

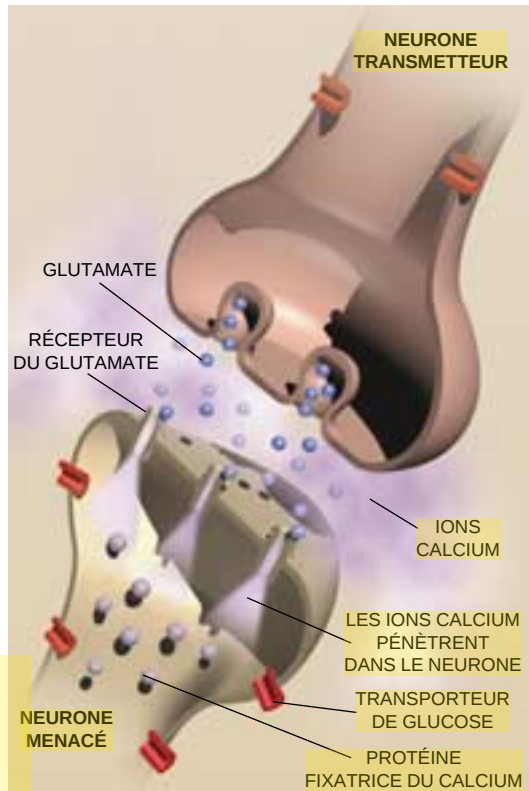
ment par le virus modifié. On ne sait pas prévoir le moment exact des crises d'épilepsie ou des accidents vasculaires cérébraux, mais, quelques heures après la crise, la thérapie génique protège encore les neurones.

Une autre forme de thérapie génique possible contre les attaques ou les traumatismes serait la désactivation des mécanismes d'apoptose (le suicide cellulaire). Howard Federoff et ses collègues de l'Université de Rochester, ainsi que Matthew Lawrence, dans notre équipe, ont introduit un gène inhibiteur de l'apoptose, *bcl-2*, dans des virus de l'herpès. Le traitement des cellules cérébrales de rats par ces vecteurs viraux protège contre les dégâts d'une crise, même lorsque le traitement commence après celle-ci.

Les neurobiologistes étudient également la prévention des maladies génétiques qui entraînent des altérations du métabolisme lipidique et qui conduisent à une accumulation létale de molécules de graisses dans le cerveau. À la recherche de thérapies géniques contre ces maladies, les biologistes ont produit des souris porteuses d'une mutation du gène qui code la bêta-glucuronidase. John Wolfe et ses collègues de l'Université de Pennsylvanie ont transplanté, chez une souris atteinte, des neurones fœtaux génétiquement modifiés pour fabriquer de la bêta-glucuronidase, et ils ont constaté que les implants supprimaient les lipides dévastateurs du cerveau de l'animal.

La fabrication des vecteurs viraux demeure difficile : quand on désactive trop le virus, il n'infecte plus suffisamment les neurones, mais, quand on le désactive trop peu, il endommage les neurones qu'il infecte. Aujourd'hui, tous les vecteurs viraux réalisés présentent l'un ou l'autre de ces défauts, et bien des perfectionnements seront nécessaires avant qu'on puisse tester en toute sécurité des thérapies géniques chez les personnes atteintes de maladies neurodégénératives.

De surcroît, le cerveau est enfermé dans la boîte crânienne, de sorte que l'injection d'un produit thérapeutique directement dans le tissu atteint est difficile. Lors des expériences sur les animaux, les neurobiologistes percent un orifice dans la boîte crânienne, afin d'in-



2. AU COURS D'UNE CRISE D'ÉPILEPSIE ou d'un accident vasculaire cérébral, un neuromédiateur (le glutamate) s'accumule excessivement (en bleu) dans la fente synaptique entre les neurones. Sur la cellule réceptrice (en bas), des molécules spécialisées, ou récepteurs de glutamate, permettent alors aux ions calcium (en violet) de pénétrer à l'intérieur de la cellule et d'y causer des dégâts irréversibles. Par thérapie génique, on voudrait augmenter la quantité de protéines fixant ces ions calcium (fixés, ils deviendraient inoffensifs) ou accroître le nombre de transporteurs de glucose, qui apporteraient alors au neurone menacé une énergie qui lui permettrait de résister aux lésions.

jecter le produit dans la partie du cerveau menacée ; chez l'homme, on cherche un traitement moins invasif. On pourrait injecter un virus par voie intraveineuse (si l'on mettait au point un virus qui limitait son action au tissu nerveux), mais le virus serait sans doute bloqué par la barrière hémato-encé-

phalique, ce réseau de capillaires qui ne laisse passer dans le tissu cérébral que les petites molécules.

D'autres obstacles existent. Si les vecteurs viraux atteignent le cerveau, seront-ils assez actifs ? Agiront-ils suffisamment longtemps ? Les biologistes devront améliorer le rayon d'action, l'efficacité et la persistance des modifications génétiques.

Les défis du cerveau

Quelles sont les possibilités réelles de la thérapie génique du cerveau ? Les travaux d'Anders Björklund et de ses collègues de l'Université de Lund en donnent un aperçu. Ces biologistes, les premiers à avoir exploré les méthodes de transplantation de neurones fœtaux, ont mis au point des greffons qui produisent de grandes quantités d'un facteur de croissance des nerfs. Ils ont greffé à des rats adultes quelques-unes de ces cellules transgéniques, en ciblant une région du cerveau essentielle pour l'apprentissage et la mémoire – région qui se dégrade lentement à mesure du vieillissement. Cette manipulation inversa le déclin des facultés cognitives chez les rats âgés.

Cette réussite laisse imaginer que la thérapie génique pourrait servir, non seulement à faire reculer la maladie, mais aussi à améliorer la mémoire et la coordination des personnes âgées. Les neurobiologistes auront beaucoup à faire avant qu'on puisse appliquer cette technique en gériatrie, mais, un jour, la thérapie génique constituera un outil médical efficace pour ralentir le vieillissement des cerveaux âgés.

Dora HO est biologiste et Robert SAPOLSKY est professeur de biologie et de neurosciences. Ils travaillent tous deux à l'Université Stanford.

M.J. DURING et al., *Long-Term Behavioral Recovery in Parkinsonian Rats by an HSV Vector Expressing Tyrosine Hydroxylase*, in *Science*, vol. 266, pp. 1399-1403, 25 novembre 1994.

Jack COHEN et Michael HOGAN, *Le blocage des gènes*, *Pour la Science*, février 1995.

D.Y. HO et al., *Use of Herpes Simplex Virus*

Vectors for Protection from Necrotic Neuron Death, in *Viral Vectors : Gene Therapy and Neuroscience Applications*, sous la direction de M. Kaplitt et A. Loewy, Academic Press, 1995.

D.J. FINK, N.A. DELUCA, W.F. GOINS et J.C. GLORIOSO, *Gene Transfer to Neurons Using Herpes Simplex Virus-Based Vectors*, in *Annual Review of Neuroscience*, vol. 19, pp. 245-287, 1996.

Moussa YOUSSEF et Peter RIEDERER, *La maladie de Parkinson*, *Pour la Science*, mars 1997.