

l'hippocampe de rats adultes, précisément dans l'aire nommée gyrus denté, où la neurogenèse se produit aussi chez l'homme.

D'autres études ont confirmé ces résultats, mais les neurobiologistes n'y voyaient pas la preuve d'une neurogenèse ni d'un potentiel de régénération notables dans le cerveau des mammifères adultes. Les méthodes alors disponibles ne permettaient pas de préciser le nombre de cellules apparues, ni de prouver qu'il s'agissait bien de neurones. Le concept de cellules souches cérébrales n'ayant pas encore été formulé, les neurobiologistes pensaient que c'étaient les cellules nerveuses matures qui devaient se répliquer. De surcroît, personne ne se serait hasardé à parler de neurogenèse dans le cerveau humain avant d'avoir mis en évidence le phénomène chez les grands singes, génétiquement et physiologiquement plus proches de nous que les autres mammifères.

Le champ des recherches ne progressa guère avant le milieu des années 1980, quand Fernando Nottebohm, de l'Université Rockefeller, relança le débat avec les résultats étonnants qu'il obtint sur des canaris adultes : une neurogenèse se produit dans les centres du cerveau dédiés à l'apprentissage du chant et s'accélère pendant les saisons où les oiseaux adultes apprennent à chanter ; de plus, la formation des neurones dans l'hippocampe augmente quand les oiseaux ont beaucoup d'informations à mémoriser, par exemple quand ils doivent se souvenir de tous les itinéraires qui aboutissent aux cachettes où ils stockent leur nourriture. Ces résultats ont soulevé à nouveau la question de la capacité de réparation du cerveau des mammifères adultes.

L'optimisme fut de courte durée. Pasko Rakic et ses collègues de l'Université Yale furent les premiers à étudier la neurogenèse chez les primates adultes. Ils n'observèrent aucune neurogenèse dans le cerveau de singes rhésus adultes. De plus, les biologistes savaient que le potentiel de neurogenèse n'a cessé de diminuer au cours de l'évolution, à mesure que le cerveau est devenu plus complexe : contrairement aux mammifères, les lézards et autres animaux inférieurs subissent une régénération neuronale massive quand leur cerveau est endommagé. L'apparition de neurones dans un cerveau complexe semblait devoir perturber la circulation ordonnée des signaux le long des voies déjà établies.

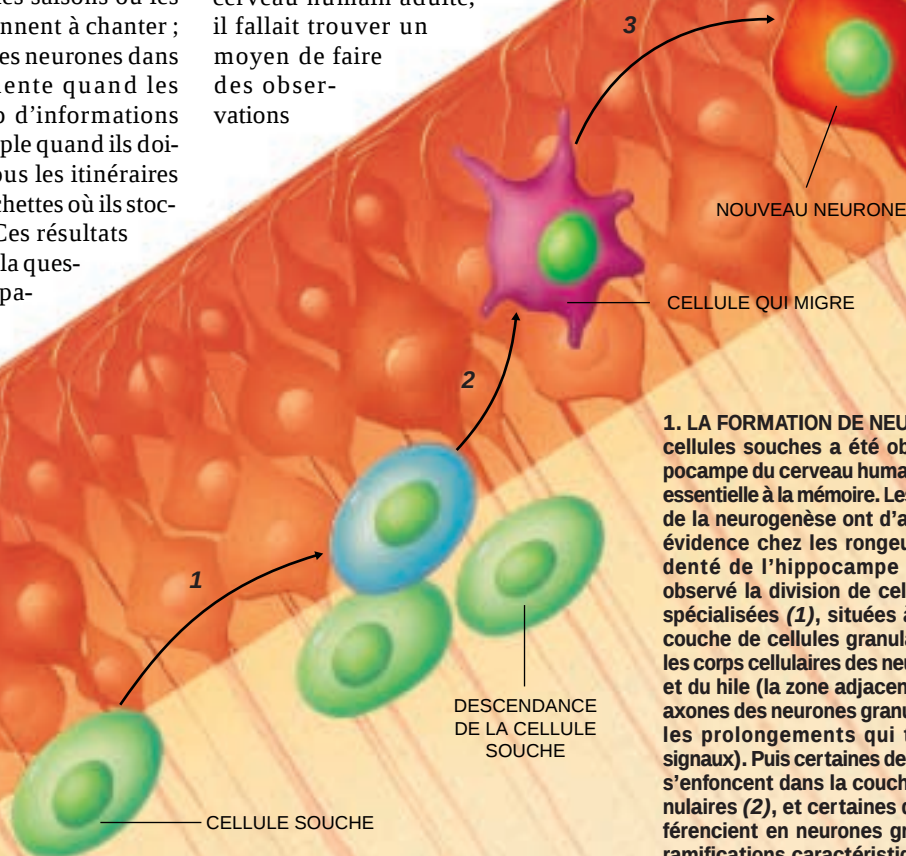
Les premiers doutes ont émergé il y a seulement quelques années. D'abord, en 1997, Elizabeth Gould, Bruce McEwen et leurs collègues de l'Université Rockefeller, et Eberhard Fuchs, du Centre de primatologie de Göttingen, observèrent une neurogenèse dans l'hippocampe d'un petit rongeur arboricole proche des primates. Puis, en mars 1998, ils ont retrouvé ce phénomène chez les marmousets, des primates plus éloignés de l'homme que les singes rhésus.

