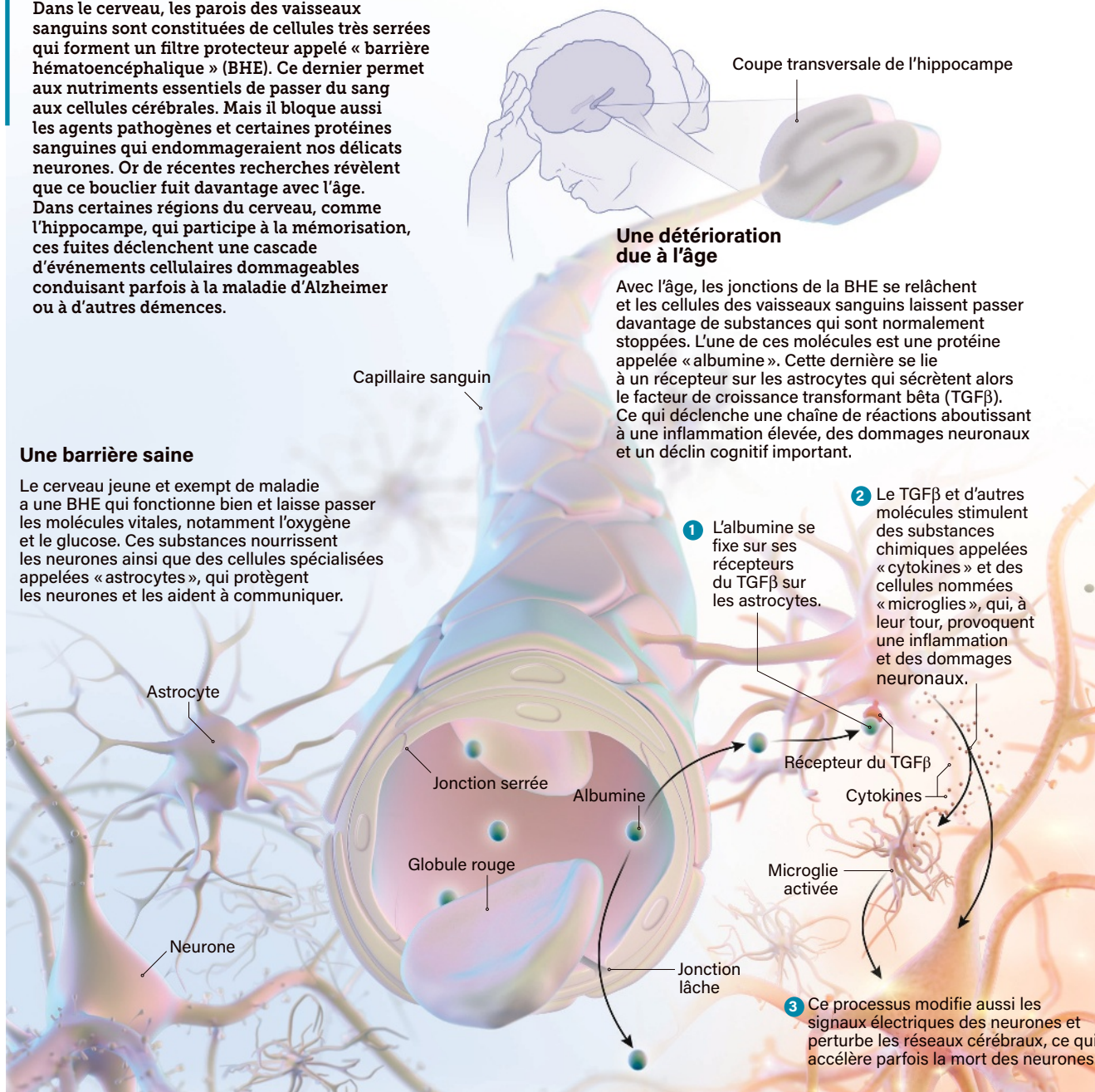


LA BARRIÈRE HÉMATOENCÉPHALIQUE VIEILLIT...

Dans le cerveau, les parois des vaisseaux sanguins sont constituées de cellules très serrées qui forment un filtre protecteur appelé « barrière hématoencéphalique » (BHE). Ce dernier permet aux nutriments essentiels de passer du sang aux cellules cérébrales. Mais il bloque aussi les agents pathogènes et certaines protéines sanguines qui endommageraient nos délicats neurones. Or de récentes recherches révèlent que ce bouclier fuit davantage avec l'âge. Dans certaines régions du cerveau, comme l'hippocampe, qui participe à la mémorisation, ces fuites déclenchent une cascade d'événements cellulaires dommageables conduisant parfois à la maladie d'Alzheimer ou à d'autres démences.

