

## *Des résultats prometteurs chez la souris*

### **Un facteur de croissance combat la maladie de Huntington**

**Dans un modèle murin de la maladie de Huntington, l'administration systémique du facteur de croissance FGF-2 induit une amélioration significative des fonctions neurologiques et augmente l'espérance de vie des animaux. Ces effets bénéfiques sont associés à des phénomènes de neurogenèse et de neuroprotection.**

UNE EQUIPE de recherche californienne du Buck Institute for Age Research (Novato) vient d'obtenir des résultats encourageants dans la mise au point d'un traitement de la maladie de Huntington. Par de simples injections sous-cutanées du facteur de croissance FGF-2, Jin et coll. ont réussi à induire une neuroprolifération et une neuroprotection chez des souris atteintes d'une maladie neurodégénérative similaires à la maladie de Huntington. Ces processus sont associés à une amélioration des performances motrices des animaux et à une augmentation significative de leur durée de vie. Malgré les recherches intensives menées sur le sujet, il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de retarder l'apparition des premiers symptômes de la maladie de Huntington, ni aucun traitement capable de freiner sa progression une fois qu'elle est déclarée.

Une des approches thérapeutiques à l'étude se fonde sur l'utilisation de molécules capables de s'opposer à la neurodégénérescence et de promouvoir l'apparition de nouvelles cellules nerveuses. Plusieurs facteurs de croissance pourraient permettre d'obtenir de tels effets. Jin et coll. ont choisi d'étudier le potentiel thérapeutique de l'un de ces facteurs, le FGF-2. Diverses données expérimentales suggèrent en effet que ce facteur joue un rôle clé dans le processus de la neurogenèse, qu'il protège les neurones du striatum, qu'il stimule la prolifération des cellules souches nerveuses et qu'il régule l'expression de la huntingtine dans les cultures de neurones striataux. Le FGF-2 présente en outre l'intérêt de passer la barrière hémato-encéphalique. Jin et coll. ont évalué l'effet thérapeutique du FGF-2 chez des souris porteuses d'une mutation du gène de la huntingtine qui les conduit, dès l'âge de cinq à six semaines, à développer des symptômes similaires à ceux observés chez les malades humains. De l'âge de huit semaines et jusqu'à leur mort, ces souris ont reçu trois fois par semaine des injections sous-cutanées de FGF-2 (250 ng).

**La neurogenèse est multipliée par cinq.** Chez des animaux-contrôles sains, ces injections entraînent une augmentation de 30 % de la neurogenèse dans la zone subventriculaire du cerveau. Chez les animaux malades, l'effet du FGF-2 sur la neurogenèse est multiplié par cinq : le traitement induit une augmentation de 150 % de la prolifération des précurseurs neuronaux.

En outre, les injections de facteur de croissance semblent promouvoir le recrutement des neurones néoformés et favoriser leur migration de la zone subventriculaire vers les régions endommagées du striatum et du cortex des animaux. Une fois localisés au striatum, les neurones néoformés montrent des caractéristiques phénotypiques identiques à celles des neurones épineux détruits par la maladie de Huntington. Le traitement par injection de FGF-2 semble également avoir un effet neuroprotecteur qui se traduit par une inhibition de la mort cellulaire liée à la formation d'agrégats de molécules d'huntingtine mutantes. Jin et coll. ont constaté que ces effets cellulaires s'accompagnent d'une amélioration des performances motrices des animaux et d'une augmentation de leur espérance de vie d'environ 20 %. Les mécanismes moléculaires déclenchés par l'administration systémique de FGF-2 restent à élucider. L'effet du facteur sur la neurogenèse et la neuroprotection est vraisemblablement à l'origine des améliorations fonctionnelles et neurologiques observées chez les souris. Mais les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure que des effets périphériques participent également à ces phénomènes et soient directement impliqués dans l'augmentation de l'espérance de vie des souris malades.

> *ELODIE BIET*