

Une greffe de neurones peut-elle remplacer un striatum détruit ?

La chorée de Huntington (*m/s* n° 8, vol. 4, p. 492) est essentiellement liée à une dégénérescence de neurones du striatum. Des modèles expérimentaux de cette maladie neurodégénérative existent depuis une douzaine d'années. Ces modèles utilisent des substances dites excitotoxiques (acides kaïnique, iboténique ou quinolinique) dont la micro-injection dans un striatum provoque la mort des neurones qui y ont leur corps cellulaire sans atteindre, du moins directement, les neurones qui n'ont dans la région que des terminaisons ou un axone de passage. Surtout développés chez le rat jusqu'à présent, ces modèles expérimentaux ne sont bien sûr que des reflets imparfaits de la chorée de Huntington, en particulier parce que la lésion n'est pratiquée

que d'un seul côté, qu'elle conduit à une mort cellulaire brutale (et non pas progressive), qu'elle présente moins de sélectivité que la maladie, etc. Il est toutefois possible d'étudier ainsi les effets anatomopathologiques, biochimiques et physiologiques de l'interruption du circuit de contrôle du mouvement au niveau striatal (interruption dont la maladie est une traduction) et d'envisager des thérapies éventuelles.

C'est dans ce cadre que plusieurs équipes regroupées autour d'Anders Björklund se sont intéressées au cours des deux dernières années aux effets de greffes intracérébrales homotopiques, c'est-à-dire de greffes de neurones striataux prélevés chez des embryons de rat. Le protocole expérimental est resté le même tout

au long des expériences, l'approche étant ensuite largement multidisciplinaire. Des rats hôtes (adultes jeunes) ont reçu une série d'injections d'acide iboténique dans un striatum. Sept jours plus tard, des striatums embryonnaires ont été disséqués, les cellules dissociées mécaniquement ont été mises en suspension. Plusieurs injections de cette suspension cellulaire dans le striatum lésé d'un rat hôte ont permis la transplantation de plusieurs centaines de milliers de cellules « de remplacement ». Les neurones se sont développés, ont tissé des liens entre eux et avec les structures de l'hôte et ont induit divers effets qui ont été analysés.

La première série de données a concerné la survie, le développement

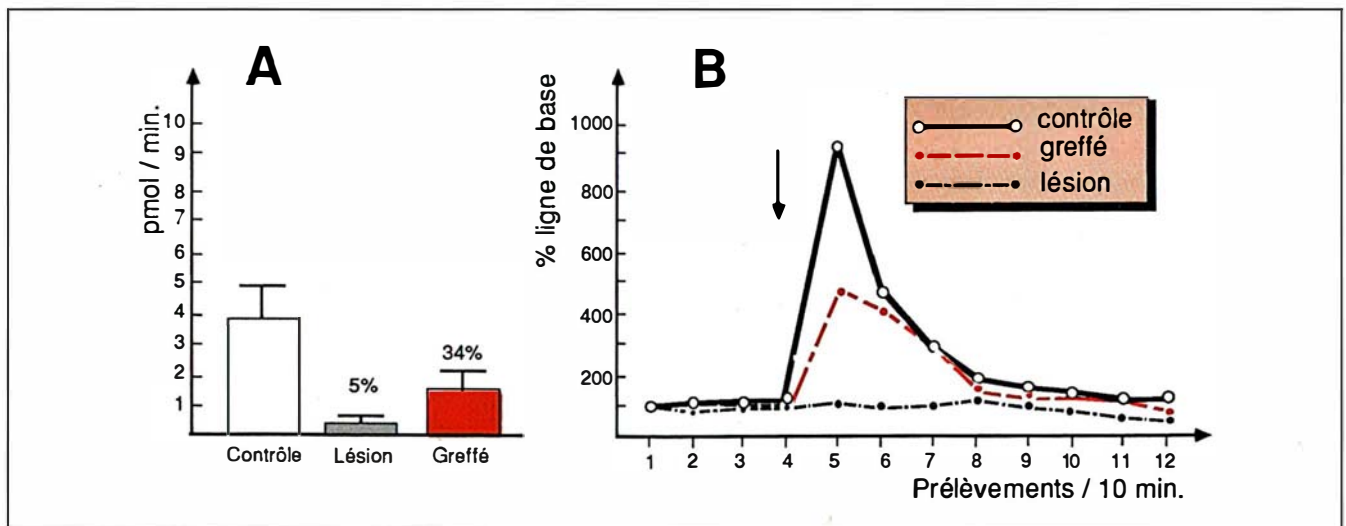


Figure 1. **Effets de la greffe sur la libération de GABA dans le globus pallidus.** A gauche (A) : libération spontanée ; à droite (B) : augmentation de la libération induite par injection (flèche) de métamphétamine (i.p.) étudiée toutes les dix minutes par dialyse intracérébrale. (D'après [8].)

