

# LE CERVEAU EST LA PROCHAINE FRONTIÈRE

LA DOCTEURE AMANDA BROWN EST UNE CHERCHEUSE EN NEUROSCIENCES À L'UNIVERSITÉ JOHNS HOPKINS AUX ÉTATS-UNIS. ELLE ÉTUDIE L'INFLAMMATION ET LES LÉSIONS NEURONALES DANS LE CERVEAU, NOTAMMENT CELLES CAUSÉES PAR LES TROUBLES ASSOCIÉS AU VIH. CES DÉCOUVERTES POURRAIENT CONDUIRE AU DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX ET MEILLEURS TRAITEMENTS

## PARLEZ COMME UN CHERCHEUR EN NEUROSCIENCES

**VIH** : un virus qui endommage les cellules du système immunitaire et affaiblit la capacité à combattre les infections et les maladies quotidiennes

**TROUBLE NEUROCOGNITIF ASSOCIÉ AU VIH (HAND)** : syndrome d'altération progressive de la mémoire, de la cognition, du comportement et de la fonction motrice chez les personnes infectées par le VIH, pouvant aller de légère à grave en cas d'immunodéficience étendue

**OSTEOPONTIN** : une protéine impliquée dans la pathogenèse d'un certain nombre de maladies, dont plusieurs maladies inflammatoires chroniques

**THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE (TAR)** : tout traitement du VIH utilisant une combinaison de deux ou plusieurs médicaments

**INFLAMMATION** : processus par lequel le corps combat les éléments qui

lui sont nuisibles, tels que les infections, les blessures et les toxines, dans le but de se guérir

**SYSTÈME NERVEUX CENTRAL** : le système composé du cerveau et de la moelle épinière. Il est dit "central" car il combine les informations provenant de tout le corps et coordonne l'activité de l'ensemble de l'organisme

**MICROGLIE** : un type de neuroglie (cellule gliale) situé dans tout le cerveau et la moelle épinière

**MACROPHAGES** : cellules spécialisées impliquées dans la détection, la phagocytose et la destruction des bactéries et autres organismes nuisibles

**PHAGOCYTOSE** : processus par lequel une cellule ingère d'autres cellules

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est un virus qui, avec le temps, endommage les cellules du système immunitaire. Au fil du temps, elle affaiblit la capacité du patient à lutter contre les infections et les maladies courantes, ce qui peut entraîner la mort. Il n'existe actuellement aucun remède contre le VIH, mais l'amélioration des connaissances a permis de mettre au point de meilleurs traitements, grâce auxquels les patients

atteints du VIH ont une espérance de vie quasiment normale.

Un diagnostic précoce est très important pour garantir que les patients séropositifs vivent plus longtemps et avec une bonne qualité de vie. Cependant, même à un stade précoce, le VIH est capable de pénétrer dans le cerveau et de causer des dommages qui perturbent le bon fonctionnement des neurones du patient.

La Dr Amanda Brown est une chercheuse en neurosciences qui s'efforce d'améliorer notre compréhension des mécanismes précis impliqués dans les troubles neurocognitifs associés au VIH (HAND). Amanda, qui travaille à l'université Johns Hopkins (États-Unis), a commencé par étudier la microbiologie et l'immunologie, avant de se tourner vers la recherche en neurosciences.

Le point de départ des recherches d'Amanda était



## DOCTEURE AMANDA BROWN

Professeure associée, Département de Neurologie et de Neuroscience, École de Médecine de l'Université Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, États-Unis.



## DOMAINE DE RECHERCHE

Neuroimmunologie et neurosciences



## PROJET DE RECHERCHE

Développer la compréhension du rôle de l'ostéopontine dans les troubles neurocognitifs associés au VIH. Ces découvertes pourraient déboucher sur des traitements nouveaux et améliorés dont bénéficieraient les patients du monde entier.



