



Abonnez-vous à

POUR LA SCIENCE

OFFRE DÉCOUVERTE
12 n^{os} 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. 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

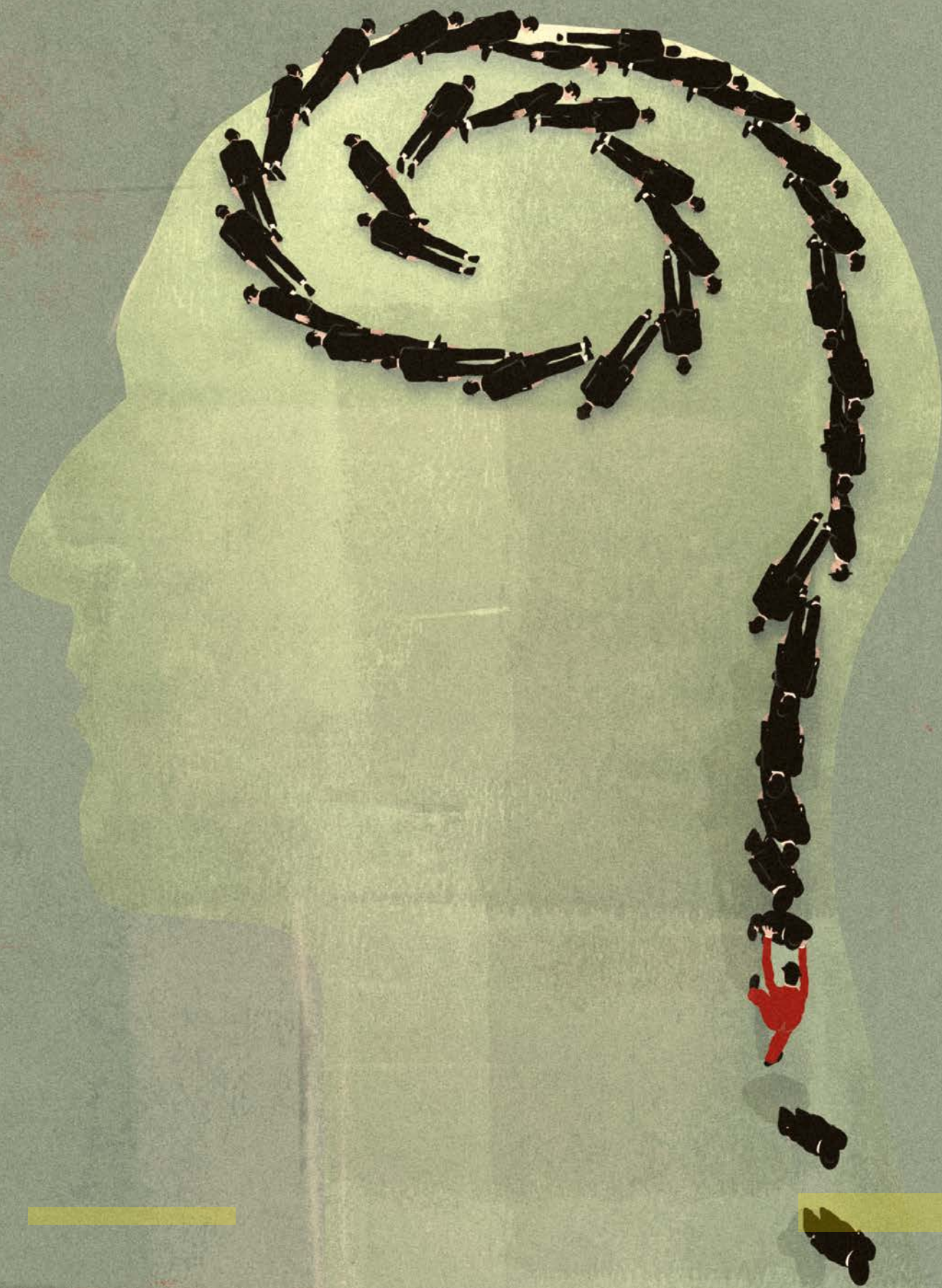
- La répétition excessive d'une séquence dans un certain gène déclenche la maladie de Huntington.
- On vient de reconstituer l'évolution de ce gène.
- La maladie serait un sous-produit indésirable d'un processus utile : une répétition de séquences favorisant le développement du système nerveux au fil 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

De 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.

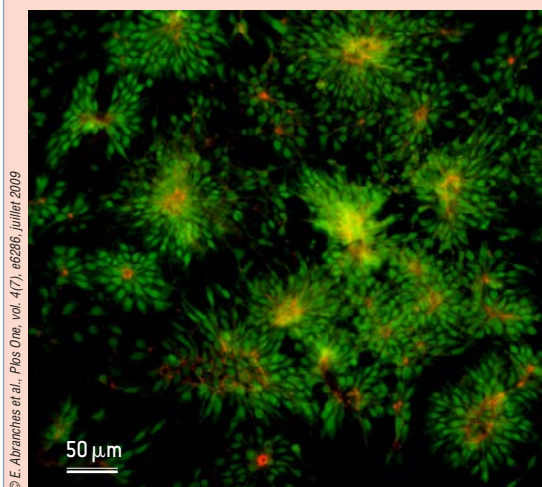
Nous nous sommes ensuite demandé ce qui arriverait si nous supprimions le gène original de la cellule souche de souris et le remplaçons par un gène *HD* d'amibe (sans triplet C-A-G), d'amphioxus (avec deux triplets), de poisson (quatre triplets) et d'humain (quinze triplets). Les différences qui apparaissent 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. Abranches 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.