

Un pas de plus vers l'utilisation thérapeutique des facteurs neurotrophiques

Les lecteurs de *m/s* suivent depuis des années la saga des facteurs neurotrophiques. L'identification et le clonage de nouveaux facteurs, ainsi que de récepteurs spécifiques, s'accompagnent régulièrement d'études physiologiques, *in vitro* et *in vivo*, dont l'objectif à moyen terme est le développement de thérapeutiques originales — fondées sur l'utilisation de ces facteurs — dans des maladies neurodégénératives. L'enjeu de cette recherche est considérable à bien des points de vue mais d'abord, clairement, parce que la plupart de ces affections n'ont, à ce jour, aucun traitement connu. Les résultats qui viennent d'être présentés simultanément par trois équipes différentes [1-3] démontrant le rôle protecteur du BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) sur les motoneurons en développement sont une nouvelle étape importante dans cette recherche.

Le BDNF est une protéine basique de 12,3 kDa d'environ 120 acides aminés. C'est un membre de la famille des neurotrophines, isolé du cerveau où on le trouve en abondance [4], dont la séquence est proche, mais distincte, de celles du NGF (*nerve growth factor*) et de la NT-3 (*neurotrophine-3*) [5]. Les études réalisées sur des cellules en culture ont établi son efficacité à maintenir des populations de neurones périphériques différentes de celles protégées par le NGF [6]. Un effet neuroprotecteur du BDNF a également été observé *in vivo* tant sur les mêmes neurones périphériques que sur les neurones dopaminergiques de la substance noire [7] et les neurones cholinergiques centraux [8]. Les mécanismes moléculaires de cette action neuroprotectrice ne sont pas connus (pas plus que pour les autres facteurs neurotrophiques), mais l'on sait que le BDNF possède deux types de récepteurs, l'un à basse affinité (la p 75-LNGFR, *low affinity NGF receptor*) qui est commun à l'ensemble des neurotrophines [9] et l'autre à haute affi-

nité (trkB) qui semble plus spécifique puisqu'il ne lie pas le NGF (mais il lie NT-3) ([10] et *m/s* n° 6, vol. 7, p. 620).

Les trois articles publiés par *Nature* font état d'une action neuroprotectrice majeure du BDNF sur les motoneurons en développement *in vivo*. Yan *et al.* (Laboratoires Amgen, Thousand Oaks, CA et St-Louis, MO USA) [1] ont utilisé un protocole classique de dégénérescence motoneuronale induite, chez le rat nouveau-né, par la section du nerf sciatique. Le BDNF, appliqué à l'extrémité proximale du nerf sectionné est transporté de façon rétrograde jusqu'au corps cellulaire, dans la moelle épinière. Il exerce, à ce niveau, une action protectrice qui permet le maintien — à 6 jours — de la quasi-totalité des 40 % de motoneurons qui normalement dégénèrent après section. C'est une expérience presque semblable qu'ont réalisé Sendtner *et al.* (Martinsried, Allemagne) [3] en sectionnant le nerf facial. Dans ce cas (*figure 1*), c'est plus de 80 % des motoneurons qui disparaissent normalement. Le BDNF permet d'en maintenir environ la moitié à 7 jours. Une donnée supplémentaire fort intéressante qui est fournie par cette étude est l'effet différentiel des neurotrophines : le BDNF maintient beaucoup plus de motoneurons que le NT-3 qui reste pourtant protecteur. Le NGF est lui, non seulement inefficace mais même apparemment nuisible ! Par ailleurs, l'étude morphologique des motoneurons maintenus par le BDNF montre que, si la survie est effectivement améliorée, l'état des neurones est loin d'être normal. Il existe une profonde atrophie des neurones maintenus et même, vraisemblablement, des signes de souffrance (chromatolyse). La dernière étude, réalisée par l'équipe d'Oppenheim (Winston-Salem NC, USA, en collaboration avec la société Amgen) [2] est sensiblement différente

puisqu'elle concerne, chez le poulet, la mort motoneuronale que l'on observe au cours du développement, soit normalement, soit après désafférentation par section spinale. Dans les deux cas, le BDNF exerce une action neuroprotectrice patente.

