

Éditorial

Neurosciences modernes : avec ou sans l'optogénétique ?

Antoine R. Adamantidis

> Voir, entendre, toucher, sentir, goûter, mais aussi penser, réfléchir, décider, etc., le cerveau nous permet de percevoir, et d'interagir avec, le monde qui nous entoure. Le cerveau regroupe plusieurs dizaines de milliards de cellules, organisées en circuits qui reçoivent, intègrent et transmettent constamment des signaux chimiques et électriques, siège de notre perception, de nos actes et de notre conscience. À l'inverse de l'apparente simplicité des circuits électroniques imprimés, l'organisation des circuitries de notre cerveau est loin d'avoir révélé tous ses secrets. Malgré les progrès techniques des dernières décennies, nous ne savons pas, ou peu, comment le cerveau humain élabore nos émotions, notre pensée ou nos comportements. Cette impuissance/méconnaissance se traduit par des traitements sub-optimaux des pathologies neurologiques ou neuropsychiatriques. Face à ce défi de taille, plusieurs grands projets ont été récemment lancés, tels le *Human Brain Project* (Europe) [1] et le *BRAIN project* (États-Unis) [2], qui visent à simuler, enregistrer ou contrôler l'activité de circuitries cérébrales afin de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau humain. Pour cela, les neurosciences expérimentales et cliniques reposent sur le développement de techniques futuristes, parfois dignes des meilleurs romans de science-fiction, dont fait partie l'optogénétique.

Ce numéro de *médecine/sciences* et le suivant publient deux articles résumant les détails et applications de l'optogénétique en neurosciences [3, 4]. Brièvement, l'optogénétique englobe des technologies de biophotonique qui ont pour but de visualiser ou de contrôler l'activité de cellules excitables, comme les neurones, chez l'animal de laboratoire (poisson zèbre, *C. elegans*, souris, rat, singe) [5-7]. Comparativement aux techniques classiques, sa principale innovation réside dans son exceptionnelle résolution spatiale – grâce au ciblage génétique – et temporelle (de l'ordre de la milliseconde). Techniquement, améliorer ces deux critères était primordial pour observer ou manipuler l'activité de circuitrie neuronale à une échelle temporelle identique à celle qui s'opère dans le cerveau. Conceptuellement, cette approche établit désormais des liens de causalité entre réseau de neurones et fonction cérébrale – que ce soit l'intégration d'un signal sensoriel ou moteur, ou un comportement. Cette affirmation est de taille, même si son interprétation est sujette à caution quant à la signification d'un lien de causalité.

« Je suis Ch...R2 »

De par sa versatilité et son efficacité à disséquer les fonctions cérébrales, l'optogénétique fait partie des avancées technologiques majeures dans le domaine des neurosciences modernes. Sa dissémination rapide au sein des laboratoires partage une certaine similitude avec le mouvement « *Je suis Charlie* » né des dramatiques événements du 7 janvier dernier au siège de *Charlie Hebdo*. Au-delà d'une participation massive, l'optogénétique a rassemblé bon nombre de voix et de ressources (humaines et financières) et s'affiche désormais en fer de lance des neurosciences expérimentales modernes. Que l'on soit ou non utilisateur, ignorer cette avancée semble difficile et beaucoup ont rejoint le mouvement, les débats émotionnels et politiques en moins. Quoique.

L'optogénétique, une (R)évolution ?

L'avènement de l'optogénétique résulte de la combinaison de découvertes importantes, parfois passées inaperçues, dans des domaines aussi variés que la bactériologie, la physique optique, la génétique et la virologie. En effet, l'optogénétique repose sur l'utilisation de canaux et pompes membranaires sensibles à la lumière. Les canaux font partie de la famille des channelrhodopsines ; ce sont des canaux cationiques sensibles à la lumière de spectre bleu, qui permettent à des algues unicellulaires telles que *Chlamydomonas reinhardtii* de contrôler leur phototaxie en réponse à la lumière. Les bactério-rhodopsine et halo-rhodopsine, elles, sont des pompes ioniques présentes chez *Halobacterium Halobium*, qui utilise la lumière jaune afin d'extruder des protons ou ions chlore, respectivement, afin de survivre en milieu hostile (par exemple hypersalin).

Toute la beauté de l'optogénétique réside dans l'utilisation des propriétés uniques de ces molécules membranaires pour induire ou supprimer des potentiels d'action au sein des neurones qui les expriment, grâce à des brefs flashes de lumière bleue ou jaune. L'identification de gènes codant ces molécules, leur amélioration par ingénierie génétique (cinétique, longueur d'onde d'excitation, etc.), ainsi que leur expression dans des neurones en culture, puis dans le cerveau de souris, et leur contrôle optique *in vitro* et *in vivo* illustrent parfaitement l'effet synergique d'approches interdisciplinaires. Ces progrès

sont à mettre en relation avec le développement récent de l'imagerie cellulaire à l'aide de micro-endoscopes qui permettent d'enregistrer l'activité de populations de neurones chez l'animal libre de tout mouvement.

