

## Le GDNF, après ou avant tous les autres ?

Le GDNF (*glial cell-line derived neurotrophic factor*) – qu'il ne faut pas confondre avec le GDN (*glia-derived neurotrophic factor*) qui a eu son heure de gloire avant de se révéler une nexine et de perdre ainsi un statut usurpé – a fait l'objet ces derniers mois d'un intérêt exceptionnel lié en grande partie à la production par plusieurs compagnies (Genentech, Amgen, Synergen, etc.) de la protéine recombinante. Cette protéine – qui fait partie de la famille des TGF  $\beta$  – était apparue, il y a presque trois ans [1], dans le milieu de culture d'une lignée cellulaire de type glial, ce qui lui valut son nom. Son inscription parmi les (nombreux) facteurs neurotrophiques avait alors été justifiée par la protection qu'elle exerçait sur des neurones fœtaux en culture et, plus particulièrement, sur des neurones dopaminergiques issus du mésencéphale ventral. Cette donnée avait ensuite été vérifiée et étendue dans un protocole *in vivo* de pouce de neurones transplantés *in oculo* [2]. Il était donc parfaitement logique que la protéine recombinante fût essayée sur tous les protocoles de « neuroprotection » classiques, c'est-à-dire, pour l'essentiel, sur la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire et celle des motoneurons. Comme cela avait été le cas, précédemment, pour CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) et pour BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) (*m/s* n° 2, vol. 9, p. 266), les résultats de ces études sont tous tombés en même temps... ou presque, car l'équipe de Chris Henderson (INSERM U382, Marseille, et Genentech, CA, USA) a tout de même fait passer ses résultats en novembre 1994 dans *Science* [3], près de trois mois donc avant les quatre équipes qui publient dans le dernier numéro de janvier 1995 de *Nature* [4-7]. Sachant que plus d'une douzaine de travaux présentés au congrès de la *Society for Neuroscience* de Miami, en novembre 1994, con-

cernaient l'activité neuroprotectrice du GDNF, on peut attendre encore quelques publications du même type pour les semaines ou mois qui viennent.

Dans les cinq papiers cités, chaque équipe a repris les techniques qui lui avaient précédemment permis de démontrer l'effet neuroprotecteur – au moins temporaire – du BDNF et/ou du CNTF, voire du bFGF, pour révéler celui procuré par le GDNF. Celui-ci est donc clairement protecteur sur les motoneurons purifiés en culture [3], axotomisés [4] ou mourant spontanément au cours du développement [5], ainsi que sur les neurones mésencéphaliques dopaminergiques soumis à la toxicité du MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) chez la souris [6] ou à une axotomie [7]. En dehors de quelques détails discutés (par exemple, le GDNF est-il plus efficace, ou aussi efficace que le BDNF ou le CNTF ?), les résultats se recourent pour l'essentiel. Seuls les articles de Henderson *et al.* [3] et de Yan *et al.* [4] poussent un peu l'analyse (comme ils l'avaient fait auparavant pour d'autres facteurs [8, 9]) et montrent que le GDNF pourrait être physiologiquement utilisé *in vivo* pour entretenir les motoneurons parce qu'il est présent à la périphérie et transporté par les axones de façon rétrograde.

La publication des quatre articles dans le même numéro de *Nature* donnait à l'événement (volontairement à n'en pas douter) une touche spectaculaire, qui a provoqué quelques débordements d'enthousiasme dans la grande presse quant aux traitements que l'on pouvait en dériver contre des maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie de Parkinson. Un quotidien titrait par exemple : « Maladie de Parkinson : la clé des espoirs », rien de moins ! Il y a toutefois loin de la coupe aux lèvres et, para-

