

L'ESSENTIEL

> Trois approches sont expérimentées pour réparer les tissus cérébraux endommagés : transplanter des cellules souches dans les régions lésées, utiliser les cellules produites par le cerveau (par exemple en transformant des cellules gliales en neurones) et stimuler la croissance des nerfs.

> Des résultats prometteurs ont été obtenus pour le traitement des maladies de Parkinson, d'Alzheimer et de Huntington, mais pour l'instant chez l'animal.

> Chez l'humain, des tests sont en cours avec des patients parkinsoniens et paraplégiques.

L'AUTEUR



JANOSCH DEEG
journaliste
scientifique
à Heidelberg

Après un accident ou une pathologie, les neurones se régénèrent à peine. Trois approches très différentes sont à l'étude pour stimuler la neuroplasticité, avec l'espoir de soigner un jour des maladies comme celles d'Alzheimer ou de Parkinson, ainsi que les paraplégies.

Une blessure profonde entaillait le cerveau. Mais en seulement quelques jours, la zone lésée a complètement guéri. Impossible même d'y détecter la moindre trace de cicatrice... Malheureusement, cette histoire ne concerne pas un patient humain, mais un poisson-zèbre. Ces animaux peuvent régénérer leurs cellules nerveuses et rétablir ainsi la fonctionnalité des réseaux neuronaux. De nombreux autres poissons et certaines espèces de salamandres en sont aussi capables.

DES DÉFICITS PERMANENTS

Chez l'humain, en revanche, les lésions du système nerveux central et les maladies neuro-dégénératives provoquent généralement des déficits graves et permanents. Une rupture de la moelle épinière entraîne ainsi une paralysie, tandis que les accidents vasculaires cérébraux, qui détruisent une partie du tissu nerveux, laissent souvent derrière eux des troubles de la parole ou une perte de capacités cognitives. Même si certains patients ont la chance de voir leurs déficiences diminuer en partie ou complètement avec le temps, à mesure que les réseaux neuronaux se restructurent...

Ce n'est que dans le système nerveux périphérique, au niveau notamment des bras ou des jambes, que le corps humain parvient à former de nouvelles fibres et ainsi à restaurer les tissus légèrement lésés. Dans le cerveau et la moelle épinière, des substances inhibitrices empêchent la croissance de ces fibres. Les experts

attribuent cette propriété à la complexité du réseau cérébral, où trop de nouvelles connexions risqueraient selon eux de semer le chaos.

Au-delà des fibres nerveuses, le cerveau produit aussi régulièrement de nouveaux neurones, même à l'âge adulte – on parle de neurogenèse. Mais ces renforts potentiels sont à peine utilisés à des fins de réparation, que ce soit chez l'humain ou chez les autres mammifères. Leur existence est une découverte récente: jusque dans les années 1990, la communauté scientifique pensait notre système nerveux central incapable de recréer des neurones après un certain âge. Depuis, les recherches ont montré que le cerveau adulte renferme des cellules souches dites «neurales», susceptibles de se transformer en neurones fonctionnels et de s'intégrer dans les circuits existants. Cette neurogenèse adulte ne se produit toutefois que dans quelques régions bien précises, les «niches» des cellules souches (voir l'encadré page 26).

On sait encore peu de chose sur le rôle de ces jeunes neurones, mais la simple découverte que le système nerveux humain semble capable de les intégrer à ses réseaux est d'une grande importance. Elle signifie qu'il existe, dans le cerveau et la moelle épinière, des mécanismes qui peuvent, en principe, réparer les tissus nerveux détruits. La question est alors la suivante: comment les mobiliser davantage? Autrement dit, la neurogenèse est-elle exploitable pour soigner les lésions cérébrales?

C'est en tout cas ce à quoi travaille Magdalena Götz, professeuse à l'université >

> Ludwig-Maximilian et directrice de l'Institut de recherche sur les cellules souches du centre Helmholtz, à Munich, depuis qu'elle a commencé sa carrière de chercheuse, au début des années 1990. Elle étudie notamment ce qui distingue les niches de cellules souches neurales des autres régions du cerveau. À terme, son objectif est de transformer les zones blessées en de telles pépinières de neurones.

FAIRE ÉCLORE DES PÉPINIÈRES DE NEURONES

Dans une étude publiée en 2020, Magdalena Götz et ses collègues ont analysé toutes les protéines présentes dans la plus grande niche de cellules souches du cerveau, la zone dite « sous-ventriculaire ». Les chercheurs ont trouvé une enzyme essentielle pour réguler la création de nouvelles cellules nerveuses. Elle contribue à rigidifier le tissu cérébral, habituellement souple, ce qui semble important pour la formation des neurones. Cependant, on en sait encore trop peu sur ce processus pour le déclencher spécifiquement là où il serait nécessaire.

