

## Traitements neuroprotecteurs dans la maladie de Parkinson : à petits pas...

La voie d'apport est un des problèmes majeurs posés aujourd'hui à l'utilisation thérapeutique de facteurs protéiques, dits neurotrophiques ou neuroprotecteurs, susceptibles de fournir à des neurones adultes menacés un moyen de se défendre contre des agressions pathologiques. La liste de ces facteurs est déjà longue [1], et chaque année apporte sa nouvelle moisson dont les lecteurs de *m/s* sont avertis régulièrement. Le héros de 1993, le GDNF (*glial cell-line derived neurotrophic factor*) [2], membre de la famille fort nombreuse du TGF $\beta$ , demeure l'un des plus étudiés (*m/s*

*n*° 3, vol. 11, p. 380) et on vient de l'associer au récepteur Ret [3-6]. L'effet protecteur de ce GDNF sur les neurones dopaminergiques s'est révélé tellement puissant que, à la suite de quelques rapides travaux démontrant son efficacité *in vivo* à court terme, y compris chez le singe traité au MPTP (*m/s* n° 2, vol. 1, p. 104) [7], un essai clinique a été mis en place par la Société Amgen qui vise à traiter des malades parkinsoniens à l'aide d'injections intraventriculaires répétées du facteur.

De telles injections posent toutefois des problèmes techniques non négli-

geables lorsque l'on s'attaque à des maladies très longues – donc à un traitement potentiel de plusieurs dizaines d'années – à l'aide d'un facteur susceptible d'agir non seulement sur la population neuronale choisie mais également sur de nombreuses autres populations cellulaires. GDNF est, par exemple, un facteur fort important pour des cellules rénales [8-10]. Utiliser une minipompe, dont la durée de vie est mal précisée, mais de toute façon restreinte, pour délivrer le produit dans le liquide céphalorachidien, donc dans l'ensemble du système nerveux et probablement au-delà, est sans doute une technique suboptimale.

Martha Bohn et son équipe de l'Université de Rochester (NY, USA) ont tenté de contourner ces problèmes temporels et spatiaux en construisant un adénovirus recombinant pour le GDNF, qu'ils ont introduit directement dans le tronc cérébral de rats, à proximité des neurones dopaminergiques de la substance noire [11]. Les neurones ainsi transduits ont résisté à l'injection intrastriatale de 6-hydroxydopamine, qui est classiquement utilisée pour produire une dégénérescence rétrograde spécifique des neurones dopaminergiques de la *pars compacta* de la substance noire. Les résultats positifs de cette expérience permettent de penser qu'une sécrétion très localisée de quantités très faibles de GDNF (entre 5 et 10 ng) serait suffisante pour obtenir un effet protecteur solide. Le maintien relatif de cette sécrétion à 1 mois, quoique pas suffisante pour suggérer un traitement permanent sur des dizaines d'années, est un élément également positif.

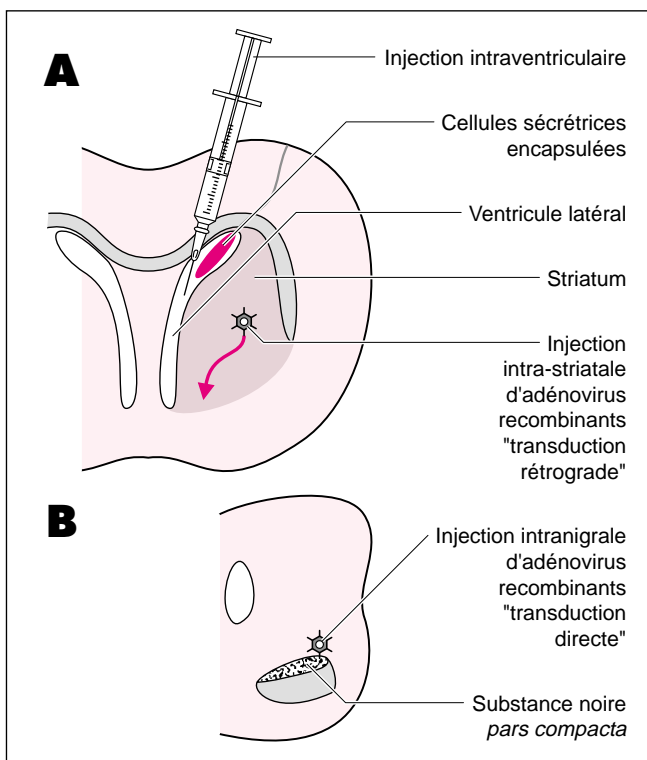


Figure 1. Diverses voies d'apport d'un facteur protéique neuroprotecteur aux neurones dopaminergiques.

