



# Abonnez-vous à POUR LA SCIENCE

**OFFRE DÉCOUVERTE**  
**12 n<sup>os</sup> par an**  
**4,90€**  
**PAR MOIS**  
**SEULEMENT**

## BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Pour la Science - Service abonnements - 19 rue de l'industrie - BP 90 053 - 67 402 Illkirch cedex

PAS475

☒ **OUI**, je m'abonne à **Pour la Science** formule Découverte.  
Je règle par prélèvement automatique de 4,90€ par mois et  
je complète l'autorisation ci-contre. **J'économise 24% par mois.**  
(DPV4E90)

### MES COORDONNÉES

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_

Tél. Pour le suivi client (facultatif) : \_\_\_\_\_

E-mail obligatoire : \_\_\_\_\_

@ \_\_\_\_\_

J'accepte de recevoir les informations de *Pour la Science* ☐ OUI ☐ NON  
et de ses partenaires ☐ OUI ☐ NON

Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 31/08/2017 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site [www.pourlascience.fr](http://www.pourlascience.fr). Conformément à la loi "Informatique et libertés" du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant en adressant un courrier à *Pour la Science*. Votre abonnement en prélèvement est reconduit automatiquement et peut être interrompu par simple lettre.

**MANDAT DE PRÉLÈVEMENT SEPA** En signant ce mandat SEPA, j'autorise Pour la Science à transmettre des instructions à ma banque pour le prélèvement de mon abonnement dès réception de mon bulletin. Je bénéficie d'un droit de rétractation dans la limite de 8 semaines suivant le premier prélèvement. Plus d'informations auprès de mon établissement bancaire.

TYPE DE PAIEMENT : PAIEMENT RÉCURRENT

### Titulaire du compte

Nom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_

### Désignation du compte à débiter

BIC (Identification internationale de la banque) \_\_\_\_\_

IBAN \_\_\_\_\_

(Numéro d'identification international du compte bancaire)

### Établissement teneur du compte

Nom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_\_ Ville : \_\_\_\_\_

### Date et signature

**Organisme Créancier :** Pour la Science  
170 bis, bd. du Montparnasse - 75014 Paris  
**N° ICS** FR92ZZZ426900

**N° de référence unique de mandat (RUM)**

Joindre un RIB

Partie réservée au service abonnement. Ne rien inscrire

# Le paradoxe de Huntington

Chiara Zuccato et Elena Cattaneo

**Le gène à l'origine de la maladie de Huntington, une maladie neurodégénérative dévastatrice, a joué un rôle crucial dans l'évolution de notre système nerveux.**

Il y a quinze ans, les assureurs britanniques ont convenu de renoncer à utiliser des informations génétiques comme critères d'éligibilité à une assurance-vie. Leur moratoire, qui expire l'année prochaine, prévoit cependant une exception notable. Ils ont la possibilité de prendre en compte une anomalie génétique dans leurs textes : celle responsable de la chorée de Huntington, plus connue sous le nom de maladie de Huntington. En France, la loi interdit la pratique de la discrimination génétique par les assureurs, mais avec le fort développement de la médecine prédictive, il n'est pas exclu que la situation évolue un jour... Or la maladie de Huntington se prête bien à cette forme de ségrégation, car même si elle reste longtemps asymptomatique, la présence de l'anomalie génétique chez quelqu'un permet de prédire une issue fatale avec beaucoup plus de certitude que s'il s'agissait d'un fumeur ou d'un motocycliste...

Un porteur du gène défectueux développera des troubles de l'humeur et de la mémoire parfois dès la fleur de l'âge, mais le plus souvent entre 30 et 50 ans. Ensuite, ses symptômes s'aggraveront et se diversifieront, prenant la forme de spasmes, de mouvements incontrôlables et d'une démarche hésitante évoquant une

## L'ESSENTIEL

- La répétition excessive d'une séquence dans un certain gène déclenche la maladie de Huntington.
- On vient de reconstituer l'évolution de ce gène.
- La maladie serait un sous-produit indésirable d'un processus utile : une répétition de séquences favorisant le développement du système nerveux au fil de l'évolution.
- Dans les lignées affectées, l'ampleur de ces répétitions tend à augmenter d'une génération à la suivante.
- Cela finit par déclencher les symptômes de la maladie, notamment les mouvements incontrôlés qui la caractérisent.

