

pleines de liquide, nommées les ventricules latéraux. Arturo Alvarez-Buylla et ses collègues de l'Institut Rockefeller ont montré que certaines cellules filles de ces cellules souches migrent jusqu'au bulbe olfactif, où elles prennent les caractéristiques des neurones environnants.

Puisque les nouveaux neurones ressemblent aux neurones d'origine dans ces deux aires cérébrales, ils se comportent vraisemblablement comme eux. Comment le prouver ? En étudiant les effets de l'environnement sur l'anatomie du cerveau et sur l'apprentissage.

Au début des années 1960, Mark Rosenzweig et ses collègues de l'Université de Berkeley améliorèrent les conditions spartiates d'élevage de rongeurs, en les plaçant dans de très grandes cages avec d'autres rongeurs. Les animaux pouvaient explorer un environnement continuellement renouvelé, tourner dans des roues et jouer avec divers objets.

Cette amélioration des conditions de vie a des conséquences étonnantes : les animaux jouissant d'une vie plus agréable ont un cerveau légèrement plus lourd que les animaux enfermés dans de petites cages, certaines de leurs structures cérébrales sont plus épaisses, leurs concentrations en neurotransmetteurs (des molécules qui assurent la communication entre les neurones) sont différentes, les connexions entre neurones sont plus nombreuses, avec davantage de ramifications sur les axones. De surcroît, ils réussissent mieux aux tests d'apprentissage : ils apprennent, par exemple, plus facilement à se repérer dans un labyrinthe.

Depuis ces expériences, les neurobiologistes ont acquis la conviction qu'une amélioration de l'environnement des rongeurs adultes agit sur les connexions neuronales, augmentant la puissance du cerveau. Toutefois, pendant des années, personne n'a admis que la production de nouveaux neurones dans le cerveau adulte pouvait expliquer l'augmentation des performances.

Les récentes explorations de la neurogenèse ont montré que des modifications de l'environnement agissent sur la neurogenèse de l'adulte. En 1997, nous avons montré que des souris adultes élevées dans de très bonnes conditions ont plus de nouvelles cellules granulaires dans le gyrus denté (60 pour cent de plus) que les animaux témoins génétiquement identiques.

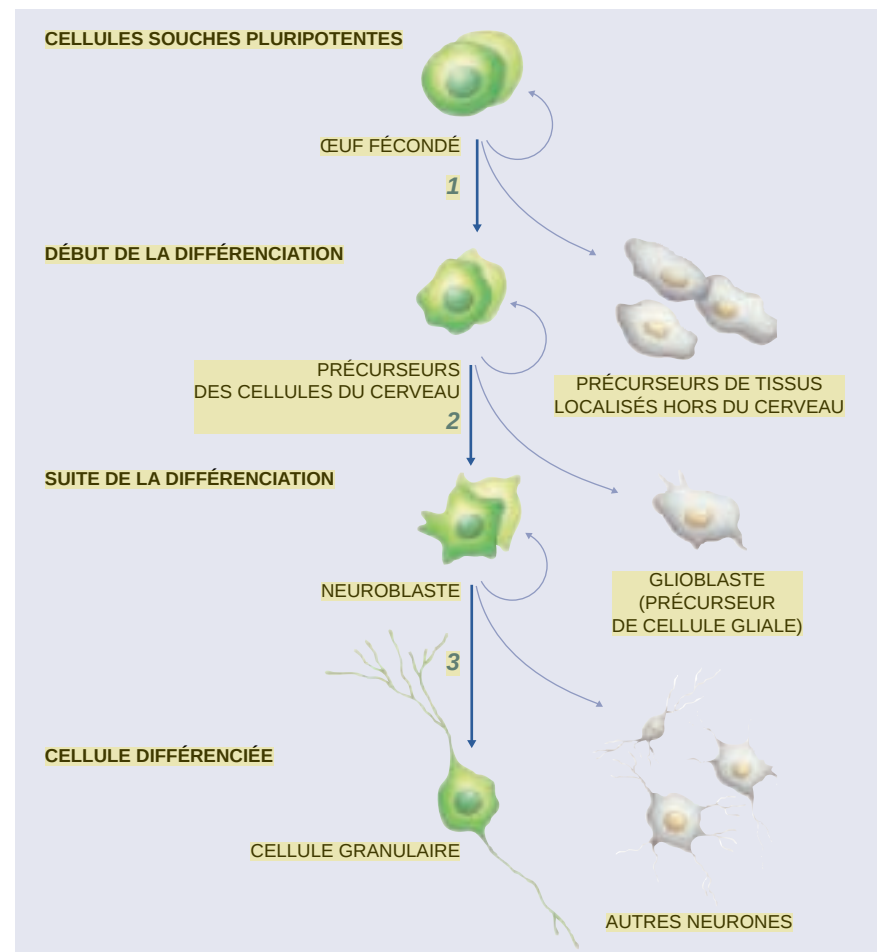
Leurs capacités d'apprentissage sont également meilleures (dans le test, elles devaient retrouver leur chemin en sortant d'une piscine). L'amélioration de l'environnement facilite la neurogenèse et les performances d'apprentissage même chez les souris très âgées, dont la production de neurones est bien inférieure à celle des adultes jeunes.