## FINANCEURS

Instituts nationaux des troubles neurologiques et de l'AVC, Instituts nationaux de la santé et Instituts nationaux de la santé mentale (États-Unis)

de déterminer l'importance de l'entrée précoce du VIH dans le cerveau. « Les recherches menées sur différents modèles expérimentaux suggèrent que les fonctions protectrices et fondamentales de la barrière hémato-encéphalique sont compromises pendant l'infection. Dans ce contexte, les particules de VIH et les cellules immunitaires infectées provenant du sang pénètrent plus fréquemment dans le cerveau », explique Amanda. « L'impact de ce phénomène est important car le principal type de cellule dans lequel le virus se réplique est la microglie. Les microglies ont une durée de vie relativement longue et sont remplacées par de nouvelles microglies en quelques mois ou années. En outre, la réplication du VIH dans les microglies ne provoque pas leur mort immédiate. Cela signifie que la microglie infectée par le VIH peut résider dans le cerveau, agir comme un réservoir et perturber le fonctionnement des neurones ».

### QUEL EST L'IMPACT DU TROUBLE NEUROCOGNITIF ASSOCIÉ AU VIH (HAND) SUR LA VIE D'UN PATIENT ?

L'inflammation et les lésions neuronales du cerveau peuvent causer de nombreux problèmes, à des degrés divers, chez différents patients. L'inflammation et les lésions peuvent être plus ou moins graves selon les individus, mais les problèmes les plus courants sont la difficulté à se souvenir de tâches importantes, comme la prise de médicaments (dont les effets secondaires sont problématiques en soi). Il arrive également que des personnes rencontrent des difficultés à se concentrer sur une tâche pendant un certain temps ou même à prendre des décisions. Amanda et d'autres chercheurs dans ce domaine ont fini par comprendre la nature évolutive des troubles neurocognitifs associés au VIH (HAND) et le rôle que peuvent jouer l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil.

### LES TRAITEMENTS ANTI-VIH NE PEUVENT-ILS PAS PRÉVENIR LE HAND ?

Les traitements et les thérapies pour les patients atteints du VIH ont beaucoup progressé au cours des deux dernières décennies. La thérapie antirétrovirale (TAR) s'est avérée très efficace pour remédier à de nombreux problèmes liés au VIH et prolonger ainsi la vie des patients. Malheureusement, la réplication virale à bas niveau et l'inflammation peuvent encore persister chez les patients sous traitement. «

Les recherches menées tant en clinique qu'en laboratoire suggèrent que tous les traitements antirétroviraux ne pénètrent pas dans le tissu cérébral aux concentrations nécessaires pour bloquer complètement la réplication du VIH », explique Amanda. « Même s'il existe d'excellents traitements qui bloquent de nombreuses étapes du cycle de vie du VIH, il n'y a toujours pas de médicament utilisé qui puisse arrêter l'étape où l'ADN viral est transcrit en ARN (acide ribonucléique). Nous savons également que d'autres tissus de l'organisme, bien que plus accessibles aux antirétroviraux, peuvent encore héberger le virus dans un état qui résiste à son éradication complète ».

### QUEL RÔLE JOUE L'OSTÉOPONTINE DANS LE HAND ?

L'ostéopontine (OPN) est une protéine qui est impliquée dans la pathogenèse de plusieurs états pathologiques, dont le VIH. L'un des centres d'intérêt d'Amanda est de mieux comprendre le rôle de l'OPN dans le HAND, qu'il contribue au problème, qu'il en soit la conséquence, ou les deux. On sait que l'induction de l'OPN est une réponse protectrice des cellules hôtes aux lésions causées par l'infection par le VIH, mais il reste encore beaucoup à faire. « L'OPN a de nombreuses fonctions, dont l'une est sa capacité à recruter d'autres cellules immunitaires en agissant comme une chimiokine ou une cytokine. L'expression de l'OPN est élevée au-dessus des niveaux normaux dans le système nerveux central des personnes vivant avec le VIH qui présentent une déficience cognitive modérée à sévère », explique Amanda. « Au début, nous pensions que l'OPN contribuait au problème, mais toutes nos preuves à ce jour suggèrent que l'OPN agit pour bloquer les impacts négatifs de la réplication du VIH et de l'inflammation chronique qui lui est associée ».