doxalement ou avec des arrière-pensées, *Nature* avait choisi de donner l'éditorial sur la question à Ron Lindsay [10], de Regeneron, dont l'échec retentissant avec le CNTF ces derniers mois (*m/s* n° 12, vol. 10, p. 1324) ne pouvait que tempérer l'enthousiasme, le sien et celui des lecteurs. Fort de son expérience, Lindsay rappelle opportunément qu'il y a une distance considérable entre un effet observé expérimentalement, sur une durée courte, dans le cadre d'un modèle expérimental parfaitement maîtrisé, et une thérapeutique applicable à des maladies dont on ne connaît ni l'étiopathogénie ni la physiopathologie. Certes, le GDNF est incontestablement intéressant... comme l'ont été avant lui le NGF (*nerve growth factor*), puis le CNTF, puis le BDNF, la NT3, sans parler du bFGF (*basic fibroblast growth factor*) et d'autres. Il est clair que des molécules très différentes ont la capacité étonnante de ralentir, voire d'interrompre, des cascades d'événements aboutissant à la mort de populations neuronales variées. Encore faut-il pouvoir les administrer sans risque chez les patients, et sans que leur efficacité en souffre. Face à des molécules aux effets si diffus et si puissants, il est bon de se poser notamment la question des effets secondaires indésirables... avant de les observer chez des cohortes de patients.

Bienvenue, donc, au GDNF parmi les molécules neurotrophiques, à effet neuroprotecteur, potentiellement utilisables en thérapeutique. Comme pour toutes les autres molécules du même type, ni plus ni moins, il est intéressant de développer son étude dans ce sens. Il ne faudrait toutefois pas que les orchestrations spectaculaires, qu'elles soient le fait de grandes revues scientifiques ou relayées par la grande presse, stimulent une hâte fébrile, déraisonnable sur la base de résultats expérimentaux en-

core très éloignés du « pré-clinique ». Il n'a fallu que quelques souris à Regeneron pour lancer un essai clinique, sur plusieurs centaines de malades atteints de sclérose latérale amyotrophique, qui s'est révélé prématuré et dangereux. Il serait grave que, éventuellement sous la pression d'un public grisé par ce qu'on lui présente trop facilement comme d'immenses perspectives, de telles expériences soient renouvelées à chaque fois qu'une nouvelle molécule apparaît.

M.P.

1. Lin LF, Doherty DH, Lile D, Bektesh S, Collins F. GDNF - a glial cell line derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 1993 ; 260 : 1130-2.
2. Strömberg I, Björklund L, Johansson M, Tomac A, Collins F, Olson L, Hoffer B, Hompel C. Glial cell line-derived neurotrophic factor is expressed in the developing but not adult striatum and stimulates developing dopamine neurons *in vivo*. *Exp Neurol* 1993 ; 124 : 401-12.
3. Henderson CE, Phillips HS, Pollock RA, Davies AM, Lemeulle C, Armainvi M, Simpson LC, Moffet B, Vandlen RA, Koliatros VE, Rosenthal A. GDNF : a potent survival factor for motoneurons present in peripheral nerve and muscle. *Science* 1994 ; 266 : 1062-4.
4. Yan Q, Matheson C, Lopez OT. *In vivo* neurotrophic effects of GDNF on neonatal and adult facial motor neurons. *Nature* 1995 ; 373 : 341-4.
5. Oppenheim RW, Houenou LJ, Johnson JE, Lin LFH, Li L, Lo AC, Newsome AL, Prevet DM, Wang S. Developing motor neurons rescued from programmed and axotomy-induced cell death by GDNF. *Nature* 1995 ; 373 : 344-6.
6. Tomac A, Lindqvist E, Lin LFH, Ogren SO, Young D, Hoffer BJ, Olson L. Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF *in vivo*. *Nature* 1995 ; 373 : 335-9.
7. Beck KD, Valverde J, Alexi T, Poulsen K, Moffat B, Vandlen RA, Rosenthal A, Hefiti F. Mesencephalic dopaminergic neurons protected by GDNF from axotomy-induced degeneration in the adult brain. *Nature* 1995 ; 373 : 339-41.
8. Henderson CE, Camu W, Mettling C, Gouin A, Poulsen K, Kariialoo M, Rullamas J, Evans T, McMahon SB, Armanini MP, Berkmeier L, Phillips HS, Rosenthal A. Neurotrophins promote motor neuron survival and are present in embryonic limb bud. *Nature* 1993 ; 363 : 266-70.
9. Yan Q, Elliott J, Snider WD. Brain-derived neurotrophic factor rescues spinal motor neurons from axotomy-induced cell death. *Nature* 1992 ; 360 : 753-5.
10. Lindsay RM. Neuron saving schemes. *Nature* 1995 ; 373 : 289-90.