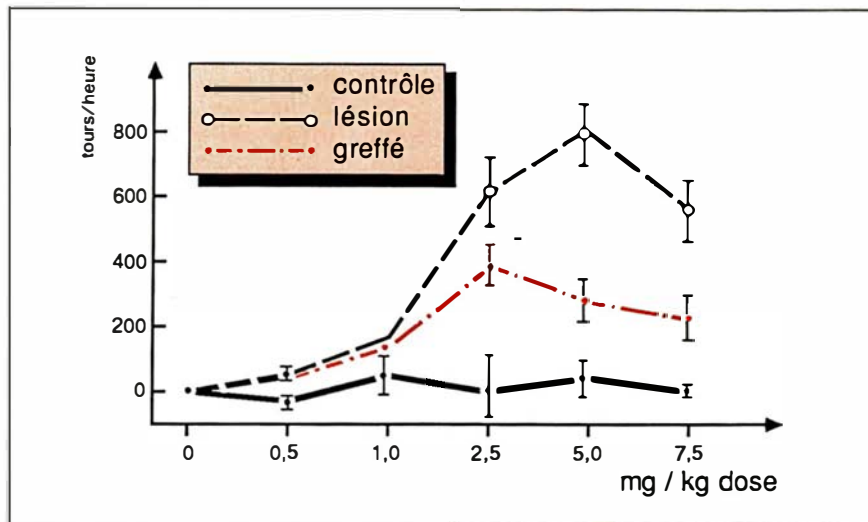


Figure 2. **Effets de la greffe sur le comportement tourneur induit par injection de méthamphétamine.** Noter que le comportement tourneur n'existe pas chez le contrôle et est maximal chez l'animal lésé. (D'après [9].)

et l'organisation interne du greffon. On a montré ainsi que les marqueurs biochimiques striataux, gravement perturbés par la lésion, sont largement régularisés par la greffe [1], notamment les activités enzymatiques liées à la neurotransmission GABAergique (enzyme : glutamate déshydrogénase) et acétylcholinergique (enzyme : choline acétyltransférase). Du point de vue anatomique, les marqueurs différentiels des striosomes et de la matrice (acétylcholinestérase, récepteurs opiacés...) sont présents et dessinent des zones que l'on peut interpréter comme des équivalents des deux structures normales d'un striatum [2]. La différenciation cellulaire semble aussi s'opérer normalement tant du point de vue morphologique [3] que du point de vue du contenu en neurotransmetteur [2].

Dans une seconde étape, les travaux ont porté sur les connexions mises en place entre le greffon et l'hôte. On a ainsi montré, à l'aide de techniques neuro-anatomiques de traçage axonal, que les greffons reçoivent des afférences provenant de l'ensemble des structures de l'hôte qui projettent normalement sur le striatum [4, 5], même si la densité des projections est, pour certaines de ces afférences, très diminuée par rapport à la normale. De même, on a montré que des cellules du greffon envoient leur

axone dans les structures cibles du striatum [4], notamment dans le globus pallidus (*m/s n° 8, vol. 4, p. 492*). L'activité métabolique du globus pallidus, et des autres structures cibles du striatum, est considérablement altérée après la lésion. Une nette tendance à la régularisation est visible quelques mois après la greffe dans les expériences utilisant les variations de consommation de glucose pour déterminer l'activité métabolique cérébrale [6].