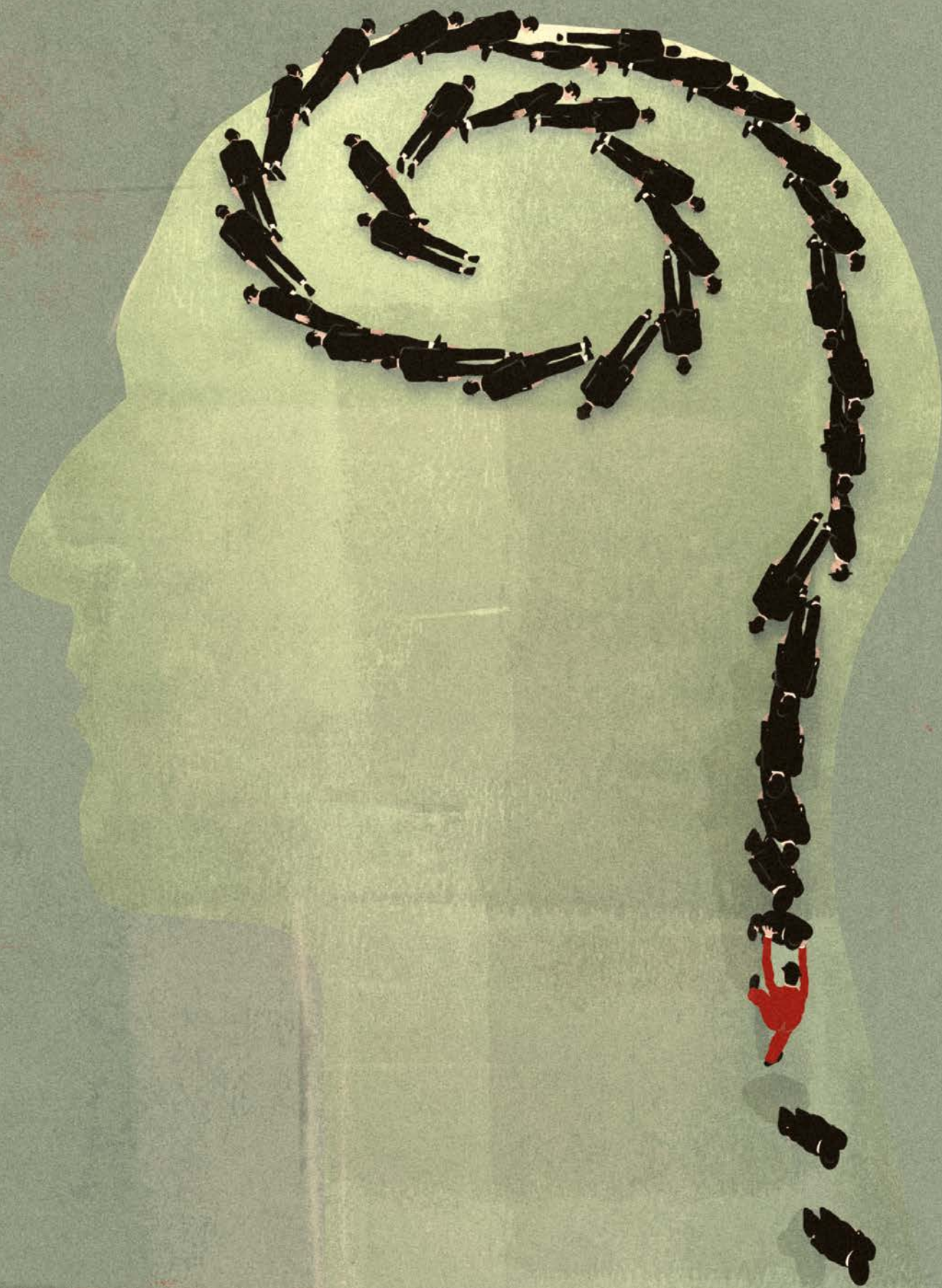
«danse» saccadée. Peu à peu, les fonctions corporelles ralentiront jusqu'à l'immobilité complète et la mort.

Depuis longtemps, les chercheurs ont compris que la maladie résulte d'une anomalie dans un gène, nommé *HD* en français (de l'anglais *Huntington disease*). Tous les humains portent le gène *HD*, lequel joue un rôle essentiel dans le développement prénatal du système nerveux. Mais ce gène varie d'une personne à l'autre et, selon la version que l'on porte, on développe la maladie ou non.

## Au-delà de 35 répétitions dans le gène

Une portion du gène contient un motif constitué de trois nucléotides (les briques de l'ADN) – le triplet C-A-G – répété plusieurs fois. Chez les personnes saines, le triplet est répété entre 9 et 35 fois ; si les répétitions sont plus nombreuses, le sujet développera la maladie. Une seule copie défectueuse du gène sur les deux héritées des parents suffit à entraîner la maladie. Tout enfant d'un parent porteur d'un gène *HD* défectueux a donc une chance sur deux d'être porteur lui aussi. Environ 5 à 7 personnes sur 100 000 sont concernées par cette maladie héréditaire dans







les pays occidentaux selon l'Organisation mondiale de la santé. En France, 18 000 personnes sont dans ce cas, dont environ 6 000 ont déjà les symptômes.

Les chercheurs savent aussi que les symptômes de la maladie de Huntington découlent de la mort de neurones dans le cortex et dans le striatum – des régions du cerveau qui contrôlent les mouvements du corps et les fonctions cognitives supérieures. En conséquence, la plupart des recherches entreprises sur la maladie visent à comprendre comment elle détruit les neurones et à développer des moyens thérapeutiques pour contrecarrer ce processus.

## Le gène existe aussi chez l'amibe

Comme nombre d'autres, notre laboratoire consacre beaucoup d'énergie à de telles recherches. Il y a quelques années, elles ont amené plusieurs d'entre nous à s'interroger sur la persistance des versions pathologiques du gène *HD* au fil des générations. Pourquoi n'ont-elles pas été éliminées par la sélection naturelle ? La toxicité du gène *HD* étant associée à une répétition excessive du triplet C-A-G, cette répétition conférerait-elle un avantage évolutif tant qu'elle n'est pas excessive ? Les personnes atteintes de la maladie savent bien que la réponse à cette question ne les guérira pas, mais elles veulent aussi en savoir plus.