Nous ne prétendons pas que les nouveaux neurones sont les seuls responsables des améliorations comportementales constatées, car les modifications des connexions et celles du micro-environnement chimique dans les aires cérébrales concernées y participent certainement aussi. Inversement, il serait très surprenant que ni cette production massive de neurones ni la préservation de la neurogenèse chez l'adulte au cours de l'évolution ne jouent un rôle.

La maîtrise de la neurogenèse

Si les neurones régulièrement produits dans le cerveau humain adulte sont fonctionnels, la maîtrise de leur différenciation aiderait à la régénération des neurones lésés. Hormis l'amélioration de l'environnement, d'autres facteurs semblent influencer sur la neurogenèse.

Celle-ci se déroule en plusieurs étapes, parmi lesquelles la prolifération des cellules souches, la sélection d'une lignée, la migration des cellules de cette lignée, et leur différenciation. Une augmentation de la prolifération des cellules souches peut entraîner la multiplication de nouveaux neurones si le taux de survie et le rythme de différenciation des cellules filles sont constants ; au contraire, quand l'un des paramètres diminue tandis que l'autre



3. LE DÉVELOPPEMENT DES CELLULES GRANULAIRES dans un embryon semble se dérouler selon les étapes indiquées en vert. Une cellule souche pluripotente, c'est-à-dire capable d'engendrer presque tous les types de cellules de l'organisme, a des descendantes directes qui ne sont pas encore différenciées, mais qui sont destinées à devenir des cellules cérébrales (1). Ces cellules produisent ensuite des cellules qui se différencieront spécifiquement en neurones (2) ou en cellules gliales, lesquelles assurent la survie des neurones. Enfin, ces cellules se différencient en cellules granulaires dans l'hippocampe (3) ou en d'autres sortes de neurones. Les étapes 2 et 3 semblent se produire tout au long de la vie dans l'hippocampe humain.



augmente, le nombre de neurones risque de ne pas varier. De nouveaux neurones se forment quand la survie et la différenciation s'accroissent, même si la prolifération reste stable.

Parmi les substances ou stimulus qui agissent sur la neurogenèse, certains semblent inhibiteurs. Ainsi, l'activation quotidienne du gyrus denté ralentit la production des neurones. Plus précisément, les neurotransmetteurs qui activent les cellules granulaires empêchent la prolifération des cellules souches dans l'hippocampe. Des concentrations élevées en hormones glucocorticoïdes dans le sang bloquent aussi la neurogenèse chez l'adulte.

Ces observations expliquent peut-être pourquoi le stress inhibe la prolifération des cellules souches dans l'hippocampe : au cours d'un stress, des neurotransmetteurs excitateurs sont libérés dans le cerveau, et des hormones glucocorticoïdes le sont, dans le sang, par les glandes surrénales. Ces découvertes sont importantes, parce qu'elles montrent des moyens d'agir sur la neurogenèse, mais, si des concentrations élevées en transmetteurs excitateurs et en hormones glucocorticoïdes s'opposent à la neurogenèse, des concentrations faibles ne la favorisent peut-être pas.

Quels facteurs favorisent la neurogenèse dans l'hippocampe? Même dans des conditions qui ne sont pas particulièrement favorables, les tâches d'apprentissage améliorent la survie des

cellules engendrées par division des cellules souches, de sorte que le nombre de nouveaux neurones augmente. La neurogenèse résulte-t-elle d'une division accrue des cellules souches ou d'une augmentation de leur stabilité?