Nous nous dirigeons bel et bien vers une approche tout *in vivo*, dans laquelle conditions expérimentales riment avec conditions physiologiques. Au-delà du débat sémantique sur cette (r)évolution, force est de constater que l'intégration d'outils optogénétiques aux neurosciences modernes ouvre de larges horizons.

Sommes-nous tous « Ch...R2 » ?

Oui et non. Si l'avènement de l'optogénétique a permis des avancées conceptuelles et scientifiques concrètes, son utilisation n'a de sens que si elle permet de tester une hypothèse nouvelle, difficile, voire impossible, à explorer à l'aide d'autres technologies. Par exemple, la possibilité d'induire des potentiels d'action au sein de circuitries neuronales à l'aide de l'optogénétique ouvre de réelles perspectives dans le décodage (*neural code*) et la compréhension des modes de communication au sein des circuits neuronaux. Bien qu'il soit possible d'activer des neurones avec des stimulations électriques de basses ou hautes fréquences (*deep-brain stimulation* dans le traitement de la maladie de Parkinson), ces stimulations sont peu sélectives et affectent également les axones de neurones distants du site de stimulation. Bien qu'efficace dans son application thérapeutique, cet outil était loin d'être idéal en recherche expérimentale, domaine dans lequel l'optogénétique s'est avérée bien plus sélective et précise. La même constatation s'applique à l'utilisation des techniques de transgénèse, très précises quant à leur cibles (gène, molécule ou cellule), mais de faible résolution temporelle.

En règle générale, la règle d'or *The right tool for the right job* prévaut et l'utilisation de l'optogénétique pour l'optogénétique reste futile. Si « *On peut rire de tout, mais pas avec tout le monde* » (Pierre Desproges), l'analogie s'applique également à la démarche scientifique : on peut tout tester, mais pas avec n'importe quels outils.

L'optogénétique a aboli certaines barrières expérimentales et dramatiquement élargi le champ des possibles en neurosciences expérimentales. Grâce au constant raffinement/amélioration de l'optogénétique et des technologies connexes,

les neuroscientifiques d'aujourd'hui peuvent prétendre à de nouveaux défis, jusque-là impossibles. Si son application chez l'homme relève encore de la science-fiction, son utilisation chez l'animal a dépassé la barrière des premiers pas : identifier le substrat cellulaire des fonctions cérébrales, clarifier les modes de communication entre neurones et cellules gliales, définir les circuits de la peur, l'anxiété, le sommeil, le mécanisme de la mémoire ou, peut-être même, de la conscience, sont quelques-unes des prochaines étapes. L'optogénétique et les efforts de cartographie des fonctions cérébrales suffiront-ils pour élucider le fonctionnement du cerveau ou le phénomène de la conscience ? Le pari est risqué et les énigmes demeurent, mais l'avenir est palpitant. ♦

Modern neurosciences: with or without optogenetics?

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Antoine R. Adamantidis^{1,2}

¹University of Bern, department of neurology,
Inselspital University hospital
Freiburgstrasse 18
3010 Berne, Suisse

²McGill University, department of psychiatry,
Douglas Institute, Montréal, Canada.
antoine.adamantidis@dkf.unibe.ch

RÉFÉRENCES

1. Markram, H. The human brain project. *Sci Am* 2012 ; 306 : 50-5.
2. Alivisatos AP, Chun M, Church GM, et al. The brain activity map project and the challenge of functional connectomics. *Neuron* 2012 ; 74 : 970-4.
3. Dugué G, Tricoire L. Principes et applications de l'optogénétique en neurosciences. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 291-303.
4. Vandecasteele M, Senova YS, Palfi S, Dugué G. Potentiel thérapeutique de la neuromodulation optogénétique. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 (sous presse).
5. Hegemann P, Nagel G. From channelrhodopsins to optogenetics. *EMBO Mol Med* 2013 ; 5 : 173-6.
6. Deisseroth, K. Optogenetics and psychiatry: applications, challenges, and opportunities. *Biol Psychiatry* 2012 ; 71 : 1030-2.
7. Miesenböck, G. The optogenetic catechism. *Science* 2009 ; 26 : 395-9.

TIRÉS À PART

A.R. Adamantidis



Tarifs d'abonnement m/s - 2015

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 260 dans ce numéro de m/s

