

> ancienne. Elle consiste à développer les connexions entre les neurones encore sains. Dès 1900, les neuroscientifiques ont découvert que les cellules du système nerveux central sont capables de former de nouvelles fibres si elles disposent d'un environnement adapté. Ils l'ont montré chez l'animal en transplantant des tissus du système nerveux périphérique dans le cerveau ou la moelle épinière, dont les neurones ont alors développé de nouvelles connexions à travers ce nouveau tissu.

Reste que le système nerveux central a longtemps été considéré si complexe que ce type de croissance neuronale y était jugé impossible. C'est le neuroscientifique argentin-canadien Albert Aguayo qui, le premier, a mis fin à ce dogme dans les années 1970. Ses expériences chez l'animal ont confirmé les résultats du début du siècle.

LEVER LE FREIN DE LA CROISSANCE NEURONALE

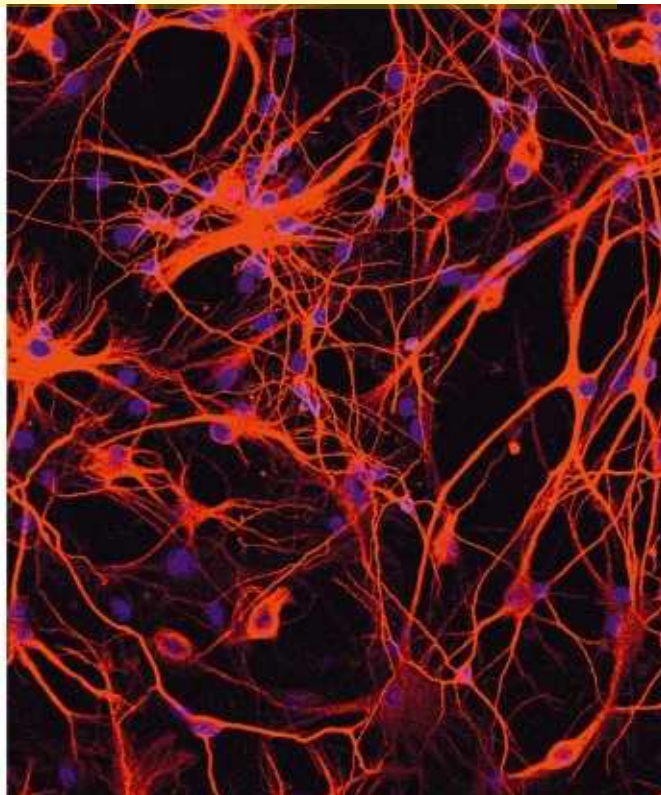
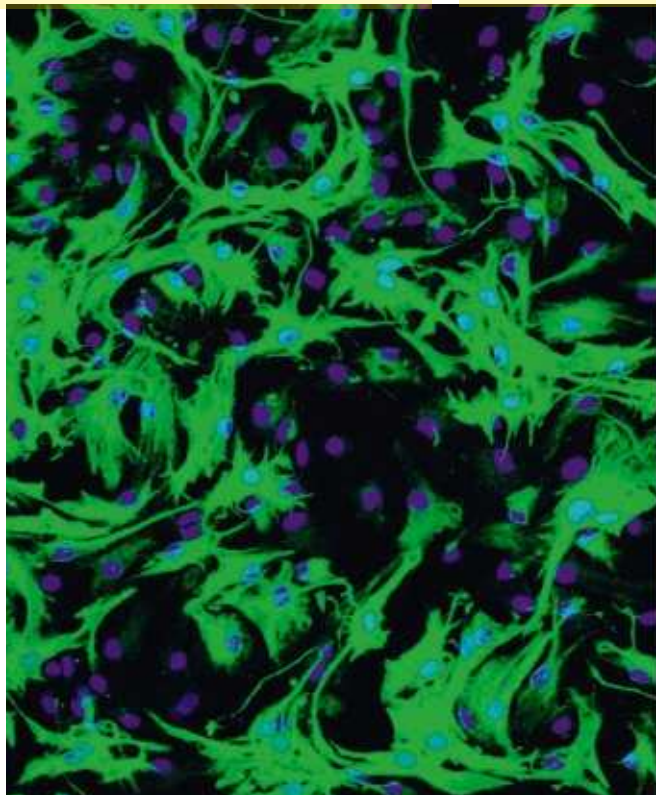
Les chercheurs ont par ailleurs découvert que des protéines appelées «facteurs neurotrophiques», ou «facteurs de croissance», poussent les neurones à former de nouvelles fibres. Elles sont notamment produites après une blessure, dans le système nerveux périphérique, mais aussi dans le cerveau et la moelle épinière. Au début des années 1980, la grande question était donc: «Pourquoi ces substances n'y exercent-elles pas leur effet?» se souvient Martin Schwab, professeur de neurosciences à