Le transfert de gène adénoviral dans le cerveau semble donc – on dira presque : enfin ! – commencer à justifier les espoirs qui avaient été mis en lui lors des travaux pionniers, il y a quatre ans. Le chemin reste sans doute, toutefois, assez long. D’abord parce que, c’est bien connu, la sécurité des vecteurs adénoviraux actuels reste très insuffisante. Ensuite, parce que la voie d’apport utilisée par Martha Bohn et son équipe est irréalisable chez l’homme, chez lequel la substance noire, environnée de centres de contrôle vitaux, est une cible bien improbable pour un neurochirurgien stéréotacticien. Enfin, parce qu’il n’est pas démontré que les malades parkinsoniens possèdent encore, au moment où pourrait être entrepris un tel traitement, une population de neurones dopaminergiques suffisamment nombreuse pour qu’une « protection » ait des effets fonctionnels significatifs. Le traitement de la maladie de Parkin-

son à l’aide de facteurs neuroprotecteurs reste, donc, un domaine de recherche tout à fait ouvert, en particulier parce qu’on n’en maîtrise toujours pas la voie d’apport, malgré des avancées intéressantes.

#### M.P.

1. Heyd D, Aebischer P. Les facteurs neurotrophiques et leurs applications thérapeutiques potentielles. *Med Sci* 1996; 12 : 299-302.
2. Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 1993; 260 : 1130-3.
3. Durbec P, Marcos-Gutierrez CV, Kilkenny C, Grigoriou M, Wartiovaara K, Suvanto P, Smith D, Ponder B, Costantini F, Saarma M, Sariola H, Pachnis V. GDNF signalling through the ret receptor tyrosine kinase. *Nature* 1996; 381 : 789-92.
4. Trupp M, Arenas E, Fainzilber M, Nilsson AS, Sieber BA, Grigoriou M, Kilkenny C, Salazar-Gruoso E, Pachnis V, Arumãe U, Sariola H, Saarma M, Ibanez CF. Functional receptor for GDNF encoded by the c-ret proto-oncogene. *Nature* 1996; 381 : 785-8.
5. Treanor JJS, Goodman L, de Sauvage F, Stone DM, Poulsen KT, Beck CD, Gray C, Armanini MP, Pollock RA, Hefli F, Phillips HS, Goddard A,

Moore MW, Buj-Bello A, Davies AM, Asai N, Takahashi M, Vandlen R, Henderson CE, Rosenthal A. Characterization of a multicomponent receptor for GDNF. *Nature* 1996; 382 : 80-2.

6. Chappuis S, Geneste O, Pasini P, Lenoir G, Billaud B. RET et GDNF : un récepteur orphelin trouve une famille nourricière. *Med Sci* 1996; 12 : 1408-13.

7. Gash DM, Zhang Z, Ovidia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, Russell D, Martin D, Lapchak PA, Collins F, Hoffer BJ, Gerhardt GA. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* 1996; 380 : 252-5.

8. Sanchez MP, Silos-Santiago I, Frisen J, He B, Lira SA, Barbacid M. Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF. *Nature* 1996; 382 : 70-2.

9. Pichel JG, Shen L, Sheng HZ, Granholm AC, Drago J, Grinberg A, Lee EJ, Huang SP, Saarma M, Hoffer BJ, Sariola H, Westphal H. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature* 1996; 382 : 73-6.

10. Moore MW, Klein RD, Farinas I, Sauer H, Armanini M, Phillips H, Reichardt LF, Ryan AM, Carver-Moore K, Rosenthal A. Renal and neuronal abnormalities in mice lacking GDNF. *Nature* 1996; 382 : 76-9.

11. Choi-Lundberg DL, Lin Q, Chang YN, Chiang YL, Hay CM, Mohajeri H, Davidson BL, Bohn MC. Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. *Science* 1997; 275 : 838-41.