

■■■ **Rétrovirus animaux endogènes et perspectives de xénotransplantations.** Le numéro de mars 1997 de *médecine/sciences* était consacré à l'actualité de la greffe, notamment aux perspectives des xénotreffes. Dans son éditorial, Jean-Paul Soullillou insistait bien sur le risque infectieux, particulièrement celui lié aux rétrovirus endogènes de type C du porc. Jean-Paul Soullillou notait qu'il n'existait à l'heure actuelle pas de maladie connue attribuée à ces rétrovirus et que le risque potentiel ne serait peut-être pas de nature différente de celui lié à toute allogreffe [1]. Des résultats obtenus par une équipe londonienne (GB) concernant le pouvoir infectieux cryptique de ces rétrovirus endogènes porcins pour des cellules humaines et publiés dans le numéro de mars 1997 de la revue *Nature Medicine* sont à verser au dossier [2]. Ces auteurs montrent que des cellules de rein de porc en culture produisent spontanément des particules rétrovirales de type C qui peuvent infecter des cellules de porc, de vison, ainsi que des cellules humaines. Parmi celles-ci, des fibroblastes, des lymphocytes, des cellules musculaires et de rein. Normalement, les rétrovirus animaux sont rapidement éliminés par le système du complément, probablement du fait des épitopes xénogéniques membranaires présents dans l'enveloppe des virus. Cependant, Patience *et al.* montrent que ces rétrovirus libérés après un passage en cellules humaines deviennent résistants à l'attaque par le complément humain, comme on pouvait s'y attendre puisque leur enveloppe possède maintenant des composants membranaires humains. En outre, l'efficacité de la défense constituée par le système du complément pourrait être diminuée en cas d'utilisation de porcs transgéniques produisant des molécules protectrices de la lyse provoquée par le complément humain [1]. Puisque le cœur, le rein et la rate de porc domestique contiennent de très nombreuses copies de ces virus endogènes et, de

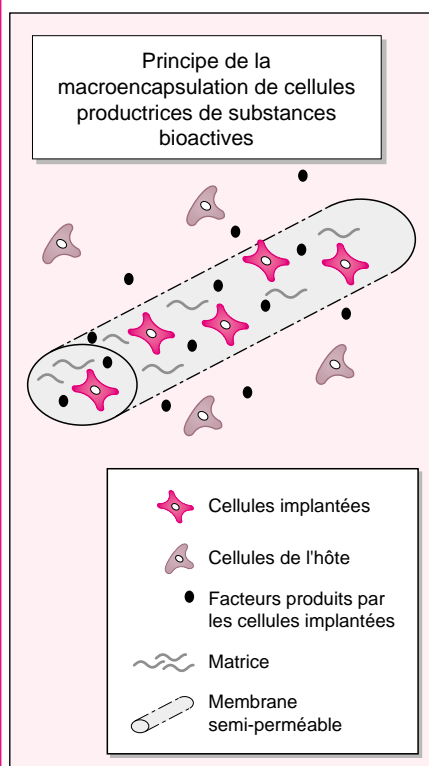
plus, expriment de l'ARN viral, le risque d'une infection à partir de ces rétrovirus porcins ne peut être sous-estimé. Cette crainte est d'autant moins fantasmagorique que les sujets greffés seraient manifestement soumis à des produits immunosuppresseurs pendant très longtemps, si bien qu'une infection latente pourrait favoriser le développement de tumeurs à la suite de phénomènes de mutagenèse insertionnelle activatrice, soit du virus porcine lui-même, soit d'un virus résultant d'une recombinaison avec des séquences virales endogènes humaines. L'équipe londonienne montre bien que le virus porcine est en effet capable de jouer le rôle de virus auxiliaire pour un rétrovirus intégré. Ces données confortent la décision récemment prise en Grande-Bretagne de différer l'autorisation des premiers essais de xénotreffes chez l'homme.

[1. Soullillou JP. *Med Sci* 1997; 13: 295-8.]

