

## **L'adénovirus : un vecteur efficace pour le transfert de gène dans le cerveau**

Un récent article de *médecine/sciences* a montré qu'il était possible de transférer des gènes dans les cellules du système nerveux central (SNC) grâce aux vecteurs dérivés du virus herpès (HSV-1) [1]. Cependant l'intérêt de tels vecteurs reste limité aujourd'hui encore, soit par leur faible efficacité, soit par leur pathogénicité. L'adénovirus pourrait également être un vecteur adapté à ce type de transfert de gènes compte tenu de son innocuité et de sa capacité à infecter des cellules post-mitotiques comme cela a été démontré précédemment pour les hépatocytes et les myotubes [2, 3]. Deux groupes de chercheurs français associés (d'une part S. Aldi *et al.*, des équipes de A. Kahn, L. Poenaru, INSERM, ICGM, Paris ; M. Pechanski, INSERM, hôpital Henri-Mondor, Créteil et M. Perricaudet, CNRS, IGR, Villejuif, France [4] et, d'autre part, G. Le Gal La Salle *et al.*, des équipes de J. Mallet, CNRS, Gif-sur-Yvette, France et Institut Alfred Fessard et M. Perricaudet [5] viennent parallèlement de montrer la capacité de l'adénovirus à infecter les cellules nerveuses *in vitro* et *in vivo* et à permettre l'expression d'un gène marqueur dans ces cellules. Un adénovirus déficient pour la réplication contenant le gène codant pour la  $\beta$ -galactosidase avec un signal de localisation nucléaire sous le contrôle du LTR de RSV a été utilisé dans ces deux études. Des cultures primaires de cellules neuronales et gliales ont été infectées par cet adénovirus recombinant et quasiment 100 % de ces cellules ont exprimé la  $\beta$ -galactosidase, ceci

sans effet cytopathique notable [5, 6]. Le vecteur adénoviral a également été injecté par voie stéréotaxique dans l'hippocampe et la substance noire [5] ainsi que dans le striatum, la substance réticulée, le noyau du XII (nerf hypoglosse) et en intraventriculaire [4]. Toutes les cellules nerveuses sont infectables par l'adénovirus et expriment la  $\beta$ -galactosidase, qu'il s'agisse des neurones ou des cellules gliales (astrocytes, microglie, cellules épendymaires) comme il a été montré par des colorations immunohistochimiques spécifiques. D'autre part, cette expression est très forte, l'enzyme malgré son signal de localisation nucléaire diffusant dans le cytoplasme et les dendrites, donnant une coloration  $\beta$ -galactosidase ressemblant à la coloration argentique de Golgi. Cette expression débute très tôt après

l'infection et persiste au moins deux mois. L'adénovirus diffuse assez peu dans les structures où il est injecté, respectant les barrières anatomiques. En revanche, il peut être capté par les terminaisons nerveuses et transporté de façon rétrograde dans le corps cellulaire. Ainsi, après injection dans le striatum, un marquage peut-il être observé au niveau de la substance noire qui envoie des projections axonales au site d'injection [4]. Enfin, l'injection intraventriculaire permet un marquage notable des cellules épendymaires qui pourraient servir de cellules de délivrance de substances thérapeutiques. Aucun effet cytopathique n'a été observé pour les doses couramment utilisées ( $< 10^7$  pfu/ml) [5]. Cependant des titres viraux supérieurs peuvent engendrer une mort neuronale au site



