



HAL
open science

La dégénérescence maculaire liée à l'âge: La piste du fer

Yves Courtois, Jenny Youale, Francine Behar-Cohen, Émilie Picard

► **To cite this version:**

Yves Courtois, Jenny Youale, Francine Behar-Cohen, Émilie Picard. La dégénérescence maculaire liée à l'âge: La piste du fer. *Médecine/Sciences*, 2020, 36 (6-7), pp.616-625. 10.1051/medsci/2020096 . hal-02903984

HAL Id: hal-02903984

<https://hal.science/hal-02903984v1>

Submitted on 21 Jul 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

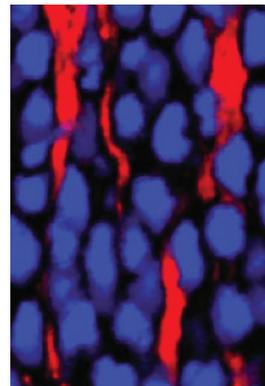
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

► En raison de l'intense activité physiologique de la fonction visuelle, l'homéostasie du fer dans la rétine y est contrôlée localement. Sous l'effet de sa dérégulation (qui a des origines génétiques, environnementales, ou due au vieillissement), le fer libre s'accumule et devient, par ses propriétés oxydantes et inflammatoires, toxique, comme cela est observé au cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Le rétablissement d'un métabolisme du fer équilibré est donc une possibilité thérapeutique. Néanmoins, la toxicité oculaire des chélateurs chimiques oriente les recherches vers des chélateurs biologiques naturels. Nos travaux montrent que la transferrine, le transporteur du fer, préserve la rétine des mécanismes associés à la DMLA. ◀

Rétine (4) La dégénérescence maculaire liée à l'âge

La piste du fer

Yves Courtois¹, Jenny Youale¹,
Francine Behar-Cohen², Émilie Picard¹



¹Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm, Sorbonne Université, USPC, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, UMRs1138, 15 rue de l'École de Médecine, F-75006 Paris, France.
²Hôpital Cochin, AP-HP, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 24 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
emilie.picard@crc.jussieu.fr

Le fer est essentiel à la phototransduction et les photorécepteurs particulièrement sensibles au fer libre

Localisation et fonction du fer dans la rétine

Les cellules rétinienne et, plus spécifiquement, les photorécepteurs (PR) et l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), ont des besoins importants en fer en raison de leurs activités métaboliques élevées et de leurs implications dans le cycle de la phototransduction. En effet, dans l'EPR, le fer participe au clivage du tout-trans-rétinyl ester en 11-cis rétinol par l'isomérolase RPE65 (*retinal pigment epithelium 65*), lors de la formation du glutamate par l'aconitase cytosolique et au cours de l'induction de la mélanogénèse [4]. Chez le poisson zèbre, la liaison du fer ferreux (Fe²⁺) à la GCAP5 (*guanylate cyclase-activating protein 5*) inhibe la formation de GMP (monophosphate de guanosine) cyclique par la guanylate cyclase [5], ce qui agirait directement sur la cascade de la phototransduction. La biogénèse constante des membranes lipidiques constituant les segments externes des PR est un processus qui dépend du fer [4]. Notre équipe a été la première à révéler la localisation du fer dans l'ensemble de la rétine chez des rats adultes, avec une concentration plus élevée dans la choroïde, l'EPR (dans les phagosomes et les mélanosomes [6]), et dans les PR (dans les segments internes et associés aux disques dans les segments externes) [7]. Le fer est également présent dans l'humeur aqueuse et le corps vitré, mais à un plus faible taux que dans le plasma [4].

Le taux de fer varie au cours du développement et du vieillissement de la rétine. En effet, Moos *et al.* [8] ont montré chez le rat que l'entrée de fer dans la rétine était très importante durant son développement

Le fer est un élément crucial pour le fonctionnement du vivant. Il est impliqué dans de nombreux processus mais, quand il est sous forme libre, son potentiel d'oxydoréduction (Fe³⁺+O²⁻→Fe²⁺+O₂) lui confère un rôle potentiellement toxique. Il en résulte une production excessive d'espèces réactives RO° (par la réaction de Fenton/Haber-Weiss) qui interagissent avec les lipides, les protéines, les sucres et les acides nucléiques, perturbant le fonctionnement normal de la cellule. Son homéostasie est donc finement régulée au niveau de sa disponibilité, de son transport, de son stockage et de son utilisation [1] (→).

(→) Voir la Synthèse de C. Beaumont, *m/s* n° 1, janvier 2004, page 68

La rétine est soumise à de nombreux stress, tels que la lumière et l'oxygénation due au métabolisme oculaire particulièrement élevé. Bien que la présence du fer dans la rétine soit soupçonnée depuis deux siècles [2], ce n'est que récemment que l'étude de son métabolisme dans la rétine et de son lien avec de nombreuses maladies, y compris la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), a réellement été initiée, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques (pour revue voir [3]).

Vignette (Photo © Inserm-Marion Vincent).

et sa maturation, diminuait à l'âge adulte et augmentait de nouveau lors du vieillissement. Avec l'âge, des dépôts de fer sont retrouvés dans le complexe EPR/choroïde, chez le rat, et dans le stroma de la choroïde chez les primates non humains, indépendamment de la concentration de fer sérique. L'augmentation de la concentration en fer avec l'âge est également observée dans les rétines neurales¹ humaines [4].

Homéostasie locale du fer

Le besoin continu de la rétine en fer, ainsi que son extrême sensibilité aux espèces réactives de l'oxygène, conditionnent la finesse du métabolisme rétinien du fer. De nombreuses protéines, dont l'expression était auparavant cantonnée au niveau périphérique, ont été identifiées comme étant également synthétisées localement dans la rétine (Tableau 1). L'étude de la physiologie rétinienne chez des souris dont les gènes codant ces protéines ont été invalidés a permis de dégager un consensus concernant l'homéostasie du fer dans la rétine. Celui-ci se divise en deux compartiments, localisés dans l'EPR et dans les cellules gliales de Müller. L'EPR régulerait l'entrée/sortie du fer provenant du réseau choroïdien vers les PR. Les cellules gliales de Müller² réguleraient, elles, l'apport en fer de la rétine externe à partir du réseau de capillaires rétinien. Le fer étant principalement localisé dans les PR et l'EPR, nous nous limiterons à une brève description de l'homéostasie du fer à ce niveau (Figure 1).

