

questions, les recherches ont ouvert des voies thérapeutiques qui visent à bloquer les mécanismes d'oxydation et à protéger les neurones.

Les nouveaux traitements

Si les hypothèses envisagées ont un fondement, les agents qui inhibent les cellules microgliales ou qui bloquent la libération de glutamate dans la substantia nigra ou dans le striatum devraient protéger les neurones de certains patients. On recherche donc des composés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'agir sans perturber le fonctionnement des autres neurones ni déclencher d'effets indésirables. Avec Johannes Kornhuber, de l'Université de Würzburg, l'un d'entre nous (P. Riederer) a récemment montré que l'amantadine, un très ancien médicament antiparkinsonien dont on ignorait le mécanisme d'action, bloque les effets du glutamate. Ce médicament a-t-il des vertus protectrices ? Un autre inhibiteur du glutamate, le dextrométhorphan, est actuellement en phase d'essai clinique.

De surcroît, chez l'animal, les chélateurs du fer (qui piègent le fer et bloquent ainsi de nombreuses réactions oxydatives), les inhibiteurs de la formation du monoxyde d'azote et les antioxydants protègent les neurones dopaminergiques de la substantia nigra contre le stress oxydatif. Chez l'homme, un essai thérapeutique a montré que la vitamine E, un antioxydant, est inefficace ; toutefois, elle traverse très mal la barrière hémato-encéphalique et, dans l'essai réalisé, les doses testées étaient trop faibles. Un autre antioxydant capable d'atteindre le cerveau est en cours d'essai clinique.

Quelle que soit la cause de la destruction des neurones, des médicaments qui limiteraient la dégénérescence des neurones devraient être utiles. Les médecins de plusieurs laboratoires pharmaceutiques tentent ainsi d'administrer directement dans le cerveau des malades une molécule nommée le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales, ou GDNF. On recherche aussi des molécules plus petites qui activeraient les facteurs de croissance des neurones et la régénérescence neuronale. L'une de ces substances, la rasagiline, est en cours d'évaluation chez l'homme, après des études qui ont démontré son action chez des animaux. D'autre part, la nicotine semble avoir



8. DES TOXICOMANES akinétiques et rigides ont été photographiés en 1991 après avoir été traités. Neuf ans auparavant, ils s'étaient tous subitement figés, comme s'ils avaient été atteints d'une maladie de Parkinson foudroyante, après s'être injecté une préparation impure de stupéfiant. En étudiant comment l'impureté contenue dans la drogue avait agi, les neurologues ont précisé certains mécanismes de la maladie de Parkinson.

un effet protecteur, de sorte que l'on étudie en laboratoire l'action thérapeutique potentielle d'analogues de la nicotine. Toutefois il serait absurde de se mettre à fumer pour retarder la progression du parkinsonisme : personne n'a encore prouvé que la nicotine ralentit réellement la perte des neurones dopaminergiques, et les risques du tabagisme sont bien supérieurs à ses éventuels effets bénéfiques.

Les recherches sur la protection des neurones se doublent d'études visant à compenser leur perte. Ainsi, on tente de greffer des neurones dopaminergiques dans le cerveau des malades : l'état de certaines personnes ainsi traitées s'est amélioré, mais les résultats sont inégaux et l'on dispose de peu de neurones à greffer (on utilise des neurones prélevés sur des fœtus issus

d'interruptions volontaires de grossesse). En outre, les mécanismes responsables de la destruction des neurones risquent de détruire aussi les cellules greffées. On détruit parfois chirurgicalement, avec quelque succès, certaines régions du cerveau qui fonctionnent mal quand la dopamine est en concentration insuffisante.

Pour bien traiter le parkinsonisme, il faudrait toutefois que l'on détecte les mécanismes pathologiques dès qu'ils apparaissent, bien avant les premiers symptômes. Personne ne sait quand de nouveaux traitements efficaces seront disponibles, mais les chercheurs devraient progresser, au cours des prochaines années, tant dans le domaine de la détection précoce de la maladie que de la protection des neurones dopaminergiques.

Moussa YODIM est professeur de pharmacologie à l'Institut de technologie de Haïfa, en Israël. Peter RIEDERER est professeur de neurochimie clinique à l'Université de Würzburg, en Allemagne.

