

Trois écoutes du cerveau



FRANK PFRIEGER

CNRS/Max-Planck Centre de neurochimie, Strasbourg

Le système nerveux ne contient pas seulement des neurones, mais aussi des cellules dites gliales, qui assurent leur nutrition et leur protection. Afin d'étudier le rôle de ces cellules dans le développement et dans le fonctionnement des connexions synaptiques (par où transite la communication neuronale), Frank Pfrieder et ses collègues ont réalisé des cultures très pures qui contiennent seulement des neurones. D'après ces expériences, les neurones de rétine en culture survivent et croissent sans cellules gliales, mais forment très peu de connexions synaptiques. En revanche, en présence de cellules gliales, le nombre de synapses augmente notablement. En 2001, Frank Pfrieder et son groupe ont découvert la substance produite par les cellules gliales qui est responsable de l'augmentation de la synaptogenèse : il s'agit du cholestérol!

Le cholestérol est un constituant indispensable des membranes cellulaires. La majorité des cellules produisent le cholestérol dont elles ont besoin ou, en cas de pénurie, elles recourent aux molécules de cholestérol contenues dans le sang. En effet, les cellules du foie synthétisent le cholestérol à foison et le libèrent dans le sang sous forme de lipoprotéines. En se fondant sur les résultats des cultures de neurones, Frank Pfrieder a formulé une nouvelle hypothèse : les neurones ne produisent pas assez de cholestérol pour assurer leur propre développement et leur fonctionnement. Comme ils ne peuvent puiser le cholestérol dans le sang, car les lipoprotéines sont trop volumineuses pour traverser la barrière qui sépare le sang et le cerveau, ils importent donc le cholestérol produit par les cellules gliales. En quelque sorte, ils sous-traitent la production de cholestérol et économisent ainsi une énergie considérable pour assurer la production de l'activité électrique, indispensable au fonctionnement du système nerveux.

Selon cette hypothèse, un déficit en cholestérol pourrait être à l'origine de la dégénérescence des neurones dans des pathologies, telle la maladie d'Alzheimer, où seuls certains types de neurones sont atteints. Selon F. Pfrieder, les neurones touchés seraient ceux qui dépendent le plus du cholestérol produit par

les cellules gliales. Une donnée conforte cette hypothèse : de nombreux malades portent une mutation du gène de l'apolipoprotéine E, qui code une protéine impliquée dans le transport intercellulaire... du cholestérol. Cette protéine mutante diminuerait l'apport de cholestérol aux neurones et provoquerait une diminution graduelle des connexions entre les neurones et finalement leur dégénérescence. Frank Pfrieder teste désormais ses hypothèses, en étudiant les effets du cholestérol sur des neurones en culture issus de différentes régions du cerveau et en recherchant les conséquences des modifications moléculaires liées à la maladie d'Alzheimer sur le métabolisme neuronal du cholestérol.

PASCALE BELENGUER

Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du contrôle de la prolifération, CNRS, Toulouse

Les mitochondries, en assurant leur «respiration», sont les «poumons» des cellules. Elles ont un ADN qui leur est propre, bien que l'ADN du noyau soit responsable de la synthèse de la majorité des protéines mitochondriales. Certaines mutations dans leur génome ou dans celui du noyau provoquent un dysfonctionnement des mitochondries, à l'origine, entre autres, de maladies neurodégénératives.

Les mitochondries se divisent et forment un réseau sans cesse remodelé par des fissions ou des fusions de leur double membrane. Bien que ces mécanismes restent à élucider, deux protéines, nommées Dnm1 et Fzo1, sont connues pour participer à la fission et à la fusion des membranes mitochondriales externes. Avec son équipe de recherche, Pascale Belenguer a découvert une protéine nommée Msp1, codée par le génome nucléaire et localisée dans la mitochondrie de la levure *S. pombe*, au niveau de la membrane interne. La disparition de Msp1



CHRISTELLE PEYRON

Laboratoire de physiopathologie des réseaux neuronaux contrôlant le cycle veille-sommeil, CNRS, Lyon.



