

# Emploi thérapeutique de l'IGF-I dans le traitement de maladies neurodégénératives

Sylvain Doré  
Satyabrata Kar  
Rémi Quirion

Le facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-I, *insulin-like growth factor-I*) est un facteur pléiotrophique qui règle la croissance et la survie de population de neurones et de cellules gliales dans le système nerveux central et périphérique. L'IGF-I favorise la division, la différenciation et la maturation des cellules, les protège contre divers types de toxicité, module la libération des neurotransmetteurs et induit la synthèse de différentes protéines structurales nécessaires à la plasticité neuronale. Récemment, des essais cliniques ont montré des effets bénéfiques de l'IGF-I dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique, une maladie neurodégénérative qui affecte les motoneurons. Les connaissances récentes du rôle de l'IGF-I dans le maintien du fonctionnement normal du système nerveux et le caractère bénin des effets secondaires observés lors des essais cliniques font proposer son emploi thérapeutique dans le traitement d'autres désordres neurologiques.

## ADRESSE

S. Doré: *chercheur postdoctoral*. S. Kar: *professeur adjoint de psychiatrie*. R. Quirion: *professeur titulaire de psychiatrie*. Centre de recherche de l'hôpital Douglas, département de psychiatrie, Université McGill, 6875, boulevard LaSalle, Verdun, Québec, H4H 1R3 Canada.

L'utilisation potentielle de facteurs neurotrophiques dans le traitement de lésions du système nerveux ou de maladies neurodégénératives suscite beaucoup d'intérêt. Le facteur de croissance insulino-mimétique ou IGF-I (acronyme bien connu de l'appellation anglaise *insulin-like growth factor*) est l'un de ces facteurs. L'IGF-I est une protéine possédant une très grande variété d'actions bio-

logiques sur une multitude de types cellulaires (*Tableau I*) [1, 2]. Depuis plusieurs années, l'IGF-I est utilisé pour le traitement des problèmes de croissance, de l'ostéoporose, du diabète et dans des situations de catabolisme accéléré, comme chez les grands brûlés. En outre, certains athlètes l'utilisent parfois afin d'augmenter leurs performances. Plus récemment, deux études cliniques ont rapporté des effets positifs de

## RÉFÉRENCES

1. de Pablo F, de la Rosa EJ. The developing CNS: a scenario for the action of proinsulin, insulin and insulin-like growth factors. *Trends Neurosci* 1995; 18: 143-50.
2. Le Roith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocrine Rev* 1995; 16: 143-63.
3. Joshi R, Jami J. Invalidation chez la souris de gènes susceptibles d'être impliqués dans les diabètes non insulinodépendants. *Med Sci* 1996; 12: 620-3.
4. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Rev* 1995; 16: 3-34.
5. Harel L. Les propriétés multiples des protéines de liaison des IGF (*insulin-like growth factors*): inhibiteurs et activateurs de croissance. *Med Sci* 1996; 12: 359-63.
6. Ishii DN, Glazner GW, Pu SF. Role of insulin-like growth factors in peripheral nerve regeneration. *Pharmacol Ther* 1994; 62: 125-44.
7. Lewis ME, Neff NT, Contreras PC, Stong DB, Oppenheim RW, Grebow PE, Vaught JL. Insulin-like growth factor-I: potential for treatment of motor neuronal disorders. *Exp Neurol* 1993; 124: 73-88.
8. Henderson C. L'avenir thérapeutique des facteurs neurotrophiques dans les maladies neuro-dégénératives. *Med Sci* 1995; 11: 1067-9.
9. Nagemson AK, Hansson HA, Lundborg G. Neurotropism in nerve regeneration: an immunohistochemical study. *Acta Physiol Scand* 1988; 133: 139-48.
10. Doré S, Kar S, Quirion R. Rediscovering an old friend, IGF-I: potential use in the treatment of neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 1997 (sous presse).
11. Contreras PC, Steffler C, Yu E, Callison K, Stong D, Vaught JL. Systemic administration of rhIGF-I enhanced regeneration after sciatic nerve crush in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1443-9.
12. Hantai D, Akaaboune M, Lagord C, Murawsky M, Houenou LJ, Festoff BW, Vaught JL, Rieger F, Blondet B. Beneficial effects of insulin-like growth factor-I on wobbler mouse motoneuron disease. *J Neurol Sci* 1995; 129: 122-6.
13. Murphy MF, Felice K, Gawel M, Gelinas D, Kratz R, Lai F, Lango D, Natter H, Rudnicki S. ALS/North American Myotrophin group. A double-blind, placebo-controlled study of myotrophin (CEP-151) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Am Neurol ASS Abstr* 1995; 38: 335.

l'IGF-I dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique, une maladie caractérisée par la dégénérescence des neurones moteurs. Étant donné le peu d'effets secondaires observés après traitement par l'IGF-I, il est maintenant possible d'envisager son utilisation pour le traitement d'autres maladies neurologiques (*Tableaux I et II, figure 1*).

## La famille des facteurs de croissance insulino-mimétiques (IGF) et leur complexité

La famille des IGF est composée de l'IGF-I, de l'IGF-II et de l'insuline. Dans le cerveau, on trouve principalement la forme tronquée de l'IGF-I (tIGF-I) qui est amputée de trois

Tableau I

### EFFETS DE L'IGF-I DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE

#### Dans le système nerveux central

- stimule la division, la différenciation, la maturation et assure la survie et peut réduire l'apoptose des :
  - cellules neuronales (bulbe olfactif, septum, cortex, hypothalamus, hippocampe, mésencéphale, tronc, cervelet);
  - cellules gliales (Schwann, oligodendrocytes, astrocytes);
- protège les neurones contre différents types de toxicité :
  - fer, colchicine, déstabilisateur du  $Ca^{2+}$ ,  $\beta$ -amyloïde, amyline humaine, cytokines,  $H_2O_2$ , lésions mécaniques et chimiques;
- module la libération de neurotransmetteurs :
  - acétylcholine, dopamine, sérotonine, glutamate, neuropeptide Y, etc.
- entraîne la production des neurofilaments, de la tubuline et de la myéline
- agit sur le métabolisme du glucose

