

Des fibroblastes qui remplacent des neurones !

C'est le pari que l'équipe de Rusty Gage (université de Californie à San Diego) semble avoir tenu [1]. Cette équipe travaille depuis des années sur un modèle de lésion cérébrale qui présente certains aspects comparables à ceux de la maladie d'Alzheimer. Dans ce modèle, une lésion est réalisée au niveau du faisceau nerveux (appelé fimbria-fornix) qui conduit les axones des neurones cholinergiques du septum jusqu'à l'hippocampe. La dénervation cholinergique de l'hippocampe provoque chez l'animal des troubles de la mémorisation proches de ceux observés dans la démence sénile.

Lorsque le faisceau nerveux est interrompu, les neurones contenant de l'acétylcholine disparaissent du septum [2] (sans que l'on ait pu déterminer clairement, pour le moment, s'ils dégèrent réellement ou si, simplement, certains gènes des enzymes de synthèse de l'acétylcholine ne s'expriment plus). Cette disparition pourrait être liée à la perte d'un influx rétrograde de NGF (*nerve growth factor*), le facteur de croissance nerveux. Les neurones cholinergiques du septum reçoivent en effet normalement un influx continu de NGF à partir de leurs cellules cibles hippocampiques [3], et cet influx est évidemment interrompu par la lésion fasciculaire. Et on peut, en effet, empêcher la disparition des cellules cholinergiques du septum après lésion si l'on place à proximité du septum une micropompe diffusant en continu du NGF [4].

Rusty Gage et son équipe ont eu l'idée de remplacer cette micropompe par des cellules modifiées génétiquement de façon à leur faire produire du NGF. Ils ont obtenu de telles cellules à partir de fibroblastes cutanés dans lesquels ils ont introduit le gène du NGF de souris à

l'aide d'un vecteur rétroviral. Implantés dans le cerveau de rats au moment d'une lésion du fimbria-fornix, au voisinage du septum, ces fibroblastes ont été étudiés, sur coupe histologique, deux semaines après implantation. A ce moment, ils survivent et, vraisemblablement, sécrètent du NGF. Deux observations concordantes démontrent l'effet bénéfique de ces implantations sur les neurones cholinergiques du septum. D'autre part, le nombre de cellules septales contenant de la choline acétyltransférase — enzyme de synthèse de l'acétylcholine — est beaucoup plus important dans un groupe de rats lésés-greffés que dans un groupe contrôle de rats simplement lésés. Ensuite, ces neurones font pousser vers le greffon de fibroblastes un faisceau de fibres cholinergiques extrêmement dense. Cette repousse (*sprouting*) avait été observée lors des expériences impliquant une libération de NGF par micropompe, mais elle était alors beaucoup moins massive.

Il n'existe encore aucune démonstration sérieuse de l'utilité potentielle de telles greffes dans la maladie d'Alzheimer, et ces expériences restent donc du strict domaine de la recherche fondamentale. Elles sont cependant, de ce point de vue, particulièrement intéressantes. L'existence, dans le système nerveux central, de nombreux facteurs trophiques présents dans d'autres organes, laisse supposer qu'une partie du fonctionnement des cellules nerveuses dépend de phénomènes non spécifiques du tissu nerveux. Les expériences de Gage — bien que certains aspects doivent être vérifiés, en particulier la persistance des effets au-delà des courtes deux semaines attendues ici, et le rôle spécifique du NGF qui n'a pas été tout à fait contrôlé — sont une porte ouverte sur cette question

dont l'approche était jusqu'à présent fort limitée.

M.P.

1. Rosenberg MB, Friedmann T, Robertson RC *et al.* Grafting genetically modified cells to the damaged brain: restorative effects of NGF expression. *Science* 1988 ; 242 : 1575-7.
2. Gage FH, Wictorin K, Fischer W, Williams LR, Varon S, Björklund A. Life and death of cholinergic neurons. *Neuroscience* 1986 ; 13 : 241-56.
3. Korsching S, Auburger G, Heumann R, Scott J, Thoenen H. Levels of nerve growth factor and its mRNA in the central nervous system of the rat correlate with cholinergic innervation. *EMBOJ* 1985 ; 4 : 1389-93.
4. Gage FH, Armstrong DM, Williams LR, Varon S. Morphological response of axotomized septal neurons to nerve growth factor. *J Comp Neurol* 1988 ; 269 : 147-55.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ La protéine de détection de l'hypoxie (qui stimule la production d'érythropoïétine), contient de l'hème. La lignée cellulaire de l'hépatome humain Hep3B produit de l'érythropoïétine (Epo) et est sensible aux stimuli physiologiques, dont l'hypoxie. L'hypoxie ou le chlorure de cobalt augmentent l'expression de l'ARNm de l'Epo et la production d'Epo active. Ces deux stimuli semblent agir par la même voie impliquant une synthèse protéique. La production d'Epo en situation d'hypoxie est freinée par l'oxyde de carbone ou par l'inhibition de la synthèse de l'hème. Cela suggère qu'une protéine contenant de l'hème intervient comme mécanisme de détection (*sensor*) de l'hypoxie tissulaire [1].

- [1. Goldberg MA, *et al.* *Science* 1988 ; 242 : 1412-5]