Provenant de la circulation sanguine, le fer majoritairement lié à la transferrine (TF), est capté par son récepteur, TFR1, qui se localise au niveau de la membrane basolatérale de l'EPR. Le complexe formé par la TF et son récepteur est alors internalisé dans un endosome. Le fer libéré sous l'effet de l'acidification de la vésicule, constitue, dans le cytosol, le pool de fer libre qui sera soit distribué aux organelles, pour les fonctions physiologiques de la cellule comme la respiration mitochondriale et la formation des complexes fer-soufre, soit stocké sous forme de ferritine, soit exporté par la ferroportine (couplée à une ferroxidase : la céruloplasmine ou l'héphaestine). Dans les cellules d'EPR humaines en culture, le TFR1 se localise à la fois du côté basolatéral et apical des cellules, suggérant un mécanisme de transport baso-apical du fer par transcytose du complexe TF/TFR1 le long des microtubules via la galectine 4 et la GTPase Rab11a [9]. La présence de TFR1 au niveau des segments internes des PR (cil connecteur) suggère que la TF synthétisée par la rétine capte le fer libéré par l'EPR pour le transporter dans les PR. Les principaux mécanismes de régulation de la quantité de fer intra- et extracellulaire se limitent à deux systèmes extrêmement contrôlés. Le premier repose sur les *iron regulatory proteins* (IRP) 1 et 2, des protéines qui, en fonction de la quantité de fer dans la cellule, le régulent en se liant à des séquences *iron responsive element* (IRE) présentes dans les ARN messagers (ARNm) codant des protéines de l'homéostasie du fer, telles que la ferroportine, le TFR1, les deux chaînes de la ferritine et DMT1 (*divalent metal transporter 1*). Selon la position du site IRE sur l'ARNm, les IRP contrôlent la traduction en protéine ou

la dégradation de l'ARNm ciblé. Le second système se concentre sur l'hepcidine, une hormone peptidique qui se lie à la ferroportine et entraîne son internalisation et sa dégradation. Les PR, l'EPR et les cellules gliales de Müller synthétisent l'hepcidine [10]. Son expression est activée par deux voies de signalisation cellulaire qui sont induites lors d'un excès de fer : la voie du récepteur de la TF 2/protéine de l'hémochromatose (TFR2/HFE) et la voie BMP6 (*bone morphogenetic protein*)/SMAD (*mothers against decapentaplegic homolog*). Lorsque le taux de saturation de la TF est élevé au niveau basolatéral de l'EPR, HFE se dissocie de TFR1 et se lie à TFR2, ce qui active la transcription de l'hepcidine. BMP6, sécrétée par la rétine et l'EPR, se lie, au niveau apical de l'EPR, à ses récepteurs couplés à l'hémojuveline (HJV) afin d'activer la synthèse d'hepcidine. Les *hypoxia inducible factors* (HIF)³ interviennent également comme facteurs de transcription de certains gènes impliqués dans l'homéostasie du fer, comme *Tf*, *Tfr1*, *Dmt1* (*divalent metal transporter 1*), ainsi que ceux codant la ferroportine et la céruloplasmine. Ces facteurs se fixent sur un site spécifique de leurs ARNm, le site *hypoxia-responsive element* (HRE). L'expression et la dégradation des HIF dépendent également du fer. En effet, le Fe²⁺ est un cofacteur de la prolyl-hydroxylase qui participe à la dégradation de la sous-unité régulatrice du complexe HIF1 α . Parallèlement, HIF2 α possède une séquence IRE qui, en condition d'excès de fer, se lie à IRP1 et entraîne sa dégradation [11] (→).

(→) Voir la Synthèse de E. Gothié et J. Pouyssegur, m/s n° 1, janvier 2002, page 70

La compréhension du contrôle de l'entrée et de la sortie du fer dans la rétine selon ses besoins métaboliques, ainsi que le rôle des dérégulations de son homéostasie dans les maladies rétinienues restent encore à être explorés.

Une surcharge oculaire en fer entraîne une dégénérescence de la rétine

Une accumulation de fer dans l'œil peut avoir diverses origines, héréditaires ou non, locales ou systémiques, et entraîner des anomalies rétinienues. Outre la sidérose et les hémorragies sous-rétiniennes qui sont les manifestations les plus directes de la toxicité du fer pour la rétine [12,13], les maladies héréditaires de surcharge en fer comme les hémochromatoses ou l'acéruloplasminémie, dues à des mutations de gènes codant les

¹ La neurorétine est une unité fonctionnelle du système nerveux central assurant la conversion d'un signal lumineux en influx nerveux.

² Principal type de cellules gliales de la rétine. De forme allongée, elles s'étendent sur toute l'épaisseur de la rétine.

³ L'hétérodimère HIF est constitué d'une sous-unité régulatrice α (HIF-1, HIF-2 ou HIF-3), dont l'expression est régulée par l'oxygène, et une sous-unité β appelée aussi ARNT, exprimée constitutivement.