#### Dans la moelle épinière

- module l'activité de la choline acétyltransférase
- facilite le bourgeonnement des motoneurones
- induit la myélinisation et bloque la démyélinisation
- stimule la prolifération des cellules interstitielles
- réduit l'apoptose des motoneurones lors du développement normal ;
  - d'axotomie et de lésion de la moelle épinière;
- protège les motoneurones faciaux contre des lésions
- démontre des propriétés chimiotactiques
- favorise la survie des cellules de Schwann
- augmente le taux de régénéscence des neurones sensoriels et moteurs
- accélère le rétablissement après un écrasement ou une lésion du nerf sciatique
- protège des neuropathies périphériques provoquées par divers agents anticancéreux

#### Dans le muscle

- stimule l'agrégation des récepteurs nicotiniques
- augmente les fonctions neuromusculaires et la force du muscle
- réduit le tremblement chez la souris *wobbler*

acides aminés en position amino-terminale; elle aurait aussi des propriétés fonctionnelles. Cette famille de facteurs de croissance se lie à des récepteurs membranaires très spécifiques. Le récepteur de l'insuline et celui de l'IGF-I partagent une très grande homologie structurale, étant composés de deux chaînes  $\alpha$  sur lesquelles se lie le ligand et de deux chaînes  $\beta$  transmembranaires comportant un domaine d'activité tyrosine kinase intracellulaire [3]. Les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de l'un ou de l'autre récepteur peuvent s'interchanger et former ainsi des récepteurs hybrides. Un troisième membre de cette famille, appelé *insulin-related receptor* (IRR), a été mis en évidence récemment dans le cerveau [2]. On ne

| Tableau II  |  |
|---|--|
| UTILISATION POTENTIELLE DE L'IGF-I DANS LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES |  |
| •   | Sclérose latérale amyotrophique  |
| •   | Sclérose en plaques, ataxie, névrite auto-immune, encéphalomyélite auto-immune |
| •   | Dystrophie myotonique et maladie de Duchesne                                   |
| •   | Maladie d'Alzheimer  |
| •   | Traumatismes crâniens et accidents cérébrovasculaires                          |
| •   | Neuropathies provoquées par la chimiothérapie                                  |
| •   | Polyneuropathie diabétique   |
| •   | Syndrome postpolyomyélite  |
| •   | Maladie de Parkinson   |
| •   | Atrophie olivo-ponto-cérébelleuse  |
| •   | Lipofuscinose céréoïde   |
| •   | Neurofibromatose   |

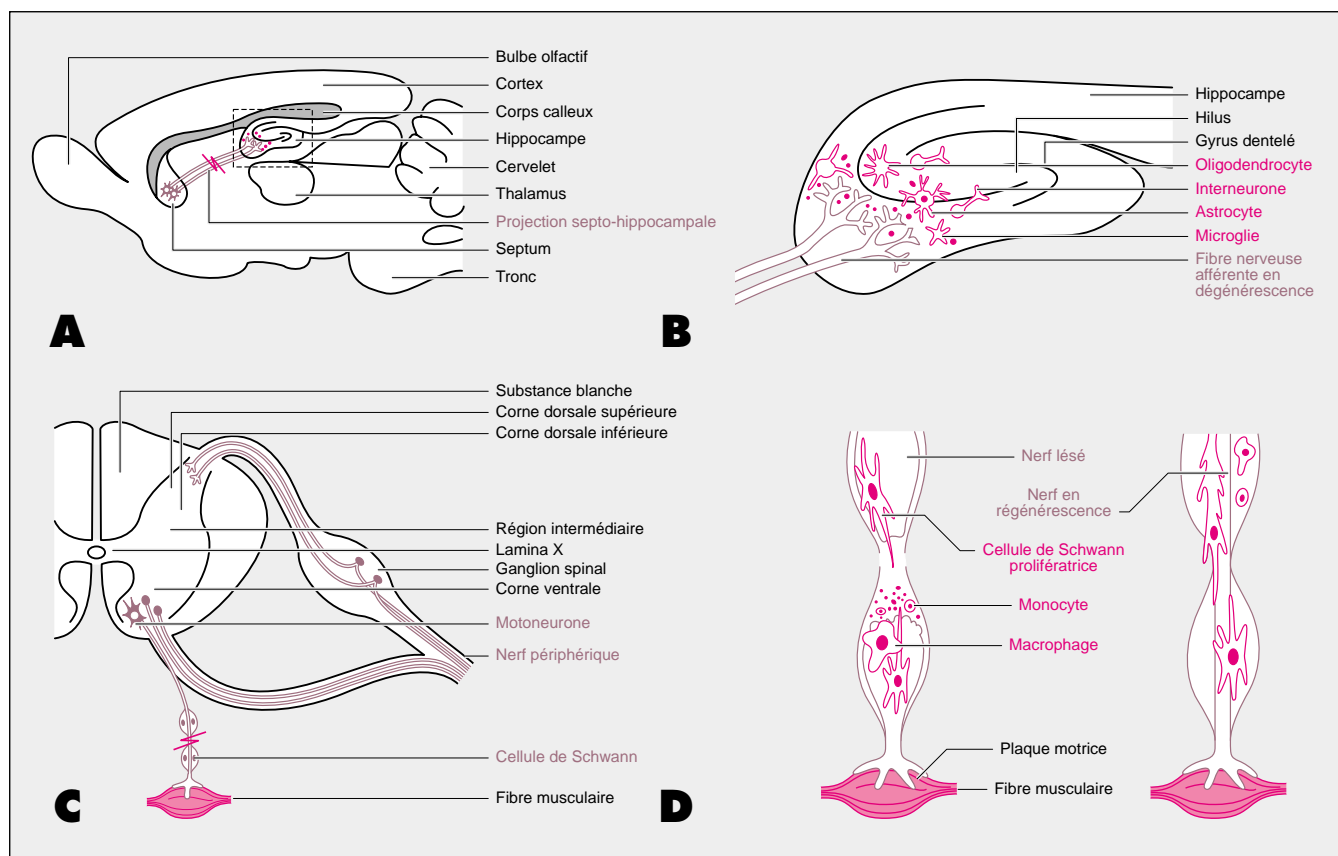


Figure 1. **Illustration schématique de la réaction du système nerveux central (A et B) ou périphérique (C et D) à une axotomie.** Dans le système nerveux central, une lésion de la voie septo-hippocampale (fimbria-fornix) provoque une dégénérescence rétrograde des neurones septaux, plusieurs exprimant le phénotype cholinergique (A). Parallèlement, les neurones non lésés du même ou d'autres phénotypes, essaient de compenser grâce au support de facteurs trophiques tel que l'IGF-I, qui sont produits et sécrétés par les astrocytes réactifs, la microglie et les cellules méningiales présentes dans la région déaffectée (B). Dans le système nerveux périphérique, les neurones, par exemple les neurones moteurs de la moelle épinière (C), ne dégèrent pas après axotomie mais croissent plutôt (D) avec l'aide et le support matriciel des cellules de Schwann. Ces cellules activées produisent l'IGF-I et divers autres facteurs trophiques qui jouent un rôle important dans le processus de régénération des fibres nerveuses endommagées par la lésion. Les macrophages et les monocytes provenant de la circulation détruisent la myéline et les autres débris cellulaires.