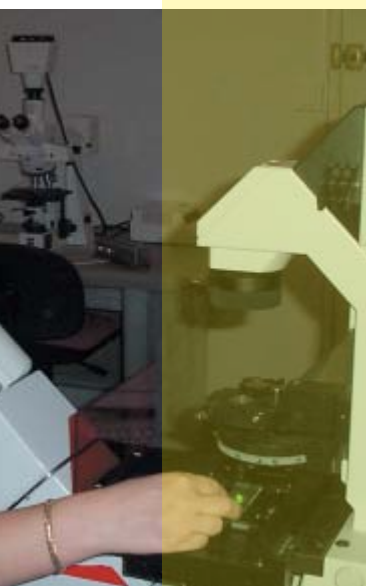
Somnolence chronique dans la journée, insomnie la nuit, les «maladies du sommeil» empoisonnent la vie de milliers de personnes. Parmi ces pathologies, la narcolepsie est la conséquence directe d'un dérèglement du cycle veille-sommeil : elle touche une personne sur 2000 en Europe. Les malades sombrent parfois dans un sommeil paradoxal en pleine journée ou souffrent de cataplexie (paralysie transitoire souvent provoquée par une forte émotion). La narcolepsie est une maladie génétique complexe. Au

perturbe la forme du réseau des mitochondries, réduit notablement la capacité respiratoire des cellules, mais surtout aboutit à la perte du génome mitochondrial. À terme, la disparition de cet ADN provoque la mort des cellules. La protéine Msp1 jouerait donc un rôle clé dans la dynamique de la membrane interne, et dans la conservation de l'ADN mitochondrial.

Pascale Belenguer et son équipe ont aussi découvert OPA1, l'équivalent humain de Msp1, et ils ont montré que la disparition de cette protéine perturbe la forme du réseau des mitochondries. En septembre 2000, ils ont mis en évidence, avec l'équipe de Christian Hamel, à Montpellier (INSERM U254), des mutations sur le gène codant la protéine OPA1 qui sont responsables de l'atrophie optique de Kjer. Cette maladie génétique provient d'une dégénérescence des

cellules ganglionnaires de la rétine dont les axones forment le nerf optique. Elle mène à une détérioration progressive de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité et à une perturbation de la vision des couleurs.

Pascale Belenguer et ses collègues vont désormais rechercher les origines de la maladie de Kjer en explorant les conséquences des mutations de la protéine OPA1 (plus de 60 mutations ont été repérées) sur le réseau des mitochondries, sur leur fonctionnement et sur la stabilité de leur génome. Ils étudieront aussi leurs effets sur la dégénérescence des cellules neuronales ganglionnaires de la rétine.



cours des années 1980, deux gènes ont été découverts qui prédisposent à la maladie. Ils sont impliqués dans le fonctionnement du système immunitaire, où ils servent à distinguer un micro-organisme étranger. La narcolepsie serait-elle une maladie auto-immune? Le système immunitaire attaquerait des régions du système nerveux qui interviennent dans la régulation du sommeil.

Christelle Peyron, et ses collègues du Centre de recherche sur le sommeil de l'Université Stanford et de l'Institut Scripps à San Diego, ont exploré une région de l'hypothalamus postérieur, connue pour assurer des fonctions chronobiologiques. Ils y ont découvert un gène, nommé *préprohypocrétine*, qui donne naissance à deux peptides, les hypocrétones 1 et 2. Les neurones qui fabriquent ces peptides sont nommés neurones à hypocrétine. Ils sont peu nombreux et concentrés dans une petite région de l'hypothalamus, la région périfornicale. Ces neurones à hypocrétine, par l'intermédiaire de leurs axones, communiquent avec des neurones du système nerveux central qui régulent les états de vigilance. Les peptides hypocrétones libérés ont effectivement un effet éveillant sur ces neurones du système nerveux central.

En 1999, les neurobiologistes de Stanford ont montré que la mutation d'un récepteur de l'hypocrétine chez le chien provoque la narcolepsie. Qu'en est-il chez l'homme? Christelle Peyron et ses collègues ont montré qu'un seul des 74 patients étudiés présentait une mutation du gène *préprohypocrétine*. Cela confirme que la narcolepsie est une maladie génétique complexe à laquelle participent plusieurs gènes. Ils ont ensuite montré que les peptides hypocrétine 1 et 2 sont absents de l'hypothalamus et du liquide céphalorachidien des sujets malades.