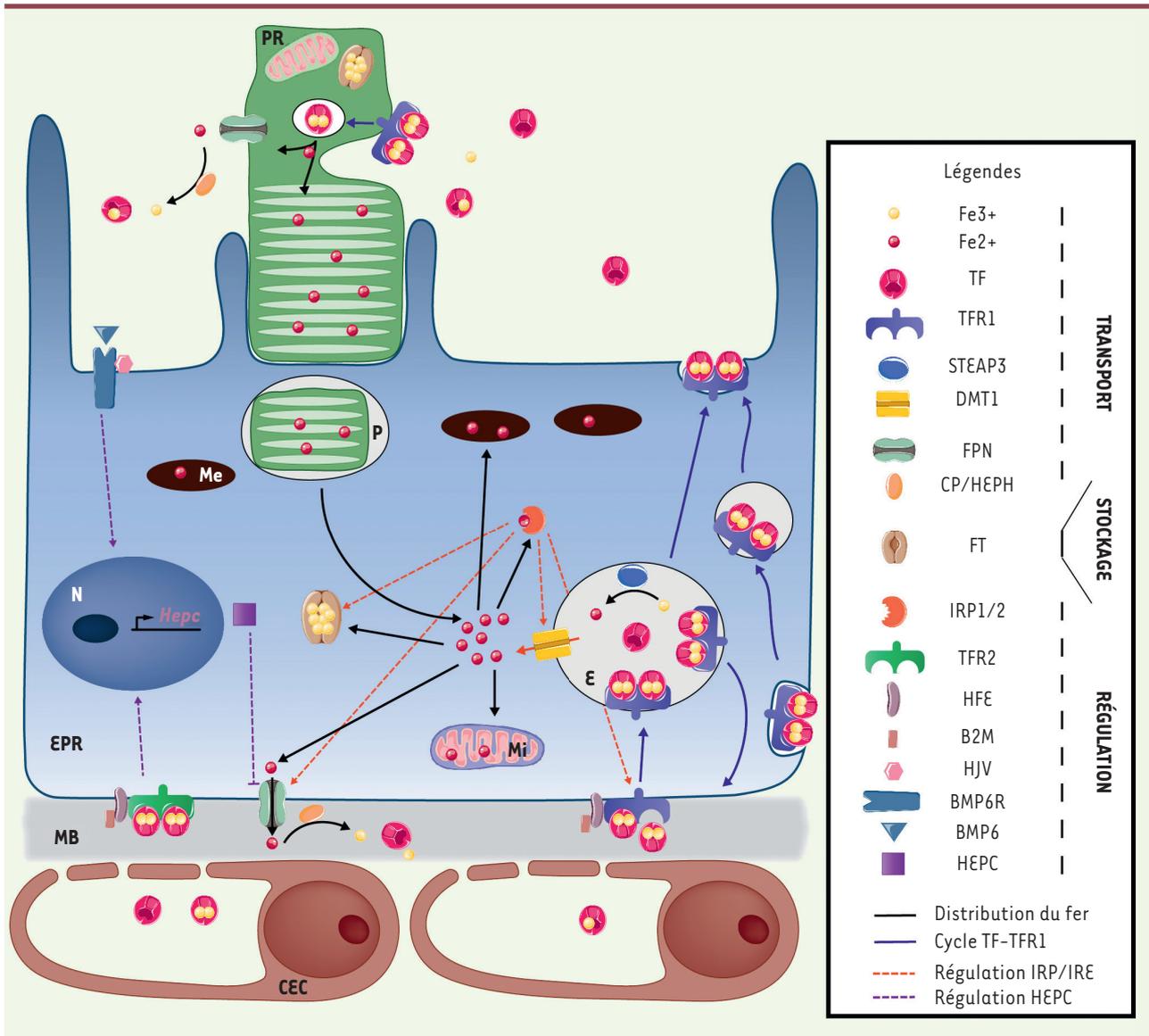


Figure 1. Transport, stockage et régulation du fer dans le complexe photorécepteurs-épithélium pigmentaire de la rétine. Le fer Fe³⁺ lié à la transferrine (TF) est capté par son récepteur 1 (TFR1) au niveau basolatéral de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR). Le complexe TF/TFR internalisé transite vers le pôle apical ou bien est transporté dans les endosomes (flèches bleues). Fe³⁺ y est libéré et réduit par la métaloréductase STEAP3 en Fe²⁺ puis exporté dans le cytosol par le transporteur DMT1 où il constitue le pool de fer libre. Le fer est ensuite acheminé vers les organelles en fonction des besoins, soit stocké dans la ferritine (FT) et les mélanosomes (Me), soit exporté par la ferroportine (FPN) associée à la ferroxidase céruloplasmine (CP) ou à l'héphaestine (HEPH) (flèches noires). La quantité de fer intracellulaire est régulée principalement par deux mécanismes. Dans la cellule, le fer se lie à IRP1/2 (*iron regulatory protein*) qui se fixe sur des séquences régulatrices (*iron responsive element*) des ARNm pour moduler l'expression de DMT1, TFR1, FT et FPN (flèches orange). La synthèse de l'hepcidine (HEPC) est activée soit par la fixation de BMP6 (*bone morphogenetic protein*) à ses récepteurs couplés à l'hémojuvéline (HJV), soit par la liaison de la TF (en condition de saturation en fer) avec son récepteur 2 (TFR2) couplé à l'hémochromatose (HFE) et la bêta-2 microglobuline (β2M) (flèches violettes). L'HEPC interagit avec la FPN et provoque sa dégradation. La phototransduction opérée au niveau des segments externes des photorécepteurs (PR) est un processus fortement dépendant du fer. Grâce à la phagocytose des segments externes des PR, l'EPR recycle le fer qui rejoint le pool de fer libre. Les PR contrôlent leur apport en fer via TFR1 et FPN présents au niveau des segments internes des PR. CEC : cellule endothéliale choroïdienne ; E : endosome ; EPR : épithélium pigmentaire de la rétine ; MB : membrane de Bruch ; Me : mélanosome ; MI : mitochondrie ; N : noyaux ; P : phagosome ; PR : photorécepteur.

protéines de l'homéostasie du fer, témoignent également de l'effet délétère de l'accumulation de fer dans la rétine et l'EPR. Chez les

personnes acéruplasminémiques, qui présentent un défaut d'exportation du fer, il a été rapporté une accu-

mulation de fer dans l'EPR, une décoloration jaunâtre du fond d'oeil, une atrophie de l'EPR et des dépôts de types drusen⁴ sous la macula. Dans de multiples modèles animaux, l'invalidation et la mutation de gènes codant les protéines de l'homéostasie du fer ont montré une accumulation toxique du fer au niveau de l'EPR et des PR, associée à des anomalies et des dégénérescences rétinienne (Tableau 1). Les anémies peuvent être également source de surcharge en fer secondaire, car les traitements qui s'effectuent soit par supplémentation diététique ou systémique soit par transfusions, s'accompagnent d'un apport important en fer. Ce dernier s'accumule dans la rétine et l'EPR, entraînant l'apparition de dommages caractéristiques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [14].

L'accumulation de fer est observée dans de nombreuses maladies oculaires

L'augmentation du fer et son rôle dans les processus pathogéniques ont été rapportés dans de nombreuses maladies oculaires. Le fer favoriserait l'agrégation de l' α -cristalline au cours du développement de la cataracte, la toxicité du glutamate dans le glaucome, et la synthèse de rénine dans la rétinopathie diabétique [15]. Bien que cela n'ait pas encore été décrit chez l'homme, une accumulation de fer et un dérèglement de son homéostasie sont également observés dans des modèles murins de rétinites pigmentaires [16]. Récemment, nous avons montré la présence de dépôts de fer dans les rétines et l'EPR chez des patients présentant un décollement de rétine. Chez ces patients, l'accumulation de fer dans les liquides oculaires entraîne une saturation de la TF qui réduit la récupération visuelle post-opératoire. Cette accumulation de fer entraîne la nécrose rapide des PR qui est suivie d'une apoptose secondaire [17].

Implication du fer et de ses effecteurs dans le développement de la DMLA

Localisation de l'accumulation de fer et dérégulation de son homéostasie

Les patients atteints de la DMLA précoce, de la forme sèche ou exsudative, présentent plus de fer dans la macula que les patients sains. Des dépôts de fer sont retrouvés dans les mélanosomes de la choroïde et de l'EPR, dans la couche centrale de la membrane de Bruch⁵ calcifiée, dans les drusen et au niveau des PR (Figure 2) [18]. Une partie de ce fer, retrouvé dans la rétine pathologique des patients atteints de DMLA, est sous la forme libre toxique. Le transcriptome de la région maculaire des patients présentant une DMLA avec une atrophie géographique, montre une augmentation de l'expression de protéines impliquées dans l'homéostasie du fer, telles que la TF, la ferritine et la ferroportine, dans la couche des PR et des pieds des cellules gliales de Müller. La TF est également observée dans les drusen, les PR réimmiscent et dans la rétine interne. Les quantités d'ARN messagers codant la TF et la céruloplasmine

sont augmentées dans les deux formes avancées de la DMLA [14]. Dans le sérum des patients présentant les différentes formes de DMLA, une augmentation significative de la TF et du RTF1, ainsi qu'une diminution significative de la concentration en ferritine soluble, sont observées, tandis que celle du fer est inchangée [19].

