

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.

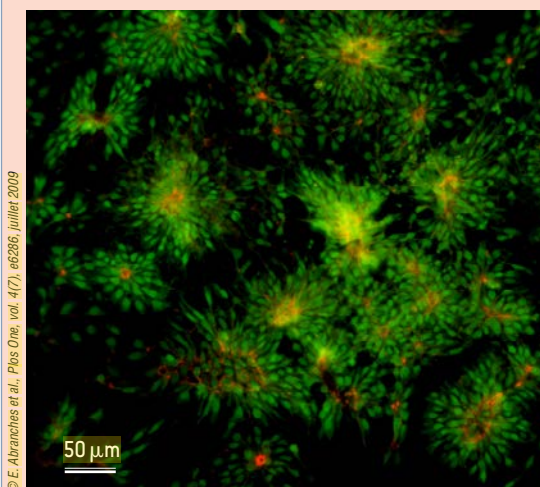
Nous nous sommes ensuite demandé ce qui arriverait si nous supprimions le gène original de la cellule souche de souris et le remplaçons par un gène *HD* d'amibe (sans triplet C-A-G), d'amphioxus (avec deux triplets), de poisson (quatre triplets) et d'humain (quinze triplets). Les différences qui apparaissent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

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.