

**m/s**

médecine/sciences 1986; 2 : 8-9

## NEUROSCIENCES : PROGRÈS ET PERSPECTIVES

**Jacques  
Glowinski***Professeur au Collège de  
France, Directeur de  
l'unité de neuropharma-  
cologie de l'Inserm.*

**N**ous avons assisté pendant ces dernières années à un essor remarquable des neurosciences. Ceci est lié à plusieurs facteurs et particulièrement aux approches multidisciplinaires utilisées de plus en plus par de nombreux laboratoires d'excellence. Au sein d'une littérature extrêmement prolifique, trois grands axes de recherche apparaissent en pleine évolution. Ils témoignent de la vitalité de ce vaste domaine d'investigation. Nos connaissances sur les mécanismes de neurotransmission se sont considérablement développées et de nouveaux concepts ont vu le jour. Les études sur la différenciation des cellules nerveuses, leur maturation, l'établissement de leurs contacts et sur l'édification de ce réseau extraordinaire que constitue le cerveau, se multiplient. Enfin, ce qui était hier encore de la science fiction est devenu une réalité, les cellules nerveuses embryonnaires peuvent être greffées dans le cerveau; ceci enrichit nos méthodes d'analyse des fonctions cérébrales.

Plus d'une cinquantaine de molécules jouant très vraisemblablement un rôle de médiateur chimique ou de neuromodulateur, ont été identifiées, et ce nombre va s'accroître rapidement grâce notamment aux techniques performantes du génie génétique. Ces molécules appartiennent à trois familles, les acides aminés, les amines et le groupe florissant des neuropeptides parmi lesquels les peptides opiacés et les tachykines sont les plus connus. Si la multiplicité des messagers des cellules nerveuses est déjà étonnante, la découverte par Hökfelt et ses collaborateurs d'une coexistence de deux ou plusieurs médiateurs chimiques ou neuromodulateurs au sein d'un même neurone, a singulièrement modifié nos concepts sur les mécanismes intervenant dans les communications interneuronales. Il en est de même de la mise en évidence de la libération dendritique des neuromédiateurs ou de l'idée de plus en plus acceptée que les messagers des cellules nerveuses exercent dans de nombreux cas, leurs effets à des distances assez éloignées de leur site de libération.

A la multiplicité des médiateurs chimiques, s'ajoute celle de leurs récepteurs, plusieurs classes de récepteurs pouvant exister pour un même neuromédiateur. Ce sont autant de cibles pour les chimistes et les neuropharmacologues dont le défi est de découvrir à brève échéance des substances agonistes et antagonistes d'une grande spécificité, particulièrement dans le domaine des neuropeptides. Ainsi verrons-nous s'élargir la palette des outils thérapeutiques actuellement à notre disposition, ce qui est une nécessité impérieuse. Purification des récepteurs, étude de leur structure, analyse de leurs propriétés physico-chimiques : les travaux sur le récepteur nicotinique ont ouvert la voie et plusieurs équipes se sont attaquées avec succès à ces problèmes en faisant largement appel aux méthodes de la biologie moléculaire. Ouverture des canaux ioniques dont la diversité est plus grande qu'on ne le pensait, ou formation (ou mobilisation) de seconds messagers tels que le calcium, l'AMP cyclique, le GMP cyclique ou le diacylglycérol conduisant à la phosphorylation de diverses protéines impliquées dans de multiples fonctions cellulaires, telles sont les réponses évoquées à la suite de l'interaction des médiateurs chimiques avec leurs récepteurs.

Rapidement, grâce au développement de techniques électrophysiologiques ou biochimiques de plus en plus sophistiquées, ces événements cellulaires et moléculaires, témoins du transfert de signaux de durées variables, livrent leurs mystères.