Récemment, les recherches sur cette énigme ont fourni des informations étonnantes sur le rôle du gène *HD* dans le développement du système nerveux des humains et d'autres organismes : la répétition du triplet C-A-G favorise le développement de certaines fonctions neurologiques, du moins dans la limite du seuil de déclenchement de la maladie. En ce sens, la maladie de Huntington ne serait pas tant un défaut génétique qu'un sous-produit indésirable d'un processus favorisant le développement du cerveau au fil de l'évolution. Une modification génétique qui améliorerait nos fonctions cognitives, mais qui aurait des conséquences tragiques lorsqu'elle prend trop d'ampleur : tel est le paradoxe de la maladie de Huntington.

Pour parvenir à cette conclusion, les chercheurs ont dû remonter aux ancêtres communs des humains et d'amibes nommées *Dictyostelium discoideum*. Les amibes sont des organismes unicellulaires eucaryotes (des cellules à noyaux) dont le registre

## L'évolution du système nerveux en accéléré

**D**e récentes expériences ont révélé que la répétition de triplets C-A-G dans le gène *HD* influence la manière dont le système nerveux évolue chez les vertébrés : un plus grand nombre de triplets permet un développement plus élaboré.

Nos recherches ont porté sur les effets de ce gène sur les rosettes neurales, des structures qui se forment dans les cultures de cellules embryonnaires. Nous avons étudié la formation de rosettes en utilisant des cellules souches prélevées chez de jeunes embryons de souris, donc des cellules ayant la capacité de se différencier en d'autres types cellulaires. Traitées avec des molécules connues pour orchestrer le développement du système nerveux, de telles cellules se muent en cellules neuroépithéliales formant un motif de fleur autour d'une cavité centrale : une rosette neurale. Ces structures imitent le développement du tube neural chez l'embryon – la structure qui donnera le système nerveux.

Nous avons d'abord montré que le gène *HD* joue un rôle important dans la formation des

rosettes : il permet aux cellules qui les constituent d'adhérer les unes aux autres. De fait, des cellules souches privées d'un gène *HD* sain ne forment pas de rosettes : en l'absence du gène sain, une enzyme coupe la protéine responsable de l'adhésion à la surface des cellules, ce qui les empêche de se lier. Lorsque le gène est restauré, des rosettes commencent à se former.

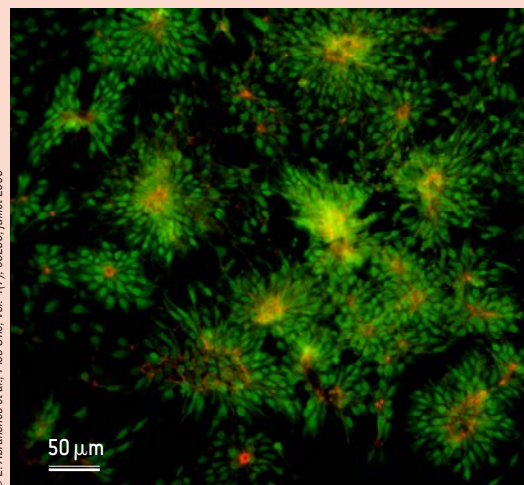
Nous nous sommes ensuite demandé ce qui arriverait si nous supprimions le gène original de la cellule souche de souris et le remplaçons par un gène *HD* d'amibe (sans triplet C-A-G), d'amphioxus (avec deux triplets), de poisson (quatre triplets) et d'humain (quinze triplets). Les différences qui apparaissent alors dans le développement des rosettes suggèrent que, d'une espèce à l'autre, plus le nombre de répétitions est important, plus le

gène *HD* est apte à contribuer à la formation du système nerveux.

Les gènes *HD* des espèces les moins complexes, telle l'amibe, ne produisent pas de rosettes. La première structure reconnaissable, bien qu'incomplète, correspond à l'insertion d'un gène *HD* d'amphioxus. En général, les gènes contenant plus de triplets C-A-G donnaient des rosettes mieux formées, plus grandes et dotées d'une plus grande cavité centrale (l'équivalent de l'intérieur du tube neural). Le gène *HD* de poisson induit la formation de belles rosettes (des structures plus grandes, composées de cellules beaucoup plus nombreuses que celles produites avec le gène de l'amphioxus). Le gène humain, qui a le plus grand nombre de triplets, a produit les meilleurs résultats.

Ces rosettes de plus en plus structurées d'une espèce à l'autre résument en quelque sorte les transformations que le système nerveux a pu subir au cours de milliards d'années d'évolution.

— C. Z. et E. C.



