

L'importance de l'optogénétique en tant qu'outil de recherche, notamment quand elle est associée à d'autres techniques, ne cesse de croître. Ces dernières années, les neurosciences ont fait de nombreux progrès grâce à une technique d'observation du cerveau nommée l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

Cette méthode fournit des cartes détaillées de l'activité neuronale en réponse à divers stimulus. Pourtant, l'IRMf montre seulement les modifications des concentrations en oxygène sanguin dans différentes régions cérébrales (plus un groupe de neurones est activé, plus il consomme d'oxygène). Ces variations ne sont qu'une approximation de l'activité neuronale. Alors les signaux de l'IRMf reflètent-ils vraiment des augmentations locales de l'activité neuronale ?

La réponse est oui. En mai 2010, nous avons utilisé l'optogénétique et l'IRMf pour vérifier que l'activation de neurones moteurs engendre bien les signaux détectés par l'IRMf. De plus, l'association de ces deux techniques permet de cartographier avec précision des circuits neu-

ronaux. L'optogénétique permet ainsi de valider et de préciser de nombreuses données scientifiques en neurosciences et en psychiatrie.

« Éveiller » le neurone

De fait, l'emploi de l'optogénétique a déjà des applications chez l'homme. Chez l'animal, nous l'avons utilisée sur un type de neurones (ceux sécrétant le neurotransmetteur hypocretine) dans une région du cerveau impliquée dans un trouble du sommeil, la narcolepsie (les malades sont saisis d'un besoin irrésistible de dormir et « tombent » de sommeil au sens propre). Nous avons montré que des modes de décharge électrique spécifiques de ces neurones déclenchent le réveil. Si nous pouvions cliniquement engendrer cette activité électrique particulière, nous disposerions d'un traitement de la narcolepsie. Et nous savons désormais que des types d'activité spécifiques dans un petit groupe de cellules sont capables de produire un comportement complexe.

Nous avons également déterminé comment les neurones qui fabriquent de

la dopamine donnent naissance au plaisir. Nous avons déclenché par optogénétique différentes décharges électriques dans des groupes bien définis de neurones dopaminergiques chez des souris se déplaçant librement. Et nous avons identifié les motifs de stimulus qui provoquent la sensation de récompense : en l'absence de tout autre signal ou de nourriture (une forme de récompense), les souris séjournent davantage dans les endroits où leurs neurones dopaminergiques avaient été activés par la lumière. Ainsi, nous pouvons mettre en évidence l'activité électrique cellulaire impliquée dans le processus de récompense normal, mais aussi celle liée aux pathologies du système de la récompense, telles la dépression et la toxicomanie.

En outre, nous avons amélioré notre compréhension de la maladie de Parkinson, qui correspond à une perturbation du traitement de l'information dans certains circuits cérébraux du système moteur. Depuis les années 1990, certains patients souffrant de la maladie de Parkinson ont été traités par une technique nommée stimulation cérébrale profonde :

NATURE ET FONCTION DES OPSINES

Les scientifiques augmentent les possibilités de l'optogénétique en modifiant les gènes des opsines connues et en recherchant ceux d'autres protéines sensibles à la lumière. De nouvelles opsines, dotées des caractéristiques désirées, uti-

lisées seules ou en association, permettent aux chercheurs de comprendre certains mystères biologiques grâce à des expériences autrefois impossibles à réaliser. Voici une liste de certaines opsines, ainsi que leurs applications.

Opsine	Source	Longueur d'onde excitatrice	Application
Mutants ultrarapides du canal rhodopsine ChR2	Algue <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	470 nanomètres (activation maximale)	Utilisées pour obtenir une activation et une inhibition rapides des neurones avec une précision de l'ordre de la milliseconde, jusqu'à 200 fois par seconde.
Mutants ultralents du canal rhodopsine ChR2	Algue <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	470 nm pour l'ouverture du canal 546 nm pour la fermeture de certains mutants	Permettent d'activer les cellules avec seulement quelques flashes de lumière. En raison de leur sensibilité à la lumière, elles sont utiles aux expériences où la lumière doit pénétrer à travers d'importants volumes de tissus (comme dans le cerveau des mammifères).
Canal rhodopsine VChR1	Algue <i>Volvox carteri</i>	535 et 589 nm	Permet d'activer les neurones. Comme VChR1 réagit à la lumière jaune et ChR2 à la lumière bleue, ces deux opsines peuvent être utilisées ensemble pour contrôler simultanément et indépendamment l'activité électrique de différentes populations de neurones.
OptoXR	Synthétique, créée à partir de la rhodopsine et des récepteurs couplés à la protéine G	500 nm	Permet de contrôler rapidement et spécifiquement les voies biochimiques (et non les signaux électriques) de cellules. Ces canaux peuvent être utilisés chez des animaux de laboratoire se déplaçant librement.

un dispositif implanté, semblable à un pacemaker, applique des stimulus électriques oscillants, soigneusement minutés, dans certaines régions cérébrales profondes, tel le noyau sous-thalamique.