Pour le savoir, nous avons comparé la neurogenèse dans deux groupes de souris élevées dans des cages normales ou dans des cages équipées d'une roue. Nous avons alors constaté que les souris qui avaient accès à une roue avaient progressivement jusqu'à deux fois plus de nouveaux neurones que les autres, comme les souris placées dans un environnement amélioré. Toutefois, dans le cas des souris qui utilisaient les roues, l'augmentation du nombre de neurones matures résultait d'une division plus rapide des cellules souches, tandis que, dans le cas des souris placées dans un environnement amélioré, c'est l'augmentation de la proportion des descendantes des cellules souches qui survivent qui semble responsable du plus grand nombre de neurones. Ce résultat souligne une fois encore que la neurogenèse chez l'adulte résulte de plusieurs mécanismes complexes.

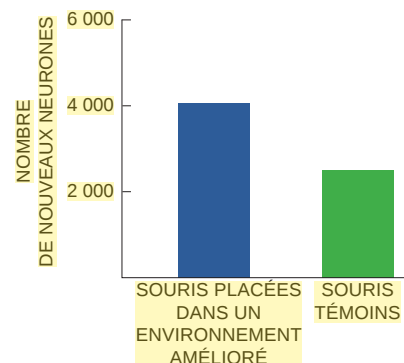
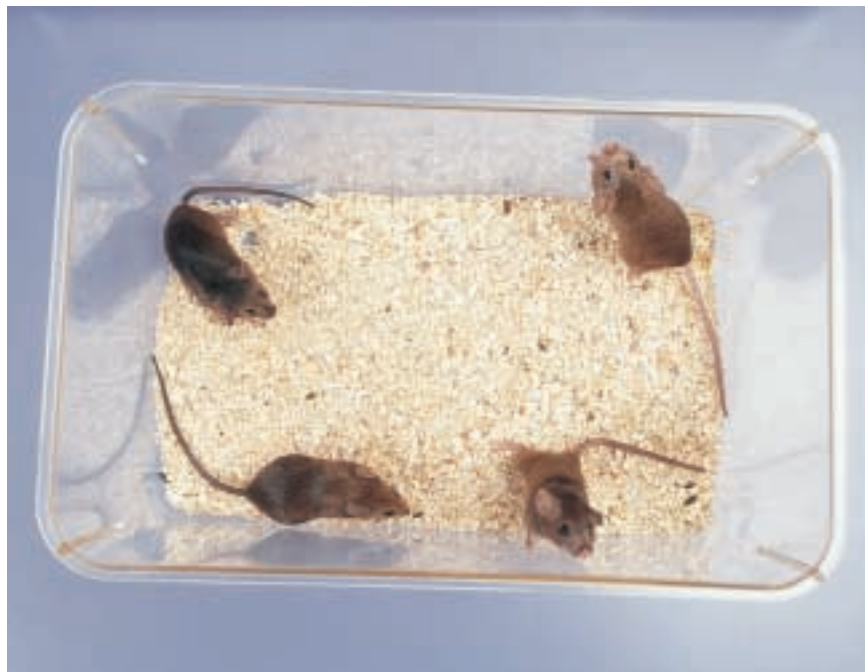
Quelles sont les molécules qui règlent la neurogenèse? Nous avons testé les facteurs de croissance de l'épiderme et du fibroblaste, qui, malgré leur nom, agissent aussi sur le développement des cellules nerveuses en culture. Ces substances ont été introduites dans les ventricules latéraux de rats adultes, où elles ont fait pro-

liférer les cellules souches. Le facteur de croissance de l'épiderme a favorisé la différenciation des cellules souches en cellules gliales dans le bulbe olfactif ; le facteur de croissance du fibroblaste, lui, favorisait la production de neurones.

Par ailleurs, on a observé que les crises d'épilepsie ou les accidents vasculaires cérébraux (provoqués chez des animaux adultes) déclenchent une division spectaculaire des cellules souches, et même une neurogenèse. On ignore si le cerveau réagit ainsi pour remplacer les neurones détruits, mais, dans le cas des crises d'épilepsie, les connexions aberrantes établies par les nouveaux neurones risquent de favoriser la survenue de nouvelles crises. La division des cellules souches et la neurogenèse sont des preuves supplémentaires de la capacité d'autoréparation du cerveau. Reste une question lancinante : pourquoi cette capacité n'est-elle pas davantage exploitée?

Dans les expériences exposées, nous avons observé la neurogenèse chez des animaux génétiquement identiques, mais placés dans des conditions différentes. On peut aussi maintenir l'environnement constant et comparer les gènes de lignées d'animaux dont la neurogenèse diffère de façon innée, notamment les gènes activés dans les régions du cerveau où siège une neurogenèse.