© E. Abrachas et al., *PLoS One*, vol. 4(7), e6266, juillet 2009

**LES ROSETTES** neurales sont des structures en forme de fleur qui apparaissent quand des cellules souches embryonnaires se différencient en cellules du système nerveux. Elles servent de modèle pour étudier le développement du système nerveux, et ont permis aux auteurs d'étudier l'impact du gène *HD* sur ce développement chez différentes espèces.

fossile atteste l'existence il y a 750 millions d'années au moins. Les formes primitives de vie dont descendent à la fois les humains et les amibes ont vécu entre le Paléopro-térozoïque et le Mésoproterozoïque, il y a plus d'un milliard d'années, et ont été les premiers organismes à porter un gène *HD*, même s'il était un peu différent du gène humain.

Aujourd'hui, des amibes *D. discoideum* vivent dans la terre et les feuilles mortes du sol forestier, où elles se nourrissent de bactéries. En 2009, les données génétiques engrangées ont permis à l'équipe de Miguel Andrade-Navarro, du centre Max-Delbrück de médecine moléculaire, à Berlin, de mettre en évidence l'existence d'un gène *HD* chez ces amibes. Les chercheurs ont constaté qu'une différence entre ce gène et le gène humain est qu'il ne comporte pas de triplet C-A-G. Pour autant, il s'est révélé jouer un rôle déterminant dans une étape clé de la vie de *D. discoideum* : il permet aux amibes individuelles de se joindre à d'autres pour former une entité pluricellulaire nommée pseudoplasmodium.

En 2011, Michael Myre et James Gusella, de l'hôpital général du Massachusetts, aux États-Unis, ont montré que le gène régule plusieurs processus cellulaires vitaux de ces amibes, dont le passage au stade pluricellulaire. Privées du gène *HD*, des cellules isolées se déplacent difficilement et sont incapables de s'agréger à d'autres. Une fois constituée, cette société d'amibes résiste mieux à une pénurie alimentaire ou à un environnement difficile qu'un individu isolé.

## À la recherche des premières répétitions

En fait, le gène *HD* remplit de nombreuses fonctions dans la vie des amibes. Une équipe de l'université Johns Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, a montré que ce gène contrôle à quel moment ces organismes se reproduisent et qu'il régule leur réponse aux stimuli environnementaux les incitant à se rapprocher de ressources alimentaires. Et, dans notre laboratoire,

**Plus le système nerveux de l'animal est élaboré, plus les répétitions dans le gène sont nombreuses**

nous avons mis en évidence que la version de *Dictyostelium* du gène *HD* protège des cellules mammifères contre des stimuli qui déclenchent la mort cellulaire.

L'apparition des amibes a précédé de loin la séparation, il y a plus de 540 millions d'années, des eumétazoaires (c'est-à-dire tous les animaux sauf les éponges et autres placozoaires) en deux branches :

les protostomiens, qui comprennent les arthropodes (insectes, crustacés, tardigrades...) et les mollusques ; et les deutérostomiens, qui ont donné les premiers vertébrés – les poissons, oiseaux, amphibiens, reptiles, mammifères, primates et les humains modernes. Seuls les deutérostomiens présentent des répétitions du triplet C-A-G dans la région du gène où se trouve la mutation à l'origine de la maladie de Huntington humaine (voir la figure pages suivantes).

En 2008, nous avons montré que le gène *HD* a commencé à acquérir des triplets C-A-G dans une branche ancienne de deutérostomiens, les échinodermes (l'oursin *Strongylocentrotus purpuratus*, par exemple). En collaboration avec des bio-informaticiens de l'université de Milan, nous avons déchiffré la séquence d'ADN du gène *HD* de l'oursin et identifié deux triplets C-A-G dans la partie initiale du gène.

La séquence d'ADN de cet organisme est cependant différente de la séquence humaine. Même si les oursins ont un système nerveux primitif, le gène est surtout exprimé au sein de tissus non neuronaux. Son absence du système nerveux suggère qu'au départ, le gène *HD* et ses deux triplets C-A-G n'ont pas joué de rôle important dans le système nerveux. La recherche sur les triplets C-A-G chez des protostomiens n'en est encore qu'aux premiers stades, mais il est clair qu'ils étaient rares (les abeilles ne présentent par exemple qu'un seul triplet C-A-G). Dans la plupart des cas, les gènes de ces lignées animales ne comportent qu'un seul triplet C-A-G.

À la fin des années 2000, notre laboratoire a séquencé les gènes *HD* d'autres deutérostomiens. La séquence la plus surprenante fut celle de l'amphioxus, un organisme de la famille des Céphalo-chordés, que nous avons étudié avec l'équipe de Mario Pestarinos, de l'université de Gênes. La biologie de ce petit animal marin ressemblant à un poisson

