

Le CNTF, agent thérapeutique contre des maladies du motoneurone ?

Ron Lindsay, responsable scientifique des laboratoires Regeneron (État de New York, USA) a fait sensation lors du dernier congrès annuel de la *Society For Neuroscience* à La Nouvelle-Orléans en annonçant à la tribune que son laboratoire s'apprêtait à effectuer un premier essai thérapeutique d'administration prolongée de CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) chez des malades atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Cette maladie, sans étiologie évidente, provoque chez des malades adultes la dégénérescence progressive des neurones impliqués dans le contrôle musculaire, motoneurons de la moelle épinière et du bulbe et neurones de l'aire motrice du cortex cérébral. En un à deux ans, la paralysie musculaire progressive atteint les neurones qui contrôlent les muscles respiratoires ou de la déglutition, ce qui provoque la mort. L'incidence de cette affection — plus de 1 200 cas nouveaux par an en France — en fait l'une des principales maladies neurologiques et, malgré de nombreux essais thérapeutiques, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement permettant d'arrêter sa progression. C'est cela que Ron Lindsay espère obtenir avec le CNTF.

Le CNTF a tout d'abord été isolé dans les tissus cibles des neurones du ganglion ciliaire du poulet [1]. Son rôle neurotrophique vis-à-vis de ces neurones lui a valu son nom. Des études ultérieures ont cependant démontré que le CNTF était présent dans divers autres tissus, nerveux et non nerveux, tant au cours du développement que chez l'adulte, et qu'il jouait vraisemblablement des rôles très divers (voir *m/s* n° 9, vol. 4, p. 955). Il s'agit d'une protéine d'à peu près 24 kDa qui a été purifiée et dont le gène a été cloné chez diverses espèces [2], y compris l'homme [3], permettant la production de facteur recombinant (en particulier

par les laboratoires Regeneron). La séquence de ce facteur est entièrement différente de celle des autres facteurs neurotrophiques connus. Une de ses particularités est l'absence d'une séquence signal conventionnelle pour la sécrétion, suggérant sa libération, soit par des mécanismes non conventionnels, soit seulement lors de lésions cellulaires. Un récepteur du CNTF vient juste d'être identifié [4], toujours par une équipe des laboratoires Regeneron. Ce récepteur, exprimé uniquement dans le système nerveux et le muscle squelettique, ne ressemble pas aux récepteurs de la famille du NGF mais semble posséder des caractéristiques communes avec le récepteur de l'IL-6. Le CNTF, capté par les terminaisons axonales des neurones cibles ou par l'extrémité du segment proximal d'un axone axotomisé, est ensuite transporté par voie rétrograde jusqu'au corps cellulaire.

L'intérêt majeur porté à ce facteur neurotrophique dans le cadre des maladies du motoneurone vient de la démonstration, répétée, de son action neurotrophique sur ces cellules *ex vivo* [5] aussi bien qu'*in vivo*. Ainsi, au cours du développement des motoneurons, la période dite de mort neuronale est suivie d'une période de vulnérabilité particulière à l'axotomie. Cette période coïncide avec une baisse des concentrations locales de CNTF dans les nerfs périphériques, ce qui a conduit l'équipe de Hans Thoenen (Max Planck, Munich, Allemagne) à rechercher, et à observer, les effets bénéfiques d'une application locale de CNTF après axotomie [6].

Malgré ces résultats positifs convergents, il semblait encore, il y a quelques semaines, que la route serait longue avant une quelconque tentative thérapeutique. Suivant une stratégie très systématique, les laboratoires Regeneron s'attaquaient pourtant

directement au problème. Après avoir élucidé les caractéristiques du facteur et de son récepteur, ils se sont en effet lancés dans des expériences fonctionnelles *in vivo*. Au congrès de la *Society For Neuroscience* de La Nouvelle-Orléans, Ron Lindsay a ainsi révélé l'existence d'une large série de travaux fondés sur l'utilisation d'un modèle expérimental de sclérose latérale amyotrophique, la souris mutante MnD (*motoneuronal degeneration*). Chez ces souris, une dégénérescence motoneuronale progressive apparaît vers le 6^e mois, provoquant une atteinte motrice très proche de celle observée dans la SLA. Les souris meurent très précocement, entre le 9^e et le 14^e mois. Des souris MnD ont donc été traitées, quotidiennement, par des injections systémiques de CNTF recombinant humain, à partir du déclenchement de la symptomatologie. Les études fonctionnelles permettent d'ores et déjà de conclure que les populations traitées perdent nettement moins de fonctions motrices que les populations témoins, et que l'injection répétée de CNTF (recombinant humain) n'a pas d'effet nocif évident. On peut suggérer que l'effet du CNTF est lié, dans ce cas, à une capture par les terminaisons axonales des motoneurons dans les muscles, suivie d'un transport rétrograde. Les axones des motoneurons touchés par la maladie se terminent en effet dans des tissus périphériques dans lesquels ils ne sont pas protégés des facteurs circulants par la barrière hémato-encéphalique. Le motoneurone, quoique situé dans la moelle épinière, aurait ainsi accès à un facteur qui assurerait sa survie et sa fonction dans l'axe neuro-musculaire.

Ron Lindsay a annoncé que les essais thérapeutiques, chez des patients atteints de SLA, débuteraient sans doute en mars ou en avril 1992. Les résultats obtenus chez la souris MnD sont-ils effectivement suffisants pour un

tel engagement ? Lindsay dit oui, et avec lui Regeneron, avec une seule réserve — qui provoque le délai de quelques mois —, à savoir que la mutation MnD provoque habituellement une mort prématurée et qu'ils ne se sentiront assez sûrs que si le CNTF prolonge sensiblement la vie des souris malades. Si la durée de vie des souris mutantes dépasse 14 mois, l'efficacité du traitement (et son innocuité) leur paraîtra suffisamment démontrée pour l'appliquer à l'homme. On pourrait objecter l'absence d'expériences chez le primate non humain, mais, outre que des tests de toxicité sont en fait effectués actuellement, il n'existe pas chez le primate de modèle expérimental aussi proche de la SLA que l'est MnD. La létalité de la SLA et l'absence de thérapeutique font le reste d'une décision sans doute pas absolument indiscutable mais qui possède à l'évidence de solides fondements scientifiques.

M. P.

-
1. Barbin G, Manthorpe M, Varon S. Purification of the chick eye ciliary neurotrophic factor. *J Neurochem* 1984 ; 43 : 1468-78.
 2. Lin LF, Mismar D, Lile JD, *et al.* Purification, cloning and expression of ciliary neurotrophic factor (CNTF). *Science* 1989 ; 246 : 1023-5.
 3. Masiakowski P, Liu HX, Radziejewski C, *et al.* Recombinant human and rat ciliary neurotrophic factors. *J Neurochem* 1991 ; 57 : 1003-12.
 4. Davis S. The receptor for ciliary neurotrophic factor. *Science* 1991 ; 253 : 59-63.
 5. Arakawa Y, Sendtner M, Thoenen H. Survival effect of ciliary neurotrophic factor (CNTF) on chick embryonic motoneurons in culture : comparison with other neurotrophic factors and cytokines. *J Neurosci* 1990 ; 10 : 3507-15.
 6. Sendtner M, Kreutzberg GW, Thoenen H. Ciliary neurotrophic factor prevents the degeneration of motor neurons after axotomy. *Nature* 1990 ; 345 : 440-1.