

> 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.