Une barrière saine

Le cerveau jeune et exempt de maladie a une BHE qui fonctionne bien et laisse passer les molécules vitales, notamment l'oxygène et le glucose. Ces substances nourrissent les neurones ainsi que des cellules spécialisées appelées « astrocytes », qui protègent les neurones et les aident à communiquer.



Une détérioration due à l'âge

Avec l'âge, les jonctions de la BHE se relâchent et les cellules des vaisseaux sanguins laissent passer davantage de substances qui sont normalement stoppées. L'une de ces molécules est une protéine appelée « albumine ». Cette dernière se lie à un récepteur sur les astrocytes qui sécrètent alors le facteur de croissance transformant bêta (TGFβ). Ce qui déclenche une chaîne de réactions aboutissant à une inflammation élevée, des dommages neuronaux et un déclin cognitif important.

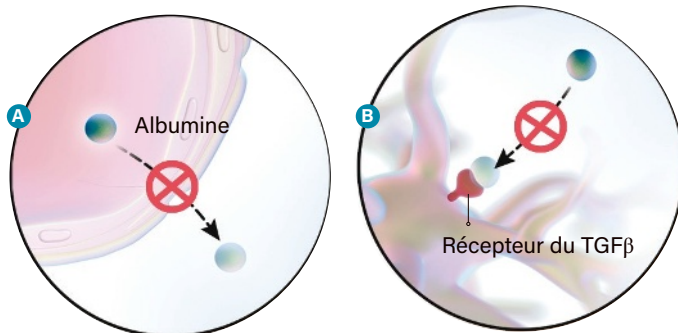
1 L'albumine se fixe sur ses récepteurs du TGFβ sur les astrocytes.

2 Le TGFβ et d'autres molécules stimulent des substances chimiques appelées « cytokines » et des cellules nommées « microglies », qui, à leur tour, provoquent une inflammation et des dommages neuronaux.

3 Ce processus modifie aussi les signaux électriques des neurones et perturbe les réseaux cérébraux, ce qui accélère parfois la mort des neurones.

Comment boucher les fuites ?

Parce que l'albumine qui traverse la BHE semble déclencher une réaction en chaîne dommageable pour le cerveau, les scientifiques souhaiteraient arrêter cette cascade. Une approche consisterait à colmater les fissures initiales du bouclier, mais les chercheurs n'ont pas encore trouvé un moyen efficace d'y parvenir (A). Ils ont donc décidé d'interrompre la séquence plus loin, quand l'albumine entre en contact avec les astrocytes. Chez les souris, un médicament expérimental appelé IPW bloque ainsi les récepteurs du TGFβ sur ces cellules, de sorte que l'albumine ne peut plus s'y accrocher (B). Les chercheurs ont aussi modifié génétiquement des rongeurs pour que leurs astrocytes ne produisent pas ces récepteurs. Ces deux techniques ont permis de « rajeunir » des cerveaux endommagés de souris âgées.



Mais que faire si la détérioration du boudoir se produit forcément avec l'âge? Il faut trouver un moyen de la bloquer... Ce que nous avons réalisé avec nos souris! Pas en empêchant l'albumine de s'infiltrer à travers la BHE, mais en bloquant la cascade de réactions produites par le TGFβ. Pour ce faire, nous avons produit des souris chez lesquelles nous avons «génétiquement» coupé la portion d'ADN qui permet aux astrocytes de produire des récepteurs du TGFβ. Lorsque les rongeurs étaient encore assez jeunes, nous avons implanté dans leur cerveau une petite pompe injectant de l'albumine. Et nous avons fait la même chose à un groupe de jeunes souris non modifiées génétiquement. Ensuite, nous avons placé tous les animaux dans un labyrinthe aquatique complexe (nous regardons souvent des souris nager!)...

Résultat: les rongeurs portant encore des récepteurs du TGFβ sur leurs astrocytes ont eu beaucoup de difficulté dans le labyrinthe, alors que les souris sans récepteurs nageaient bien, rapidement et avec précision pour se sortir de la piscine, comme des animaux en bonne santé ne présentant pas d'albumine dans leur cerveau. Et quand nous avons modifié la configuration du labyrinthe, ces dernières ont aussi appris facilement le nouveau parcours, contrairement aux rongeurs avec les récepteurs. De plus, dans les cerveaux sans récepteur du TGFβ, tout allait bien: pas d'inflammation excessive ni d'activité neuronale anormale.