Des cellules gliales de souris, nommées «astrocytes» (à gauche), se transforment en neurones (à droite) après avoir été reprogrammées grâce à des virus génétiquement modifiés.

l'École polytechnique fédérale (EPF), à Lausanne, et à l'université de Zurich. Il menait alors des recherches à l'institut psychiatrique Max-Planck de Munich et a trouvé la réponse: il existe des molécules particulières dans le système nerveux central, appelées «protéines Nogo», qui annulent l'effet des facteurs neurotrophiques. À la fin des années 1980, Martin Schwab a identifié une telle «molécule d'arrêt»: la protéine Nogo-A, qui se fixe aux cellules nerveuses et les empêche de se développer davantage. Depuis, plusieurs autres mécanismes de ce type ont été découverts.

Si les cellules nerveuses peuvent donc théoriquement former de nouvelles fibres et connexions tout au long de leur vie, cette capacité est massivement limitée en pratique. Elle n'est utilisée que pour des changements structurels minimes, afin d'autoriser l'apprentissage ou la réparation de petites blessures. «C'est peut-être parce que, sinon, les choses deviendraient trop chaotiques», suppose Martin Schwab. Des expériences sur des animaux suggèrent en effet qu'une trop grande plasticité neuronale risque de devenir incontrôlable: lorsqu'on éteint les signaux d'arrêt en permanence, cela entraîne, entre autres, des problèmes d'apprentissage et des comportements évoquant ceux des patients schizophrènes.

Le neuroscientifique et ses collègues ont alors essayé de désactiver temporairement les mécanismes qui freinent la croissance des neurones. Avec succès: chez des rats paraplégiques,



l'administration d'anticorps contre la protéine Nogo-A a entraîné en quelques semaines la formation de nouvelles fibres nerveuses dans les zones lésées. Et les animaux ont partiellement retrouvé leur mobilité. «Les fibres et les connexions nouvellement formées créent des circuits fonctionnels, de sorte que le cerveau retrouve un certain contrôle sur la moelle épinière», explique Martin Schwab. Autre aspect rassurant, le processus de croissance déclenché de l'extérieur n'a pas causé un désordre néfaste dans le système nerveux central.

Pour Martin Schwab, les nouvelles voies nerveuses s'interconnectent au départ de manière relativement imprécise, puis les connexions inutiles régressent après la fin du traitement, tandis que celles qui sont nécessaires se renforcent. C'est d'ailleurs ce qui se produit lors du développement du système nerveux: les nourrissons et les jeunes enfants commencent par former un grand nombre de connexions et le système s'affine ensuite, ne laissant que celles qui sont utiles. Par conséquent, on estime que lors d'un traitement avec des anticorps contre la protéine Nogo-A consécutif à une blessure, les patients devront entraîner activement les fonctions qu'ils souhaitent récupérer.