[2. Patience C, *et al.* *Nature Med* 1997; 3: 282-6.]

■■■ **Un pas vers une thérapie génique à visée neuroprotectrice dans la maladie de Huntington.** La maladie (« chorée ») de Huntington est une maladie neurodégénérative d'origine génétique qui est due à une expansion de répétitions de triplets CAG dans un gène (*IT15*) qui code pour une protéine (la huntingtine) dont la fonction est inconnue. Il n'existe à présent aucun traitement validé et les patients, dont les signes cliniques apparaissent en général entre 30 et 40 ans, évoluent inexorablement vers la mort qui intervient – en moyenne 17 ans plus tard – dans un tableau associant des mouvements anormaux incoercibles, des troubles psychiatriques majeurs et une détérioration intellectuelle qui impose, après seule-

ment quelques années, un placement en institution spécialisée. Sur le plan neuropathologique, la maladie est clairement associée, au moins durant les premières années, à une dégénérescence des neurones de certains ganglions de la base, le noyau caudé et le putamen. En l'absence de données étiopathogéniques précises, trois voies thérapeutiques sont actuellement explorées. La première vise à développer des agents pharmacologiques capables d'interférer avec les voies de l'excitotoxicité (*m/s n° 2, vol. 13, p. 244*), dont on suspecte l'implication dans la mort neuronale. Des traitements comme le rémacémide, la lamotrigine ou le coenzyme Q10 sont ainsi à l'essai aux États-Unis. La seconde cherche à substituer des neurones fœtaux homologues des neurones perdus, par greffe intracérébrale, comme cela est fait depuis des années pour le traitement de la maladie de Parkinson (*m/s n° 5, vol. 8, p. 508*). Des essais sont en cours aux États-Unis et en France. La troisième voie thérapeutique possible repose sur la capacité que démontrent un certain nombre de facteurs trophiques de protéger des neurones adultes menacés par des atteintes diverses reproduites, expérimentalement, chez l'animal. Emerich *et al.* (associant deux équipes américaines, de *Cytotherapeutics*, RI et du *Rush Presbyterian* de Chicago, IL, et deux équipes françaises, Cnrs 2210 Orsay et Inserm U. 421, Créteil) viennent de réaliser une expérience essentielle sur la voie d'une thérapeutique de ce type appliquée à la maladie de Huntington [1]. Ils ont montré en effet, chez le singe, que du *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), apporté dans le cerveau suivant une technique déjà utilisée chez l'homme pour d'autres traitements, était capable de protéger significativement les neurones des ganglions de la base contre une atteinte excitotoxique brutale provoquée par l'injection *in situ* d'acide quinolinique. Cette voie d'apport repose sur l'immuno-isolation de cellules implantées – après



**Figure 1. Technique d'immuno-isolation par macroencapsulation.** Les cellules – qui peuvent être xénogéniques et tumorales – sont introduites, avant implantation, dans une capsule formée d'une membrane semi-perméable en PAN-PVC (poly(acrylonitrile-co-vinyl chloride) ou PES (polyether sulfone). L'ensemble est implanté, par voie stéréotaxique, dans le cerveau ou l'espace ventriculaire cérébral et peut être retiré chirurgicalement à la demande grâce à un fil qui relie la capsule à la table osseuse du crâne. La membrane peut être construite, grâce à la détermination du seuil de coupure de ses pores, de façon à représenter une barrière physique infranchissable pour des prolongements cellulaires et même un certain nombre de grosses molécules, tout en laissant le passage aux gaz et aux petites molécules (nutriments et facteurs d'intérêt).