Plusieurs polymorphismes de gènes impliqués dans l'homéostasie du fer ont été associés à des facteurs de risque de la DMLA : *Tfr1*, *Tfr2* (association modulée par l'obésité et le tabac) [20], *Dmt1* [21], *Irp1* et 2 [21], ainsi que les gènes codant les hèmes oxygénases 1 et 2 (*Ho1/2*) [22]. Une récente étude a démontré que le taux de plusieurs micro-ARN (miARN), petites molécules d'ARN non codant se liant dans la région 3'UTR des gènes, était modifié dans le sérum de patients atteints de DMLA, notamment les miARN contrôlant la traduction des protéines TFR1 et DMT1 [23].

Lien entre la surcharge en fer dans la DMLA et sa pathogenèse

Il existe de plus en plus d'évidences de l'implication du stress oxydant et de l'inflammation dans la physiopathologie de la DMLA, et l'accumulation de fer apparaît comme le point convergent de ces deux mécanismes (Figure 2).

La mélanine est capable de lier de grandes quantités de fer, ce qui permet de préserver l'EPR et la choroïde de l'environnement pro-oxydant généré par l'exposition à la lumière. Mais avec l'âge, l'accumulation de fer dans les mélanosomes, associée à une réduction de la quantité de mélanine dans l'EPR, favorisent la formation de radicaux libres [24]. L'exposition des cellules de l'EPR à des doses élevées non-létales de fer entraîne une diminution de l'activité phagocytaire et lysosomale [25]. L'accumulation de produits de dégradation de la vitamine A (lipofuscine) ainsi favorisée entraîne la formation d'AGE (les produits terminaux de la glycation) dans les drusen, l'EPR et la membrane de Bruch chez les patients atteints de DMLA [26]. Dans les maladies dégénératives, l'accumulation de fer induit une ferroptose, une forme de nécrose nouvellement caractérisée, qui a été décrite dans des cellules de l'EPR en culture soumises à un stress oxydatif [27].

L'augmentation de la quantité de fer dans l'EPR favorise l'activation de l'inflammasome NRLP3 (*nucleotide-binding domain leucine-rich repeat [LRR] and pyrin-containing receptor 3*) via la répression par la riboendonucléase DICER, de la dégradation des séquences Alu ARN⁶ [28], la diminution de l'expression

⁴ Accumulation extracellulaire de débris lipidiques, protéiques et cellulaires.

⁵ Membrane située entre la choriocapillaire et l'épithélium pigmentaire, servant de filtre semi-perméable.

⁶ La famille de séquences Alu, dénommée d'après l'enzyme de restriction Alu I, est la séquence répétée dispersée la plus abondante dans le génome humain. Sa transposition dans les régions codantes et régulatrices est responsable de nombreuses maladies génétiques.

Protéine	Expression	Fonctions	Modèles murins	Maladies humaines
Transferrine (TF)	EPR, PR, CGM	Protéine circulante chélateur du fer ferrique (Fe ³⁺) extracellulaire	<i>Hpx</i> ^{-/-} : réduction de l'électrorétiogramme. Diminution de TF, CP, TFR1 [43]	Atransferrinémie congénitale héréditaire
Récepteur 1 de la transferrine (TFR1)	EPR, SI, CCG, vaisseaux	Récepteur membranaire de la TF.	ND	ND
α-synucléine (SNCA)	EPR, PR, cellules bipolaires, cellules amacrines, CCG	Modulation du recyclage du complexe TF-TFR1	<i>α-syn</i> ^{-/-} : diminution FT, TFR1 [44]	Maladie de Parkinson ; maladie à corps de Lewy
Lipocaline 2 (LCN2) ou NGAL (<i>neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>)	EPR, CGM, rétine	Protéine extracellulaire qui lie le fer par l'intermédiaire d'un sidérophore bactérien ou de mammifère (<i>2,5-dihydroxybenzoic acid</i>). Récepteur 24p3R	<i>Lcn2</i> ^{-/-} : expressions de LFT, TF et TFR1 inchangée (données personnelles)	ND
Mégaline ou LRP2 (<i>low-density lipoprotein receptor-related protein 2</i>) ou gp300	EPR	Récepteur membranaire multiligands (dont lipocaline 2, lactoferrine, transferrine), co-récepteur de la cubuline	<i>Lrp2</i> ^{FF} (FoxG1 ^{Cre+}) : myopie, hypertrophie de l'ÉPR (macromélanosome) et dégénérescence de la rétine [45]. Augmentation de FT et diminution de TFR1	Syndrome de Donnai-Barrow : myopie forte, décollement de rétine
Ferroportine (FPN) ou SLC40A1	EPR, SI, CPE, CPI, CGM, CCR	Protéine transmembranaire qui exporte le Fe ²⁺ hors de la cellule en coopération avec CP ou HEPH	<i>Fpn</i> ^{G26S} : souris résistante à l'HEPC. Augmentation de FT, dépôts de fer dans l'ÉPR et la choroïde [46]	Hémochromatose de type 4
Céruuloplasmine (CP)	EPR, CGM	Ferroxidase extracellulaire ou membranaire oxydant le Fe ²⁺ en Fe ³⁺ .	<i>Cp</i> ^{-/-} <i>Heph</i> ^{Slc/sla} : néovaisseaux, dépôts sous ÉPR, morts de l'ÉPR et des PR. Accumulation de fer dans les PR et l'ÉPR. Augmentation de FT, et diminution de TFR1.	Acéculoplasminémie : dépôts de fer dans drusen et ÉPR. Phénotype de DMLA [48]
Hephaestine (HEPH)	EPR, PR, CGM	Ferroxidase extracellulaire. 50% d'homologie avec CP	<i>Cp</i> ^{-/-} <i>Heph</i> ^{FF} (Bestrophin1 ^{Cre+}) : pas de dépôts de fer, pas d'atteinte rétinienne [47]	ND
DMT1 (<i>Divalent Metal Transporter 1</i>) ou SLC11A2	CEC, SI, cellules horizontales, cellules bipolaires [49]	Sympom de Fe ²⁺ et d'un proton pour la sortie du fer de l'endosome et du lysosome vers le cytosol.	ND	Anémie microcytaire hypochrome
APP (<i>Amyloid-beta precursor protein</i>)	EPR, SI et SE, CGM, CCG	Ferroxidase membranaire	<i>App</i> ^{-/-} : altération du développement synaptique des neurones intermédiaires [50]	Associé à la maladie d'Alzheimer, à l'angiopathie cérébrale amyloïde