DES ESSAIS CLINIQUES AVEC UN ANTICORPS CONTRE LA PROTÉINE NOGO-A

Les expériences sur les animaux étaient si prometteuses qu'une première étude clinique, menée de 2006 à 2012, a testé si un médicament à base d'anticorps contre la protéine Nogo-A était bien toléré. Les 52 participants, accidentés au cours des 4 à 28 derniers jours, avaient été si gravement blessés à la moelle épinière qu'ils étaient devenus paraplégiques ou tétraplégiques. Pendant un mois, on leur a injecté le médicament dans le liquide céphalorachidien, à l'extrémité inférieure de la moelle épinière. Résultat: tout le monde l'a bien toléré et, pour près de la moitié des patients, l'évolution de la blessure a été plus favorable que chez ceux qui n'avaient pas reçu le médicament (certains ont vu leurs symptômes moteurs s'améliorer).

Un nouvel essai clinique, qui a débuté à l'automne 2019 dans 14 centres à travers l'Europe, doit maintenant déterminer si le médicament améliore la mobilité des bras et des mains plus qu'un placebo. L'étude est ouverte aux tétraplégiques, dont les quatre membres sont paralysés. En outre, la lésion de la moelle épinière ne doit pas remonter à plus de quatre semaines. Les résultats des expérimentations animales indiquent en effet que les chances de succès sont meilleures dans la phase aiguë, probablement parce que le tissu n'est pas encore cicatrisé. Même s'il n'y a bien sûr aucune

garantie, tempère Martin Schwab: d'autres molécules pourraient se substituer à la protéine Nogo-A après sa neutralisation et entraver le mécanisme de croissance.

Frank Bradke, chercheur au Centre allemand pour les maladies neurodégénératives et professeur à l'université de Bonn, travaille donc sur une approche alternative. L'idée est basée sur ce qu'on appelle les «microtubules». Ces filaments protéiques, qui ressemblent à de longs tubes, procurent leur forme et leur sta-

Traités avec un anticorps contre la protéine Nogo-A, des rats paraplégiques ont partiellement retrouvé leur mobilité

bilité aux prolongements cellulaires. Certains médicaments anticancéreux les «gèlent», ce qui empêche les cellules tumorales de se multiplier. Mais l'équipe de Frank Bradke a découvert qu'à petite dose ces mêmes substances stimulent au contraire la croissance des microtubules. Des tests chez la souris ont alors révélé qu'elles permettaient aux prolongements nerveux endommagés de se régénérer.

Grâce à des méthodes spécifiques de microscopie, les chercheurs ont observé le développement des fibres neuronales: «Les cellules germent comme des plantes bien fertilisées», décrit Frank Bradke. En outre, ces substances sont capables de réduire la cicatrisation des tissus environnants, ce qui favorise la régénération des voies nerveuses abîmées – notamment car le tissu cicatriciel contient de nombreuses protéines Nogo.

Là encore, le neurobiologiste reste prudent: «Il est trop tôt pour parler d'applications thérapeutiques potentielles.» Frank Bradke se réjouit néanmoins que tant de voies soient explorées pour réparer le tissu nerveux. Et Magdalena Götz de souligner: «Nous avons besoin de ces nombreuses approches différentes, et chacune d'elles apprend et bénéficie de l'autre.» Peut-être parviendrons-nous un jour, grâce à ces recherches, à régénérer nos tissus cérébraux aussi facilement que le poisson-zèbre... ■

BIBLIOGRAPHIE

J. Kjell et al., **Defining the adult neural stem cell niche proteome identifies key regulators of adult neurogenesis**, *Cell Stem Cell*, vol. 26(2), pp. 277-293e8, 2020.

S. Silvestro et al., **Stem cells therapy for spinal cord injury: An overview of clinical trials**, *International Journal of Molecular Science*, vol. 21(2), 659, 2020.

R. A. Barker et al., **New approaches for brain repair – from rescue to reprogramming**, *Nature*, vol. 557, pp. 329-334, 2018.

O. Lindvall, **Clinical translation of stem cell transplantation in Parkinson's disease**, *Journal of Internal Medicine*, vol. 279(1), pp. 30-40, 2015.