

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.

L'ESSENTIEL

> Au début du ^{xx}^e siècle, à la suite d'un stage dans une station marine, un jeune homme, Édouard Chatton, se prit de passion pour l'étude de la multitude d'organismes unicellulaires qui peuplent les eaux : les protistes.

> À cette époque, on commençait juste à découvrir leur étonnante diversité et leur abondance.

> De Banyuls-sur-Mer à Sète en passant par Paris, Tunis et Strasbourg, Chatton a scruté ces vies minuscules et décrit la biologie de nombre d'entre elles.

> En cherchant à construire un arbre du vivant les englobant, il a notamment fait émerger des concepts visionnaires, comme la distinction entre cellules procaryotes (sans noyau) et eucaryotes (avec noyau).

LES AUTEURS



CATHERINE JESSUS
directrice de recherche du CNRS au sein du Laboratoire de biologie du développement, à l'institut de biologie Paris-Seine, à Sorbonne Université



VINCENT LAUDET
professeur de biologie marine à l'institut de science et technologie d'Okinawa, au Japon, et à l'Academia Sinica, à Taïwan

Édouard Chatton, des mondes

Un pilulier, un microscope, des pastels et une passion à toute épreuve, tels sont les ingrédients qui, dans la première moitié du ^{xx}^e siècle, ont conduit un jeune étudiant sur les traces d'un peuple invisible d'une richesse insoupçonnée...

Août 1984, Banyuls-sur-Mer, à quelques kilomètres de la frontière espagnole. L'équipe du laboratoire Arago profite de l'été pour se lancer dans un grand nettoyage des greniers poussiéreux de la station méditerranéenne, aujourd'hui connue sous le nom d'«observatoire océanologique de Banyuls-sur-Mer». Ce faisant, ils exhument plusieurs dizaines de vieux rouleaux de papier cartonné de plus de 1 mètre de large, dont certains en assez mauvais état, recouverts de dessins aux couleurs vives réalisés à la craie ou au pastel sec. Destinées à la décharge, ces planches de 1,50 mètre de hauteur sont sauvées *in extremis* par Marie-Odile Soyer-Gobillard, alors chercheuse en biologie cellulaire marine au laboratoire, qui y reconnaît la main d'un ancien directeur de la station, Édouard Chatton. Ce que confirme le disciple et ami de ce dernier, André Lwoff, alors âgé de 82 ans, présent dans la station balnéaire cet été-là.

Lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1965 avec François Jacob et Jacques Monod pour «leurs découvertes sur la régulation génétique de la synthèse des enzymes et des virus», Lwoff a en effet

commencé sa carrière dans les stations marines de Roscoff et de Banyuls, en y étudiant la morphologie des ciliés – des organismes unicellulaires munis de cils – sous la direction de Chatton. Et il connaît fort bien ces planches, qui, pour la plupart, représentent les objets des études de son maître : les protistes. Ces organismes unicellulaires peuplent toutes les eaux, que ce soient les mers et océans où ils sont les constituants majoritaires du plancton, les eaux douces – des lacs jusqu'aux flaques de boue –, ou l'intérieur d'autres organismes vivants où ils vivent en symbiose, en parasites ou en simples commensaux. Les grandes planches murales de Chatton servaient à illustrer les cours de biologie qu'il donnait en amphithéâtre. Enthousiaste, Marie-Odile Soyer-Gobillard les met en valeur à la faveur de quelques expositions, puis elles regagnent les archives de la station marine.

Elles prenaient à nouveau la poussière quand, il y a quelques années, nous sommes tombés à notre tour en arrêt devant elles. Même dans la pénombre de la bibliothèque, leurs couleurs nous ont fascinés. L'un de nous (Vincent Laudet) venait de prendre la direction du laboratoire Arago, en 2015, mais à notre grande confusion, nous ignorions tous deux qui était Chatton.

Les *Eudorina*, des algues vertes unicellulaires d'eau douce qui vivent sous forme de colonies, font partie des protistes qu'Édouard Chatton a dessinés pour ses étudiants. Sur les 125 planches murales qu'il a préparées, seules 72 nous sont parvenues. On découvre aujourd'hui encore de nombreuses espèces de ce groupe.



arpenteur minuscules

Depuis, au fil de nos recherches bibliographiques, nous avons découvert qu'au-delà du talentueux dessinateur et coloriste, Chatton a été un chercheur passionné et visionnaire à une période charnière, la première moitié du ^{xx}^e siècle, où les concepts qui gouvernaient la biologie étaient en profonde mutation. En France, les réticences à ces changements étaient grandes. La théorie de la sélection naturelle de Darwin peinait à s'imposer dans le pays du naturaliste Jean-Baptiste Lamarck qui, au début du ^{xix}^e siècle, avait défendu une vision de l'évolution fondée sur la transmission à sa descendance de caractères acquis par un organisme lors de son adaptation à un environnement particulier. Quant aux sciences expérimentales, elles avaient du mal à percer face aux courants conservateurs menés par des naturalistes cantonnés à la description. Embrassant la théorie darwinienne et les sciences expérimentales, Chatton est parvenu à faire émerger des concepts clés de la biologie moderne.

