

**ATTENTION: INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'AU LUNDI 20 AVRIL 2015, 17 HEURES, HEURE DE PARIS**

Paris, le 20 avril 2015

## Information presse

---

### Soigner la cécité : une nouvelle protéine en vue ?

**Les maladies vasoprolifératives oculaires sont responsables de la perte de vision de millions de personnes dans les pays industrialisés. Aujourd'hui, de nombreux patients ne répondent pas au traitement proposé ciblant un facteur spécifique, le VEGF. Une équipe de chercheurs Inserm au sein de l'Institut de la Vision (Inserm/CNRS/Université Pierre et Marie Curie) en association avec une équipe du Centre de recherche cardiovasculaire de l'université Yale, démontrent que le blocage d'une autre protéine, Slit2, empêche le développement pathologique des vaisseaux, responsable de ces maladies, dans un modèle animal. Ces travaux sont publiés dans [Nature Medicine](#).**

Les maladies vasoprolifératives oculaires sont la cause principale de cécité dans les pays industrialisés. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la rétinopathie diabétique et la rétinopathie du prématuré (touchant les nouveau-nés) sont caractérisées par une atteinte progressive de la rétine, la région de l'œil qui réceptionne l'information visuelle et la transmet au cerveau. Cette altération est provoquée par une croissance anormale des vaisseaux sanguins dans la rétine. Ces vaisseaux fragilisés laissent alors diffuser du sérum, responsable d'un œdème qui soulève la rétine, et/ou du sang entraînant une hémorragie rétinienne.

Ce processus met en jeu plusieurs protéines nécessaires au développement normal ou pathologique des vaisseaux. L'action du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) est en particulier déterminante dans ce trouble oculaire. Actuellement, les traitements principaux visent à bloquer son action en injectant dans l'œil des inhibiteurs. Certains patients sont ou deviennent résistants à ces thérapies anti-VEGF.

C'est pourquoi l'équipe dirigée par Alain Chédotal, en collaboration avec une équipe menée par Anne Eichmann<sup>1</sup>, s'est intéressée à l'identification de nouveaux facteurs impliqués dans le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, l'angiogénèse. Ils se sont particulièrement penchés sur le cas de Slit2.

Slit2 est une protéine déjà connue pour son rôle dans le développement des connexions neurales. En agissant sur ses récepteurs, Robo1 et Robo2, elle est aussi impliquée dans le développement de nombreux organes et de certains cancers. Les chercheurs ont donc formulé l'hypothèse que ce facteur pourrait avoir un rôle dans la vascularisation anormale observée dans les maladies vasoprolifératives oculaires.

Pour valider ce postulat, les scientifiques ont inactivé Slit2 dans un modèle de souris. Ils ont alors observé que la ramification des vaisseaux rétiens et leur croissance étaient

---

<sup>1</sup> Centre de recherche cardiovasculaire (Université Yale) et Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (CNRS/INSERM/Collège de France)

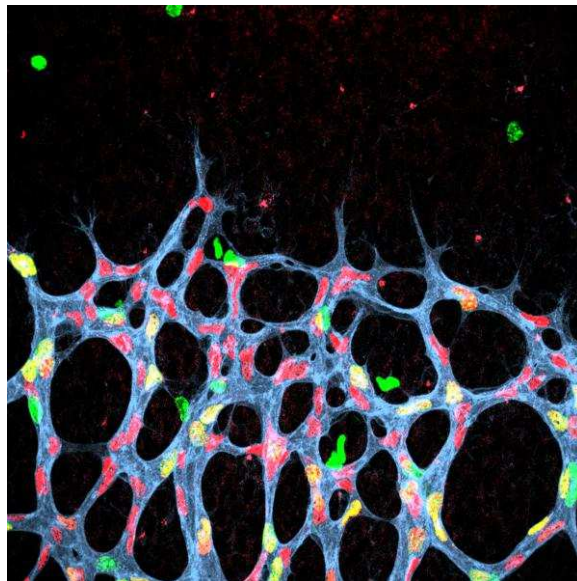
sévèrement réduites et ce, sans modifier la stabilité du réseau sanguin déjà existant. De manière surprenante, ils ont découvert que sans cette protéine, l'action du VEGF était aussi partiellement réduite. En bloquant simultanément Robo1 et Robo2, ils ont obtenu les mêmes résultats. Ils ont ainsi démontré que Slit2 est nécessaire à l'angiogénèse dans la rétine.

« *Le succès de ces premières expériences nous a laissé espérer que le contrôle de Slit2 bloquerait le développement anarchique des vaisseaux dans les pathologies oculaires* » explique Alain Chédotal, directeur de recherche Inserm.

L'équipe a donc reproduit ces tests dans un modèle animal de rétinopathie du prématuré. Comme ils l'avaient suspecté, l'absence de la protéine Slit2 prévient la vascularisation anormale de la rétine chez ces jeunes souris.

Ces travaux suggèrent que les thérapies ciblant la protéine Slit2 et ses récepteurs Robo1 et Robo2 pourraient être bénéfiques pour les patients atteints d'une maladie oculaire vasoproliférative, tout particulièrement pour ceux résistants aux thérapies classiques anti-VEGF.

Au demeurant, il serait intéressant de mettre en place d'autres études pour mieux comprendre le mécanisme d'action de Slit2 et son lien avec le facteur VEGF. Cela pourrait ouvrir de nouvelles pistes pour le traitement des tumeurs.



© Alain Chédotal. Réseau vasculaire dans une rétine de souris d'une semaine. La croissance se fait vers le haut. Les cellules endothéliales constituant la paroi des vaisseaux sont visualisées en bleu et leur noyau en rouge. Le marquage vert indique le noyau des cellules en prolifération, qui seront à l'origine des nouveaux vaisseaux. Les cellules endothéliales en prolifération apparaissent donc en jaune (vert ajouté au rouge).

## Sources

### **Slit2 signaling through Robo1 and Robo2 is required for retinal neovascularization.**

Nicolas Rama<sup>1-3,8</sup>, Alexandre Dubrac<sup>4,8</sup>, Thomas Mathivet<sup>5</sup>, Róisín-Ana Ní Chárthaigh<sup>1-3</sup>, Gael Genet<sup>4</sup>, Brunella Cristofaro<sup>5</sup>, Laurence Pibouin-Fragner<sup>5</sup>, Le Ma<sup>6</sup>, Anne Eichmann<sup>4,5,7</sup> & Alain Chédotal<sup>1-3</sup>

1 INSERM UMR S968, Institut de la Vision, Paris, France.

2 Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris, France.

3 UMR 7210, CNRS, Paris, France.

4 Section of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Yale Cardiovascular Research Center, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA.

5 Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, Paris, France.

6 Department of Neuroscience, Farber Institute for Neurosciences, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

7 Department of Cellular and Molecular Physiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA.

8 These authors contributed equally to this work.

[Nature Medicine, 17 avril 2015](#)

## Contact chercheur

### Alain Chedotal

Directeur de recherche Inserm

Unité Inserm 968 « Institut de la Vision »

+33 (0) 1 53 46 25 15

[alain.chedotal@inserm.fr](mailto:alain.chedotal@inserm.fr)

## Contact presse

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)