avoir été transduites *ex vivo* – grâce à une membrane semi-perméable dont les pores présentent un seuil de coupure suffisamment grand pour que les nutriments passent de l'hôte vers les cellules implantées, et la substance d'intérêt de ces cellules vers l'hôte, mais trop petit pour qu'une réponse immunitaire humorale, et *a fortiori* cellulaire, puisse être efficace (figure 1). La technique d'immuno-isolation a déjà démontré son efficacité lors d'un essai clinique portant sur plusieurs dizaines de patients douloureux chroniques (traités par implantation intrathécale de cellules chromaffines de veau) et, dans un essai utilisant strictement les mêmes capsules que celles placées chez le singe par Emerich (c'est-à-dire contenant des cellules BHK synthétisant le CNTF humain), chez 17 patients atteints de sclérose latérale amyotrophique [2, 3]. Les résultats présentés aujourd'hui par Emerich *et al.* confirment ceux déjà présentés chez le rat [4] sur l'efficacité du CNTF. En rapportant un résultat neuroprotecteur du CNTF sur les ganglions de la base chez le singe, à l'aide d'une voie d'apport utilisable chez l'homme, ce travail est clairement un élément très important sur la voie qui conduit aux premiers essais cliniques.

- [1. Emerich DF, *et al.* *Nature* 1997; 386: 395-7.]
- [2. Heyd D, Aebischer P. *Med Sci* 1996; 12: 299-302.]
- [3. Aebischer P, *et al.* *Nature Med* 1996; 2: 696-9.]
- [4. Emerich DF, *et al.* *J Neurosci* 1996; 16: 5168-81.]

■■■■ **Vers des facteurs neurotrophiques non protéiques.** De nombreux facteurs neurotrophiques, identifiés du fait de leur action bénéfique pour des populations

neuronales en développement, se révèlent neuroprotecteurs chez l'adulte, dans des conditions expérimentales mimant certaines affections humaines. L'apport de ces facteurs au cerveau est un problème majeur, qui limite aujourd'hui considérablement leur utilisation thérapeutique, du fait de leur caractère protéique et de leur large spectre d'action dans l'organisme. Il est en effet difficile d'envisager leur administration par voie systémique, la barrière hémato-encéphalique empêchant leur passage dans le cerveau, et leurs effets secondaires prévisibles – ou déjà observés – étant trop importants. Après une longue quête de la part de nombreux industriels, une nouvelle famille de facteurs trophiques non protéiques, ne présentant pas le même type de problèmes, semble sur le point d'émerger. *m/s* avait, en 1994, attiré l'attention de ses lecteurs sur un travail qui montrait que le FK506, l'immunosuppresseur développé par la société Fujisawa, agissait comme un agent neuroprotecteur dans un modèle expérimental d'ischémie cérébrale (*m/s* n° 11, vol. 10, p. 1180) [1]. Quoique les auteurs ne citent pas ce travail, les deux articles récemment publiés [2, 3] par des chercheurs de la société Guilford Pharmaceuticals de Baltimore (MD, USA), associés dans un cas avec l'équipe de Sol Snyder (Université Johns Hopkins, MD, USA) qui est lui-même actionnaire de cette société, vont exactement dans le même sens. Ayant observé des effets facilitateurs du FK506, de la rapamycine et de la ciclosporine A, sur la pousse neuritique dans des cultures de cellules nerveuses diverses, à des doses entraînant, toutefois, des effets immunosuppresseurs importants, ces auteurs ont testé l'efficacité neurotrophique de dérivés de ces molécules construites (par les laboratoires Wyeth-Ayerst et Merck) de façon à éliminer l'activité immunosuppressive. Ces dérivés se sont révélés presque aussi puissants que les substances natives