Entré/Sortie du fer

Entrée/Sortie du fer	ZIP14 (<i>Zinc transporter 14</i>) SLC39A14 ZIP8 (<i>Zinc transporter 8</i>) SLC39A8	CEC, EPR, PR, CGM, CCG CER [51]	Transporteurs transmembranaires du Fe ²⁺ assurant l'entrée du fer non lié à la TF dans le cytosol	ND	Hypermanganémie ; Hyperostose crânienne interne. Désordre congénital de glycosylation de type 2N
Stockage	Ferritine (FT)	EPR, SI, cellules bipolaires	Composée de chaînes lourdes (HFT) et légères (LFT) formant un complexe liant 4 500 Fe ³⁺ . Circulante, cytosolique, nucléaire ou mitochondriale	<i>Hft^{-/-}</i> : Sensibilité accrue au stress [52]	HFT : hémochromatose de type 5 LFT : syndrome d'hyperferritinémie-cataracte; Neuroferritinopathie (NBIA3) ; déficit en LFT.
Régulation des protéines du fer	Récepteur de la Transferrine 2 (TFR2)	EPR, SI, CPE, CPI	Récepteur membranaire de la TF qui régule l'expression de l'HEPC en cas de saturation de la TF en fer (voie TFR2/HFE).	ND	Hémochromatose de type 3
	Hémochromatose protéine (HFE)	EPR	Protéine membranaire qui se lie, avec β2M à TFR1 ou TFR2 en fonction de la saturation de la TF	<i>Hfe^{-/-}</i> : Hypertrophie/Hyperplasie de l'EPR, dégénérescence des PR. Augmentation de la FT [53]	Hémochromatose de type 1 : changement de l'EPR, drusen, altération de la vision [49]
	β-2-Microglobuline (β2M)	EPR, SE, SI, CPE, CNI, CPI [54]	Protéine membranaire qui participe à l'interaction HFE-TFR1/2	ND	Immunodéficience 43 ; Amyloïdose 8.
	BMP6 (<i>bone morphogenetic protein 6</i>)	EPR, SI, CPE, CPI, CCG	Régulation de l'expression de l'HEPC	<i>Bmp6^{-/-}</i> : accumulation de fer dans l'EPR et la rétine. Hypertrophie de l'EPR, dégénérescence des PR. Diminution de TFR1, et augmentation de LFT [55]	ND
	Hémojuvénine (HJV)	EPR, PR, CGM, CCG	Régulation de l'expression de l'HEPC	<i>Hjv^{-/-}</i> : néovascularisation rétinienne, gliose, rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, dégénérescence des PR. Augmentation de la LFT [56]	Hémochromatose de type 2A
	TMPRSS6 (<i>serine protease matrilysin-2</i>)	EPR, CGM, CCG	Protéine membranaire enzymatique qui clive HJV	<i>Tmprss6^{msk/msk}</i> : pas d'atteinte rétinienne [57] ; augmentation HEPC, HJV et TFR1.	Anémie ferriprive réfractaire

Hépcidine (HEPC)	EPR, IS, CGM, CPE	Hormone activée par la voie RTF2/ HFE, BMP/HJV, TLR4 et IL6/IL1β en cas : de saturation de la Tf ou d'inflammation	<i>Hamp</i> ^{-/-} : accumulation de fer dans le complexe EPR/choroïde et la rétine. Diminution de TFR1 et augmentation de FPN [9]	Hémochromatose de type 2B et juvénile
IRP1 et 2 (iron regulatory protein)	Ubiquitaire	Se fixe aux IRE (<i>Iron responsive element</i>) pour la régulation trans- lacionnelle de protéines du fer en fonction du taux de fer intracel- lulaire	<i>Ireb1</i> ^{-/-} / <i>Ireb2</i> ^{-/-} : pas d'atteinte rétinienne ; augmentation de FPN et de LFT [49]	ND
HIF 1 et 2 (Hypoxia Inducible Factor)	EPR, PR rétine interne [58]	Facteur de transcription sensible au taux de fer et d'oxygène. Se lie au site HRE (<i>Hypoxia responsive element</i>) de <i>Vegf</i> , <i>iNOS</i> , <i>H01</i> , <i>Tf</i> , <i>Tfr1</i> , <i>Fpn</i> , <i>Dmt1</i>	ND	Erythrocytose familiale (HIF2α)

Tableau 1. Protéines impliquées dans l'homéostasie du fer de la rétine. La localisation des protéines est obtenue à partir d'immunomarquages sur des coupes de rétines de souris/rats. Les modèles murins présentés se limitent à ceux qui ont des modifications rétinienne de l'homéostasie du fer et des anomalies rétinienne le cas échéant. Les maladies humaines correspondantes ont été obtenues par une recherche sur le site UniProt (<https://www.uniprot.org>). CCG : couche des cellules ganglionnaires ; CEC : cellule endothéliale choroïdienne ; CER : cellule endothéliale rétinienne ; CGM : cellule gliale de Müller ; CNI : couche nucléaire interne ; CPE : couche pléxiforme externe ; CPI : couche pléxiforme interne ; EPR : épithélium pigmentaire de la rétine ; PR : photorécepteur ; SI : segments internes ; SE : segments externes.

des transporteurs ABCA1/ABCG1 (*ATP-binding cassette A1/G1*), augmentant le taux de cholestérol pro-inflammatoire dans la rétine [29], et la synthèse du facteur du complément C3, par activation de la voie ERK/SMAD3/CEBPD [30] (*extracellular signal-regulated kinases/mothers against decapentaplegic homolog/CCAAT enhancer-binding protein delta*), dont les produits de clivage forment la C5 convertase qui nécessite du fer comme cofacteur [31].

L'augmentation des réactions inflammatoires a également un effet sur le métabolisme du fer. Les interleukines 1β et 6, dont les taux sont augmentés chez les patients atteints de DMLA [32], activent la synthèse de l'hepcidine qui réduit l'exportation du fer de la cellule. L'expression de la lipocaline 2 est augmentée dans les cellules inflammatoires présentes dans la rétine et dans la choroïde de ces patients [33]. Cette protéine qui lie le fer par l'intermédiaire d'un sidérophore, assure son entrée ou sa sortie via son récepteur 24p3R et la mégaline, un récepteur endocytaire multiligand [34], qui sont exprimés par l'EPR.

L'augmentation du taux de fer dans la rétine pourrait également avoir un rôle dans le développement des néovaisseaux, en inhibant l'effet anti-angiogénique de HKA (*cleaved high-molecular-weight kininogen*) [35]. Cela favorise l'expression du récepteur du succinate, le GPR91 qui stimule la production des facteurs pro-angiogéniques, VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et angiopoïétine [36].

La physiopathologie de la DMLA favorise la mise en place d'un environnement hypoxique et HIF est l'un des principaux médiateurs de l'adaptation cellulaire à ces faibles niveaux d'oxygène. Dans l'EPR, l'augmentation de la ferritine mitochondriale due à l'accumulation de fer favorise la stabilisation d'HIF et ainsi l'activation de facteurs pro-angiogéniques (VEGF, oxyde nitrique synthase inductible et hème oxygénase) [37].