### WHAT ELSE IS KNOWN ABOUT OPN AND HOW ARE HYPOTHESES TESTED?

Amanda et son équipe ont mené des expériences sur l'OPN et ont découvert que la signalisation de l'OPN par le biais de récepteurs d'intégrine spécifiques active le mTORC (mammalian target of rapamycin), qui est lié à de nombreuses voies pro-survie, stimulant la croissance et métaboliques. Ils étudient également les voies du cerveau dans lesquelles l'OPN est impliquée dans la régulation de la signalisation inflammatoire.

L'équipe a commencé ses études en utilisant des macrophages humains en culture, mais elle avait besoin de comprendre si ses observations étaient pertinentes pour ce que vivent les personnes vivant avec le VIH. Ils ont testé leur hypothèse en utilisant du sang, du liquide céphalo-rachidien et du tissu cérébral post-mortem. « Il existe de bons modèles de rongeurs qui imitent des aspects spécifiques de la neuropathogenèse du VIH », explique Amanda. « Il est important de pouvoir mener ces études de manière éthique, car c'est le meilleur moyen d'étudier le cerveau de manière plus précise ».

Amanda et son équipe pensent que les nouvelles recherches qu'elles mènent permettront de mieux comprendre comment l'OPN active et désactive la signalisation inflammatoire et quelles sont les protéines responsables. Si cela peut être déterminé, cela pourrait conduire à de nouveaux et meilleurs traitements qui préviennent ou minimisent l'inflammation et les lésions neuronales qui peuvent se produire dans le cerveau en raison du VIH.

# À PROPOS DE LA RECHERCHE EN NEUROSCIENCES

Les neurosciences sont une discipline relativement récente, apparue il y a quelques décennies seulement. Amanda a suivi un parcours que l'on pourrait qualifier d'atypique, puisqu'elle s'était auparavant orientée vers la microbiologie et l'immunologie, mais cela ne fait que souligner l'ampleur de la recherche en neurosciences et ses liens avec de nombreuses autres disciplines scientifiques.

Le cerveau est l'une des choses les plus complexes de l'univers, si ce n'est la plus complexe, de sorte que sa meilleure compréhension dépend de la recherche multidisciplinaire, avec des contributions d'ingénieurs, de physiciens, de mathématiciens, de biologistes et d'immunologistes. Bien qu'Amanda travaille actuellement sur le VIH, ses recherches s'étendent aux troubles neurodégénératifs et à d'autres virus qui affectent le cerveau. Ses découvertes, et celles de ses collègues, pourraient donc avoir des implications importantes pour un large éventail de disciplines et d'applications.

## À QUOI RESSEMBLE UNE JOURNÉE TYPIQUE POUR UNE CHERCHEUSE EN

### NEUROSCIENCES ?

L'un des aspects les plus attrayants du métier de chercheuse en neurosciences est qu'il n'y a pas de journée type. Amanda commence la plupart de ses journées en parlant à son personnel de recherche, ainsi qu'aux étudiants (elle a des étudiants de premier cycle qui travaillent dans son laboratoire), mais elle est toujours engagée dans la recherche pratique. « Nous allons bientôt commencer à faire des études sur les animaux, donc une fois que ce sera mis en place, nous contrôlerons les animaux tous les jours, et nous collecterons peut-être des échantillons de sang pour les analyser », explique Amanda. « Parfois, il y aura des séminaires à présenter pour que nous puissions communiquer la science à nos pairs, mais nous aurons aussi des orateurs invités. Avant que vous ne le sachiez, la journée est terminée ! ».

### À QUOI LA PROCHAINE GÉNÉRATION DE CHERCHEURS SERA-T-ELLE CONFRONTÉE ?

Le cerveau peut raisonnablement être considéré comme la prochaine frontière de la science. Sa compréhension a beaucoup évolué ces dernières années, mais il reste encore beaucoup de choses

que nous ignorons. Pour Amanda, comprendre comment nous pouvons réparer ou modifier le cerveau pour le protéger de maladies telles que la maladie d'Alzheimer sera un objectif clé. Il y a également beaucoup de travail à faire sur la microglie et le système nerveux central. « Nous avons tous besoin d'une certaine inflammation, car c'est un mécanisme nécessaire pour nous protéger contre diverses menaces », explique Amanda. « Mais si nous ne sommes pas en mesure de bien comprendre la signalisation inflammatoire, il y a toujours un risque qu'elle dérape et constitue une menace nuisible. Comprendre comment nous pouvons moduler l'inflammation ou développer des traitements qui la contrecarrent est certainement un domaine de recherche que j'espère développer à l'avenir ».