La série d'expériences présentée cette année permet enfin de conclure au remplacement effectif des neurones striataux lésés par les neurones embryonnaires greffés dans la chaîne contrôlant le mouvement. Trois articles [7, 8, 9] portant sur des travaux réalisés parallèlement sur les mêmes lots d'animaux démontrent en effet : (a) que des fibres afférentes de l'hôte qui contiennent de la dopamine font effectivement synapse sur des neurones greffés ; (b) que la présence de ces neurones greffés dans le striatum régularise la concentration de GABA dans les structures cibles (le globus pallidus et la substance noire) (*figure 1*) ; (c) que la stimulation pharmacologique des afférences dopaminergiques au striatum greffé provoque une modification de la concentration de GABA dans le globus pallidus ; (d) que la présence des

neurones greffés tend à régulariser des comportements anormaux induits par la lésion (*figure 2*) ; (e) que la stimulation pharmacologique des afférences dopaminergiques au striatum greffé altère le comportement des animaux.

L'ensemble de ces travaux peut donc être résumé ainsi : la dégénérescence des neurones striataux due à l'injection de la substance excitotoxique a interrompu le système spécifique responsable du contrôle du mouvement, comme on rompt une chaîne en cassant un maillon. La greffe de neurones embryonnaires permet le remplacement de ce maillon, comme cela était le cas dans les expériences portant sur la récupération du réflexe pupillaire par transplantation d'une rétine embryonnaire (*m/s n° 3, vol. 4, p. 191*) et celle d'activités électrophysiologiques dans des cellules de cervelet greffées chez les souris génétiquement déficientes (*m/s n° 8, vol. 4, p. 507*).

La série d'études présentée ici permet de définir assez précisément les effets de greffes striatales et pourrait donc ouvrir la voie à une thérapie utilisable dans les cas de lésion neurodégénérative, notamment dans la chorée de Huntington. Cela n'est peut-être pas exclu à terme, mais on doit se souvenir que quelles que soient nos connaissances sur les greffes, une telle thérapie

ne pourrait s'envisager qu'à la condition que l'on comprenne parfaitement bien les mécanismes, et éventuellement les causes, de la maladie elle-même, ce qui, comme le souligne M.-F. Chesselet (*m/s* n° 8, vol. 4, p. 492), n'est pas le cas pour l'instant.

Marc Peschanski

RÉFÉRENCES

1. Isacson O, Brundin P, Gage FH, Björklund A. Neural grafting in a rat model of Huntington's disease: striosomal-like organization of striatal grafts as revealed by acetylcholinesterase histochemistry, immunocytochemistry and receptor autoradiography. *Neuroscience* 1985; 16: 799-817.
2. Isacson O, Dawbarn D, Brundin P, et al. Neural grafting in a rat model of Huntington's disease: striosomal-like organization of striatal grafts as revealed by acetylcholinesterase histochemistry, immunocytochemistry and receptor autoradiography. *Neuroscience* 1987; 22: 481-97.
3. McAllister JP, Walker PD, Zemanick MC, et al. Morphology of embryonic neostriatal cell suspension transplanted into adult neostriata. *Dev Brain Res* 1985; 23: 282-6.
4. Pritzel M, Isacson O, Brundin P, et al. Afferent and efferent connections of striatal grafts implanted into the ibotenic acid lesioned neostriatum in adult rats. *Exp Brain Res* 1986; 65: 112-26.
5. Wictorin K, Isacson O, Fischer W, et al. Connectivity of striatal grafts implanted into the ibotenic acid lesioned striatum. I. Subcortical afferents. *Neuroscience* 1988 (sous presse).
6. Isacson O, Brundin P, Kelly PAT, et al. Functional neuronal replacement by grafted striatal neurons in the ibotenic-acid lesioned rat striatum. *Nature* 1984; 311: 458-60.
7. Clarke DJ, Dunnett SB, Isacson O, et al. Striatal grafts in rats with unilateral neostriatal lesions. I. Ultrastructural evidence of afferent synaptic inputs from the host nigrostriatal pathway. *Neuroscience* 1988; 24: 791-802.
8. Sirinathsinghi DJS, Dunnett SB, Isacson O, et al. Striatal grafts in rats with unilateral neostriatal lesions. II. *In vivo* monitoring of GABA release in globus pallidus and substantia nigra. *Neuroscience* 1988; 24: 803-12.
9. Dunnett SB, Isacson O, Sirinathsinghi DJS, et al. Striatal grafts in rats with unilateral neostriatal lesions. III. Recovery from dopamine-dependent motor asymmetry and deficits in skilled paw reaching. *Neuroscience* 1988; 24: 813-20.