Stratégie thérapeutique : chélateur chimique versus naturel

Dès les années 1970, un chélateur du fer, la déferrioxamine (DFO), a été utilisé chez l'homme pour diminuer la quantité de « rouille » déposée sur l'œil avec des résultats satisfaisants. Dans de nombreux modèles de dégénérescence de la rétine (rétinite pigmentaire ou exposition continue à la lumière), la DFO diminue la charge en fer et préserve la rétine [38]. D'autres chélateurs, comme le déferriprone, ont montré une protection significative de la rétine chez des souris dont les mécanismes de l'homéostasie du fer sont altérés. Ces chélateurs chimiques sont surtout

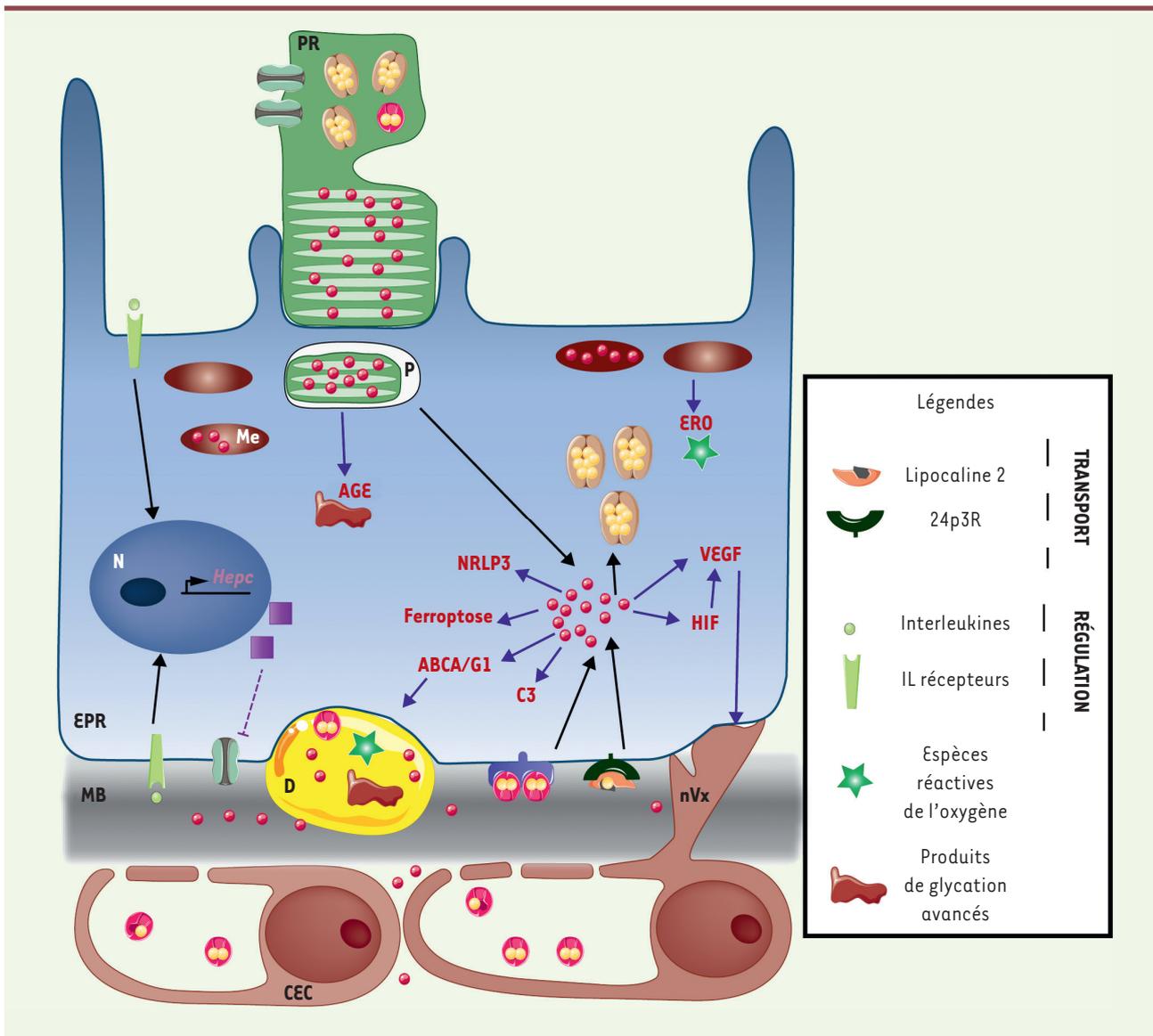


Figure 2. Physiopathologie du fer au cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans le complexe photorécepteurs-épithélium pigmentaire de la rétine. Au cours de la DMLA, il y a une accumulation de fer dans les segments externes des photorécepteurs (PR), dans l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) essentiellement au niveau des mélanosomes (Me), de la membrane de Bruch (MB), des drusen (D) et du stroma des cellules endothéliales choroïdiennes (CEC). L'excès de fer favorise l'émergence des marqueurs pathologiques de la DMLA, stress oxydant, inflammation et angiogenèse. La formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de produits de glycation avancés (AGE) ainsi que l'activation de la ferroptose induisent un environnement pro-oxydant. La formation d'un inflammasome (NLRP3), l'inhibition des transporteurs de cholestérol, ABCA1/ABCG1, l'activation de la molécule du complément, C3, induisent un environnement pro-inflammatoire. Cela entraîne la synthèse d'interleukines (IL-6 et IL-1 β) qui activent la transcription de l'hepcidine (HEPC), diminuant l'efflux de fer de la cellule et la synthèse de lipocaline 2 qui, via ses récepteurs 24p3R et mégaline, fait entrer du fer dans l'EPR. La synthèse du facteur pro-angiogénique VEGF et l'induction des facteurs de l'hypoxie (HIF) induisent un environnement favorisant la croissance de néovaisseaux provenant de la choroïde. Me : mélanosome ; N : noyaux ; nVx : néovaisseaux ; PR : photorécepteur.

utilisés chez l'homme pour traiter les hémosidéroses induites par les transfusions fréquentes. Administrés par voie orale, subcutanée ou intramusculaire, ils sont néanmoins à l'origine d'un certain nombre de dommages oculaires qui peuvent aller jusqu'à une détérioration oculaire permanente chez le patient. L'effet toxique secondaire sur la

vision de ces chélateurs provient, sans doute, du fait qu'ils captent indifféremment le fer en excès de celui qui est nécessaire au fonctionnement de l'EPR et des PR [14]. Comme le souligne une revue récente [39], l'usage de chélateurs chimiques est délicate car pour

agir, il est nécessaire 1) qu'ils ciblent uniquement l'organe ou le tissu qui est atteint par l'excès de fer ; 2) qu'ils présentent une demi-vie suffisante ; 3) qu'ils traversent les différentes barrières qui entourent le tissu ; et 4) qu'ils soient éliminés rapidement.

Des biomolécules généralement issues de plantes, comme le curcumin, les polyphénols ou les flavonoïdes, sont des chélateurs du fer et ont montré une efficacité dans des modèles murins de dégénérescences rétinienne [40, 41].