Les gènes commandent la synthèse des protéines qui, à leur tour, assurent l'ensemble des activités cellulaires et, par exemple, le déclenchement de la



4. UN ENVIRONNEMENT AMÉLIORÉ (à l'extrême gauche) favorise mieux qu'une petite cage (ci-contre, à gauche) la neurogenèse dans le gyrus denté de l'hippocampe. Certains neurobiologistes cherchent quelles caractéristiques de l'environnement ont le plus d'effets sur la neurogenèse. La comparaison de la neurogenèse chez des souris élevées dans des cages normales et dans des cages pourvues d'une roue montre que l'utilisation intensive d'une roue favoriserait la neurogenèse (ci-dessus).

division des cellules, leur migration ou leur différenciation. Si l'on parvenait à isoler les gènes qui participent à la production de neurones, on pourrait identifier les protéines associées et préciser la contribution respective des gènes et des protéines à la neurogenèse.

La réparation du cerveau

Les neurobiologistes finiront peut-être par décoder la cascade des réactions qui, après un stimulus particulier – telles une modification de l'environnement ou une réaction physiologique – aboutissent à l'augmentation ou à la diminution de cette activité génique et, par conséquent, de la neurogenèse. Ils disposeront alors des informations nécessaires au déclenchement de la régénération neuronale. On pourrait, par exemple, administrer des molécules régulatrices, introduire des gènes par thérapie génique pour que les molécules utiles soient produites directement dans l'organisme, transplanter des cellules souches, moduler les stimulus environnementaux ou cognitifs, modifier l'activité physique ou encore combiner ces différents facteurs.

Avant d'atteindre ces objectifs, des décennies d'études soutenues s'imposeront, mais l'enjeu est considérable : nous avons la perspective de réparer des aires cérébrales où l'on sait que la neurogenèse a lieu et des aires où des cellules souches existent, mais ne se divisent pas. On envisage ainsi de

stimuler la migration des cellules souches vers des aires inhabituelles et leur différenciation en tel ou tel type de cellules nerveuses. Les nouvelles cellules ne reconstruiront pas des zones entières du cerveau et ne restitueront pas la mémoire perdue, mais elles pourraient, par exemple, fabriquer de la dopamine (la diminution de ce neurotransmetteur est responsable de la maladie de Parkinson).

Des recherches menées dans d'autres domaines pourraient également améliorer les traitements. Ainsi, on sait désormais cultiver des cellules souches d'embryon humain, qui peuvent se différencier en n'importe quel type de cellules de l'organisme – ou presque. Un jour, peut-être saura-t-on déclencher à volonté la différenciation de ces cellules souches embryonnaires en un type particulier de neurones. Transplantés dans la zone endommagée du cerveau, ces neurones remplaceraient les cellules détruites.

Toutefois, les greffes risquent d'être rejetées par le système immunitaire du receveur. Pour vaincre cette difficulté, on pourrait prélever des cellules souches dans le cerveau des personnes malades et les modifier, plutôt que d'utiliser des cellules souches d'un donneur. On dispose déjà de moyens relativement peu invasifs pour prélever des neurones chez des malades.

Malheureusement de telles applications médicales sont encore fort éloignées. Un jour, il faudra passer de l'étude des rongeurs à celle des êtres humains et l'on devra alors utiliser des méthodes très élaborées, à l'instar des techniques d'imagerie non invasives (l'imagerie par résonance magnétique ou la tomographie par émission de positons, par exemple). Nous devrons également nous assurer que les neurones dont on aurait stimulé la croissance dans le cerveau (ou qui auraient été transplantés) rempliront bien le rôle qui leur serait assigné, et celui-là seulement.

Fred GAGE est professeur de neurosciences à l'Institut Salk de La Jolla. Gerd KEMPERMANN, qui a travaillé dans le laboratoire de F. Gage pendant trois ans, est maintenant à l'Université de Regensburg.

Gerd KEMPERMANN, H. Georg KUHN et Fred H. GAGE, *More Hippocampal Neurons in Adult Mice Living in an Enriched Environment*, in *Nature*, vol. 386, pp. 493-495, 3 avril 1997.

Peter S. ERIKSSON et al., *Neurogenesis*

in the Adult Human Hippocampus, in *Nature Medicine*, vol. 4, n° 11, pp. 1313-1317, novembre 1998.

Elizabeth GOULD et al., *Learning Enhances Adult Neurogenesis in the Hippocampal Formation*, in *Nature Neuroscience*, vol. 2, n° 3, pp. 260-265, mars 1999.

Henriette VAN PRAAG et al., *Running Increases Cell Proliferation and Neurogenesis in the Adult Mouse Dentate Gyrus*, in *Nature Neuroscience*, vol. 2, n° 3, pp. 266-270, mars 1999.