D'après cet important résultat, l'absence de ces peptides pourrait constituer un outil diagnostique de la maladie. En outre, de nouvelles substances thérapeutiques pourraient remplacer les hypocrétones manquantes. La cause de la disparition de ces peptides reste toutefois inconnue. Sont-ils produits, puis détruits, ou leur absence provient-elle d'une dégénérescence des neurones à hypocrétones? Christelle Peyron s'attaque désormais à cette question. Elle a découvert un marqueur produit par les neurones à hypocrétones. Son absence dans la région concernée indiquerait que les neurones à hypocrétones sont très probablement détruits : la narcolepsie serait une maladie neurodégénérative, potentiellement auto-immune.



Les bourses & la vie

Lekbir Baala, du Département de Génétique et de l'Unité INSERM U-393 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, et de l'Institut National d'Hygiène, travaille sur la localisation et l'identification du gène responsable d'une nouvelle forme d'anomalie de migration neuronale avec dégénérescence. La migration des neurones joue un rôle majeur dans l'établissement d'une architecture cellulaire normale du cortex cérébral et un défaut de la migration neuronale peut engendrer tout un spectre de troubles neurologiques avec retard mental et convulsions. La bourse obtenue par Lekbir Baala lui permettra d'entreprendre la localisation et l'identification du gène responsable d'une migration neuronale défaillante avec neurodégénération dans une grande famille marocaine, où cinq sujets, appartenant à trois fratries apparentées, sont atteints d'un défaut précoce de migration neuronale.

Mario Chavez, du Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale CNRS UPR 640, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, étudie les mécanismes d'action des neurostimulations pour le contrôle des crises d'épilepsie. L'objectif de Mario Chavez est de comprendre comment des neurostimulations électriques modifient les processus épileptogènes et en particulier pourraient se révéler capables, par optimisation des stimulations (où, quand, comment), de stopper les processus physiologiques aboutissant à la crise épileptique.

Colin Deransart, du Laboratoire INSERM U398, Neurobiologie et Neuropharmacologie des Épilepsies Généralisées, Strasbourg, travaille sur les mécanismes par lesquels certaines structures sous-corticales profondes — les ganglions de la base — contrôlent des activités paroxystiques épileptiques. Son projet de recherche constitue un prérequis indispensable au développement rationnel d'applications thérapeutiques respectueuses de l'éthique médicale. Dans un modèle pharmaco-résistant d'épilepsie du lobe temporal chez la souris, des approches complémentaires (neuropharmacologie, électrophysiologie, stimulations

électriques intracérébrales profondes) permettront de renforcer les bases conceptuelles du système de contrôle étudié et de préciser les structures cibles dont la manipulation pourrait présenter un intérêt thérapeutique.

Patrick Deschamps, effectuant son post doctorat au Department of Structural Biology and Biochemistry, The Research Institute of the Hospital for Sick Children à Toronto, au Canada, étudie les complexes cuivre-acides aminés destinés au traitement de la maladie de Menkes.

La maladie de Menkes, maladie orpheline, est une pathologie génétique résultant d'une altération du transport du cuivre chez l'Homme. Elle induit une dégénérescence neurologique profonde et les enfants atteints de cette maladie ont une espérance de vie inférieure à trois ans. Les travaux de Patrick Deschamps permettront de mieux comprendre les processus neurodégénératifs de la maladie, de façon à proposer un nouveau traitement pour améliorer l'espérance de vie et la qualité de vie des malades.

Cyrille Vaillend, du Laboratoire de Neurobiologie de l'Apprentissage, de la Mémoire et de la Communication, CNRS UMR 8620, Université de Paris-Sud, Orsay, travaille sur les mécanismes responsables des déficits cognitifs et des altérations de la plasticité synaptique associés aux modifications du cytosquelette neuronal dans les dystrophinopathies. Les dystrophines sont des protéines qui lient le cytosquelette des neurones et la matrice extracellulaire, au cœur des voies de signalisation mises en jeu dans la plasticité des synapses et les processus de mémorisation. Leur absence dans le cerveau se traduit par de graves troubles de la mémoire et du langage chez les patients atteints de Myopathie de Duchenne.

Afin d'élucider les mécanismes neuronaux responsables des déficits cognitifs, l'étude consistera à déterminer le rôle de la dystrophine et de plusieurs protéines apparentées dans la genèse de ces déficits et à évaluer l'importance des mécanismes compensatoires développés par des souris mutantes présentant certains aspects de cette pathologie.