## RÉFÉRENCES

14. Yuen EC, Mobley WC. Therapeutic potential of neurotrophic factors for neurological disorders. *Ann Neurol* 1996; 40: 346-54.
15. Vlachopapadopoulou E, Zachwieja JJ, Gertner JM, Manzione D, Bier DM, Matthews DE, Slonim AE. Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3715-23.
16. Doré S, Krieger C, Kar S, Quirion R. Distribution and levels of insulin-like growth factor (IGF-I and IGF-II) and insulin receptor binding sites in the spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Mol Brain Res* 1996; 41: 128-33.
17. McMorris FA, McKinnon RD. Regulation of oligodendrocyte development and CNS myelination by growth factors - prospects for therapy of demyelinating disease. *Brain Pathol* 1996; 6: 313-29.
18. Liu X, Yao DL, Bondy CA, Brenner M, Hudson LD, Zhou J, Webster HD. Astrocytes express insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its binding protein, IGFBP-2, during demyelination induced by experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Cell Neurosci* 1994; 5: 418-30.
19. Gluckman PD, Guan J, Beilharz EJ, Klempt ND, Klempt M, Miller O, Sirimanne E, Dragunow M, Williams CE. The role of the insulin-like growth factor system in neuronal rescue. *Ann NY Acad Sci* 1993; 692: 138-48.
20. Young D, Dragunow M. Neuronal injury following electrically induced status epilepticus with and without adenosine receptor antagonism. *Exp Neurol* 1995; 133: 125-37.
21. Beilharz EJ, Bassett NS, Sirimanne ES, Williams CE, Gluckman PD. Insulin-like growth factor II is induced during wound repair following hypoxic-ischemic injury in the developing rat brain. *Mol Brain Res* 1995; 29: 81-91.
22. Zhu CZ, Auer RN. Intraventricular administration of insulin and IGF-I in transient forebrain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 237-42.
23. Quirion R, Dore S, Kar S, Rowe W, Chabot JG. Levels of  $^{125}$ I-IGF-I,  $^{125}$ I-IGF-II and  $^{125}$ I-insulin receptor binding sites in the hippocampus of aged memory-impaired and memory-unimpaired rats. *Soc Neurosci* 1996; 22: 551.
24. Crews FT, McElhane R, Freund G, Balingier WE Jr, Raizada MK. Insulin-like growth factor I receptor binding in brains of Alzheimer's and alcoholic patients. *J Neurochem* 1992; 58: 1205-10.
25. Heyd D, Aebischer P. Les facteurs neurotrophiques et leurs applications thérapeutiques potentielles. *Med Sci* 1996; 12: 299-302.
- connaît pas encore le ligand endogène et le rôle fonctionnel de ce récepteur orphelin. Tous ces récepteurs peuvent s'autophosphoryler et entraîner la phosphorylation de nombreuses protéines intracellulaires. La séquence exacte de la cascade d'activation intracellulaire résultant de l'activité de ces récepteurs n'est pas encore parfaitement établie mais il semble que les récepteurs de l'IGF-I et de l'insuline utilisent les mêmes voies. Ainsi, le ligand amorce son activité métabolique ou trophique en se liant à la sous-unité  $\alpha$ , qui entraîne l'autophosphorylation de résidus tyrosine de la sous-unité  $\beta$ . Ce processus augmente l'activité de type tyrosine kinase qui s'exerce sur des substrats intracellulaires. Dans la majorité des cellules, la première étape conduit à la phosphorylation d'une protéine cytoplasmique nommée IRS-1 ou *insulin receptor substrate 1*. A la suite de l'inactivation du gène codant pour l'IRS-1 (*knock-out*), on a découvert qu'une autre protéine, l'IRS-2, est responsable de certains des effets biologiques liés à l'activation des récepteurs de l'insuline et de l'IGF-I (*m/s n° 8/9, vol. 12, p. 974*). Ces substrats, IRS-1 et IRS-2, servent ensuite de point d'ancrage et d'activation à de nombreuses molécules associées à la transmission du signal intracellulaire: la phosphatidylinositol 3-kinase, la phospholipase C, la molécule adaptatrice Grb2, la protéine de type tyrosine phosphatase SHPTP-2, la protéine tyrosine kinase Fyn et plusieurs autres [2].
- Le récepteur de l'IGF-II est, quant à lui, composé d'une chaîne transmembranaire unique comportant une courte extrémité intracellulaire. La portion extracellulaire inclut des domaines de liaison de l'IGF-II et de composés glycosylés, d'où sa double appellation de récepteur de l'IGF-II/mannose-6-phosphate (IGF-II/M6P) (*m/s n° 10, vol. 3, p. 624*). Ce récepteur multifonctionnel existe aussi sous une forme soluble. Bien que la nature de son processus de transmission intracellulaire du signal demeure encore obscure, ce récepteur participe probablement à l'internalisation de diverses molécules. A l'exception de l'insuline qui n'a pas d'affinité pour le récepteur de l'IGF-II/M6P, les ligands endogènes de cette famille peuvent interagir
- avec l'un ou l'autre des récepteurs des IGF. En fait, l'ordre de puissance est IGF-I > IGF-II >> insuline pour le récepteur de l'IGF-I et IGF-II > IGF-I >>> insuline pour le récepteur de l'IGF-II. En outre, ce système est rendu complexe par l'existence d'au moins six protéines de liaison (IGFBP pour *IGF-binding proteins*) pouvant lier l'IGF-I et l'IGF-II avec plus ou moins d'affinité et régler ainsi leur disponibilité sur leur récepteur respectif [4, 5].

