

Développement, dégénérescence et régénération de circuits neuronaux

Marc Tessier-Lavigne

Executive Vice President, Research; and Chief Scientific Officer,
Genentech
President-Elect, Rockefeller University

Le cerveau est l'organe le plus complexe du corps. Il est le siège de la perception, de la cognition, et du contrôle du mouvement ; il fait de nous qui nous sommes. Ces fonctions multiples du cerveau sont déterminées par la centaine de milliards de neurones qui le composent, et par le réseau de connexions entre ces neurones. Ce réseau apparaît pendant le développement embryonnaire, quand chaque neurone émet un prolongement mince, appelé axone, qui navigue dans le cerveau jusqu'à atteindre ses cibles et établir des connexions spécifiques, ou synapses, avec d'autres neurones. L'axone peut se ramifier, permettant ainsi à chaque neurone de former des synapses avec plusieurs cibles (plus de cent en moyenne pour les connexions d'un neurone cortical à ses cibles corticales).

Le fonctionnement du cerveau dépend de la précision de ces connexions et de leur intégrité. Un défaut de constitution des circuits du cerveau pendant le développement peut entraîner une maladie neurologique. Dans les maladies neurodégénératives, les synapses sont perdues, les axones dégènèrent, et les circuits sont de ce fait interrompus, ce qui peut conduire à la démence ou à des troubles moteurs, comme dans la maladie de Parkinson par exemple. A la suite d'une lésion de la moelle épinière ou d'un accident vasculaire cérébral, les axones sont interrompus, entraînant la paralysie et d'autres dysfonctionnements ; les axones doivent repousser pour rétablir leurs connexions avec les autres neurones. Au cours des deux dernières décennies, des progrès importants ont été réalisés dans l'identification des molécules impliquées dans le développement, la dégénérescence et la régénération des connexions neuronales. Les trois premières conférences ont résumé ces progrès, avec une référence particulière à nos travaux sur ces sujets, tandis

que la quatrième conférence a examiné les perspectives de transfert de ces découvertes dans le domaine médical, par l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, pour traiter certaines maladies neurologiques.

Première conférence

Assemblage des neurones du cerveau: logique et mécanismes du guidage axonal

Dans l'embryon, l'élongation des axones est guidée par des molécules chimio-attractives et chimio-répulsives. Dans les années 1990, quatre familles canoniques de protéines impliquées dans l'orientation des axones en croissance ont été découvertes: nétrines, sémaphorines, ephrines et protéines slit. Ces molécules sont conservées dans l'évolution, et peuvent être bifonctionnelles, attirant certains axones et en repoussant d'autres. Des morphogènes (membres des familles Hedgehog, Wnt et BMP) et des facteurs de croissance sont également impliqués. D'autres signaux de guidage axonal continuent d'être identifiés (notamment des membres de la superfamille des immunoglobulines), mais toutes ces molécules ne peuvent rendre totalement compte du cheminement d'un axone depuis son origine jusqu'à sa cible, ce qui indique que notre connaissance de ces signaux est encore incomplète. Des mutations de gènes codant pour des molécules de guidage axonal ont été identifiées dans plusieurs maladies neurologiques familiales.

Pour parcourir de longues distances, les axones doivent traverser des cibles intermédiaires. L'axone est d'abord attiré par la cible, puis, quand il l'atteint, repoussé par elle, ce qui lui permet de poursuivre son trajet. Les mécanismes permettant l'alternance entre attraction et répulsion des axones par une cible intermédiaire sont encore mal compris, mais ils font l'objet de recherches très actives, car leur compréhension pourrait être mise à profit pour tenter de réparer des lésions axonales.

Deuxième conférence

Recablage du cerveau: mécanismes de la régénération neuronale

En cas de blessure de la moelle épinière, les axones reliant le cerveau à la moelle épinière peuvent être interrompus, conduisant à

une paralysie. Chez les vertébrés supérieurs, cette paralysie est souvent permanente parce que les axones ne parviennent pas à régénérer. Les mécanismes qui empêchent la régénération des axones dans le système nerveux central sont encore mal compris. Les axones du système nerveux périphérique, quant à eux, peuvent régénérer grâce à la réactivation d'un programme de croissance embryonnaire dans les neurones correspondants. La conférence a présenté les progrès dans l'identification des molécules impliquées dans ce programme, qui, s'il est activé dans les neurones du système nerveux central, pourrait stimuler la régénération axonale. La régénération est également bloquée par des facteurs inhibiteurs, présents dans l'environnement des axones lésés, et qui sont activement recherchés. Ont également été discutés les résultats récents suggérant que les molécules de guidage axonal qui fonctionnent durant la vie embryonnaire pourraient être réutilisées pour bloquer la régénération axonale, ce qui offre des perspectives thérapeutiques intéressantes pour stimuler la réparation.

Troisième conférence

Auto-destruction neuronale et maladies neurodégénératives.

Pendant le développement embryonnaire, les axones sont produits en excès et leur nombre décroît ensuite par un mécanisme de dégénérescence. Les bases moléculaires de cette dégénérescence sont encore mal comprises. De précédentes études avaient suggéré que les mécanismes de la dégénérescence axonale sont très différents de ceux qui président à la mort des neurones eux-mêmes. Cependant, des études plus récentes suggèrent l'implication d'un module canonique de mort cellulaire impliquant Bax et des caspases effectrices, avec cependant quelques différences mineures. Les mécanismes qui déclenchent la dégénérescence axonale, et qui sont situés en amont de ce module, ont également été présentés, en mettant l'accent sur l'implication des molécules de guidage axonal. La conférence s'est terminée par une discussion sur un mécanisme de dégénérescence chez l'embryon, qui implique la protéine précurseur amyloïde, facteur causal dans la maladie d'Alzheimer. Cette constatation suggère que la dégénérescence chez l'embryon et à l'âge adulte peut impliquer des mécanismes similaires. Ces découvertes récentes constituent

autant de pistes à explorer dans la recherche de nouveaux traitements contre les maladies neurodégénératives.

Quatrième conférence

Révolution biologique, médecine moléculaire, et avenir de la biotechnologie

L'explosion des connaissances en sciences biologiques au cours des deux dernières décennies a accéléré notre compréhension des mécanismes des maladies humaines. Cette connaissance est actuellement exploitée pour développer des médicaments contre les maladies qu'on sait encore mal traiter. Cette conférence a décrit comment la progression spectaculaire de nos connaissances sur le cancer, à partir du début des années 1990, a stimulé le développement de centaines de médicaments anticancéreux, qui sont actuellement en phase d'essai clinique. Les autres domaines de la pathologie sont en train de s'ouvrir à cette démarche, notamment l'immunologie, les maladies infectieuses, et les maladies du métabolisme. La neurologie est à la traîne, malgré des progrès certains dans la compréhension des maladies neurodégénératives, mais la compréhension des troubles psychiatriques est encore balbutiante. Les défis que doit relever l'industrie pour exploiter ces nouvelles connaissances ont été discutés. Un modèle de découverte de médicaments s'appuyant sur l'organisation de la recherche scientifique à Genentech a été présenté.