sur divers modèles, y compris chez le rat soumis, *in vivo*, à un écrasement du nerf sciatique [2]. Sur la base de ces résultats, les chercheurs de Guilford Pharmaceuticals ont eux-mêmes développé une molécule (la GPI-1406), qui lie avec une grande affinité la protéine FKBP-12 (*FK binding protein*), cible du FK506. L'administration systémique de cette molécule à des rats et à des souris leur a permis de démontrer une activité non seulement neurotrophique (de facilitation de la pousse, ou de la repousse, neuritique) mais également, cette fois, neuroprotectrice chez l'adulte, dans des modèles expérimentaux de lésion neurotoxique des voies sérotoninergiques du cortex cérébral (par la parachloro-amphétamine) et des voies dopaminergiques nigro-striatales (par le MPTP (méthyl-phényltétrahydropyridine) ou la 6-hydroxydopamine) [3]. Ces travaux présentent, à l'évidence, un intérêt majeur pour le développement de thérapeutiques nouvelles contre les atteintes du système nerveux central. Non seulement parce qu'il s'agit d'une nouvelle famille de facteurs neuroprotecteurs, mais encore, et surtout, parce que l'on se trouve face à des molécules susceptibles d'être administrées par voie systémique et parce que leur découverte découle de celle d'un mécanisme biochimique (liaison à une immunophiline, FKBP-12 ou cyclophiline), ce qui permet potentiellement d'en sélectionner un grand nombre d'autres. Peut-être ces travaux annoncent-ils une nouvelle ère dans l'histoire – récente – de la thérapeutique neuroprotectrice avec, après l'heure de gloire des sociétés de biotechnologie, le retour en force des grandes compagnies pharmaceutiques ?

[1. Sharkey J, Butcher SP. *Nature* 1994; 371 : 336-9.]

[2. Steiner JP, *et al.* *Nature Med* 1997; 3: 421-8.]

[3. Steiner JP, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2019-24.]

UNIVERSITÉ DE CORSE  
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES

14<sup>e</sup> Forum des jeunes Chercheurs  
Université de Corse – Corte – 8-11 juillet 1997

Sous le parrainage de M. le ministre de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et sous la présidence d'honneur de M. le Professeur Jean-François Mattei

PROGRAMME

Conférence-débat

- Progrès de la génétique et éthique biomédicale. J.F. Mattei (CHU La Timone-Marseille)

Conférences plénières

- Pathologie des maladies spécifiques d'organes. J.F. Bach (Inserm U.25-Paris)
- Écotoxicologie en Méditerranée. J.C. Lefeuvre (Muséum d'Histoire Naturelle-Paris)
- Le protéasome : dégradation des protéines et régulation cellulaire. Y. Briand (Université de Clermont-Ferrand)
- Contribution de la RMN à l'analyse des mélanges complexes naturels. J. Casanova (Université de Corse)

Tables rondes

- Quantification et régulation post-transcriptionnelle des ARN messagers (P. Sourdain, P. Romby)
- Lipides et qualité des aliments – Devenir des lipides au cours des traitements technologiques : conséquences organoleptiques et nutritionnelles (G. Grandemer, M. Astier Dumas)
- Endocrinologie moléculaire de la reproduction – Du dialogue cellulaire au signal moléculaire : exemple des fonctions testiculaires (S. Carreau, M. Benhamed, D. Michel)
- Imagerie des systèmes cellulaires (H. Morjani, J.M. Millot, X. Ronot)
- Écotoxicologie et indicateurs biologiques en milieu marin méditerranéen (M. Romeo, L.A. Romana, M. Lafaurie)
- Intégrines et mécanismes de reconnaissance et d'adhérence cellulaire : méthodes d'étude et physiopathologie (P. Jeannesson, R. Gamotel, A. Noël)
- Analyse de l'ADN ancien : quel avenir ? (E. Beraud-Colomb, F. Rollo, S. Audic, M. El Mansouri)
- Transgénèse et thérapie génique (L. Bagetto, L.M. Houdebine, H. Haddada)
- Microscopie confocale (G. Trugnan, G. Géraud, S. Brown)
- Épidémiologie génétique et nouveaux marqueurs du génome (N. Feingold, L. Contu, B. Crouau-Roy)
- Systèmes de défense génétique et moléculaire chez les végétaux (D. de Rocca-Serra, F. Luro, T. Candresse)
- Applications de la RMN dans les systèmes biologiques (P. Canioni, J. Casanova)

Forum des Jeunes Chercheurs  
Faculté des Sciences et Techniques  
Université de Corse BP 52, 20250 Corte, France  
Tél. : 04 95 45 00 66 – Fax : 04 95 45 01 15  
e-mail:luciani@univ.corse.fr