## Scélrose latérale amyotrophique

La perte progressive des neurones moteurs accompagnée d'une atrophie musculaire observée dans la sclérose latérale amyotrophique, ou la dégénérescence d'axones moteurs ou sensoriels observée dans certaines neuropathies, représentent des cibles idéales pour une intervention thérapeutique par l'IGF-I. La sclérose latérale amyotrophique atteint particulièrement les neurones moteurs de la moelle épinière et du tronc cérébral ainsi que les voies nerveuses qui leur sont associées, notamment la voie cortico-spinale.

Dans des conditions physiologiques normales, des protéines telles que l'IGF-I ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. Cependant, les axones moteurs et les terminaisons nerveuses de la moelle épinière se trouvant à l'extérieur de la barrière, elles représentent des cibles accessibles pour un traitement périodique fondé sur l'utilisation d'IGF-I [6-8]. Les neurones, les cellules astrogliales et les cellules de Schwann de la moelle épinière ainsi que les fibres nerveuses innervant le muscle synthétisent les IGF et leurs récepteurs [7]. Divers types de lésions du système nerveux périphérique et de la moelle épinière provoquent des changements importants des divers marqueurs associés aux IGF. A cet égard, les cellules de Schwann jouent sûrement un rôle particulièrement important. Ainsi, on constate, d'une part, que la section du nerf sciatique provoque une augmentation de la transcription de l'IGF-I et de son récepteur et, d'autre part, que les cellules de Schwann sont la principale source d'IGF-I dans le nerf en voie de régénération [9]. En outre, les macro-

phages qui envahissent le site de la lésion seraient aussi immunoréactifs vis-à-vis de l'IGF-I. Ainsi, deux phénomènes, la production d'IGF-I par les macrophages et les cellules de Schwann et la synthèse des récepteurs de l'IGF-I par les cellules de Schwann, agiraient ensemble pour faciliter le processus de régénération neuronale. Par ailleurs, à la suite d'une démyélinisation expérimentale, la synthèse de l'IGF-I est induite dans les astrocytes entourant la région où la myéline est dégradée, et la synthèse du récepteur de l'IGF-I augmente dans les oligodendrocytes tout au long du processus de guérison. Cette production de l'IGF-I par les astrocytes et la synthèse du récepteur de l'IGF-I par les oligodendrocytes confortent le rôle primordial de l'IGF-I dans le métabolisme de la myéline [7].

Les effets de l'IGF-I au niveau spinal sont résumés sur la *figure 1* et le *Tableau 1* (voir aussi [10]). Par exemple, on a montré que l'IGF-I peut diminuer la démyélinisation d'explants de moelle épinière en culture et peut stimuler *in vivo* le bourgeonnement des motoneurones et favoriser, de plus, leur myélinisation. En outre, l'IGF-I réduit l'apoptose des motoneurones observée, soit lors du développement normal, soit après l'axotomie ou la section de la moelle épinière [7]. L'IGF-I favorise aussi la survie des cellules de Schwann et des motoneurones dans les embryons de souris et protège les motoneurones faciaux lésés chez le rat nouveau-né. Certaines données suggèrent même que l'IGF-I pourrait avoir des effets chimiotactiques, les axones croissant en direction de la pompe osmotique qui diffuse ce facteur trophique pendant la régénération du nerf sciatique [7]. L'IGF-I a aussi la capacité d'augmenter l'activité de la choline acétyltransférase dans des cultures de neurones de moelle épinière et de prévenir la perte de cette activité ou du phénotype cholinergique observées après une axotomie du nerf hypoglosse. Cela montre bien que ce facteur trophique tend à améliorer la synthèse du neurotransmetteur principal des motoneurones [7]. Enfin, chez des souris transgéniques chez lesquelles on a bloqué l'expression du gène codant pour l'IGF-I, on observe une hypomyélinisation du cerveau et une

importante diminution de la proportion de substance blanche dans la moelle épinière [7]. Après l'inhibition du gène codant pour l'IRS-1, on observe aussi une diminution de 20 % à 25 % du contenu cérébral en myéline [7]. Ces divers résultats témoignent du rôle primordial de l'IGF-I dans la croissance et la maturation des axones du système nerveux central.

A la lumière de tous ces résultats *in vitro* et *in vivo* obtenus dans différents modèles animaux, l'utilisation de l'IGF-I dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique semble tout à fait indiqué. Des expériences *in vivo* indiquent que l'IGF-I stimule la régénération du nerf sciatique de rat et protège les motoneurones contre une mort induite par section du nerf sciatique chez la souris. En outre, à la suite de l'écrasement du nerf sciatique, les souris se rétablissent plus rapidement après une injection d'IGF-I sous-cutanée [7] ou systémique [11]. Dans ce modèle, l'IGF-I peut aussi contrecarrer l'effet de la cycloheximide qui bloque la croissance du nerf sciatique. Par ailleurs, une injection d'IGF-I atténue la neuropathie motrice ou sensorielle provoquée par l'administration chronique d'agents anticancéreux tels que la vincristine, le cisplatine ou le paclitaxel. Enfin, Hantai *et al.* (Paris, France) [12] ont montré l'effet positif d'injections d'IGF-I chez des souris *wobbler*, un modèle animal de dégénérescence des motoneurones.

Récemment, les résultats d'études cliniques de phase III parrainées par Cephalon Inc. (West Chester, Pennsylvanie, USA) ont confirmé l'efficacité de l'IGF-I dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Ces études ont été effectuées en Amérique du Nord et en Europe sur 449 patients souffrant de cette maladie (de stade léger à modéré) et traités pendant neuf mois par des injections quotidiennes sous-cutanées d'IGF-I (0,1 mg/kg/jour). L'étude américaine a révélé une diminution significative des symptômes de la maladie selon l'échelle d'évaluation d'Appel [13], mais les résultats de l'étude européenne n'ont pas été aussi concluants [14]. Dans les deux cas, le traitement était bien toléré avec peu d'effets secondaires. L'agence américaine responsable de

l'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments (FDA pour *food and drug administration*), tout en prévoyant des études supplémentaires, examine à l'heure actuelle l'autorisation de mise sur le marché de l'IGF-I dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique [13, 14]. Une autre étude clinique utilisant des injections sous-cutanées d'IGF-I pendant quatre mois chez des patients souffrant de dystrophie myotonique a révélé une augmentation de la synthèse protéique, du poids corporel et de la masse musculaire, le tout associé à une diminution du pourcentage du tissu adipeux [15]. Ces changements entraînent une augmentation de la force et des fonctions neuromusculaires [15]. L'IGF-I pourrait donc s'avérer utile, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments (par exemple, le riluzole), dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique et de la dystrophie myotonique. Il est intéressant de noter ici que nous avons observé une augmentation significative des sites de liaison de l'IGF-I dans la moelle épinière de patients décédés de la sclérose latérale amyotrophique (*figure 2*). Cette augmentation est spécifique puisque le récepteur de l'insuline ne présente aucune modification [16].