A.D. MORRIS, *James Parkinson : His Life and Times*, sous la direction de F. Clifford Rose, Birkhauser, 1989.

Emerging Strategies in Parkinson's Disease, sous la direction de H.L. Klawans, in *Neurology* (numéro spécial), vol. 40, n° 10, supplément 3, octobre 1990.

M.B.H. YODIM, D. Ben SHACHER et P. RIEDERER, *Iron-Melanin Interaction and Parkinson's Disease*, in *News in Phy-*

siological Sciences, vol. 8, pp. 45-49, février 1993.

M.D. YAHR, *Parkinson's Disease : The L-dopa Era*, in *Advances in Neurology*, vol. 60, pp. 11-17, 1993.

M. GERLACH, D. Ben SHACHER, P. RIEDERER et M.B.H. YODIM, *Altered Brain Metabolism of Iron as a Cause of Neurodegenerative Diseases ?*, in *Journal of Neurochemistry*, vol. 63, n° 3, pp. 793-807, septembre 1994.

Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson's Disease, sous la direction de C.W. Olanow et al., Academic Press, 1996.

Des animaux transgéniques produisent des médicaments

WILLIAM VELANDER • HENRYK LUBON • WILLIAM DROHAN

Les femelles de mammifères qui ont été dotées de gènes humains produisent dans leur lait des protéines humaines que l'on peut utiliser comme médicaments.

Un an après sa naissance, notre truie expérimentale, Genie, a allaité sept porcelets : son lait leur donnait toutes les substances nutritives nécessaires, mais il contenait, en supplément, une substance indispensable à la survie de quelques malades, la protéine C humaine. Les laboratoires pharmaceutiques obtiennent aujourd'hui cette protéine en l'extrayant de grandes quantités de sang humain ou en cultivant des micro-organismes dans d'immenses bioréacteurs en acier inoxydable. Genie a été la première truie du monde à produire, dans son lait, de grandes quantités de protéine C humaine.

Cette capacité de fabriquer ainsi une substance à usage thérapeutique résultait de recherches commencées presque dix ans auparavant : avec des biologistes de la Croix-Rouge américaine, nous voulions modifier la composition du lait animal pour y introduire ces substances vitales pour l'homme ; en théorie, la méthode devait permettre de produire n'importe laquelle de ces protéines sanguines dont il y a fréquemment pénurie.

De nombreux malades ont besoin de telles substances : il manque aux hémophiles certaines protéines qui assurent la coagulation du sang, notamment le facteur VIII et le facteur IX ; certaines personnes ne produisent pas assez de protéine C, qui participe aussi à la coagulation du sang ; on administre parfois la protéine C aux opérés à qui l'on remplace une articulation. Après les accidents vasculaires (cérébraux ou cardiaques), les personnes atteintes ont également besoin d'une substance qui

dissout les caillots sanguins : on leur administre aussi rapidement que possible une protéine, l'activateur tissulaire du plasminogène. Enfin des aérosols contenant de l'antitrypsine alpha 1, une autre protéine, permettent à certaines personnes atteintes de formes graves d'emphysème de respirer plus facilement.

Ces protéines sont en si faible concentration dans le sang des donneurs qu'elles sont difficiles à obtenir et que leur coût limite notablement leur utilisation thérapeutique. Par exemple, un traitement par le facteur VIII purifié, strictement réservé aux hémophiles qui ont des hémorragies, coûte plusieurs dizaines de milliers de francs par an. L'idéal serait d'administrer en continu cette protéine sanguine, mais le traitement coûterait plus de 500 000 francs par malade et par an.

Ces sommes traduisent la difficulté de l'extraction de ces protéines sanguines et de la mise au point d'unités de production à partir de cellules en culture. Plus précisément, des unités de production coûtant déjà plus de 120 millions de francs ne produisent pourtant que de faibles quantités des diverses protéines. La mise au point d'animaux transgéniques, c'est-à-dire d'animaux porteurs de gènes d'une autre espèce, coûte notablement moins cher et permet de fabriquer de grandes quantités de protéines sanguines humaines.