m/s n° 3, vol. 11, mars 95

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **La génétique moléculaire à l'aide des baleines.** Devant la surexploitation des populations de baleines, la Commission internationale de chasse (CIC) a voté, en 1982, un moratoire indéfini sur leur chasse à des fins commerciales. Bien que le moratoire soit entré en vigueur depuis 1986, la chasse à la baleine n'a jamais cessé. Certains membres de la CIC ont continué à chasser les baleines sous des permis scientifiques et à des fins de subsistance (populations aborigènes). En conséquence, le marché de la vente de produits de baleine s'est toujours maintenu. Les produits de baleine, disponibles aujourd'hui, proviennent-ils exclusivement d'espèces chassées en accord avec les traités internationaux? Une vérification récente de quelques marchés japonais a montré que non et suggère que l'existence d'une chasse légale sert de couverture à la vente illégale de produits de baleine. Dans ces conditions, il est urgent de développer de nouvelles méthodes efficaces pour vérifier, sans ambiguïté, la provenance en terme d'espèce des produits de baleine vendus. Baker (Nouvelle Zélande) et Palumbi (Hawaii, USA) ont, à cet effet, utilisé une approche de génétique moléculaire pour identifier l'espèce et la probable source géographique de produits de baleine obtenus dans divers points de vente au Japon entre février et avril 1993 [1]. Les produits étaient intitulés «kujira», le terme générique japonais pour baleine, et allaient de la forme de morceaux de viande deséchés et salés, marinés dans l'huile de sésame, à des morceaux de viande non congelés vendus pour du «sashimi». Afin d'être en accord avec les restrictions sur l'importation/exportation des produits dérivés de baleine à des fins scientifiques, les auteurs ont conduit leur analyse des tissus de baleine *in situ*,

en utilisant un laboratoire portable pour l'amplification génique *in vitro* (PCR). Ils ont amplifié puis ultérieurement séquencé 155 à 378 paires de bases (moyenne : 322 paires de bases) de la région de contrôle de l'ADN mitochondrial de seize produits commerciaux. La région de contrôle a été choisie en fonction de l'importance de sa variabilité à l'intérieur d'une espèce et d'une population (*m/s n° 11, vol. 10, p. 157; m/s n° 2, vol. 11, p. 298*). Les séquences testées ont été alignées et comparées à celles de seize espèces de cétacés (n = 24 individus, incluant les variants géographiques représentatifs disponibles). L'analyse des résultats en terme d'arbre phylogénétique a clairement permis de grouper, sans ambiguïté, les seize prélèvements dans un type de séquence spécifique d'espèce. Afin d'évaluer la légalité des produits de baleine analysés, les auteurs ont revu les rapports de pêche post-moratoire du CIC et conclu que certaines espèces avaient été importées illégalement et d'autres chassées illégalement. Ces résultats démontrent l'inadéquation des systèmes actuels de vérification des prises de baleines. L'analyse par la génétique moléculaire des produits commerciaux (même ceux qui sont fumés, marinés, ou traités par tout autre moyen) doit être intégrée dans les règles de contrôle du CIC. De plus, l'information génétique devrait être déposée dans des banques de données internationales, augmentant ainsi la possibilité d'identifier sans ambiguïté les produits de baleine d'origine inconnue. L'histoire montre que, sans un système adéquat de contrôle des prises, aucune espèce de baleine ne peut être considérée comme hors de danger.

[1. Baker CS, Palumbi SR. *Science* 1994 ; 265 : 1538-9.]

S  
E  
7  
E  
7  
E  
N  
O  
U  
V  
E  
L  
L  
E  
S