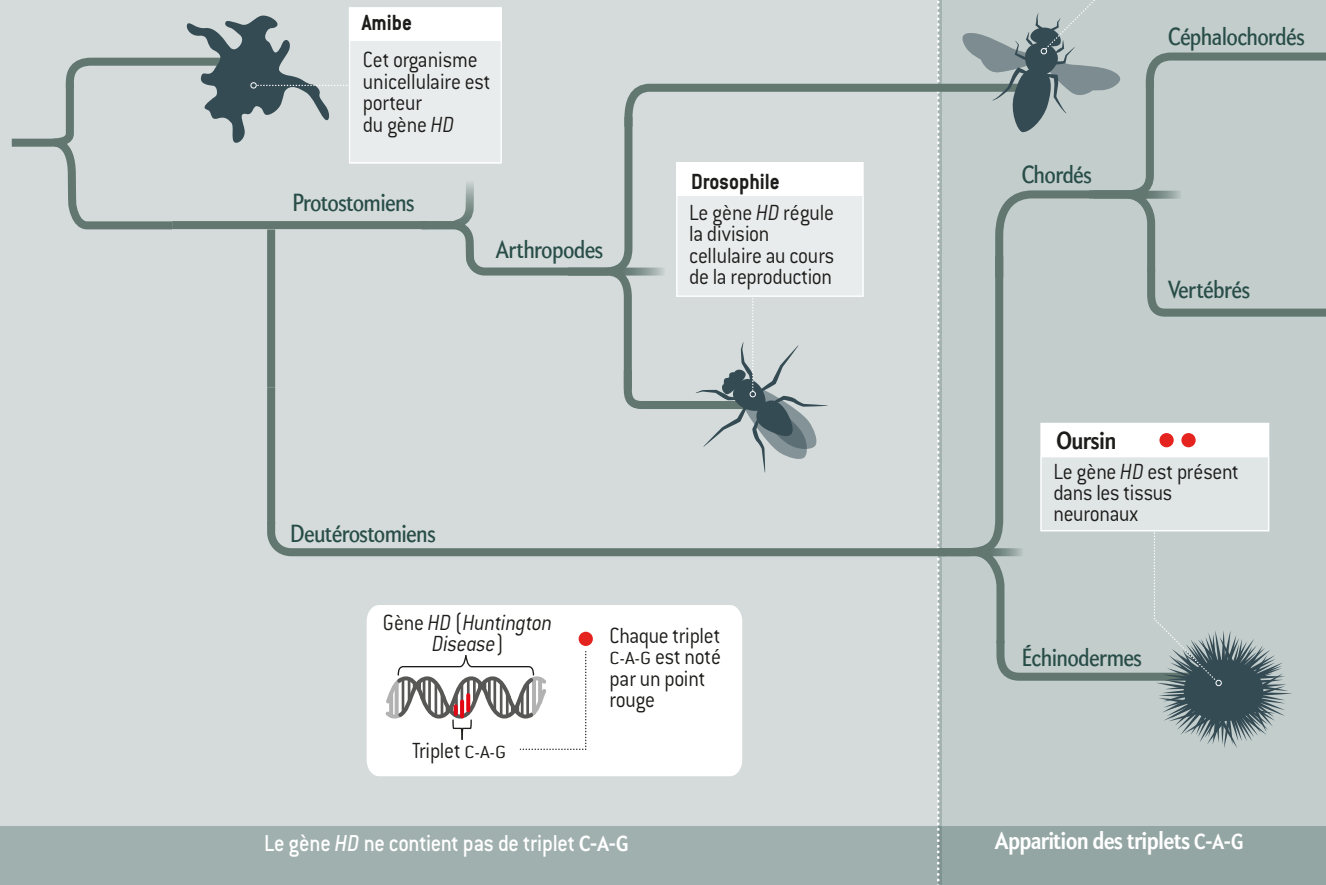
### ■ LES AUTEURES



Chiara ZUCCATO et Elena CATTANEO sont professeures de pharmacologie au département de biosciences de l'université de Milan, en Italie.

## PETITE GÉNÉALOGIE DU GÈNE *HD*

Qu'avons-nous en commun avec l'humble amibe ? Notamment le gène *HD*, transmis par notre ancêtre commun il y a plus d'un milliard d'années. Chez l'humain, quand ce gène porte dans sa séquence une répétition excessive d'un motif – le triplet de nucléotides C-A-G –, il déclenche la maladie de Huntington. Or, au cours de l'histoire de la vie, le gène *HD* semble avoir joué un rôle dans le développement du système nerveux, puis dans la formation de systèmes nerveux complexes. L'arbre de la vie révèle ainsi que les rôles biologiques qu'il a joués se sont multipliés à mesure que les triplets C-A-G se répétaient dans sa séquence au fil des centaines de millions d'années d'évolution de la vie.



marque un tournant dans l'évolution du développement du système nerveux : une structure neurale polarisée s'étend de l'avant à l'arrière de l'animal. L'avant de cette structure s'est différencié en une sorte de petit sac, que l'on interprète comme un précurseur du cerveau.

