

Huntington, maladie du cerveau en développement

De 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^{os}
59€ **24% d'économie**

2 ANS - 24 N^{os}
110€ **29% d'économie**

3 ANS - 36 N^{os}
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.

Dans les greniers des lycées

Fruit d'un périple de longue haleine dans les oubliettes des lycées, un beau livre présente près de 1 000 instruments ayant servi à enseigner la physique du XVIII^e siècle au milieu du XX^e... Des trésors à remettre au goût du jour !

Francis Gires

Culbuteur de Hardy, passe-vent de Galilée, presse pour lentille de glace, graphomètre à pinnules, globe étincelant, œuf électrique, grand prisme de paraffine, morsophone, parafoudre à cornes, arrosoir magique, coupe-pommes, cloche de verre aux quatre perles... Partout en France, des collèges, lycées et universités recèlent des collections d'étranges objets. Depuis 2003, notre association a répertorié plus de 5 500 instruments, issus d'une soixantaine d'établissements, dont elle a réalisé autant de fiches sur son site où l'inventaire se poursuit. Ce patrimoine, aujourd'hui présenté dans une encyclopédie, témoigne d'un temps où l'enseignement de la physique partait de l'expérience.

La physique expérimentale est née au milieu du XVIII^e siècle sous l'influence de l'abbé Jean Antoine Nollet. En 1746, à Versailles, devant le roi Louis XV et sa cour, l'abbé fit une démonstration qui marqua les esprits : il donna une commotion électrique à une rangée de 180 gardes se tenant la main. Dès lors, tous les salons le réclamèrent et son cours de physique fit salle comble, tandis que les cabinets de physique se multipliaient dans les milieux nobles et bourgeois.

Le métier de constructeur d'instruments prit ainsi son essor et, en 1852, l'enseignement de la physique en classe, resté anecdotique devant celui des humanités classiques, s'affirma à son tour : le ministère de l'Instruction publique créa un cursus scientifique à part entière, recommandant de « partir de l'expérience fondamentale toutes les fois que le sujet le permet », et alloua des crédits importants à l'achat de matériel scientifique.

Ainsi débuta l'âge d'or de la construction instrumentale, qui dura un demi-siècle et constitua l'essentiel des cabinets de physique et d'histoire naturelle des lycées. Aujourd'hui, ces instruments sont plus que jamais utiles : aucun écran, aucun livre ne fixeront aussi bien les phénomènes physiques dans l'esprit des lycéens que leur perception directe. ■

© F. Gires, lycée Bertran-de-Born, Périgueux / Toutes les photos de gravures sont de F. Gires

