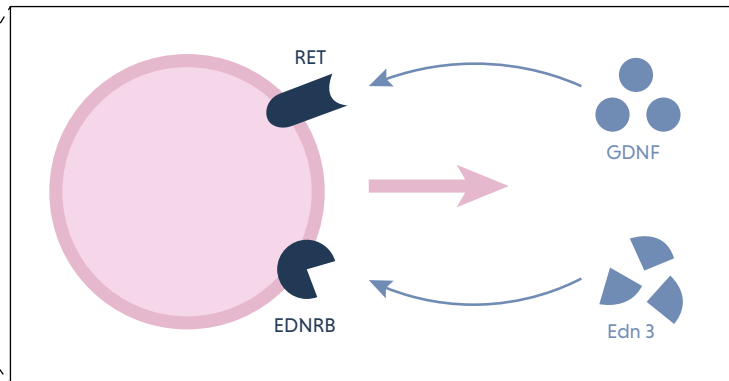
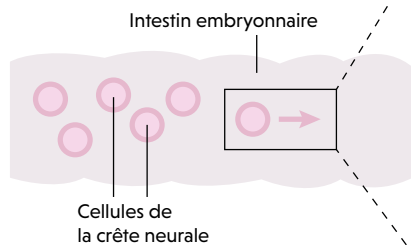


UN CHEMIN BALISÉ

Deux signaux biochimiques sont indispensables pour que les cellules de la crête neurale colonisent le tissu intestinal embryonnaire. Chacun est constitué d'un couple de protéines : un ligand et son récepteur. Les deux ligands sont GDNF et edn3, des protéines synthétisées dans le tube digestif en amont du front de migration. Ils attirent les cellules de la crête neurale qui expriment leurs récepteurs

– respectivement RET et EDNRB – sur leur membrane et se fixent à eux, ce qui les active. L'activation de RET a un effet chimotactique : elle provoque la migration des cellules vers la source de GDNF, ce qui permet aux cellules de s'orienter dans l'embryon. L'activation d'EDNRB commande aux cellules de la crête neurale de continuer à se diviser et de ne pas encore se différencier en neurone ou cellule gliale du futur système nerveux entérique.



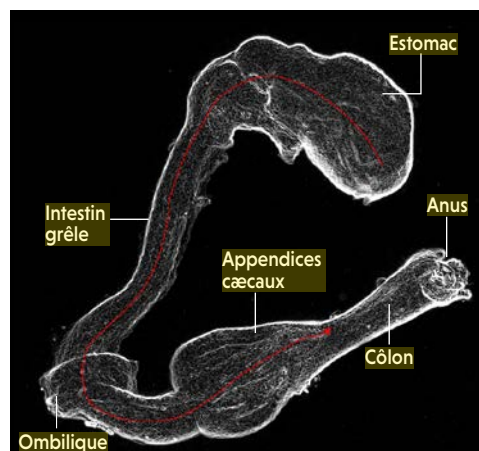
commence dès la quatrième semaine de gestation et dure entre cinq et douze semaines. Une fois en place, les cellules de la crête neurale se différencient progressivement en neurones qui composeront le système nerveux entérique.

Dans les années 1970-1980, grâce à cette nouvelle compréhension de la migration des cellules de la crête neurale, diverses équipes ont éclairci le cas des souris du laboratoire Jackson. En réalisant des greffes d'intestin de souris donneuses de crête neurale entérique sur des côlons de souris hôtes, elles montrèrent que le mégacôlon de la lignée *piebald lethal* était dû à un déficit migratoire des cellules de la crête neurale elle-même, tandis que celui des souris *lethal spotted* était lié à une anomalie dans le tissu d'accueil des cellules migrantes, le côlon embryonnaire. Les techniques de génie génétique étaient alors en plein essor : on serait bientôt en mesure d'identifier les mutations génétiques délétères dans chacune des lignées, de trouver les protéines codées par les gènes concernés et de remonter ainsi au mécanisme moléculaire du défaut de migration. L'histoire prit à rebrousse-poil ce scénario sans doute trop prévisible.

En 1988, le biochimiste japonais Masashi Yanagisawa et son équipe découvrirent trois petites protéines impliquées dans la régulation de la pression sanguine, les endothélines. Pour agir, ces protéines doivent s'associer à des récepteurs spécifiques localisés sur les membranes cellulaires. L'endothéline 3 ou *edn3*, par exemple, se lie avec une grande affinité au récepteur EDNRB. Plusieurs traitements de l'hypertension artérielle sont d'ailleurs fondés sur des

molécules de synthèse qui s'accrochent à ces récepteurs. En quête d'une théorie moléculaire de la pression artérielle, les chercheurs japonais supprimèrent le gène codant l'endothéline 3 chez la souris. Surprise : la pression sanguine de l'animal était normale, mais son côlon hypertrophié et son pelage tacheté ! Sans le vouloir, ils avaient reproduit les souris qui, trente ans plus tôt, avaient intrigué Priscilla Lane au laboratoire Jackson. Plus précisément, il fut ensuite montré que chez les souris *lethal spotted*, le gène de l'endothéline 3 était muté, tandis que chez les souris *piebald lethal*, il s'agissait du gène de son récepteur, EDNRB (voir la figure ci-dessus).