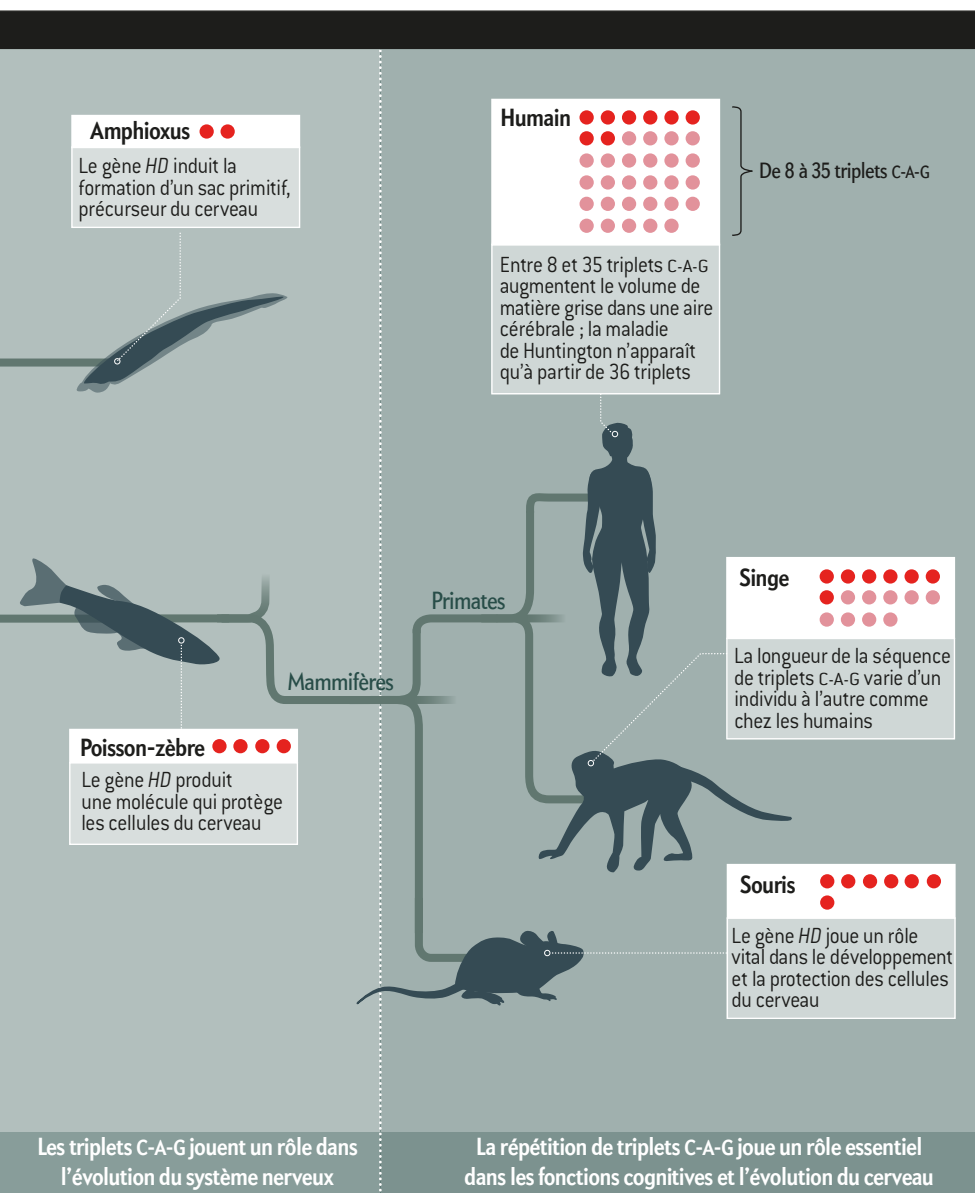
Comme chez les oursins, la séquence du gène *HD* de l'amphioxus porte deux triplets C-A-G voisins. Mais cette fois, la séquence de nucléotides qui encadre la paire est similaire à celle des vertébrés, y compris l'homme ; en outre, la protéine codée par ce gène se trouve essentiellement dans le tissu neuronal, suggérant que cette différence a contribué à la formation du cerveau primitif.

Les chercheurs ont alors étudié les génomes de vertébrés. Ils se sont ainsi aperçus que plus le système nerveux de l'animal était élaboré, plus les répétitions de triplets C-A-G étaient nombreuses – le nombre maximal étant atteint chez les humains. Ce constat est le fruit de l'examen d'espèces plus ou moins proches de l'humain, telles que les bovins (15 triplets), les cochons (12), les chiens (10), les souris (7) et les opossums (6). Le nombre de triplets varie aussi d'un individu à l'autre au sein de diverses espèces, notamment les primates.

L'apparition des vertébrés marque le début d'un nouveau chapitre de l'évolution du système nerveux. Leur cerveau se développe à partir d'une structure

creuse, le tube neural, qui se forme chez l'embryon puis se développe en cerveau. En 1997, l'équipe de Marcy MacDonald, de l'hôpital général du Massachusetts, a découvert que le gène *HD* intervient dans la formation du tube neural. Une avancée que notre équipe a confirmée et étendue en 2012 en montrant que le gène contribue *in vitro* au développement d'une structure ressemblant à un tube neural.

Entre-temps, d'autres lignes de recherche ont révélé un autre rôle de la répétition des triplets C-A-G : améliorer la cognition ! Ces découvertes découlent en partie des efforts lancés dans les années 1970 pour identifier le gène responsable de la maladie de Huntington. En 1993, la



que la glutamine, l'acide aminé codé par le triplet C-A-G, favorise les liaisons avec d'autres protéines. Après ces découvertes, cependant, les recherches sur la fonction des répétitions non pathologiques de triplets se sont arrêtées. À l'époque, ces motifs et d'autres séquences étaient vus comme de l'« ADN poubelle », *a priori* sans fonction.