### DE L'ÉCOLE À LA RECHERCHE EN NEUROSCIENCES

La plupart des neuroscientifiques font une licence en sciences suivie d'un doctorat. Certains poursuivent également un master. Comme les **neurosciences** combinent de nombreuses disciplines scientifiques, un certain nombre de diplômes en sciences physiques et biologiques peuvent servir de point de départ à votre carrière, comme la biochimie, la biologie, les sciences biomédicales, la pharmacologie et la psychologie.

## EXPLOREZ UNE CARRIÈRE DANS LA RECHERCHE EN NEUROSCIENCES

• Amanda suggère aux neuroscientifiques en herbe de s'adresser à des sociétés, telles que la **Society for Neuroscience**, pour les aider à comprendre ce qui se passe dans ce domaine.

• La **British Neuroscience Association** propose une multitude de ressources destinées à aider les gens à comprendre les merveilles du cerveau.

Vous y trouverez également une liste **d'offres d'emploi actuelles**, ce qui vous donnera une idée de l'étendue des possibilités dans ce domaine.

• Selon **Payscale.com**, le salaire de départ d'un neuroscientifique titulaire d'un master aux États-Unis est de 37 000 euros (44 000 dollars), et le salaire médian de 68 000 euros (81 000 dollars).

## LES MEILLEURS CONSEILS D'AMANDA

**01** Profitez du fait que vous débutez et que vous savez encore relativement peu de choses. Je constate souvent qu'en vieillissant, les stagiaires sont plus réticents à aborder les gens, alors n'ayez jamais peur de poser des questions. Frapper aux portes peut vous aider à progresser, alors gardez cela à l'esprit.

**02** Essayez de maintenir un bon réseau de soutien grâce à vos amis et à votre famille. Il y aura des moments où la recherche deviendra très difficile, mais avoir des amis et une famille qui vous soutiennent sera d'une grande aide.

**03** Il n'y a rien de mal à échouer ; en fait, il vaut mieux échouer rapidement. Ensuite, vous pouvez vous regrouper et réessayer.

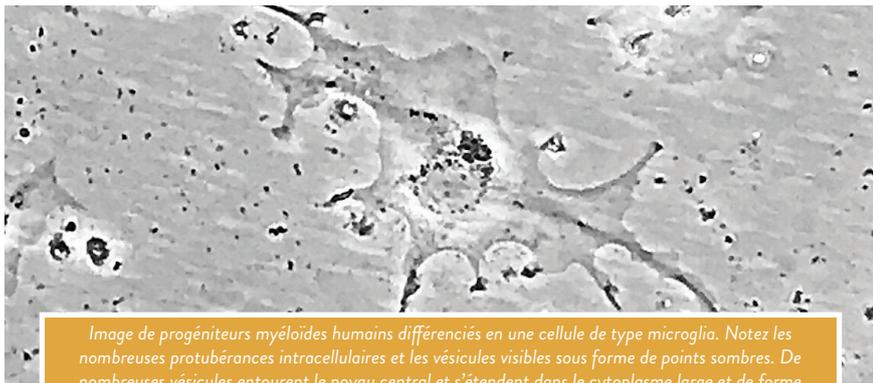


Image de progéniteurs myéloïdes humains différenciés en une cellule de type microglia. Notez les nombreuses protubérances intracellulaires et les vésicules visibles sous forme de points sombres. De nombreuses vésicules entourent le noyau central et s'étendent dans le cytoplasme large et de forme irrégulière. Une autre caractéristique importante est la membrane étendue et aplatie.

