

## **Neurosciences modernes : avec ou sans l'optogénétique ?**

Communication présentée au colloque « La Lumière » - 27 novembre 2015

Antoine R. ADAMANTIDIS<sup>1</sup>

University of Bern  
Dept of Neurology, Inselspital University Hospital  
Bern, Switzerland.

et  
McGill University  
Dept of Psychiatry, Douglas Institute  
Montreal, Canada.

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. Il regroupe plus de dizaines de milliards de cellules, organisées en circuits qui reçoivent, intègrent et transmettent constamment des signaux chimiques et électriques. Il est le siège de notre perception, de nos actes et de notre conscience. A l'inverse de l'apparente simplicité des circuits électroniques imprimés, l'organisation des circuiteries 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 challenge de taille, plusieurs grands projets ont été récemment lancés, tels le "*Human Brain Project*" (Europe)<sup>1</sup> et le "*BRAIN project*" (USA)<sup>2</sup>, qui visent à simuler, enregistrer ou contrôler l'activité de circuiteries 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.

Brièvement, l'optogénétique englobe des technologies de bio-photoniques qui ont pour but de visualiser, ou de contrôler, l'activité de cellules excitables, comme les neurones, chez l'animal de laboratoire (zebrafish, *C.elegans*, souris, rat, singe)<sup>3-5</sup>.

---

<sup>1</sup> Adresse pour le courrier électronique : [antoine.adamantidis@dkf.unibe.ch](mailto:antoine.adamantidis@dkf.unibe.ch)

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 circuiteries neuronales à une échelle temporelle identique à celle qui s'opère dans le cerveau. Conceptuellement, cette approche établit désormais des liens de causalités entre réseau de neurones et fonction cérébrale – que ce soit l'intégration d'un signal sensorial 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...R<sub>2</sub>”*

De par sa versatilité et son efficacité à disséquer les fonctions cérébrales, l'optogénétique fait partie des avancées technologiques majeures en neurosciences moderne. Sa dissémination rapide au sein des laboratoires partage une certaine similarité avec le mouvement “*Je suis Charlie*” des tristes événements du 7 janvier 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. Utilisateurs ou non, 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* » et sont des canaux cationiques sensibles à lumière de spectre bleue qui permettent à des algues unicellulaires, telles *Chlamydomonas reinhardtii* de contrôler leur phototaxie en réponse à la lumière. Les bactério-rhodopsine et halorhodopsine, elles, sont des pompes ioniques qui se retrouvent chez *Halobacterium Halobium* qui utilise la

lumière jaune afin d'extruder des protons ou ions chlore, respectivement, afin de survivre en milieu hostile (e.g., hyper-salin).

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 de neurones qui les expriment, grâce à des brefs flashes de lumière bleue ou jaune. L'identification de gènes codants pour 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 du micro-endoscope qui permet 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 "(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 l'aide d'autres technologies. Par exemple, la possibilité d'induire des potentiels d'action au sein de circuiteries neuronales à l'aide de l'optogénétique ouvre de réelles perspectives dans le décodage (i.e., "neural code") et la compréhension des modes de communications au sein des circuiteries neuronales. Bien qu'il soit possible d'activer des neurones avec des stimulations électriques de basses ou hautes fréquences (e.g., "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 en traitements thérapeutiques, cet outil était loin d'être idéal en recherche expérimentale où l'optogénétique s'est avérée bien plus sélective et précise. La même constatation s'applique à l'utilisation des techniques de transgenèse, très précises quant à leurs 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 élargit le champ des possibles en neuroscience expérimentale. Grâce au constant raffinement/amélioration de l'optogénétique et des technologies connexes, les neuroscientifiques d'aujourd'hui peuvent prétendre à de nouveaux challenges, 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 communications entre neurones et cellules gliales, définir les circuits de la peur, l'anxiété, le sommeil, les mécanismes de la mémoire ou, peut-être même, de la conscience, etc. 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.

## **References**

1. Markram, H. The human brain project. *Scientific American* (2012).
2. Church, G. M., Greenspan, R. J., Roukes, M. L. & Yuste, R. The brain activity map project and the challenge of functional connectomics. *Neuron* (2012).
3. Hegemann, P. & Nagel, G. From channelrhodopsins to optogenetics. *EMBO molecular medicine* (2013).
4. Deisseroth, K. Optogenetics and Psychiatry: Applications, Challenges, and Opportunities. *BPS* 1–3 (2012). doi:10.1016/j.biopsych.2011.12.021
5. Miesenbock, G. The optogenetic catechism. *Science* (2009).