UNE RÉVÉLATION DANS UNE GOUTTE D'EAU

Né en 1883 en Suisse, près de Fribourg, Chatton a passé son enfance à Belfort où, très jeune, sous l'influence d'un grand-père botaniste amateur, il a été saisi par le démon du naturalisme. Bachelier en 1901, le biologiste en herbe s'est installé à Paris pour y débiter une

licence de sciences naturelles à la Sorbonne. À l'époque, les stations marines avaient déjà fleuri sur les côtes françaises, en particulier celles de Roscoff et de Banyuls, qu'Henri de Lacaze-Duthiers, professeur à la Sorbonne, avait fondées à la fin du ^{xix}^e siècle. Elles accueillait professeurs, assistants et étudiants pour des vacances studieuses dédiées à l'observation des faune et flore marines. C'est ainsi qu'en 1902, à Roscoff, le jeune homme a éprouvé le choc qui a déterminé toute sa vie scientifique : il a découvert le foisonnement des êtres unicellulaires qui pullulaient dans la petite goutte d'eau de mer qu'il avait placée sous son microscope. Émerveillé par leur diversité prodigieuse, leur activité incroyable, leur beauté, Chatton eut, comme il l'écrivit par la suite, « la révélation d'un monde nouveau », un monde qu'il pressentait immense et qui était inexploré à l'époque.

Munis d'un noyau et de toute une compartimentation intracellulaire, les organismes unicellulaires qui l'intéressaient, les protistes, sont bien plus complexes que les bactéries. On sait aujourd'hui qu'il règne une incroyable diversité parmi eux, ce qui permet de comprendre la mise en place des grandes fonctions des cellules retrouvées chez les organismes multicellulaires, dont l'humain. En ce début du ^{xx}^e siècle, les scientifiques n'étaient qu'à l'orée de ce monde immense, qu'aujourd'hui nous sommes encore loin d'avoir fini d'explorer (voir l'encadré ci-dessous).

LES PROTISTES, UNE PRODIGIEUSE DIVERSITÉ

Océan, flaque d'eau, échantillon de sol, fragment de glace polaire, lac salé, étang pollué, intestins des animaux, tous ces milieux bouillonnent de vies minuscules d'une richesse insoupçonnée. Ce monde bouge, se reproduit, mange et meurt à une échelle où agissent des forces qui n'existent pas pour nous. À cette échelle, un étang est un océan, une simple flaque un lac immense et une heure, une vie entière. Ce monde fascinant est celui des protistes, un groupe hétéroclite d'organismes à une seule cellule, aujourd'hui connus sous le nom d'« eucaryotes unicellulaires » (eucaryote signifiant organisme dont les cellules ont un noyau).

Il existe des milliers, voire des millions d'espèces de protistes, certaines photosynthétiques, d'autres prédatrices ; certaines libres, d'autres fixées ; certaines vivant en symbiose, associations mutuellement profitables avec d'autres organismes y compris l'humain, d'autres parasites et responsables de maladies graves, et d'autres encore s'assemblent en groupes ou colonies. Tous les modes possibles de vie existent, et on en découvre tous les jours. Il a fallu plus

d'une centaine d'années pour que les scientifiques commencent à comprendre quelles sont leurs parentés. Aujourd'hui, ils sont regroupés en neuf grands ensembles. On y rencontre par exemple les trypanosomes, responsables de la maladie du sommeil, les dinoflagellés (ci-contre), grâce auxquels les coraux édifient leurs fantastiques architectures, les amibes, parfois responsables de dysenteries spectaculaires, les coccolithophores, qui s'accumulent au fond des océans et permettent aux prospecteurs de pétrole de détecter des gisements, les volvox, qui représentent une tentative de vie multicellulaire, et même le fameux blob, dont la cellule géante a, semble-t-il, des facultés d'apprentissage.

Les dinoflagellés du genre *Haplozoon* s'organisent en chaînes de cellules au fil des divisions cellulaires à partir d'une seule cellule munie d'un stylet qui lui permet de pénétrer dans les cellules intestinales du ver marin que ces organismes parasitent. Sur ce dessin d'Édouard Chatton, on distingue les chromosomes de chaque cellule.