En outre, les protéines sanguines ainsi produites ne risquent pas d'être contaminées par des agents infectieux, comme cela est parfois le cas pour les protéines extraites du sang de donneurs. Bien que les protéines sanguines

d'extraction soient aujourd'hui plus sûres, depuis que les donneurs sont soigneusement sélectionnés et que l'on traite les prélèvements pour inactiver les virus qui s'y trouveraient, un agent pathogène risque toujours de subsister. Pour éviter tout risque de contamination accidentelle par le virus du SIDA ou par le virus de l'hépatite C, les biologistes cherchent des substituts aux médicaments extraits du sang humain. De même, certains lots de sang ont été retirés des réserves européennes et américaines, car ils risquaient d'avoir été contaminés par l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La fabrication de protéines sanguines à partir d'animaux transgéniques, dont on est certain qu'ils sont indemnes de ces maladies, supprimerait ces risques.

La chasse à la souris

Les nombreux avantages des animaux transgéniques nous ont incités à persévérer jusqu'à atteindre notre objectif : créer une étable modèle abritant des animaux sains et porteurs de quelques gènes humains importants. Toutefois, quand nous avons commencé ces travaux, nous avons rencontré plusieurs difficultés techniques, qu'il a fallu surmonter pour élever des animaux transgéniques et pour obtenir des quantités suffisantes de protéines dans le lait.

Dès 1980, Jon Gordon et ses collègues de l'Université Yale avaient montré comment on peut introduire des segments d'ADN dans les chromosomes d'embryons de souris. Peu après, Thomas Wagner et ses collègues de l'Université de l'Ohio mon-

trèrent qu'un gène (un segment d'ADN codant une protéine) de lapin restait fonctionnel chez une souris. Ils injectaient, par l'intermédiaire d'un tube de verre très fin, un segment d'ADN de lapin dans un embryon de souris au stade d'une seule cellule. En général, l'ADN s'intégrait aux chromosomes de la souris, peut-être parce qu'il était considéré par la cellule comme un morceau d'ADN endommagé, qui devait être réparé.

Lorsque les embryons modifiés étaient ensuite implantés dans une souris, quelques souriceaux de la portée avaient le gène de lapin dans tous leurs tissus. Puis, ces souris transgéniques transmettaient, à leur tour, le gène étranger à leur descendance. Le gène était exprimé chez les souris : ces sou-

ris avaient, dans leur sang, de l'hémoglobine de lapin.

Un autre jalon, sur la voie des animaux transgéniques utilisés comme bioréacteurs, fut atteint en 1987, quand une équipe américaine et une équipe anglaise trouvèrent comment activer des gènes étrangers uniquement dans les glandes mammaires des souris. Ainsi les protéines étrangères étaient directement libérées dans le lait des souris transgéniques, d'où l'on pouvait aisément les extraire. Si la réalisation était impressionnante, son principe était simple : les biologistes avaient combiné le gène étranger avec un court segment d'ADN qui, normalement, active le gène d'une protéine du lait de souris.

Les souris de John Clark et de ses collègues, à l'Institut de physiologie

animale et de génétique d'Édimbourg, produisirent jusqu'à 23 grammes d'une protéine du lait de brebis (la lactoglobuline bêta) par litre de lait, c'est-à-dire presque autant que leurs propres protéines de lait. Toutefois, la lactoglobuline bêta n'est pas une des protéines humaines qui font défaut, et les minuscules souris ne fournissent pas beaucoup de lait. Aussi l'équipe écossaise décida-t-elle d'injecter à des embryons de brebis de l'ADN contenant le gène d'une protéine thérapeutique humaine.

Ils choisirent le gène qui code un des facteurs de coagulation du sang, le facteur IX, associé à un segment d'ADN de brebis qui, normalement, déclenche la production de lactoglobuline bêta dans la glande mammaire. Deux ans plus tard, les brebis trans-

1. LES BIORÉACTEURS sont de gros réservoirs en acier inoxydable, équipés de dispositifs qui règlent la composition et la température du milieu de culture, où se multiplient d'innombrables cellules. On

évite cet appareillage élaboré et coûteux en introduisant des gènes humains dans des animaux «transgéniques», telles des truies (*photographie de gauche*), qui produisent ces protéines dans leur lait.



B. Williams



J. Harner, Arch. Photo.