

après la blessure», déclare Jovica Ninkovic. Et les chercheurs tentent d'en éclaircir la raison – un enjeu d'importance, car les tissus cicatriciels nuisent au fonctionnement des réseaux neuronaux. D'après leurs résultats, cela s'expliquerait par les types particuliers de cellules gliales qui viennent réparer la blessure.

Pendant longtemps, les cellules gliales ont été très sous-estimées. *Glia* est un mot grec qui signifie «colle», et que l'on retrouve dans le terme «glu». Le médecin allemand Rudolf Virchow a découvert ces cellules en 1856 et les a nommées ainsi parce qu'il pensait qu'elles formaient une sorte de tissu de soutien passif pour les neurones. Ce n'est qu'au début des années 1980 que Helmut Kettenmann, aujourd'hui professeur de neurobiologie cellulaire à l'hôpital universitaire de la Charité, à Berlin, a compris que les cellules gliales ne sont pas seulement du tissu conjonctif, mais qu'elles réagissent aux messages neuronaux. Au tournant du millénaire, Magdalena Götz a mis en évidence une propriété encore plus étonnante: «Nous avons découvert que les cellules gliales se comportent comme des cellules souches et peuvent se transformer en neurones», explique-t-elle. Une découverte qui a fait grand bruit.

D'UNE PIERRE (PHILOSOPHALE) DEUX COUPS

Alors pourquoi ne pas convertir en neurones les cellules gliales, qui de toute façon se précipitent sur les sites blessés? Selon Magdalena Götz, cela permettrait de «faire d'une pierre deux coups»: on disposerait de nouvelles cellules nerveuses tout en empêchant la formation de cicatrices. La transformation des cellules gliales en neurones est déjà possible grâce à ce qu'on appelle des «vecteurs viraux» – des virus génétiquement modifiés qui pénètrent dans la cellule et la reprogramment. La technologie des vecteurs viraux est connue depuis les années 1970 et constitue aujourd'hui l'une des méthodes standard du génie génétique.

En 2005, Magdalena Götz et son équipe ont réussi pour la toute première fois à transformer des cellules gliales en neurones chez la souris. De nombreux autres succès ont suivi. «Nous sommes déjà capables d'obtenir certains types de neurones à partir de cellules gliales, mais pas encore d'autres», explique la chercheuse. Le grand défi consiste donc à s'assurer que les cellules se transforment en sous-types neuronaux appropriés et s'intègrent réellement à la zone endommagée. C'est la seule façon de parvenir à une véritable réparation du tissu nerveux. De premiers résultats ont été obtenus chez des souris ayant subi des lésions cérébrales: les cellules reprogrammées se sont liées aux autres et ont formé de nouvelles voies nerveuses.

Une équipe dirigée par Gong Chen, de l'université de Jinan, en Chine, a rapporté des



résultats similaires au printemps 2020, également chez la souris. Les chercheurs ont utilisé des cellules gliales transformées pour remplacer les neurones détruits par la maladie de Huntington. En provoquant la mort de cellules nerveuses, cette maladie héréditaire entraîne des perturbations motrices et se révèle fatale à terme. Grâce à des vecteurs viraux injectés dans la zone cérébrale touchée, les neuroscientifiques ont converti près de 80% des cellules gliales ciblées en neurones du type souhaité. Les perturbations motrices des souris malades traitées se sont alors améliorées et ces dernières ont vécu plus longtemps que les souris malades du groupe témoin.

UN ESPOIR POUR PARKINSON

Et les promesses de cette méthode ne se limitent pas à la maladie de Huntington: en juin 2020, l'équipe de Xiang Dong Fu, de l'université de Californie à San Diego, a réussi à atténuer des symptômes parkinsoniens chez la souris. Dans la maladie de Parkinson, les cellules productrices de dopamine meurent progressivement au sein de la substance noire (substantia nigra), une zone cérébrale essentielle au contrôle moteur. En conséquence, les patients perdent peu à peu la maîtrise de leurs muscles. Les chercheurs ont alors reprogrammé les cellules gliales des rongeurs pour les transformer en neurones producteurs de dopamine. Résultat: la concentration de cette substance a doublé dans le cerveau des animaux et ils se sont remis à bouger sans trembler ni manifester de faiblesse particulière. Ces découvertes font naître l'espoir d'utiliser un jour cette stratégie pour traiter la maladie de Parkinson et d'autres pathologies où les cellules nerveuses meurent. Même si «beaucoup >

Le poisson-zèbre semble former facilement de nouvelles cellules nerveuses, qui s'intègrent dans ses réseaux neuronaux. Parviendrons-nous un jour à l'imiter?