**ADRESSE**

J. Glowinski : Collège de France,  
11, place Marcelin-Berthelot,  
75231 Paris Cedex 05.

**L**es mécanismes intervenant dans l'agrégation des neurones en noyaux distincts au cours de l'embryogenèse, la formation des neurites, leur orientation dans l'espace, leur association en faisceaux de voies nerveuses, l'invasion progressive des structures cibles par les terminaisons axonales et la synaptogenèse font l'objet d'études de plus en plus intensives. Ceci s'applique également aux interactions entre les neurones et les cellules gliales. Ces divers processus, loin d'être complètement élucidés, nécessitent la mise en jeu de plusieurs familles de signaux moléculaires localisés sur la surface membranaire des cellules ou libérés dans le milieu extracellulaire. Certaines de ces molécules ont été identifiées, telles que des glycoprotéines membranaires intervenant dans l'adhésion des neurones entre eux (les CAM), ou certains facteurs de croissance dont le plus connu est le facteur de Levi-Montalcini (ou NGF), libéré à partir des cellules cibles et qui favorise la croissance des neurones noradrénergiques périphériques ainsi que celle de certaines fibres sensorielles. Il en est de même de plusieurs protéines ou glycoprotéines membranaires spécifiques localisées sur toutes les populations neuronales d'une même structure ou uniquement sur certaines d'entre elles. Toutefois, en dépit des progrès effectués, un long chemin reste à parcourir pour dresser l'inventaire de ces molécules, mettre en évidence les mécanismes qui président à la régulation de leur synthèse aux différents stades du développement, démontrer la spécificité de leurs rôles et développer des outils pharmacologiques permettant de simuler ou bloquer leurs effets. Les travaux réalisés dans ce domaine favoriseront très vraisemblablement la compréhension des mécanismes intervenant dans les maladies dégénératives et nous pouvons espérer qu'ils seront à l'origine de thérapies nouvelles pour lutter contre le vieillissement cérébral. Ne quittons pas ce champ d'investigation sans signaler un développement important des études effec-

tuées sur les cellules gliales. En effet, leur intervention dans les processus de différenciation et de maturation neuronale et même dans les fonctions cérébrales a été négligée. C'est ainsi que des études récentes ont révélé l'existence d'une hétérogénéité importante des cellules gliales, notamment au sein des populations astrocytaires. Par exemple, des glycoprotéines membranaires distinctes ont été observées sur des cellules gliales embryonnaires issues du mésencéphale et du striatum. De plus, les cellules gliales originaires du mésencéphale favorisent la maturation morphologique et biochimique des neurones dopaminergiques mésencéphaliques, phénomènes qui ne sont pas observés lorsque ces neurones sont cultivés *in vitro* en présence d'un tapis astrocytaire d'origine striatale. Par ailleurs, les cellules gliales sont des cellules excitables qui possèdent à leur surface divers types de récepteurs de médiateurs chimiques. Ceci permet d'imaginer l'existence d'une grande variété d'interactions entre les cellules gliales et les neurones, interactions dont les significations fonctionnelles nous échappent encore, mais qui ne doivent plus être ignorées.

**L'**étude des fonctions cérébrales, de leurs anomalies dans les désordres neurologiques et les maladies mentales et de la pléiade des modifications du comportement induites par les drogues psychotropes ne peut se limiter à l'analyse des événements moléculaires ou cellulaires. La connaissance des propriétés des ensembles neuronaux, de leurs régulations, et de leurs modalités d'intervention dans l'exécution des fonctions cérébrales s'impose à l'évidence. La cartographie biochimique du cerveau ne cesse de s'enrichir et les nouvelles méthodes de traçage des voies nerveuses et techniques autoradiographiques ont permis de recueillir une masse considérable d'informations sur la localisation précise des différents médiateurs chimiques et de leurs récepteurs dans les diverses structu-

res cérébrales. De multiples interactions entre systèmes neuronaux identifiés ont été répertoriées. De plus, une vision plus globale des réseaux neuroniques sollicités dans diverses situations physiologiques ou pharmacologiques est maintenant accessible grâce à la méthode de Sokoloff qui autorise une quantification simultanée de la consommation de glucose dans de nombreuses aires cérébrales.

Les modèles physio-pathologiques animaux qui permettent, dans une certaine mesure, de reproduire certains troubles neurologiques ou altérations du comportement observés chez l'homme se multiplient grâce à la découverte de nouvelles substances neurotoxiques ayant des effets sélectifs sur certaines populations neuronales. Ils facilitent grandement l'étude de l'efficacité des traitements pharmacologiques et enrichissent nos connaissances sur les contributions de plusieurs systèmes neuronaux dans certaines fonctions cérébrales. Celles-ci peuvent être appréciées encore plus finement par les greffes de cellules embryonnaires qui favorisent la mise en évidence de récupérations fonctionnelles chez des animaux lésés. Les études spectaculaires de Björklund et de ses collaborateurs sont particulièrement démonstratives à cet égard. En effet, certains des troubles moteurs induits par la destruction des neurones dopaminergiques nigro-striataux peuvent être corrigés en greffant des neurones dopaminergiques dans le striatum. De même, des cellules cholinergiques originaires du septum greffées dans l'hippocampe s'opposent aux déficits amnésiques provoqués par la dégénérescence des neurones septo-hippocampiques cholinergiques. Ces exemples illustrent les potentialités de cette approche. Une nouvelle exploration fonctionnelle du cerveau est en marche.

Ce tableau des avancées et des perspectives dans le domaine des neurosciences est loin d'être exhaustif, il permet néanmoins de percevoir l'extraordinaire moisson de données nouvelles qui sera récoltée dans un avenir proche ■