux types cellulaires différents : cellules amacrines, cellules bipolaires, cellules horizontales, photorécepteurs... Ces différentes cellules sont générées à différents moments dans le développement de la rétine aux âges embryonnaires. Ces différents types cellulaires jouent tous un rôle dans l'intégration du signal visuel au sein de la rétine. Le défaut de développement de la rétine albinos peut avoir des conséquences sur d'autres types de cellules que les cellules ganglionnaires.

Dans le cadre du projet financé par

Genespoir, nous avons étudié ce qui se passe pour les cellules amacrines qui régulent le signal entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires. Certaines, les cellules amacrines étoilées, ont un rôle très particulier. Lors du développement de la rétine on observe, à un stade très précoce, des vagues d'activité spontanée générées par ces cellules amacrines. Cette activité est importante pour que les connexions se fassent bien au niveau du cerveau. Des défauts des cellules amacrines pourraient avoir des incidences sur ces vagues spontanées ce qui aurait une incidence sur la façon dont se font les connexions nerveuses. Lors de mon post-doctorat au Etats-Unis, j'ai étudié une drogue qui perturbe ces vagues d'activité ce qui a des conséquences sur les connexions avec le cerveau chez les souris pigmentées normales. Chez la souris albinos les conséquences sont très différentes. On en a conclu que les cellules amacrines albinos sont différentes des cellules amacrines normales. Pour approfondir ce sujet, nous avons décidé cette année de quantifier le nombre de cellules amacrines de la rétine albinos. Les études préliminaires montrent qu'il y a moins de cellules amacrines dans les rétines albinos et que le nombre de certaines cellules ganglionnaires est légèrement supérieur à la normale. Ces résultats seront à confirmer en étudiant un plus grand nombre de cas. Nous

allons à partir de maintenant étudier les vagues d'activité spontanée dans la rétine albinos, observer leur déroulement de manière à comprendre quel est leur rôle. En particulier nous allons étudier les sous-classes de cellules ganglionnaires pour déterminer le nombre de cellules de chaque sous-classe sachant que chacune a un rôle différent. Par exemple certaines de ces cellules réagissent uniquement au mouvement.

J'ai présenté à Genespoir pour 2014 un projet visant à comprendre les interactions entre l'Épithélium Pigmentaire Rétinien (EPR) et la rétine à partir de cellules souches murines et humaines. Toutes les mutations de l'albinisme touchent l'EPR. Les problèmes dont je vous ai parlé se situent dans la rétine qui est un endroit proche mais différent de l'EPR. Il y a peut-être un facteur important libéré par les cellules de l'EPR qui agirait sur le développement de la rétine. Le [Professeur Montoliu](#) s'est intéressé à cela. Il a utilisé des souris modifiées génétiquement qui produisent de la L-dopa mais pas de mélanine. Ces souris ne sont pas pigmentées, ont l'aspect de souris albinos mais leur système visuel est normal. Une équipe qui a travaillé sur l'OA1 a montré que le gène déficient code un récepteur de la Ldopa. La Ldopa serait le facteur inconnu qui agirait sur le développement de la rétine.

Pour faire cette étude, nous voulons utiliser la technique d'un laboratoire japonais qui a réussi à créer un œil embryonnaire à partir de cellules souches de souris et aussi de cellules souches humaines pluripotentes induite ([cellules IPS](#)). Notre idée est d'utiliser ce modèle de cupules optique in vitro et d'essayer de voir les effets des différentes mutations sur ces yeux embryonnaires. Comment les défauts de l'EPR vont-ils affecter la rétine ? Quelles sont les voies de signalisation impliquées. Une fois ces voies identifiées, il y aura peut-être un moyen de trouver des traitements qui corrigeront ces défauts.

Merci aux personnes qui ont participé à ce travail : le laboratoire de [Carol Masson](#) de l'université Columbia à New York, au sein duquel j'ai effectué mon post-doctorat, qui travaille depuis de nombreuses années sur l'albinisme et Emma Martinelli (à droite sur la photo) qui a réalisé les études préliminaires que je vous ai présentées et qui a travaillé cette année au sein de la petite équipe que je dirige au sein de l'institut du fer à moulin à Paris. Merci aussi à l'association Genespoir pour son soutien à nos recherches.



**Figure 6 : Alexandra Rebsam (au centre) et son équipe**