IPW: UNE FONTAINE DE JOUVENCE POUR LE CERVEAU?

Toutefois, chez les humains, le fait d'«invader» le gène codant le récepteur du TGFβ sur les astrocytes n'est pas une thérapie envisageable de sitôt. Il fallait donc trouver une autre solution... Or, à cette période, Barry Hart, chimiste chez Innovation Pathways, une jeune entreprise pharmaceutique de Palo Alto, en Californie, a conçu un médicament anticancéreux bloquant spécifiquement l'activité du récepteur du TGFβ. Hart nous a donc contactés pour nous suggérer de tester cette molécule, nommée IPW, sur nos souris (et depuis, nous avons tous les trois créé une entreprise pour poursuivre le développement de ce traitement).

Dès lors, quand nous avons administré le médicament à des souris d'âge moyen commençant à présenter des fuites d'albumine, nous avons constaté que leur cerveau retrouvait toute sa jeunesse. L'activité du TGFβ chutait à des niveaux observés chez des rongeurs jeunes et les marqueurs de l'inflammation diminuaient, tout comme l'activité neuronale anormale et la sensibilité aux crises épileptiques.

Autre surprise de taille quand nous avons testé le comportement et les facultés cognitives des souris traitées: elles se portaient bien! En effet, nous avons installé un autre labyrinthe et, cette fois-ci, y avons fait circuler des souris plus âgées, certaines traitées avec le IPW, d'autres non. Nous n'avions pas vraiment prévu que les rongeurs âgés s'en sortent bien, car nous pensions que leur cerveau présentait déjà des dommages irréversibles. Mais, en quelques jours, les animaux traités étaient presque aussi doués dans le labyrinthe que des rongeurs deux fois moins vieux, alors que les souris âgées sans traitement se sont contentées de nager sans but. En outre, les souris ayant reçu le médicament ne présentaient aucun signe de «tempête Twitter», et peu d'inflammation. C'était comme si le brouillard inflammatoire s'était levé, permettant au cerveau de retrouver toute sa jeunesse.

Ce résultat était inattendu, même pour nous! Car, comme la plupart des gens, nous pensions que les dommages liés au vieillissement correspondaient à un voyage aller, sans retour possible... C'est probablement le cas pour les troubles cérébraux graves, comme dans la maladie de Parkinson ou celle d'Alzheimer à des stades avancés, après que les protéines anormales se sont énormément accumulées au point de tuer des réseaux entiers de cellules cérébrales. Mais nos travaux montrent qu'une intervention précoce, avant l'apparition d'une forte mortalité cellulaire, permettrait au cerveau vieillissant de rebondir.

Et nos études sont aussi valables pour des blessures cérébrales ponctuelles – pas seulement pour la détérioration progressive de la BHE. En effet, le fait de traiter des rongeurs avec l'IPW après une commotion ou une lésion cérébrale a atténué l'inflammation, les crises épileptiques et le déclin cognitif associés normalement à ce genre de traumatisme, en comparaison avec les animaux n'ayant pas reçu le médicament.

Nous vieillissons tous... C'est un fait. Et les neuroscientifiques comprennent encore mal tous les mécanismes en jeu lors de la transition d'un cerveau jeune et sain à un cerveau vieux et dysfonctionnel. Mais aujourd'hui, les fuites de la BHE sont à prendre en considération. D'autant que nos premiers résultats suggèrent que le cerveau vieillissant conserve encore des capacités à se remodeler et à se restaurer, peut-être avec un petit coup de pouce. De sorte que nous allons continuer à chercher des stratégies et thérapies permettant de réduire les fuites de la BHE. Ironie du sort: dans le passé, les recherches sur la barrière se concentraient sur les moyens d'augmenter sa perméabilité, et non de la limiter, afin de faire passer plus de médicaments dans le cerveau pour traiter des tumeurs ou des infections. Il est donc temps d'inverser la tendance! ■

BIBLIOGRAPHIE

V. V. Senatorov Jr et al., **Blood-brain barrier dysfunction in aging induces hyperactivation of TGFβ signaling and chronic yet reversible neural dysfunction**, *Science Translational Medicine*, 2019.

D. Z. Milikovsky et al., **Paroxysmal slow cortical activity in Alzheimer's disease and epilepsy is associated with blood-brain barrier dysfunction**, *Science Translational Medicine*, 2019.

D. Kaufer et al., **Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression**, *Nature*, 1998.

A. Friedman et al., **Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces early immediate transcriptional response**, *Nature Medicine*, 1996.