# COMMENT AMANDA EST-ELLE DEVENUE UNE CHERCHEUSE EN NEUROSCIENCES ?

## QUELS ÉTAIENT VOS CENTRES D'INTÉRÊT DANS VOTRE ENFANCE ?

Ma famille a déménagé d'une zone urbaine à une zone plus rurale, ce qui m'a rendu fasciné par la nature - il y avait des lézards et des serpents... nous avions même des tarentules ! Avec les saisons, les insectes et les oiseaux qui nous entouraient changeaient. J'ai toujours été très observatrice de la nature et j'ai remarqué les étoiles la nuit. L'astronomie implique le défi des maths et de la physique, mais je pense que ma curiosité pour la nature et le fonctionnement des choses m'a mis sur la voie que je suis en train de suivre.

## QUI OU QUOI VOUS A INSPIRÉ À DEVENIR UNE SCIENTIFIQUE ?

J'ai toujours voulu être une éducatrice, alors je me suis renseignée sur l'enseignement. De plus, le fait d'avoir de merveilleux professeurs m'a aidé. C'est à l'université, lorsque mon professeur de biologie m'a parlé de la recherche et de ce processus de découverte, que j'ai eu l'occasion d'effectuer des recherches à un niveau plus profond. Pendant les étés, je me suis rendue dans d'autres universités du pays pour effectuer des recherches et j'ai appris comment on peut gagner sa vie en faisant de la recherche. Et cela m'a conduit à l'école supérieure.

C'est ainsi qu'a commencé ce chemin de développement en tant que chercheuse indépendante, car il faut du temps pour

apprendre la méthode scientifique, comment poser des questions et comment communiquer. Avoir l'auto-efficacité et la confiance nécessaires pour faire des observations, développer des hypothèses et comprendre quelles expériences sont nécessaires pour les tester. La recherche scientifique n'est pas une profession courante dans la communauté afro-américaine dont je suis issue. Il est devenu évident qu'il existe une opportunité, un grand vide, pour les jeunes comme moi, ou les jeunes en général, de comprendre ce qu'est la science, ce que nous faisons, et que cela peut être une carrière valable et enrichissante.

## QUELS SONT LES ATTRIBUTS QUI ONT FAIT DE VOUS UNE SCIENTIFIQUE ACCOMPLIE ?

La recherche peut prendre beaucoup de temps et il y a beaucoup de publications, donc cela implique beaucoup de lecture. Heureusement, j'ai une passion pour la lecture et je la considère comme un passe-temps, donc ça aide. En fait, je ne suis pas sûre que les personnes qui considèrent le monde universitaire comme un simple travail puissent avoir une carrière réussie. Lorsque vous êtes à la tête d'un laboratoire ou que vous travaillez dans un environnement universitaire, vous essayez d'améliorer les choses et de comprendre ce qui se passe dans le domaine : il est essentiel que vous soyez passionné par ce que vous faites et que vous y croyiez.

## COMMENT SE DÉCONNECTER DU TRAVAIL ?

J'aime jardiner et cuisiner, ce qui m'aide à sortir du laboratoire et à entrer dans un autre espace mental. J'aime voyager et voir de nouveaux endroits. J'aime aussi la musique et la danse.

## QUELLE EST LA RÉALISATION DONT VOUS ÊTES LA PLUS FIÈRE JUSQU'À PRÉSENT ?

Que je suis toujours là à faire ce travail. Lorsque j'ai commencé, il y avait moins de programmes pour encourager les femmes et les minorités. À l'origine, les universités n'étaient pas conçues pour accueillir une diversité de personnes : l'environnement pouvait sembler étrange, et vous vous demandiez si vous étiez à votre place. Lorsque vous obtenez votre doctorat, vous montrez que vous comprenez comment la science est faite et que vous pouvez l'appliquer à un nouveau problème. Vous passez de l'école à un environnement professionnel, puis à un poste de responsable de laboratoire indépendant. À chacune de ces transitions, vous vous demandez si vous êtes assez bonne. Maintenant, je suis à l'université Johns Hopkins, j'ai obtenu des fonds, j'ai obtenu la reconnaissance de l'institution, de mon employeur et du NIH, et je suis professeur associée, avec l'intention de devenir professeur d'université. Je n'ai jamais imaginé que je serais dans cette position. C'est pourquoi je dis que ma plus grande réussite est de persister, de travailler dur et d'arriver là où je suis maintenant.