Cependant, les promesses de cette technique pour la maladie de Parkinson (et pour d'autres maladies) sont limitées, car les électrodes stimulent les cellules voisines, de façon non sélective, et la connaissance des stimulus à appliquer est incomplète. Nous avons récemment utilisé l'optogénétique pour étudier des modèles animaux de la maladie de Parkinson. Nous avons découvert, par exemple, que la stimulation cérébrale profonde serait plus efficace quand elle cible non pas les cellules, mais les connexions entre neurones – modifiant ainsi les interactions des différentes régions du cerveau. Et nous avons cartographié deux voies dans les circuits moteurs du cerveau ; l'une de ces voies ralentit les mouvements, l'autre les accélère et pourrait contrecarrer certains symptômes parkinsoniens (notamment le ralentissement moteur).

L'activité neuronale des schizophrènes

Qui plus est, nous avons appris comment forcer un type de cellules, les neurones néocorticaux à parvalbumine, à moduler les ondes gamma de l'activité cérébrale (un type d'ondes que l'on enregistre sur les électroencéphalogrammes). Les scientifiques savent que les patients souffrant de schizophrénie ont des neurones à parvalbumine altérés et que les oscillations gamma sont anormales dans la schizophrénie et l'autisme – mais on ignore pourquoi. En utilisant l'optogénétique, nous avons montré que les cellules à parvalbumine augmentent les ondes gamma et que celles-ci, à leur tour, renforcent le flux d'information dans les circuits corticaux.

Or les patients souffrant de schizophrénie traitent mal l'information ; par exemple, un événement banal peut être surinterprété (ce qui donne peut-être lieu à la paranoïa et aux hallucinations). Ces patients souffrent aussi d'une défaillance d'un mécanisme qui permet à chacun de distinguer les voix entendues prononcées par autrui et sa « petite voix intérieure » (les sujets entendent des voix).

Les personnes souffrant des différentes formes d'autisme, quant à elles,

L'optogénétique est-elle éthique ?

Aujourd'hui, l'optogénétique rejoint les techniques de modulation du cerveau, tels les médicaments psychoactifs et les interventions chirurgicales, qui soulèvent des questions éthiques et philosophiques. Cependant, l'optogénétique est plus sûre et moins chargée de considérations éthiques que ces stratégies plus anciennes. La puissance et la spécificité croissantes de l'optogénétique sont associées à sa complexité technique : il serait presque impossible d'utiliser l'optogénétique sur un patient non volontaire ou réticent.

Toutefois, de nouveaux problèmes, plus subtils, naissent de la précision de l'optogénétique. Tous les aspects de la personnalité, les émotions et les sou-

venirs proviennent d'événements électriques et biochimiques ayant lieu dans des groupes particuliers de neurones, selon des schémas temporels précis. Le contrôle de ces composants clés de l'esprit soulèverait quelques questions philosophiques épineuses, allant du fait de savoir quand il est approprié ou justifiable de faire de telles modifications jusqu'à des questions plus abstraites sur la nature même de la personnalité et de la volonté et sur le fait que l'on puisse les modifier.

Les interventions neurologiques fondées sur la chirurgie, des médicaments ou des électrodes sont si grossières que ces questions philosophiques sont plus théoriques que pratiques et n'ont été abordées que

partiellement. Le psychiatre est directement concerné par ce type de questions, car il sait que les traitements à sa disposition sont capables d'influer sur la construction psychique.

Mais les temps changent, comme l'illustre l'incroyable rapidité des progrès en optogénétique. La précision temporelle et cellulaire des interventions humaines dans le cerveau doit faire l'objet d'une réflexion continue et attentive qui implique les citoyens. Reste à expliquer soigneusement aux profanes ce que représentent les expériences d'optogénétique chez l'animal et comment elles peuvent nous aider à mieux comprendre le fonctionnement du cerveau et à traiter les maladies mentales.

traitent également mal l'information : elles ne saisissent pas le sens général des propos qu'on leur tient, car elles se focalisent sur des détails d'objets, de personnalités, de conversations, etc. Ces anomalies du traitement de l'information peuvent perturber la communication et le comportement. Ainsi, une meilleure compréhension de la signification des ondes gamma nous permettrait de mieux aborder ces maladies complexes.

En conséquence, l'ingénierie cellulaire et cette nouvelle technique, l'optogénétique, nous donnent des informations sur les maladies psychiatriques. On peut désormais relier certaines fonctions complexes du cerveau et des comportements aux propriétés électriques de neurones et de circuits neuronaux. Tout cela change notre compréhension de la façon dont fonctionnent les tissus électriquement excitables, qu'ils soient sains ou malades. Et ce, grâce à d'étranges protéines bactériennes qui réagissent à la lumière. L'histoire de l'optogénétique souligne qu'il est important de protéger les niches environnementales rares – où l'on découvre souvent de nouvelles espèces et de nouveaux outils. Qui aurait cru que l'étude d'une molécule extraite d'un micro-organisme donnerait naissance à une nouvelle méthode d'exploration du cerveau ? ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

F. Zhang *et al.*, **Structures**, *Nature Protocols*, vol. 5, pp. 439-456, février 2010.

R. D. Airan *et al.*, **Temporally precise *in vivo* control of intracellular signaling**, *Nature*, vol. 458, pp. 1025-1029, avril 2009.

V. Gradinaru *et al.*, **Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry**, *Science*, vol. 324, pp. 354-359, avril 2009.

G. Miesenböck, **De la lumière dans le cerveau**, *Pour la Science*, n° 376, février 2009.

E. S. Boyden *et al.*, **Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity**, *Nature Neuroscience*, vol. 8, pp. 1263-1268, septembre 2005.