Mais en 2008, John Fondon, qui travaille désormais à l'université du Texas, à Arlington, ainsi que David King, de l'université du Sud de l'Illinois, à Carbondale, ont relancé l'idée que le triplet interviendrait dans le développement et l'évolution du système nerveux, et que sa répétition dans le cerveau y améliorerait la cognition et les aptitudes aux relations sexuelles et à d'autres interactions sociales.

## Plus de triplets, plus de matière grise

Des preuves expérimentales obtenues depuis appuient ces hypothèses : ainsi, selon une étude menée en Colombie Britannique, 1 individu sur 17 porte une copie « intermédiaire », c'est-à-dire une version du gène *HD* contenant entre 27 et 35 répétitions du triplet – un nombre élevé sans être pathologique. Une telle personne aura tendance à avoir plus de neurones dans le pallidum dorsal, une région du cerveau qui gouverne la planification et le contrôle des mouvements et intervient dans des processus cognitifs supérieurs. En étudiant des neurones en culture, notre laboratoire a aussi montré qu'un nombre élevé de triplets conduit à des pseudo-systèmes nerveux plus élaborés (voir l'encadré page 66).

En fait, les porteurs asymptomatiques du gène *HD* défectueux présentent aussi un fonctionnement cognitif de haut niveau. En 2012, Carsten Saft et Christian Beste, de l'université de la Ruhr, à Bochum, en Allemagne, ont constaté que de telles personnes avaient, dans certains tests visuels ou sensoriels, de meilleures performances que des sujets non porteurs.

Des recherches ont aussi exploré les fonctions spécifiques du gène *HD* dans le cerveau. Toujours avec des neurones en culture, nous avons découvert que le gène non défectueux rend les neurones plus robustes et plus résistants au stress. Inversement, d'autres biologistes ont montré que l'inactivation du gène dans le cerveau de souris induit la mort des cellules et

génétiennne Nancy Wexler et les 57 autres chercheurs d'une collaboration internationale, le Groupe de recherche collaborative sur la maladie de Huntington, ont isolé le gène *HD* humain sur le chromosome 4 et l'ont séquencé. Le groupe a ainsi ouvert la voie à la découverte du seuil fatidique de 36 répétitions de triplets C-A-G à partir duquel la maladie se déclenche.

Un an après, David Rubinsztein, un généticien de l'université de Cambridge, a publié un travail suggérant que, chez les personnes saines, la région du gène portant la répétition des triplets tend à s'allonger lors la transmission aux descendants. Et la même année, le Prix Nobel Max Perutz, de l'université de Cambridge, a montré



## Huntington, maladie du cerveau en développement

**D**e plus en plus de données suggèrent qu'un développement anormal du cerveau contribue à la maladie de Huntington.

C'est en général à l'âge adulte que la maladie de Huntington se manifeste par une combinaison de symptômes psychiatriques, cognitifs et moteurs. Sur le plan tissulaire (histopathologique), elle se caractérise par la dégénérescence de neurones du cerveau, en particulier ceux du striatum et du cortex. Cette couche cérébrale, la plus externe du cerveau, joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions sensorielles, motrices et cognitives... Le fait que la maladie apparaisse la plupart du temps entre 30 et 50 ans et que l'on observe une mort importante des neurones adultes explique que, dans leur lutte pour comprendre la maladie de Huntington, les chercheurs se soient concentrés sur les neurones adultes et les fonctions toxiques qu'y exerce la protéine mutée impliquée dans la maladie, la huntingtine. Cependant, cette protéine est produite dès le développement

embryonnaire et y joue un rôle essentiel. La preuve la plus marquante de ce fait majeur est très vite apparue après la découverte du gène codant la huntingtine – le gène *HD* –, lorsque plusieurs laboratoires ont montré qu'en son absence, les souris meurent *in utero*. Depuis, plusieurs études ont confirmé l'importance de cette protéine pendant le développement des différentes régions cérébrales. C'est pourquoi notre équipe s'est penchée sur le rôle précis de la huntingtine pendant le développement cortical. En effet, dans la maladie de Huntington, les connexions entre neurones au sein du cortex et du cortex vers le striatum sont déficientes précocement. En outre, les neurones corticaux dégénèrent à l'âge adulte... Comment se développe le cortex ? Au début, il est constitué d'une seule couche de cellules qui se multiplie, amplifiant la réserve de cellules progénitrices

(aptes à en engendrer d'autres). Ces dernières produisent ensuite des neurones qui migrent de la partie interne vers la partie externe du cortex, selon un processus finement régulé qui aboutit à l'assemblage des six couches de neurones formant le cortex mature. Notre équipe a montré que la huntingtine joue un rôle important dans le maintien de la réserve de progéniteurs corticaux, car elle régule leur division cellulaire. Elle est aussi nécessaire à la migration des neurones nouvellement engendrés. Lorsque la huntingtine contient la mutation responsable de la maladie de Huntington, ces mécanismes – division cellulaire des progéniteurs puis migration des nouveaux neurones – sont altérés. Ainsi, dans les modèles murins (sur souris) de la maladie de Huntington, on constate non seulement que le nombre de cellules progénitrices diminue, mais aussi que leur migration est perturbée : elles ne migrent pas toutes correctement jusqu'à la couche corticale qu'elles atteignent habituellement. Nous avons aussi établi que ces