## ■ Sclérose en plaques

Plusieurs caractéristiques de la sclérose latérale amyotrophique sont aussi observées chez les patients souffrant de sclérose en plaques et les actions de l'IGF-I mentionnées plus haut seraient aussi probablement bénéfiques dans le traitement de cette maladie caractérisée par une démyélinisation [17]. On pourrait ainsi tirer parti des actions connues de l'IGF-I sur le développement, la maturation et la survie des oligodendrocytes, ces cellules gliales essentielles à la synthèse de la myéline. Après une lésion, le processus normal de remyélinisation débute immédiatement alors que, dans la sclérose en plaques, les régions démyélinisées demeurent sans protection, de façon permanente. On a aussi rapporté que la sécrétion d'IGF-I provoquée par l'hormone de croissance serait déficiente chez plusieurs patients souffrant de sclérose en plaques, laissant

## RÉFÉRENCES

26. Konishi Y, Takahashi K, Chui DH, Rosenfeld RG, Himeno M, Tabira T. Insulin-like growth factor II promotes *in vitro* cholinergic development of mouse septal neurones : comparison with the effects of insulin-like growth factor I. *Brain Res* 1994; 649 : 53-61.

27. Kar S, Seto D, Hanisch UK, Quirion R. Insulin-like growth factors I and II (IGF-I and IGF-II): receptor localization and effects on acetylcholine release in the rat hippocampus. *Soc Neurosci Abstr* 1994; 20 : 81.

28. Gage SL, Keim SR, Low WC. Effects of insulin-like growth factor II (IGF-II) on transplanted cholinergic neurones from the fetal septal nucleus. *Prog Brain Res* 1990; 82 : 73-80.

29. Glick RP, Unterman TG, Van-der-Woude M, Blaydes LZ. Insulin and insulin-like growth factors in central nervous system tumors. Part V: production of insulin-like growth factors I and II *in vitro*. *J Neurosurg* 1992; 77 : 445-50.

30. Nilsen FC, Gammeltoft S. Insulin-like growth factors are mitogens for rat pheochromocytoma PC 12 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 154 : 1018-23.

31. Kato J, Wanebo H, Calabresi P, Clark JW. Basic fibroblast growth factor production and growth factor receptors as potential targets for melanoma therapy. *Melanoma Res* 1992; 2 : 13-23.

32. Lavenius E, Parrow V, Nanberg E, Pahlman S. Basic FGF and IGF-I promote differentiation of human SH-SY5Y neuroblastoma cells in culture. *Growth Factors* 1994; 10 : 29-39.

33. Iglesias T, Llanos S, Lopez-Barahona M, Seliger B, Rodriguez-Pena A, Bernal J, Munoz A. Induction of platelet-derived growth factor B/c-sis by the v-erbA oncogene in glial cells. *Oncogene* 1995; 10 : 1103-10.

34. Resnicoff M, Sell C, Rubini M, Coppola D, Ambrose D, Baserga R, Rubin R. Rat glioblastoma cells expressing an antisense RNA to the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor are nontumorigenic and induce regression of wild-type tumors. *Cancer Res* 1994; 54 : 2218-22.

35. Trojan J, Johnson TR, Rudin SD, Ilan J, Tykocinski ML, Ilan J. Treatment and prevention of rat glioblastoma by immunogenic C6 cells expressing antisense insulin-like growth factor I RNA. *Science* 1993; 259 : 94-7.

36. Long L, Rubin R, Baserga R, Brodt P. Loss of the metastatic phenotype in murine carcinoma cells expressing an antisense RNA to the insulin-like growth factor receptor. *Cancer Res* 1995; 55 : 1006-9.