■■■■ **Isolement des télomères humains.** Comme B. Jordan l'annonçait dans une récente chronique, les séquences télomériques humaines viennent d'être détectées dans des clones d'ADN génomique. Les télomères jouent un rôle essentiel dans la stabilité des chromosomes [1]. Une équipe américaine [2] a isolé, à partir d'une banque humaine enrichie en séquences répétitives, une séquence de six bases (TTAGGG); elle est retrouvée aux deux extrémités télomériques de tous les chromosomes, obtenus isolément par la méthode du trieur de chromosomes. Les séquences sont disposées en tandem et forment des bouquets (*clusters*). Leur nombre est du même ordre (500 à 2 000 hexamères) dans chacun des chromosomes, quelle que soit sa taille, contrairement par exemple aux séquences Alu dont le nombre est proportionnel à cette taille. De telles séquences ont été également trouvées, non seulement chez d'autres mammifères, mais chez des oiseaux, des reptiles et des trypanosomes. Dans ces derniers organismes, il a été démontré que la synthèse des télomères était un processus post-réplicatif; ceci, par extension, est supposé être valable pour tous les eucaryotes. Un tel phénomène permet de comprendre pourquoi les chromosomes ne rapetissent pas à chaque réplication de l'ADN. La réplication de l'ADN se fait en effet par extension d'amorces ARN qui sont ensuite dégradées: par conséquent, la partie 5' toute terminale des brins d'ADN devrait être perdue à chaque cycle réplicatif. La synthèse indépendante de matrice des télomères (par une télomérase, ou télomère synthétase) explique leur reconstitution après chaque division cellulaire. La localisation des télomères humains permettra de faciliter l'établissement de la carte du génome. [1. Blackburn EH, Szostak JW. *Annu Rev Biochem* 1984; 53: 163-94.] [2. Moyzis RK, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6622-6.]

■■■■ **La mise en évidence des interactions entre deux neurotransmetteurs libérés par la même terminaison nerveuse continue.** Nous avons rapporté dans *m/s* le travail de l'équipe de Jean-Pierre Changeux démontrant

l'interaction complexe entre le *calcitonin gene related peptide* (CGRP) et l'acétylcholine co-localisés dans les motoneurons et libérés tous deux au niveau de la plaque motrice. Le CGRP est également co-localisé, avec la substance P cette fois, dans des fibres nerveuses non myélinisées qui innervent les vaisseaux sanguins. Le CGRP a une action vasodilatatrice de longue durée sur les vaisseaux, et la stimulation de ces fibres nerveuses périphériques non myélinisées pourrait jouer un rôle dans les érythèmes consécutifs à une infection cutanée locale ou à une lésion. *In vitro*, cette action vasodilatatrice devient très transitoire sous l'effet de la substance P. Brain et Williams [1] ont démontré les mécanismes de cette interaction *in vivo*, en testant l'effet des deux neuromédiateurs dans la peau chez l'homme. Si le CGRP et la substance P sont libérés simultanément — ce qui reste toutefois à démontrer — les mécanismes suivants entrent en jeu: le CGRP exerce un effet relaxant puissant sur la musculature vasculaire lisse; en même temps, la substance P agit au niveau des mastocytes qui libèrent ou expriment à leur surface des enzymes protéolytiques, notamment de la trypsine ou de la chymotrypsine, qui dégradent rapidement le CGRP, limitant ainsi la durée de son action vasodilatatrice. On comprend alors comment cet effet inhibiteur peut être aboli lorsque le CGRP et la substance P sont libérés massivement et de façon chronique en réponse à une lésion cutanée. Dans ces conditions, l'hyperstimulation par la substance P peut en effet aboutir à une déplétion locale des enzymes protéolytiques. Après l'interaction entre un peptide et un neurotransmetteur classique au niveau d'une même cellule cible — la fibre du muscle squelettique — voici donc l'interaction entre deux peptides agissant sur des cibles différentes. On est loin de la simple additivité des effets des neurotransmetteurs sur la structure postsynaptique commune qui était pourtant l'hypothèse la plus couramment répandue il y a encore un an pour ces colocalisations. [1. Brain SP, Williams TJ. *Nature* 335; 1988: 73-5.]