D'autres chercheurs tentent plutôt de détourner les jeunes neurones de leur lieu de naissance et de les guider vers la zone blessée. Mais le problème est alors que les neurones qui parviennent à destination meurent le plus souvent une fois arrivés. Ce que Magdalena Götz explique de façon simple : « Ce ne sont probablement pas les bonnes cellules nerveuses. » En effet, les neurones sont très variables selon la

région du cerveau, de sorte que la maladie de Parkinson, par exemple, attaque des cellules nerveuses spécifiques, différentes de celles atteintes dans la maladie d'Alzheimer ou un accident vasculaire cérébral. Pour qu'ils s'intègrent dans les zones lésées, les nouveaux neurones devraient d'abord être transformés pour donner les types requis. « Actuellement, il n'y a pas de solution en vue », déplore Magdalena Götz.

En revanche, le poisson-zèbre, dont nous avons déjà parlé, n'a aucun problème pour former de nouvelles cellules nerveuses et les intégrer à ses réseaux. Les neurobiologistes l'étudient donc depuis des décennies, afin d'identifier les mécanismes et les molécules clés de la neurogenèse. Jovica Ninkovic, spécialiste de la plasticité du système nerveux à l'université Ludwig-Maximilian, et ses collègues du centre Helmholtz de Munich, tentent ainsi de comprendre comment le cerveau des poissons se régénère après une entaille provoquée par une lame. À cette fin, les chercheurs ont mis au point une méthode de microscopie utilisable pour observer la neurogenèse chez les animaux vivants.

CICATRISER N'EST PAS GUÉRIR

Comme chez les mammifères, les cellules dites « gliales » s'accumulent à proximité de la plaie. Mais chez le poisson-zèbre, « il est frappant de constater que les plaies se referment sans tissu cicatriciel quelques jours seulement

DE NOUVEAUX NEURONES TOUTE LA VIE

Jusqu'aux années 1990, les scientifiques portaient du principe que tous les neurones étaient déjà formés chez l'embryon et qu'aucun nouveau ne se créait après la naissance. Ils l'expliquaient par la complexité du cerveau, considéré si sensible que de nouveaux composants auraient risqué de le dérégler. Mais en 1965, Joseph Altman et Gopal Das, de l'institut de technologie du Massachusetts (MIT), ont remis en cause cette idée : ils ont montré chez le rat que la production de nouveaux

neurones, ou « neurogenèse », se poursuivait dans le système nerveux adulte. Nous savons aujourd'hui, grâce à l'expérimentation animale, que cette production n'a lieu que dans quelques régions du cerveau, les niches des cellules souches. La plus grande est localisée dans la zone dite « sous-ventriculaire », adjacente au ventricule latéral, une cavité remplie de liquide céphalorachidien. De là, les cellules migrent vers le bulbe olfactif, à l'avant de l'encéphale, où elles se transforment en neurones adultes et s'intègrent au réseau cérébral. Les jeunes cellules sont très adaptables et influencent localement le traitement de l'information, semblant par exemple bénéficier à la mémoire à long terme. Autre découverte intéressante réalisée chez les rongeurs : l'activité mentale et physique stimule la neurogenèse.

Il est bien sûr impossible de réaliser le même type d'expériences chez l'humain, mais des chercheurs ont tout de même réussi à montrer que notre cerveau est lui aussi capable de produire de nouveaux neurones tout au long de la vie. La première preuve date de 1998 : une équipe américano-suédoise a examiné le tissu cérébral de patients cancéreux décédés, qui avaient reçu un médicament laissant des traces dans l'ADN des cellules nouvellement formées ; or ces marqueurs ont été retrouvés dans certains neurones. Lors d'analyses post mortem menées en 2010, Gerd Kempermann, du Centre allemand pour les maladies neurodégénératives, et ses collègues ont quant à eux identifié dans l'hippocampe une protéine spécifique, reconnue comme un marqueur de la neurogenèse chez l'animal.

À quel point cette production de neurones est-elle importante chez l'adulte ? Des chercheurs ont réussi à le déterminer en examinant le cerveau de personnes décédées préalablement exposées à de fortes doses de rayonnement radioactif, par exemple à la suite d'essais nucléaires. Dans ce cas, la datation au radiocarbone permet en effet de savoir quand leurs neurones sont nés. Une étude de ce type, lancée en 2013, a conclu qu'environ 700 neurones se forment chaque jour dans l'hippocampe chez l'adulte. Ce qui correspond à une augmentation annuelle de 1,75 % du nombre de cellules nerveuses dans cette zone du cerveau.

J. Altman et G. D. Das, *J. Comp. Neurol.*, vol. 124, pp. 319-334, 1965 ; P. S. Eriksson et al., *Nat. Med.*, vol. 4, pp. 1313-1317, 1998 ; R. Knöth et al., *Plos One*, vol. 5, e8809, 2010 ; K. L. Spalding et al., *Cell*, vol. 153, pp. 1219-1227, 2013.