La transferrine : un candidat idéal pour réguler l'homéostasie du fer de la rétine

La TF fait partie de la superfamille des transferrines, qui comprend également la lactoferrine, la mélanotransferrine et l'ovotransferrine, qui sont retrouvées dans de nombreuses espèces, aussi bien de mammifères que d'invertébrés. Elle est constituée de deux lobes chacun liant un atome de fer ferrique (Fe^{3+}) avec une très grande affinité. Son principal rôle est de maintenir un environnement exempt de fer libre. La TF est synthétisée par l'EPR, les cellules gliales de Müller, les PR, et est présente dans l'humeur aqueuse et le corps vitré. Son expression est amplifiée au cours des réactions inflammatoires ou lors d'une réponse immunitaire pour augmenter la capacité de séquestration en fer. Un intérêt thérapeutique a été depuis longtemps attribué à la TF en raison de son pouvoir anti-microbien et du fait de la présence ubiquitaire de son récepteur TFR1 qui favorise la pénétration de molécules thérapeutiques qui l'utilisent pour traverser la barrière hémato-encéphalique. La TF a également été utilisée avec succès chez l'homme dans des maladies du métabolisme du fer et pour sa capacité cytoprotectrice [42].

Notre laboratoire s'est intéressé au potentiel de la TF pour le traitement de maladies rétinienne. L'administration de la forme sans fer de la TF (apoTF) par injections intrapéritonéales à des souris rd10, un modèle de rétinite pigmentaire⁷, préserve les PR mieux que d'autres chélateurs ou anti-oxydants [16]. Injectée dans le corps vitré, elle se retrouve dans l'ensemble de la rétine neurale (cellules gliales de Müller) et est éliminée, *via* ses récepteurs, par l'EPR et la choroïde sans effet immunogénique ni toxique pour la rétine. Dans un modèle de dégénérescence induite par la lumière, son administration locale permet le rétablissement de l'homéostasie du fer, la diminution de la réaction inflammatoire, la réduction de la mort par apoptose, permettant de préserver les PR et de conserver la fonction visuelle [43]. Dans un modèle *ex vivo* de décollement de rétine, la TF stoppe les processus dégénératifs, qui sont activés par le décollement et l'excès de fer, en réduisant la nécrose, l'apoptose, la gliose et le stress oxydatif. *In vivo*, la TF injectée au moment du décollement réduit l'œdème de la rétine, la mort cellulaire et préserve les PR. Outre sa capacité à réduire l'accumulation de fer dans la rétine suite au décollement, la TF agit également sur d'autres voies cellulaires, probablement en interagis-

sant avec des partenaires moléculaires qui restent à découvrir [17]. ♦

SUMMARY

Iron and age-related macular degeneration: a new track

Iron has a fundamental role for cell physiology and especially in retina as a cofactor of many pathways of the visual transduction. A tightly regulated homeostasis avoids the accumulation of prooxidant and proinflammatory free iron. A dysfunction of iron retinal homeostasis is associated with many genetic or age-related degenerative diseases such as age-related macular degeneration (AMD). Here, we describe various mechanisms reported during AMD, enhanced by iron accumulation and its homeostasis dysregulation. We have investigated a local treatment with transferrin, the natural iron carrier, to control these pathological pathways and iron dysfunction, without side effects. Iron has a central role in pathogenesis of AMD and is a target for futures therapies. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 68-72.
2. De Jong PTVM. A historical analysis of the quest for the origins of aging macula disorder, the tissues involved, and its terminology-supplementary issue: ophthalmic history. *Ophthalmol Eye Dis* 2016 ; 8s1 : OED.S40523.
3. Picard E, Daruich A, Youale J, et al. From rust to quantum biology: the role of iron in retina physiopathology. *Cells* 2020 ; 9.
4. Ugarte M, Osborne NN, Brown LA, et al. Iron, zinc, and copper in retinal physiology and disease. *Surv Ophthalmol* 2013 ; 58 : 585-609.
5. Lim S, Scholten A, Manchala G, et al. Structural characterization of ferrous ion binding to retinal guanylate cyclase activator protein 5 from zebrafish photoreceptors. *Biochemistry* 2017 ; 56 : 6652-61.
6. Biesemeier A, Gouras P. Novel organelles in primate retinal epithelium. *Micron* 2016 ; 89 : 56-9.
7. Yefimova MG, Jeanny JC, Guillonnet X, et al. Iron, ferritin, transferrin, and transferrin receptor in the adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 2343-51.
8. Moos T, Bernth N, Courtois Y, et al. Developmental iron uptake and axonal transport in the retina of the rat. *Mol Cell Neurosci* 2011 ; 46 : 607-13.
9. Perez Bay AE, Schreiner R, Benedicto I, et al. Galectin-4-mediated transcytosis of transferrin receptor. *J Cell Sci* 2014 ; 127 : 4457-69.
10. Hadziahmetovic M, Song Y, Ponnuru P, et al. Age-dependent retinal iron accumulation and degeneration in hepcidin knockout mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 109-18.
11. Gothié E, Pouyssegur J. HIF-1 : régulateur central de l'hypoxie. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 70-8.
12. Xie H, Chen S. Ocular siderosis. *Eye Sci* 2013 ; 28 : 108-12.
13. Gillies A, Lahav M. Absorption of retinal and subretinal hemorrhages. *Ann Ophthalmol* 1983 ; 15 : 1068-74.
14. Shu W, Dunaief JL. Potential treatment of retinal diseases with iron chelators. *Pharm Basel Switz* 2018 ; 11.
15. Loh A, Hadziahmetovic M, Dunaief JL. Iron homeostasis and eye disease. *Biochim Biophys Acta* 2009 ; 1790 : 637-49.

⁷ La souris rd10 porte une mutation du gène *PDE6B* (phosphodiesterase 6B) qui code une phosphodiesterase spécifique des bâtonnets. Elle provoque une diminution de la fonction de l'enzyme, une augmentation des concentrations de GMPc (guanosine 3',5'-monophosphate cyclique), et la mort cellulaire des bâtonnets.