Pour savoir si de nouveaux neurones se forment dans le cerveau humain adulte, il fallait trouver un moyen de faire des observations

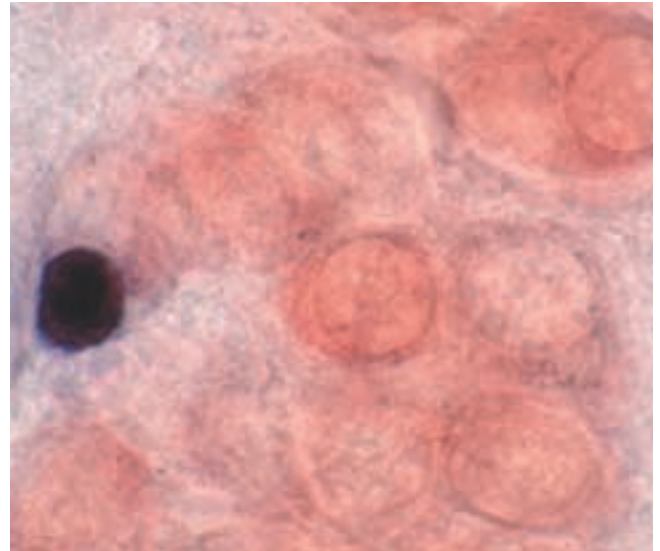
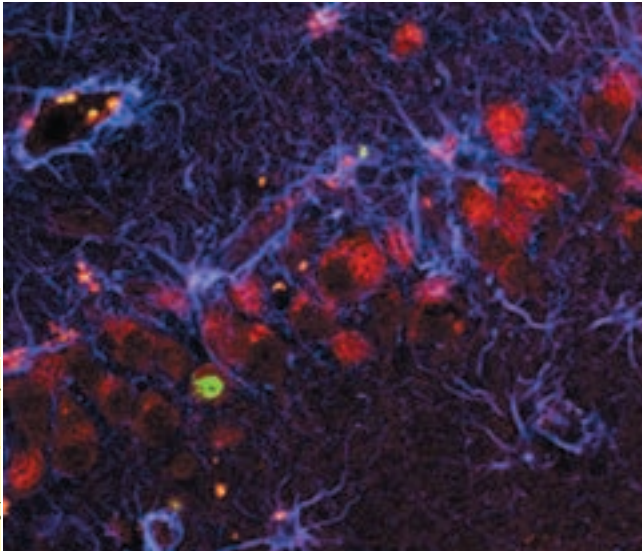
directes. Chez l'animal, on explore la neurogenèse en se fondant sur la duplication des chromosomes avant la division cellulaire ; chaque cellule fille reçoit un jeu complet de chromosomes. Quand on injecte aux animaux un marqueur qui se fixe sélectivement sur l'ADN des cellules prêtes à se diviser, ce marqueur s'intègre à l'ADN des cellules filles, puis se transmet aux descendantes de ces cellules, puis aux descendantes de ces cellules, et ainsi de suite dans les générations successives de cellules.

Cancer et neurogenèse

Après quelque temps, certaines cellules de cette lignée se différencient, c'est-à-dire qu'elles se spécialisent, devenant un type particulier de neurones ou des cellules gliales (l'autre type de cellules du système nerveux). La différenciation achevée, les biologistes prélèvent le cerveau et le découpent en minces



1. LA FORMATION DE NEURONES à partir de cellules souches a été observée dans l'hippocampe du cerveau humain adulte, une zone essentielle à la mémoire. Les différentes étapes de la neurogenèse ont d'abord été mises en évidence chez les rongeurs. Dans le gyrus denté de l'hippocampe (à gauche), on a observé la division de cellules souches non spécialisées (1), situées à la frontière de la couche de cellules granulaires (qui contient les corps cellulaires des neurones granulaires) et du hile (la zone adjacente qui contient les axones des neurones granulaires, c'est-à-dire les prolongements qui transmettent les signaux). Puis certaines des cellules produites s'enfoncent dans la couche des cellules granulaires (2), et certaines d'entre elles se différencient en neurones granulaires (3), aux ramifications caractéristiques.