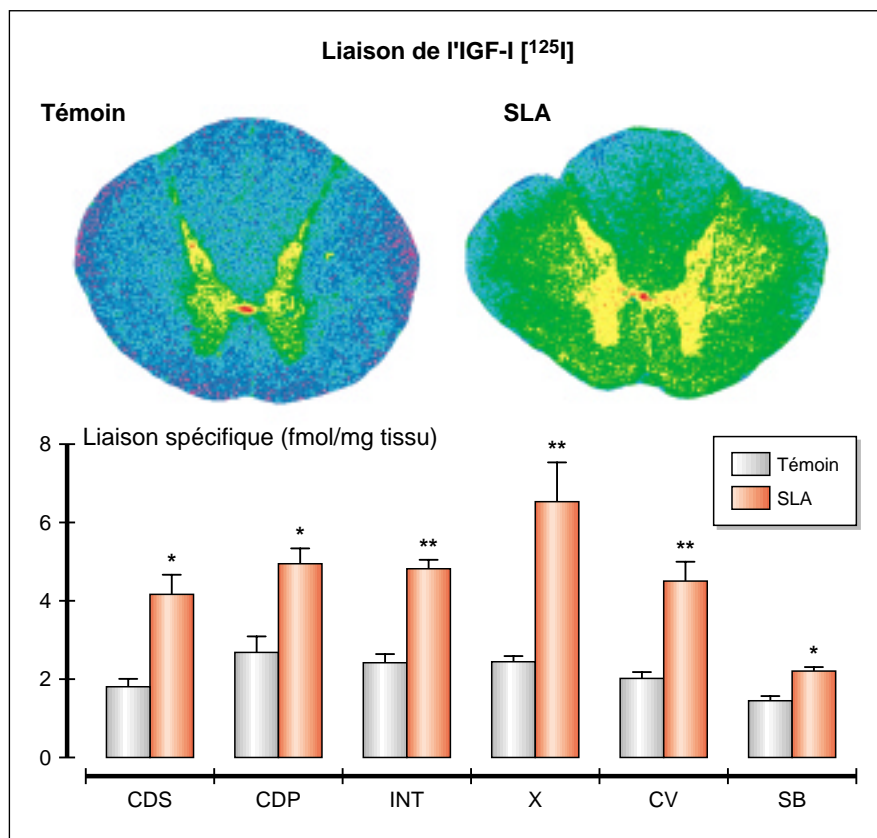
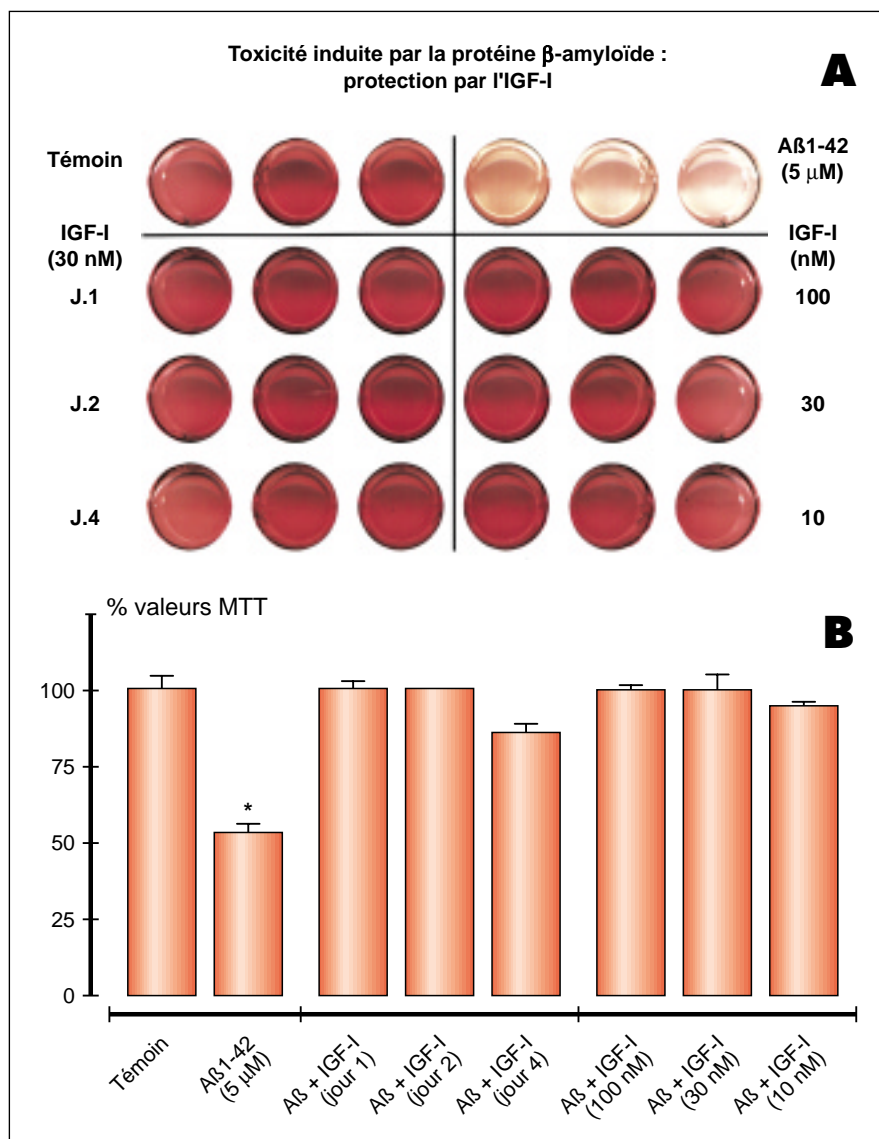


Figure 2. Localisation radio-autographique et analyse quantitative des sites de liaison de l'IGF-I dans la moelle épinière lombaire de patients décédés de sclérose latérale amyotrophique et de témoins. Comme l'indiquent le photomontage et l'histogramme, une augmentation des sites de liaison de l'IGF-I est observée dans la moelle de patients atteints de sclérose en plaque. Abréviations : CDP : corne dorsale profonde ; CDS : corne dorsale supérieure ; CV : corne ventrale ; INT : couche intermédiaire ; SB : substance blanche et X : couche X. (D'après Doré, et al. [16].)

présager une déficience endocrinienne. Dans un modèle expérimental de névrite auto-immune, les astrocytes synthétisent l'IGF-I et son récepteur. On a observé des résultats comparables au cours de la démyélinisation produite par une encéphalomyélite auto-immune expérimentale [18], suggérant ainsi un site d'action potentiel de l'IGF-I. En fait, on a montré que l'IGF-I est efficace pour traiter l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, un modèle animal de démyélinisation auto-immune semblable à celle que l'on observe dans la sclérose en plaques. Il semble donc approprié de poursuivre la recherche sur l'utilisation potentielle de l'IGF-I dans la sclérose en plaques, ou comme adjuvant des thérapeutiques actuelles (bêtaséron, avonex et copolymère I).

## Accidents cérébrovasculaires

L'IGF-I pourrait aussi être utilisé dans les cas de lésions cérébrales dues à des phénomènes d'hypoxie ou d'ischémie, dans les cas d'épilepsie avec foyer, et lors de chocs traumatiques, situations dans lesquelles on observe des modifications importantes de la synthèse de plusieurs facteurs de croissance et de leurs récepteurs. La production d'IGF-I par les astrocytes est augmentée pendant une longue période lors d'une lésion hypoxique-ischémique unilatérale [19]. On observe aussi cette augmentation lors d'une lésion produite par un état d'épilepsie expérimental dans l'hippocampe [20]. L'IGF-II est aussi induit lors du processus de réparation tissulaire observée par