défauts du développement cortical persistent à l'âge adulte et modifient la morphologie neuronale. Ainsi, malgré le fait que la maladie de Huntington se manifeste tardivement, elle affecte le développement même du cerveau. Une autre équipe a montré de son côté que si l'on restreint chez la souris l'expression de la huntingtine mutante à la période embryonnaire, alors certaines signatures de la maladie apparaissent chez l'adulte. Et chez les humains ? Les constatations faites chez la souris invitent à penser que des défauts dans le développement du cerveau sont à la base de certaines manifestations cliniques. On peut aussi imaginer que des compensations se mettent en place pour contre-carrer ces anomalies développementales. L'étude de ces aspects permettra d'avancer notre connaissance de cette pathologie, connaissance indispensable pour en trouver le remède.

– Sandrine Humbert  
Inserm, Grenoble institut des neurosciences (GIN), Grenoble

L'apparition de symptômes neurologiques similaires à ceux observés chez des souris porteuses du gène défectueux. Nous avons aussi montré que le gène *HD* stimule la production d'une protéine – le facteur neurotrophique dérivé du cerveau – qui favorise la formation des circuits cérébraux et la transmission des signaux nerveux.

Plus important peut-être, c'est durant les premiers stades du développement embryonnaire que le gène *HD* est le plus actif. Sans lui, nous ne serions tout simplement pas nés ! Il joue un rôle dès la gastrulation, c'est-à-dire le stade du développement embryonnaire à partir duquel se développent les principaux tissus du corps. Par la suite, il régule la formation de nouveaux neurones et les aide à s'interconnecter.

En dépit des progrès accomplis, le paradoxe de Huntington persiste. Le gène *HD*

a sans doute contribué de façon cruciale à notre évolution le jour où il a acquis son motif répété extensible. Toutefois, cette tendance à s'étendre a aussi apporté une maladie dévastatrice. Les énigmes liées à la répétition de segments dans le code génétique occuperont sans doute beaucoup les chercheurs au cours des années à venir. Nous devons mieux comprendre pourquoi la longueur du gène *HD* varie autant. Quelles modifications interviennent dans le cerveau quand le nombre de triplets C-A-G répétés dépasse son seuil fatal ? Pourquoi ce seuil est-il de 36 ? Le gène *HD* est à la fois un fléau et une bénédiction. Le comprendre soulagera quelque peu les malades, puisqu'ils sauront que leur injuste maladie n'est pas un défaut, mais plutôt l'exagération d'un des processus clés qui ont fait de nous ce que nous sommes. ■

### ■ BIBLIOGRAPHIE

V. Lo Sardo *et al.*, An evolutionary recent neuroepithelial cell adhesion function of huntingtin implicates ADAM10-Ncadherin, *Nature Neuroscience*, vol. 15, pp. 713-721, 2012.

C. Zuccato *et al.*, Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in Huntington's disease, *Physiological Reviews*, vol. 90(3), pp. 905-981, 2010.

S. Humbert, Maladie de Huntington : Pourquoi les neurones meurent-ils ? , *Pour la Science* n° 383, septembre 2009.



# OFFRE DÉCOUVERTE

# ABONNEZ-VOUS À POUR LA SCIENCE



**1 AN - 12 N<sup>os</sup>**  
**59€** **24% d'économie**

**2 ANS - 24 N<sup>os</sup>**  
**110€** **29% d'économie**

**3 ANS - 36 N<sup>os</sup>**  
**159€** **32% d'économie**

## BULLETIN D'ABONNEMENT

**POUR LA SCIENCE**

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Pour la Science - Service abonnements - 19 rue de l'Industrie - BP 90 053 - 67 402 Illkirch cedex

☐ **OUI, je m'abonne à Pour la Science en formule Découverte :**

- ☐ 1 an • 12 numéros • **59€** au lieu de 78,50€ (D1A59E)
- ☐ 2 ans • 24 numéros • **110€** au lieu de 157€ (D2A110E)
- ☐ 3 ans • 36 numéros • **159€** au lieu de 235,50€ (D3A159E)

### MES COORDONNÉES

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Code postal : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_

Tél. : \_\_\_\_\_

Pour le suivi client (facultatif)

### MON MODE DE RÈGLEMENT

☐ Par chèque à l'ordre de Pour la Science

☐ Par carte bancaire

N° \_\_\_\_\_

Date d'expiration \_\_\_\_\_ Clé \_\_\_\_\_

**Signature obligatoire**



PAS475B

**Mon e-mail** pour recevoir la newsletter Pour la Science (à remplir en majuscule). \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

Grâce à votre email nous pourrions vous contacter si besoin pour le suivi de votre abonnement. À réception de votre bulletin, comptez 5 semaines pour recevoir votre n° d'abonné. Passé ce délai, merci d'en faire la demande à pourlascience@abopress.fr

J'accepte de recevoir les informations de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON et de ses partenaires ☐ OUI ☐ NON

Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 31/08/17 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site www.pourlascience.fr. Conformément à la loi "Informatique et libertés" du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant en adressant un courrier à Pour la Science.