2. DE NOUVEAUX NEURONES se forment dans l'hippocampe de personnes adultes (le cerveau de personnes décédées d'un cancer a été analysé). Sur ces photographies, les neurones apparaissent en rouge. La coloration verte dans l'un des neurones de l'image de gauche et la tache foncée sur l'image de droite révèlent que les chromosomes de ces deux cellules contiennent une substance injectée aux malades par des cancérologues qui voulaient évaluer

la croissance de leur tumeur. Ce marqueur s'intègre uniquement à l'ADN des cellules en cours de division (par exemple, les cellules souches), mais ne se fixe pas sur les neurones matures, qui ne se divisent pas. Par conséquent, la présence de ce marqueur indique que les cellules marquées ne se sont différenciées en neurones qu'après l'administration du marqueur, alors que les personnes étaient déjà âgées.

lamelles ; un colorant révèle la présence de neurones ou de cellules gliales que l'on observe au microscope. On admet que les cellules portant le marqueur de division cellulaire et ayant les caractéristiques anatomiques et chimiques des neurones se sont différenciées en cellules nerveuses après l'introduction du marqueur dans l'organisme. Comme les neurones qui étaient complètement différenciés avant l'injection du marqueur ne se divisent pas, ils n'incorporent pas le marqueur dans leur ADN.

Évidemment, on ne peut appliquer cette méthode à l'homme, mais P. Eriksson trouva une solution. En parlant un jour avec un cancérologue, il apprit que la substance que nous avons utilisée comme marqueur pour les cellules en cours de division chez les animaux – le bromodésoxyuridine – avait été administrée à des personnes atteintes d'un cancer de la langue ou du larynx en phase terminale, pour mesurer la vitesse de croissance des tumeurs.

L'analyse de l'hippocampe de ces personnes, après leur décès, permettrait-elle aux neurobiologistes de voir si certains neurones portaient le marqueur de l'ADN? La présence du marqueur révélerait des neurones formés après l'administration de la substance. Autrement dit, un résultat positif prouverait que des neurones ont été produits, vraisemblablement par prolifération et par différenciation de cellules souches, chez

des adultes. Entre janvier 1996 et février 1998, P. Eriksson examina le cerveau de cinq de ces personnes décédées à des âges compris entre 57 et 72 ans. Les cinq cerveaux contenaient de nouveaux neurones et, plus précisément, des cellules granulaires du gyrus denté! À peu près au même moment, deux autres équipes montraient que des cellules nerveuses se forment dans l'hippocampe des singes rhésus adultes.

Des neurones fonctionnels?

Les nouveaux neurones étaient-ils fonctionnels? Émettaient-ils des messages corrects et traitaient-ils correctement les messages qu'ils recevaient? Où se trouvaient les cellules souches capables de se différencier en neurones? Comme il avait été montré que la neurogenèse dans l'hippocampe des rongeurs ressemble à celle du cerveau humain, on put reprendre les recherches sur les rats et sur les souris.

Des travaux sur des rongeurs avaient révélé que de nouveaux neurones apparaissent tout au long de la vie des animaux dans l'hippocampe et dans les zones cérébrales du système olfactif. Des cellules souches sont également présentes dans certaines zones du cerveau, telles que le septum (qui participe aux émotions et à l'apprentissage), le striatum (qui intervient dans les activités motrices de précision) et la moelle épinière. Toutefois,

dans les conditions normales, seules les cellules souches de l'hippocampe et du système olfactif semblent produire de nouveaux neurones.

Si l'on voyait à travers l'avant du cerveau, le gyrus denté de l'hippocampe apparaîtrait comme une couche mince et foncée ayant la forme d'un «V» incliné. Ce V contient le corps cellulaire des neurones granulaires (c'est-à-dire la partie de la cellule où se trouve le noyau). À l'intérieur du V, une couche adjacente, nommée le hile, est constituée d'axones, les longues ramifications qui véhiculent les signaux : les cellules granulaires relaient les signaux qu'elles reçoivent jusqu'à une station relais de l'hippocampe, nommée CA3.

Les cellules souches qui engendrent des cellules granulaires sont à la limite du gyrus denté et du hile ; elles se divisent sans cesse. Les cellules filles sont identiques aux cellules mères originelles. Apparemment, beaucoup d'entre elles meurent peu de temps après avoir été produites, mais quelques-unes migrent plus profondément dans la couche de cellules granulaires. Elles prennent alors l'apparence des cellules granulaires voisines, qui se terminent par des ramifications prêtes à recevoir des signaux et à en envoyer. Leurs axones se prolongent le long des trajets déjà utilisés par les cellules voisines.

Les cellules souches qui engendrent de nouveaux neurones dans le système olfactif tapissent les parois de cavités