**Figure 3. A. Photomontage de puits de culture de neurones embryonnaires d'hippocampes de rats.** Ce photomontage montre la toxicité de la protéine  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ , 5  $\mu$ M) et l'effet protecteur de diverses concentrations d'IGF-I. L'intensité de la couleur pourpre représente les cristaux de MTT formozan solubilisés et reflète l'intégrité de l'activité mitochondriale de la cellule. L'incubation des neurones avec la protéine  $\beta$ -amyloïde pendant six jours produit des effets toxiques évidents et la mort cellulaire. L'incubation concomitante de diverses concentrations d'IGF-I (à droite) protège les neurones de la toxicité de la protéine  $\beta$ -amyloïde. En outre, un traitement avec l'IGF-I de un à trois jours (de J1 à J3) après l'administration de la protéine  $\beta$ -amyloïde est même capable de contrecarrer ses effets toxiques et d'assurer la survie des cellules (panneau de gauche). **B. Valeurs de MTT (moyenne  $\pm$  erreur type) observées en réaction à divers traitements (\*  $p < 0,01$ ).** Dans la partie centrale, l'IGF-I est ajouté à la concentration de 30 nM, 1 jour, 2 jours et 4 jours après le début de l'incubation, en présence de protéine  $\beta$ -amyloïde. À droite, l'incubation avec la protéine  $\beta$ -amyloïde et diverses concentrations d'IGF-I est concomitante. (D'après Doré, et al. 10.)

suite d'une lésion de type hypoxie-ischémie dans le cerveau de rats, ce facteur trophique modulant la réponse des cellules gliales pendant la période de réorganisation tissulaire [21].

Une seule injection d'IGF-I dans le ventricule cérébral latéral de rats adultes, deux heures après divers traumatismes, réduit remarquablement la perte de neurones. Par exemple, l'administration intraventriculaire d'IGF-I diminue les dommages subis par l'hippocampe par suite d'une ischémie transitoire du prosencéphale [22]. Une autre équipe a montré que l'injection d'IGF-I chez le rat adulte réduit la perte de neurones observée après une lésion de type hypoxique-ischémique [19]. L'utilisation de l'IGF-I ou plutôt d'un produit mimétique traversant la barrière hémato-encéphalique pourrait donc avoir des effets neuroprotecteurs ralentissant la perte neuronale qui survient lors d'accidents cérébrovasculaires ou de traumatismes crâniens.

## Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative affectant une proportion très significative des personnes âgées. Cette maladie se caractérise par une perte progressive de la mémoire et par la présence de lésions dégénératives qui peuvent être, soit des plaques séniles particulièrement riches en dépôts de protéine  $\beta$ -amyloïde, soit des enchevêtrements neurofibrillaires composés de protéine Tau. Parallèlement à ces deux marqueurs anatomiques, on observe des pertes d'activité de divers transmetteurs dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les déficits cholinergiques observés dans le cortex, l'hippocampe et le noyau basal étant les plus dramatiques. Jusqu'à présent, on n'a noté aucune différence quant à la densité des sites de liaison de l'IGF-I dans le cortex cérébral et l'hippocampe en fonction de l'âge chez le rat [23] ou chez l'homme [24]. En revanche, la liaison spécifique de l'IGF-I radioactif sur des échantillons de cortex cérébral de patients atteints de la maladie d'Alzheimer a révélé une augmentation significative des récepteurs de l'IGF-I [24]. Il est donc plausible que cette

augmentation soit le résultat d'une diminution des concentrations d'IGF-I chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Dans ce cas, on peut concevoir qu'un traitement par l'IGF-I ou un produit analogue traversant la barrière hémato-encéphalique puisse être bénéfique, ralentissant la progression de cette maladie grâce à ses propriétés neuroprotectrices [25]. En effet, nous avons récemment obtenu des résultats suggérant que l'IGF-I pourrait agir comme agent neuroprotecteur contre la toxicité produite par la protéine  $\beta$ -amyloïde dans des cultures de neurones embryonnaires d'hippocampes de rats (figure 3). L'IGF-II serait aussi actif, mais uniquement à forte concentration, suggérant ainsi l'implication du récepteur de l'IGF-I. L'IGF-I serait aussi neuroprotecteur contre la toxicité produite par l'amyline humaine [10], laquelle forme aussi des dépôts dans une conformation de feuillet  $\beta$  antiparallèles aux propriétés neurotoxiques.

Les IGF pourraient aussi moduler l'activité des neurones cholinergiques centraux et plus particulièrement ceux de la voie septo-hippocampique qui est très affectée dans la maladie d'Alzheimer (figures 1A, 1B). A titre d'exemple, mentionnons que les IGF augmentent l'activité de la choline acétyltransférase dans des cultures septales embryonnaires [26], qu'ils modulent la libération de l'acétylcholine [27], et qu'ils ont, en outre, un effet bénéfique sur la survie des neurones cholinergiques transplantés dans l'hippocampe [28].

Les IGF seraient donc en mesure de stimuler l'innervation cholinergique tout en bloquant la toxicité produite par la protéine  $\beta$ -amyloïde [10], deux des éléments-clés observés dans la maladie d'Alzheimer. Il serait donc intéressant d'évaluer l'efficacité des IGF dans des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer comme les souris transgéniques surexprimant le gène codant pour la protéine  $\beta$ -amyloïde.

## Tumeurs cérébrales

L'IGF-I et l'IGF-II sont des facteurs importants dans la croissance et le développement des cellules neurogliales. Outre son rôle dans la progression du cycle cellulaire et dans le développement, le récepteur de l'IGF-I peut participer à l'apparition

de tumeurs. Les cellules gliales en culture et de nombreuses tumeurs gliales non seulement synthétisent leurs récepteurs mais sécrètent aussi l'IGF-I et/ou l'IGF-II [29]. Donc, contrairement aux paragraphes précédents, l'utilisation d'antagonistes ou d'oligonucléotides antisens des récepteurs des IGF est envisagée ici afin de ralentir la prolifération de diverses tumeurs cérébrales.

On a montré que l'IGF-I et l'IGF-II ont une activité mitotique sur des cellules chromaffines pluripotentes lors du développement du système nerveux périphérique et également dans la stimulation *in vitro* de la croissance de tumeurs dérivées de la crête neurale [30]. L'IGF-I stimule aussi la prolifération de différentes lignées cellulaires humaines de mélanomes [31] et entraîne la différenciation des cellules humaines du neuroblastome SH-SY5Y [32]. Les gliomes malins d'origine humaine en culture répondent aussi à l'IGF-I par augmentation de la synthèse d'ADN. L'IGF-I stimule la croissance de cellules exprimant le gène *v-erbA*, dont le produit induit la synthèse de PDGF B/c-sis; ce facteur serait impliqué dans l'apparition de gliomes, tumeurs du cerveau les plus communes chez l'homme [33]. L'IGF-II agit aussi comme un facteur de croissance autocrine, probablement en agissant sur le récepteur de type 1, sur plusieurs lignées de cellules tumorales incluant les neuroblastomes.

