MÉMOIRE

Pas de souvenir sans casser de l'ADN

DANEMARK

© Ana Dorrego-Rivas, Mireille Montcouquiol/Inserm

Visualisation d'un neurone sain d'hippocampe de rat après 7 jours en culture (in vitro). On peut y observer les détails de la transmission d'une information au sein du cerveau.

Comment un souvenir s'inscrit-il à l'échelle cellulaire ? C'est en se penchant sur cette question complexe que l'équipe de Jelena Radulovic de l'université d'Aarhus a conditionné des souris à associer un petit choc électrique à un nouvel environnement. Quelques heures après cet apprentissage de la peur contextuelle, les chercheurs ont mis en évidence, au niveau de certains de leurs neurones de l'hippocampe∷, que l'enveloppe de leur noyau se rompait et que la double hélice d'ADN à l'intérieur se brisait. Au contact de ces fragments d'ADN flottants dans le milieu cellulaire de la cellule nerveuse, la protéine TLR9 *(Toll-like receptor 9)* s'active alors afin de déclencher une réponse inflammatoire pour réparer les dommages. Pour les chercheurs danois, ces mécanismes apparaissent désormais comme une cible thérapeutique prometteuse pour améliorer et préserver la santé neurocognitive.

∷**Hippocampe.** Structure cérébrale située dans les lobes temporaux et impliquée dans les processus de mémorisation, d'apprentissage et de repérage dans l'espace

V. Jovasevic *et al. Nature*, 27 mars 2024 ; doi : 10.1038/s41586-024-07220-7

LE POINT AVEC

© Inserm/François Guénet

Nora Abrous

directrice de recherche Inserm au Neurocentre Magendie à Bordeaux

En quoi ces travaux sont-ils particulièrement intéressants ?

Nora Abrous : En général, les « cassures d'ADN » sont étudiées dans les neurones dans des contextes pathologiques. Il y a, en effet, des erreurs génétiques qui s'accumulent lors de processus neurodégénératifs ou d'infections virales. À ma connaissance et à ce jour, trois articles ont été publiés sur ces cassures hors conditions pathologiques. Soit lors de l'exploration d'un environnement nouveau ou soit lors de la formation de la reconsolidation d'une mémoire de peur. Ici, de manière inédite, les chercheurs ont montré un lien entre la formation de cassures d'ADN et une cascade de l'immunité naturelle. Ils montrent que l'inhibition de l'expression du gène codant pour la protéine TLR9 altère la formation de ces cassures et la mémoire.

Que reste-t-il encore à élucider ?

N. A. : Pour aller plus loin, tout un travail est nécessaire pour comprendre par quels mécanismes ces cassures d'ADN vont permettre la mémorisation d'une information. Par ailleurs se pose la question de savoir pourquoi l'accumulation de ces cassures peut être tantôt bénéfique tantôt délétère pour la mémoire. Le champ d'investigation dans ce domaine émergent est immense !

Et quelles sont les applications thérapeutiques potentielles ?

N. A. : Elles sont multiples. Il faut déjà se demander comment cette réponse immunitaire et ces cassures d'ADN sont impliquées dans le vieillissement cognitif, dans les mémoires liées au stress, mais aussi dans d'autres types de mémoire, qu'elles soient normales ou pathologiques. Une fois ces connaissances obtenues, nous pourrons nous interroger sur la manière d'agir pour améliorer ou normaliser la mémoire.

Propos recueillis par Julie Paysant

Nora Abrous : unité 1215 Inserm/Université de Bordeaux

F.-H. Marty *et al. iScience*, 16 décembre 2021 ; doi : 10.1016/j.isci.2021.103621

E. Suberbielle *et al. Nat Neurosci.*, 24 mars 2013 ; doi : 10.1038/nn.3356

S. Navabpour *et al. Int J Mol Sci.*, 26 novembre 2020 ; doi : 10.3390/ijms21238995

R. T. Stott *et al. PloS One*, 1er juillet 2021 ; doi : 10.1371/journal.pone.0249691