Tous ces résultats démontrent clairement le rôle neuroprotecteur exercé par le BDNF *in vivo* sur les motoneurons en développement. Ils posent toutefois un certain nombre de questions fondamentales dans l'optique d'une utilisation thérapeutique de la substance. La première de ces questions est l'effet que la substance pourrait avoir sur des motoneurons en dégénérescence en dehors de la période de développement

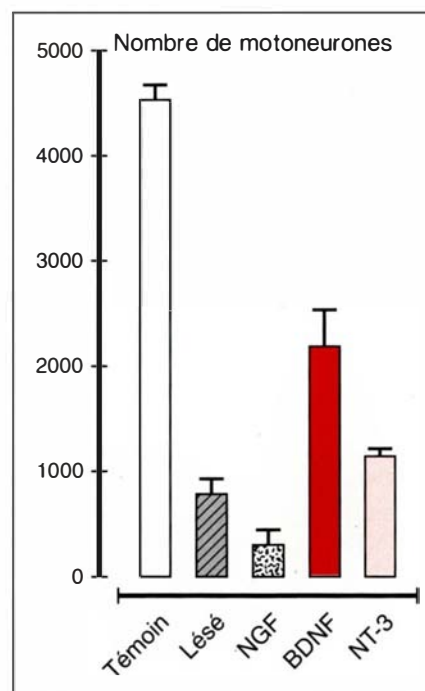


Figure 1. Effet du NGF, du BDNF et de la NT-3 appliqués à l'extrémité proximale du nerf facial sectionné sur la survie des motoneurons du noyau facial. (Adapté de [3]).

étudiée ici. Nous avons rapporté il y a quelques mois (voir *m/s* n° 7, vol. 8, p. 744) l'effet neuroprotecteur d'un autre facteur neurotrophique, le CNTF (ciliary neurotrophic factor), dans la dégénérescence liée à une affection génétique chez la souris *p_{mn}* (*progressive motoneurone degeneration*). Cette souris représente un modèle beaucoup plus proche des affections humaines que les modèles de tissus en développement utilisés ici et il sera très intéressant de voir l'effet du BDNF dans ces conditions, ce que l'équipe de M. Sendtner — qui avait réalisé l'étude sur CNTF — est en train de rechercher. Le second problème posé par ces résultats est une question de fond, sur laquelle s'interroge d'ailleurs les trois groupes : comment agit le BDNF *in vivo* sur les motoneurones ? L'action protectrice du BDNF est en effet fort surprenante au regard de l'absence d'effet neuroprotecteur de la substance sur les motoneurones en culture (voir discussion dans [11]). Les motoneurones en développement expriment le gène codant pour la p75-LNGFR et l'hybridation *in situ* des ARNm de *trkB* révèle leur présence dans la moelle épinière ventrale à tous les stades de développement. La présence de ces récepteurs ne suffit cependant pas, apparemment, à assurer l'effet des neurotrophines *in vitro*. Il existerait donc un cofacteur indispensable à l'action du BDNF que les études *in vitro* n'auraient pas réussi à mettre en évidence. L'identification de ce co-facteur est primordiale dans l'optique d'une utilisation thérapeutique car son apport exogène sera peut-être nécessaire dans d'autres conditions que celles explorées ici. Incidemment, ces résultats soulignent les limites des conclusions que l'on peut tirer des études *in vitro* de l'action des facteurs neurotrophiques. Enfin, et ce n'est pas le moindre, le rapprochement de ces résultats avec ceux précédemment obtenus sur les neurones dopaminergiques et cholinergiques suggère que le BDNF pourrait jouer un rôle neuroprotecteur ubiquitaire dans le système nerveux central. Si cette conclusion se confirmait, l'utilisation thérapeutique du BDNF — comme celle du CNTF qui agit également sur les motoneurones et les neurones cholinergiques septaux — pourrait être en fin de compte beau-