Cela expliquait les résultats des expériences de greffes : le récepteur étant habituellement localisé sur les cellules de la crête neurale, son absence chez les souris *piebald lethal* empêchait



Au bout de sept jours de développement, l'intestin d'un embryon de poulet mesure environ 1 centimètre de l'estomac à l'anus (ci-contre). À ce stade, les cellules de la crête neurale ont parcouru le chemin indiqué en rouge et se trouvent à peu près à l'entrée du côlon. Si elles s'arrêtent là, le côlon adulte sera dépourvu de cellules nerveuses.

> la migration de ces cellules mutantes dans le côlon, lui-même sain; et chez les souris *lethal spotted*, l'absence du ligand *edn3*, habituellement produit par l'intestin embryonnaire, rendait impossible la migration des cellules de la crête neurale dans le tube digestif.

Quelques années plus tard, le groupe de Nicole Le Douarin montra que l'endothéline 3 stimule fortement la prolifération des cellules de la crête neurale et les maintient dans un état indifférencié. On comprenait donc mieux l'affection de certains bébés présentant l'association d'une maladie de Hirschsprung et d'anomalies de pigmentation de la peau (syndrome de Waardenburg de type 4) : en l'absence d'endothéline 3, les cellules de leur crête neurale s'étaient différenciées prématurément en neurones. Or ces derniers ne migrent pas. Ils n'avaient donc pas envahi la partie la plus terminale du tube digestif, le côlon. L'endothéline 3 endosse ainsi deux rôles dans l'organisme: elle régule la pression artérielle chez l'adulte et retarde la différenciation cellulaire chez l'embryon. On nomme *moonlighting* («travail au noir») la capacité d'une protéine à remplir plusieurs rôles; la recherche révélera peut-être à l'avenir une unité cachée derrière ces fonctions en apparence si différentes.

L'histoire n'était cependant pas terminée. Les études génétiques montrèrent que les gènes de l'endothéline 3 ou de son récepteur n'étaient mutés que chez 5% environ des cas humains de

Hirschsprung. L'endothéline était donc bel et bien un acteur de la maladie, mais *quid* des 95% restants? La découverte en 1994 d'une seconde famille de gènes impliqués dans la maladie brava les recherches sur un récepteur nommé RET.

LA PISTE DU CHROMOSOME 10

Le groupe d'Arnold Munnich, à l'hôpital Necker enfants malades, à Paris, ainsi que celui de Giuseppe Martucciello, à l'université de Gênes, avaient découvert un patient atteint d'aganglionose intestinale totale (une maladie de Hirschsprung très étendue) auquel il manquait un fragment de chromosome 10. Ce fragment contenait donc probablement un gène essentiel à la migration des cellules de la crête neurale dans l'intestin. Des études de corrélation de séquences d'ADN dans des familles comportant plusieurs sujets atteints de la maladie permirent de resserrer l'étau autour d'une région particulière de ce chromosome.

L'année suivante, on montra que nombre de malades portaient une mutation dans un gène de cette région qui codait le récepteur RET; l'invalidation des deux copies de ce gène chez la souris donnait lieu à des intestins dépourvus de ganglions nerveux ainsi qu'à des malformations rénales. La surexpression du gène menait au contraire à des cancers agressifs – de la thyroïde, par exemple. On trouve ici un exemple frappant d'un paradigme qui s'est imposé ces dernières années à la communauté scientifique: détournés

L'HYPOTHÈSE DE DOMESTICATION

La maladie de Hirschsprung a aidé à comprendre un tout autre phénomène: la domestication. Cette dernière consiste à croiser successivement des individus d'une espèce afin d'accentuer un trait, par exemple la masse d'entrecôte d'une vache ou la gentillesse d'un chien. Dans son ouvrage de 1868 *The Variation of Plants and Animals under Domestication*, Charles Darwin nota un ensemble de changements morphologiques et comportementaux communs à tous les mammifères sauvages domestiqués: ils deviennent plus dociles, leur pelage change de couleur et se tache, leurs dents et leur mâchoire rétrécissent, les oreilles jadis pointues tombent. Des changements similaires s'opèrent aussi chez les poissons, les oiseaux.

Leur origine demeurerait mystérieuse jusqu'à ce qu'en 2014, Adam Wilkins, de l'université Humboldt, à Berlin, et ses collègues proposent une explication pour le moins séduisante. La sélection fondée sur la docilité tend à favoriser des individus ayant des réactions moins violentes. Or la violence est directement liée aux hormones de stress sécrétées par une partie de la glande surrénale dont les cellules proviennent de... la crête neurale. Un examen des changements observés par Darwin montre qu'ils sont tous liés à des organes formés par des cellules de la crête neurale: la mâchoire, les dents, le cartilage des oreilles, les pigments du pelage, etc. La domestication favoriserait ainsi, par des modifications génétiques ou épigénétiques, des individus ayant un léger déficit dans la quantité ou la vigueur migratoire des cellules de la crête neurale, ce qui se traduirait non seulement par une plus grande docilité, mais aussi par l'ensemble des traits que Darwin a constatés.

En 2017, une équipe menée par le paléogénéticien Ludovic Orlando, du Muséum d'histoire naturelle du Danemark et de l'université de Toulouse, a apporté une preuve en faveur de cette hypothèse: en étudiant le génome de chevaux d'un peuple nomade de l'âge du Fer, elle a montré qu'une forte proportion des mutations sélectionnées au cours de la domestication concernaient des gènes liés à la crête neurale.