RÉFÉRENCES

16. Picard E, Jonet L, Sergeant C, et al. Overexpressed or intraperitoneally injected human transferrin prevents photoreceptor degeneration in rd10 mice. *Mol Vis* 2010 ; 16 : 2612-25.
17. Daruich A, Le Rouzic Q, Jonet L, et al. Iron is neurotoxic in retinal detachment and transferrin confers neuroprotection. *Sci Adv* 2019 ; 5 : eaau9940.
18. Biesemeier A, Yoeruek E, Eibl O, et al. Iron accumulation in Bruch's membrane and melanosomes of donor eyes with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2015 ; 137 : 39-49.
19. Čolak E, Žorić L, Radosavljević A, et al. The association of serum iron-binding proteins and the antioxidant parameter levels in age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2018 ; 43 : 659-665.
20. Wysokinski D, Danisz K, Pawlowska E, et al. Transferrin receptor levels and polymorphism of its gene in age-related macular degeneration. *Acta Biochim Pol* 2015 ; 62 : 177-84.
21. Synowiec E, Pogorzelska M, Blasiak J, et al. Genetic polymorphism of the iron-regulatory protein-1 and -2 genes in age-related macular degeneration. *Mol Biol Rep* 2012 ; 39 : 7077-87.
22. Synowiec E, Szaflik J, Chmielewska M, et al. An association between polymorphism of the heme oxygenase-1 and -2 genes and age-related macular degeneration. *Mol Biol Rep* 2012 ; 39 : 2081-7.
23. Szemraj M, Oszejka K, Szemraj J, et al. MicroRNA expression analysis in serum of patients with congenital hemochromatosis and age-related macular degeneration (AMD). *Med Sci Monit* 2017 ; 23 : 4050-60.
24. Rózanowski B, Burke JM, Boulton ME, et al. Human RPE melanosomes protect from photosensitized and iron-mediated oxidation but become pro-oxidant in the presence of iron upon photodegradation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 2838-47.
25. Chen H, Lukas TJ, Du N, et al. Dysfunction of the retinal pigment epithelium with age: increased iron decreases phagocytosis and lysosomal activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 ; 50 : 1895-902.
26. Ueda K, Kim HJ, Zhao J, et al. Iron promotes oxidative cell death caused by bisretinoids of retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018 ; 115 : 4963-8.
27. Totsuka K, Ueta T, Uchida T, et al. Oxidative stress induces ferroptotic cell death in retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 2019 ; 181 : 316-24.
28. Gelfand BD, Wright CB, Kim Y, et al. Iron toxicity in the retina requires alu RNA and the NLRP3 inflammasome. *Cell Rep* 2015 ; 11 : 1686-93.
29. Ananth S, Gnana-Prakasam JP, Bhutia YD, et al. Regulation of the cholesterol efflux transporters ABCA1 and ABCG1 in retina in hemochromatosis and by the endogenous siderophore 2,5-dihydroxybenzoic acid. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2014 ; 1842 : 603-12.
30. Li Y, Song D, Song Y, et al. Iron-induced local complement component 3 (C3) up-regulation via non-canonical transforming growth factor (TGF)-beta signaling in the retinal pigment epithelium. *J Biol Chem* 2015 ; 290 : 11918-34.
31. Vogt W, Nolte R, Brunahl D. Binding of iron to the 5th component of human complement directs oxygen radical-mediated conversion to specific sites and causes nonenzymic activation. *Complement Inflamm* 1991 ; 8 : 313-9.
32. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13 : 438-51.
33. Ghosh S, Shang P, Yazdankhah M, et al. Activating the AKT2-nuclear factor-κB-lipocalin-2 axis elicits an inflammatory response in age-related macular degeneration: Lipocalin-2 as an indicator of early AMD. *J Pathol* 2017 ; 241 : 583-8.
34. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 407-13.
35. Coffman LG, Brown JC, Johnson DA, et al. Cleavage of high-molecular-weight kininogen by elastase and trypsin is inhibited by ferritin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008 ; 294 : L505-15.
36. Gnana-Prakasam JP, Ananth S, Prasad PD, et al. Expression and iron-dependent regulation of succinate receptor GPR91 in retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 3751-8.
37. Goralska M, Ferrell J, Harned J, et al. Iron metabolism in the eye: a review. *Exp Eye Res* 2009 ; 88 : 204-15.
38. Li ZL, Lam S, Tso MO. Desferrioxamine ameliorates retinal photic injury in albino rats. *Curr Eye Res* 1991 ; 10 : 133-44.
39. Mobarra N, Shanaki M, Ehteram H, et al. A review on iron chelators in treatment of iron overload syndromes. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2016 ; 10 : 239-47.
40. Farajipour H, Rahimian S, Taghizadeh M. Curcumin: a new candidate for retinal disease therapy? *J Cell Biochem* 2018. doi: 10.1002/jcb.28068.
41. Majumdar S, Srirangam R. Potential of the bioflavonoids in the prevention/treatment of ocular disorders. *J Pharm Pharmacol* 2010 ; 62 : 951-65.
42. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today* 2005 ; 10 : 267-73.
43. Picard E, Le Rouzic Q, Oudar A, et al. Targeting iron-mediated retinal degeneration by local delivery of transferrin. *Free Radic Biol Med* 2015 ; 89 : 1105-21.
44. Lederman M, Obolensky A, Grunin M, et al. Retinal function and structure in the hypotransferrinemic mouse. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2012 ; 53 : 605.
45. Baksi S, Singh N. α-Synuclein impairs ferritinophagy in the retinal pigment epithelium: Implications for retinal iron dyshomeostasis in Parkinson's disease. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 12843.
46. Cases O, Joseph A, Obyr A, et al. Foxg1-Cre mediated Lrp2 inactivation in the developing mouse neural retina, ciliary and retinal pigment epithelia models congenital high myopia. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0129518.
47. Theurl M, Song D, Clark E, et al. Mice with hepcidin-resistant ferroportin accumulate iron in the retina. *FASEB J* 2016 ; 30 : 813-23.
48. Wolkow N, Song Y, Wu TD, et al. Aceruloplasminemia: retinal histopathologic manifestations and iron-mediated melanosome degradation. *Arch Ophthalmol* 2011 ; 129 : 1466-74.
49. Wolkow N, Song D, Song Y, et al. Ferroxidase hephaestin's cell-autonomous role in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol* 2012 ; 180 : 1614-24.
50. He X, Hahn P, Iacovelli J, et al. Iron homeostasis and toxicity in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2007 ; 26 : 649-73.
51. Dinet V, An N, Ciccotosto GD, et al. APP involvement in retinogenesis of mice. *Acta Neuropathol* 2011 ; 121 : 351-63.
52. Sterling J, Guttha S, Song Y, et al. Iron importers Zip8 and Zip14 are expressed in retina and regulated by retinal iron levels. *Exp Eye Res* 2017 ; 155 : 15-23.
53. Picard E, Ranchon-Cole I, Jonet L, et al. Light-induced retinal degeneration correlates with changes in iron metabolism gene expression, ferritin level, and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ; 52 : 1261-74.
54. Gnana-Prakasam JP, Thangaraju M, Liu K, et al. Absence of iron-regulatory protein Hfe results in hyperproliferation of retinal pigment epithelium: role of cystine/glutamate exchanger. *Biochem J* 2009 ; 424 : 243-52.
55. Martin PM, Gnana-Prakasam JP, Roon P, et al. Expression and polarized localization of the hemochromatosis gene product HFE in retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 ; 47 : 4238-44.
56. Hadziahmetovic M, Song Y, Wolkow N, et al. Bmp6 regulates retinal iron homeostasis and has altered expression in age-related macular degeneration. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 335-48.
57. Tawfik A, Gnana-Prakasam JP, Smith SB, et al. Deletion of hemojuvelin, an iron-regulatory protein, in mice results in abnormal angiogenesis and vasculogenesis in retina along with reactive gliosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 3616-25.
58. Gnana-Prakasam JP, Baldowski RB, Ananth S, et al. Retinal expression of the serine protease matriptase-2 (Tmprss6) and its role in retinal iron homeostasis. *Mol Vis* 2014 ; 20 : 561-74.
59. Kast B, Schori C, Grimm C. Hypoxic preconditioning protects photoreceptors against light damage independently of hypoxia inducible transcription factors in rods. *Exp Eye Res* 2016 ; 146 : 60-71.

TIRÉS À PART

F. Behar-Cohen



Tarifs d'abonnement m/s - 2020

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 678 dans ce numéro de m/s

