

Etude de la dégénérescence rétinienne dans le syndrome de Bardet-Biedl

Acronyme du Projet: Bardet Biedl / Programme: Maladies Rares/2006

BIOLOGIE & SANTÉ 2011



La déplétion de la protéine ciliaire Bardet-Biedl syndrome 12 (BBS12) induit une apoptose du photorécepteur due à un stress du réticulum endoplasmique

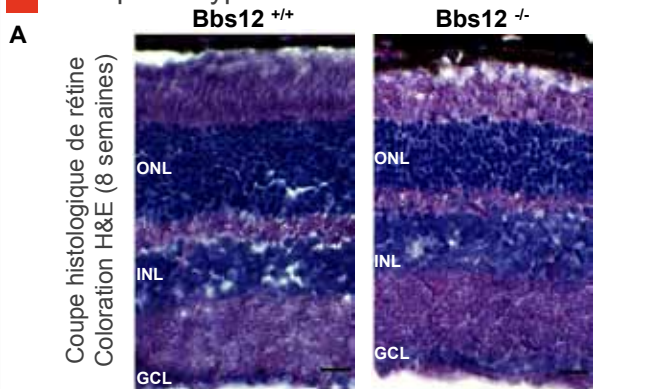
Marion V¹, Mockel A.¹, Schlicht D.¹, Danse J.M.¹, Stoetzel C.¹, Dollfus H.¹

¹ Laboratoire de physiopathologie des syndromes rares héréditaires, EA 3949, Avenir INSERM, Faculté de Médecine de Strasbourg, Strasbourg, France

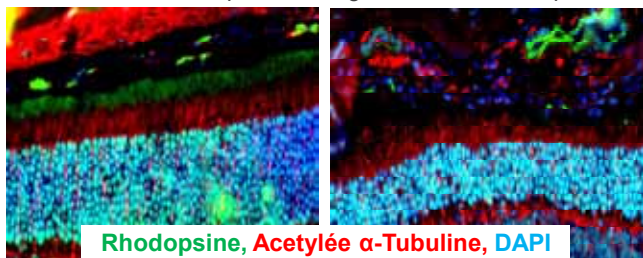
La dégénérescence rétinienne dans le syndrome de Bardet-Biedl (BBS)

Le BBS se caractérise par une dégénérescence rétinienne, une obésité, une polydactylie et une atteinte rénale. Le BBS est un membre emblématique du récent groupe des maladies génétiques rares: les ciliopathies. Les protéines BBS sont impliquées dans la biogénèse et la fonction du cil primaire. Ce dernier est un organelle présent à la surface de presque toutes les cellules du corps humain. Il sert à la fois de chémo- et de mécano-senseur à la cellule pour recevoir les signaux chimiques ou mécaniques provenant du milieu extérieur. Dans la rétine, le cil connecteur (CC) du photorécepteur est un cil primaire modifié, reliant les segments externes et internes de cette cellule. Pour comprendre comment la dysfonction d'une protéine ciliaire peut mener à une dégénérescence rétinienne, nous avons étudié le phénotype rétinien dans un modèle murin *Bbs12*^{-/-} souffrant de dégénérescence rétinienne en combinaison avec un système d'explants rétiniens murins en culture organotypique délaissés de la protéine BBS12.

Le phénotype rétinien de la souris *Bbs12*^{-/-}



Absence de transport intraflagellaire de la rhodopsine



Dégénérescence des photorécepteurs avec une dégradation marquée (Fig. A & B) des segments externes et internes associée à un amincissement de la couche nucléaire externe (ONL) chez les *Bbs12*^{-/-} versus *Bbs12*^{+/+}. La couche nucléaire interne (INL) et la couche des cellules ganglionnaires (GCL) restent intactes. A noter l'absence de rhodopsine (vert) dans le segment externe des *Bbs12*^{-/-} (Fig.B)

L'absence de la protéine BBS12 induit l'apoptose des photorécepteurs suite à un stress du Réticulum endoplasmique

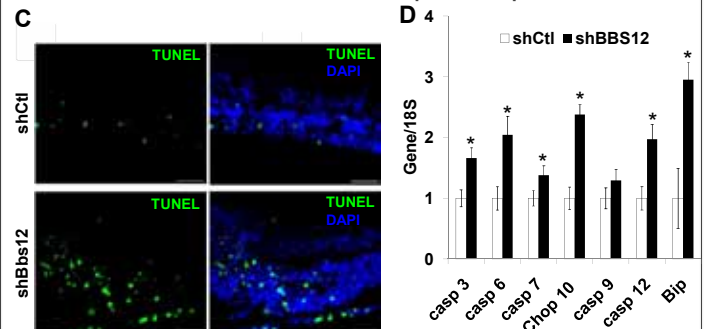


Fig.C Analyse par TUNEL pour détecter les noyaux apoptotiques (en vert) sur des cryocoupages d'explants 84 heures après la transduction d'explants rétiniens murins avec une séquence shCtl ou shBbs12. 14% de cellules apoptotiques ont été comptées dans les explants shCtl, du à l'infection virale, alors que 33% de cellules apoptotiques ont été observées dans les explants déplétés de BBS12. **Fig. D:** L'expression des caspases mesurée par PCR quantitative en temps réel dans les explants rétiniens après traitement shRNA. La classe des caspases effectrices (3, 6, 7) ainsi que le facteur pro-apoptotique CHOP10 sont surexprimés en absence de *Bbs12*. L'expression de la caspase-9, associée à l'apoptose mitochondriale reste inchangée alors que la caspase-12, liée au stress du RE est surexprimée. L'expression de la chaperone moléculaire du RE, BIP, est aussi surexprimée confirmant le stress du RE en absence du *BBS12*.

CONTACT :

vincent.marion@unistra.fr
helene.dollfus@medecine.u-strasbg.fr