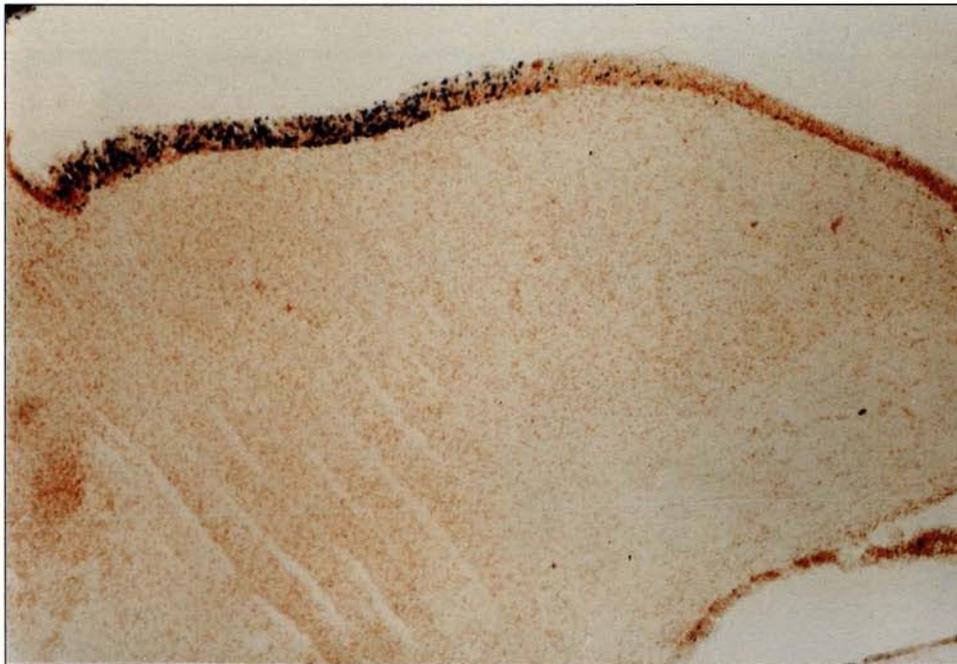
▲ **Figure 1. Révélation histochimique de l'activité  $\beta$ -galactosidase sur coupe de cerveau de rat 15 jours après injection stéréotaxique de l'adénovirus recombinant dans le noyau d'origine du XII (nerf hypoglosse) en A avec marquage de quelques neurones de la substance réticulée en B et après injection intraventriculaire (III<sup>e</sup>, ventricule) avec marquage des cellules épendymaires en C (Document obtenu par S. Akli *et al.*).**



d'injection, très probablement du fait d'une endocytose massive des particules virales [4]. L'ensemble de ces résultats démontrant la faisabilité d'un transfert de gène dans les cellules du SNC permet d'envisager des perspectives thérapeutiques pour de nombreuses maladies neurologiques génétiques ou acquises. On pourrait ainsi délivrer un gène « thérapeutique » dans une structure cérébrale précise, par exemple le gène de la tyrosine hydroxylase dans la substance noire des patients atteints de maladie de Parkinson, ou bien encore un facteur neurotrophique tel le NGF au niveau des neurones cholinergiques de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer. On pourrait aussi envisager de faire exprimer le gène d'intérêt de manière plus diffuse dans le SNC en utilisant la voie intraventriculaire ou intrarachidienne. La production par ce moyen de certains facteurs neurotrophiques pourrait constituer une perspective thérapeutique dans les dégénérescences motoneuronales (*m/s* n° 7, vol 8, p. 744 et n° 2, vol 9, p. 226). Les premières études ayant utilisé la  $\beta$ -galactosidase comme gène traceur, l'étape suivante consistera à le remplacer par des gènes spécifiques dont les potentiels thérapeutiques et l'innocuité devront être testés sur les modèles animaux avant d'envisager les essais cliniques sur l'homme.

Saïd Akli  
Catherine Caillaud  
Emmanuelle Vigne

Gildas Le Gal La Salle  
Jean-Jacques Robert  
Sylvie Berrard



1. Epstein A. Les vecteurs herpétiques pour le transfert de gènes. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 902-11.
2. Quantin B, Perricaudet LD, Tajbakhsh S, Mandel JL. Adenovirus as an expression vector in muscle cells *in vivo* *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 2581-4.
3. Stratford-Perricaudet LD, Makeh I, Perricaudet M, Briand P. Widespread long-term gene transfer to mouse skeletal muscles and heart. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 626-30.
4. Akli S, Caillaud C, Vigne E, Stratford-Perricaudet LD, Poenaru L, Perricaudet M, Kahn A, Peschanski M. Transfer of foreign genes into the brain using adenoviral vectors. *Nature Genet* 1993 (sous presse).
5. Le Gal La Salle G, Robert JJ, Berrard S, Ridoux V, Stratford-Perricaudet LD, Perricaudet M, Mallet J. An adenovirus vector for gene transfer into neurons and glia in the brain. *Science* 1993 ; 259 : 986-8.
6. Caillaud C, Akli S, Vigne E, Koulikoff A, Perricaudet M, Poenaru L, Kahn A, Berwald-Netter Y. Adenoviral vector as a gene delivery system into cultured neuronal and glial cells. *Eur J Neurosci* 1993 (sous presse).