> de recherches sont encore nécessaires avant d'aboutir à une réelle application clinique», comme le nuance Magdalena Götz.

Une autre idée consiste à transplanter des précurseurs de neurones, obtenus à partir de cellules souches, dans les zones endommagées du cerveau. Selon leur environnement d'implantation, ces précurseurs peuvent ensuite former toutes sortes de cellules nerveuses différentes.

En 1992, deux équipes ont fait sensation quand elles sont parvenues à implanter de jeunes neurones dans le cerveau de patients atteints de la maladie de Parkinson. Mais si le tableau clinique des deux patients traités lors de la première expérience s'est considérablement amélioré, les résultats de la seconde équipe, qui a traité dix personnes, ont été mitigés. Néanmoins, l'euphorie était grande: on imaginait déjà la thérapie par cellules souches guérir non seulement les maladies neurodégénératives, mais aussi les lésions de la moelle épinière et les accidents vasculaires cérébraux! Les médecins l'utilisent d'ailleurs déjà avec succès pour traiter la leucémie, les brûlures ou les lésions du cartilage. Dans les premières expériences des années 1990, cependant, les cellules devaient être obtenues à partir de fœtus avortés – plusieurs fœtus étaient même nécessaires par patient parkinsonien. Ce qui a conduit un certain nombre de pays à ne pas autoriser cette méthode pour des raisons éthiques.

TRANSPLANTER DES CELLULES SOUCHES

Mais en 1998, des chercheurs ont réussi pour la première fois à cultiver des cellules souches embryonnaires et à les faire se multiplier en laboratoire. Et depuis 2006, une autre solution plus facilement acceptable d'un point de vue éthique est disponible: le médecin japonais Shinya Yamanaka a trouvé le moyen de transformer des cellules de peau en cellules souches. Les experts parlent de «cellules souches pluripotentes induites». Shinya Yamanaka a activé certains gènes qui jouent un rôle important lors du développement embryonnaire précoce, faisant ainsi reculer «l'horloge» des cellules de peau, qui sont retournées à leur état originel, celui de cellules souches. Il a reçu le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 2012 pour cette méthode.

Bien que plusieurs centaines de patients parkinsoniens aient reçu une greffe de cellules souches à ce jour, la technique ne se développe que lentement. Dans certains cas, les cellules transplantées améliorent durablement les fonctions motrices, mais dans d'autres non, et on ignore pourquoi. En outre, le traitement est en général inefficace contre les autres symptômes de la maladie et cause parfois des effets secondaires graves, tels que des hallucinations ou des troubles du mouvement.

Pour d'autres pathologies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, la thérapie par cellules souches est encore moins avancée. Cette maladie provoque également la mort de nombreux neurones, probablement à cause d'une mauvaise «élimination des déchets» dans le cerveau, et conduit à des perturbations cognitives de plus en plus graves. Par rapport à la maladie de Parkinson, la destruction des neurones est beaucoup plus étendue à travers le cerveau, ce qui complique la transplantation de cellules souches. Mais des



Plusieurs centaines de patients parkinsoniens ont reçu une greffe de cellules souches



expériences sur l'animal suggèrent tout de même que cette technique pourrait favoriser l'apprentissage et la mémoire chez les victimes de la maladie d'Alzheimer.

On cherche aussi à l'exploiter pour soigner les patients paraplégiques. En 2010, des médecins américains ont implanté environ deux millions de cellules précurseuses, provenant de cellules souches embryonnaires, dans la moelle épinière d'un étudiant de 21 ans, blessé lors d'un accident de voiture. C'était la première opération de ce genre et le résultat fut plutôt décevant. Quatre ans plus tard, son état et celui des quatre autres patients traités pour des blessures similaires ne s'étaient pas sensiblement améliorés. Un point positif tout de même: les cellules transplantées n'ont pas causé de cancer, ce qui était une inquiétude majeure des médecins.

Entretemps, plusieurs études auprès de personnes paraplégiques ont confirmé l'innocuité de la thérapie, mais sans fournir de résultats clairs sur l'évolution des fonctions motrices ou sensorielles. Les médecins ne signalent de légères améliorations que dans quelques cas. En 2020, après avoir passé en revue les recherches sur le sujet, une équipe dirigée par Susan Barnett, de l'université de Glasgow, a donc conclu que la méthode n'en est qu'à ses débuts et que d'autres travaux sont nécessaires pour déterminer son potentiel.

Une autre approche est étudiée depuis plus longtemps pour remplacer les cellules nerveuses endommagées – en fait, c'est la plus >