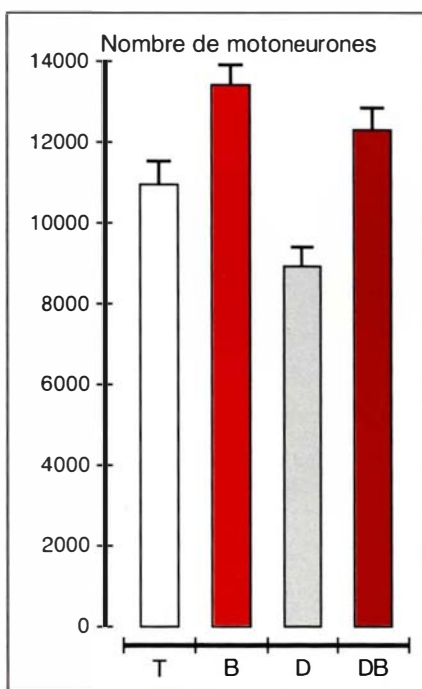


Figure 2. **Nombre de motoneurones vivants au jour embryonnaire 16 chez le poulet dans les conditions témoins (T), de traitement au BDNF (B), de désafférentation par lésion spinale (D) et de désafférentation associée à un traitement au BDNF (DB).** (Adapté de [2]).

coup moins spécifiée qu'on ne le pensait.

Ces facteurs neurotrophiques sont donc peut-être les « traitements anti-neurodégénératifs » tous azimuts de demain... Encore faut-il trouver un moyen de les administrer. Le BDNF, comme le CNTF, semble avoir une demi-vie très courte après injection systémique et ne pas passer la barrière hémato-encéphalique. L'administration intracérébroventriculaire par minipompe se heurte à la difficulté de production du facteur en quantité suffisante (malgré les efforts faits par diverses compagnies dont Amgen qui participe à deux des trois publications de *Nature*). Aussi paradoxal que cela paraisse, c'est une technique encore pour l'essentiel expérimentale, la thérapie génique, qui semble aujourd'hui la plus à même de répondre au problème de la voie d'apport.

M.P.

1. Yan Q, Elliott J, Snider WD. Brain-derived neurotrophic factor rescues spinal motor neurons from axotomy-induced cell death. *Nature* 1992 ; 360 : 753-5.
2. Oppenheim RW, Qin-Wei Y, Prevette D, Yan Q. Brain-derived neurotrophic factor rescues developing avian motoneurons from cell death. *Nature* 1992 ; 360 : 755-7.
3. Sendtner M, Hofmann B, Kolbeck R, Thoenen H, Barde YA. Brain-derived neurotrophic factor prevents the death of motoneurons in newborn rats after nerve section. *Nature* 1992 ; 360 : 757-9.
4. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982 ; 1 : 549-53.
5. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, Barde YA. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 1989 ; 341 : 149-52.
6. Lindsay RM, Thoenen H, Barde YA. Placode and neural crest-derived sensory neurons are responsive at early developmental stages to BDNF. *Dev Biol* 1986 ; 112 : 319-28.
7. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Quinto SP, Lindsay RM. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 1991 ; 350 : 230-2.
8. Knusel B, Winslow JW, Rosenthal A, Burton LE, Seid DP, Nikolics K, Hofil F. Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 961-5.
9. Rodriguez-Tébar A, Dechant G, Barde YA. Binding of brain-derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor. *Neuron* 1990 ; 4 : 487-92.
10. Soppet D, Escandon E, Maragos J, Middlemas DS, Reid SW, Blair J, et al. The neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the *trkB* tyrosine kinase receptor. *Cell* 1991 ; 65 : 895-903.
11. Henderson CE, Bloch-Gallego E, Camu W, Gouin A, Mettling C. Neurotrophic factors in development and plasticity of spinal neurons. *Restor Neurol Neurosci* 1993 ; 5 : 15-28.