On a proposé que le récepteur de l'IGF-I soit un élément important dans la genèse ou le développement de certaines tumeurs périphériques. Les cellules cancéreuses synthétisant le récepteur de l'IGF-I, il a été possible, à l'aide d'anticorps dirigés contre ce récepteur, de supprimer *in vivo* la formation de tumeurs de type rhabdomyosarcome, de cancer du sein et de tumeur de Wilms. Ainsi, en bloquant l'action du récepteur de l'IGF-I, il est possible d'induire la régression de diverses tumeurs [34-36].

La présence des récepteurs des IGF sur de nombreuses cellules tumorales et leur rôle dans l'apparition de tumeurs en font des sites potentiels pour une intervention thérapeutique. Jusqu'à présent, seule la thérapie génique faisant usage d'antisens dirigés contre le récepteur de l'IGF-I est en voie de recevoir l'autorisation

de mise sur le marché par les autorités américaines.

Des effets antitumoraux ont déjà été décrits sur des cellules C6 de gliomes en utilisant un antisens dirigé contre le gène IGF-I ou contre le gène codant pour son récepteur [34, 35]. Par ailleurs, l'IGF-I pouvant augmenter la synthèse d'activateurs du plasminogène dans les astrocytes, on a montré qu'un traitement à l'aide d'antisens contrant le récepteur de l'IGF-I diminuait ces activateurs dont on sait qu'ils jouent un rôle important dans la croissance des tumeurs et dans la production des métastases. On a d'ailleurs observé une perte du phénotype métastatique dans des cellules de carcinomes synthétisant l'oligonucléotide antisens dirigé contre la séquence codant pour le récepteur de l'IGF-I [36]. Des progrès rapides sont donc à prévoir dans ce domaine, la thérapie génique fondée sur l'utilisation d'antisens antirécepteur de l'IGF-I étant en pleine expansion.

## Conclusion

L'étiologie de la mort neuronale dans les maladies neurodégénératives est encore énigmatique. De nombreuses données suggèrent l'implication de défauts du métabolisme énergétique, et de *stress oxydatifs*. L'ensemble des résultats discutés ici ne sont que quelques exemples indiquant que l'IGF-I a des effets importants, tant sur la survie de nombreux types de cellules du système nerveux central et périphérique que sur le maintien et le rétablissement de leurs fonctions. Des approches thérapeutiques fondées sur l'utilisation de l'IGF-I, seul ou associé à d'autres facteurs de croissance, devraient être envisagées de façon à obtenir un traitement optimal de diverses maladies neurodégénératives. L'IGF-I est particulièrement intéressant car il est utilisé en clinique depuis plusieurs années dans le traitement de diverses maladies périphériques, et cela sans effets secondaires marqués aux faibles concentrations. Cependant, il faut tenir compte du rôle proposé du récepteur de l'IGF-I dans la transformation tumorale. En outre, le traitement des maladies du système nerveux central nécessitera le développement de produits mimétiques de l'IGF-I capables de pénétrer la barrière hémato-encéphalique, ou



encore le développement de composés capables d'augmenter la synthèse de l'IGF-I et/ou de son récepteur dans des régions précises du cerveau. De telles approches sont envisageables, compte tenu des progrès récents en thérapie génique.

Finalement, en considérant le vieillissement rapide de la population, l'augmentation de l'incidence des troubles de la mémoire et de diverses autres affections neurologiques, l'utilisation thérapeutique de facteurs trophiques, tel que l'IGF-I est peut-être le petit « coup de pouce » qui assurera un vieillissement plus harmonieux du cerveau et de tout l'organisme ■

TIRÉS À PART

R. Quirion.

## Summary

### Therapeutic application of IGF-I in the treatment of neurodegenerative disorders

Insulin-like growth factor-I (IGF-I) is a pleiotropic trophic factor which regulates growth and survival of selected populations of neuronal and glial cells in the central (CNS) and peripheral (PNS) nervous system. The possible use of IGF-I in the treatment of various neurodegenerative diseases, peripheral neuropathies and brain tumors is the subject of the present discussion. Evidence suggests that IGF-I can promote the division, differentiation and maturation of cells, protect against different types of toxicity, modulate the release of neurotransmitters and induce the expression of different structural proteins required for effective neuronal plasticity. Recently, clinical trials have demonstrated the beneficial effects of IGF-I in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis, a progressive neurodegenerative disorder of the motoneurons. The limited side effects in the clinical trials together with recent advances in our understanding of the physiological importance of IGF-I in the maintenance of normal CNS and PNS functions, now provide evidence for potential therapeutic uses of this growth factor in the treatment of other neurological disorders. IGF-I may be the soldier that the brain needs to maintain its integrity and recover following various types of insults.



INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

XIV<sup>e</sup> JOURNÉE JEAN-CLAUDE DREYFUS DE GÉNÉTIQUE ET DE PATHOLOGIE MOLÉCULAIRES

RÉCEPTEURS et MALADIES

RECEPTORS and DISEASES

Vendredi 19 septembre 1997

Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal  
24, rue du Faubourg-St-Jacques - 75014 PARIS, France

Session n° 1 :

Récepteurs et Maladies du Métabolisme

*Receptors and metabolic diseases*

Président : **Donny A. STROSBERG**, UPR 0415 Cnrs, ICGM, PARIS

Session n° 2 :

Récepteurs et Maladies Neuropsychiatriques

*Receptors and neuropsychiatric diseases*

Président : **Bruno GIROS**, U. 288 Inserm, CHU PITIÉ-SALPÊTRIÈRE, PARIS

Session n° 3 :

Récepteurs et Maladies Microbiennes et Parasitaires

*Receptors and microbial or parasitic diseases*

Président : **Philippe SANSONETTI**, U. 389 Inserm, INSTITUT PASTEUR, PARIS

Session n° 4 :

Récepteurs et Maladies Virales

*Receptors and viral diseases*

Président : **Gilbert VASSART**, ULB, CAMPUS HOSPITAL ERASME, BRUXELLES

**Renseignements et Inscriptions** : APEMM CONGRÈS (AxeI KAHN)

Faculté de Médecine COCHIN - 24, rue du Faubourg-St-Jacques - 75014 PARIS - FRANCE - **Téléphone et Télécopie** : 01 44 41 24 41