

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.