

La Biologie Moléculaire et le Génie Génétique

Leur application en Neurosciences

Kamila Belhabich

Docteur - ingénieur

La Biologie Moléculaire et le Génie Génétique

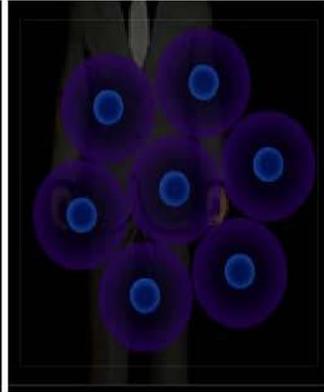
Leur application en Neurosciences

Introduction

description Maladie d'Alzheimer
description Maladie de Parkinson

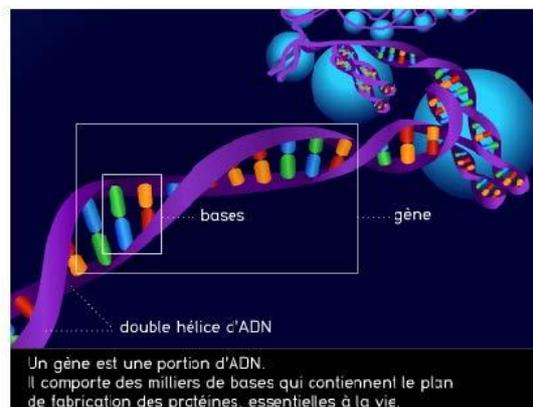
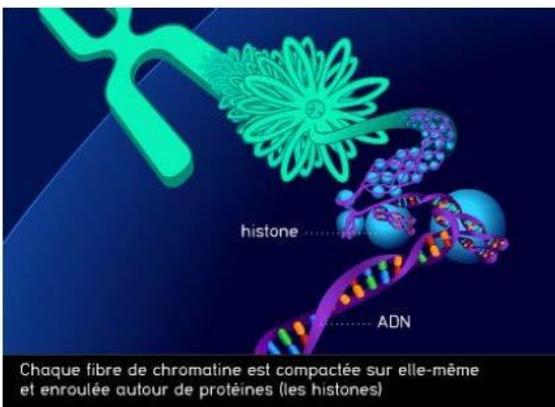
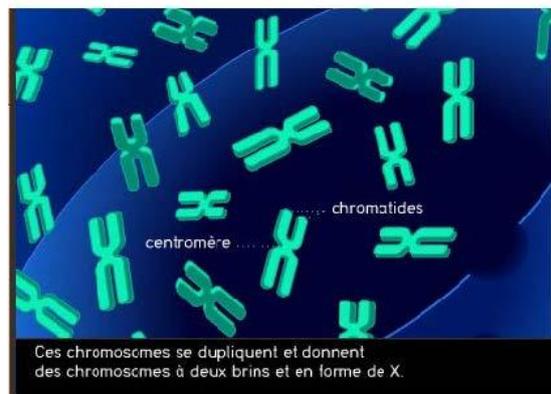
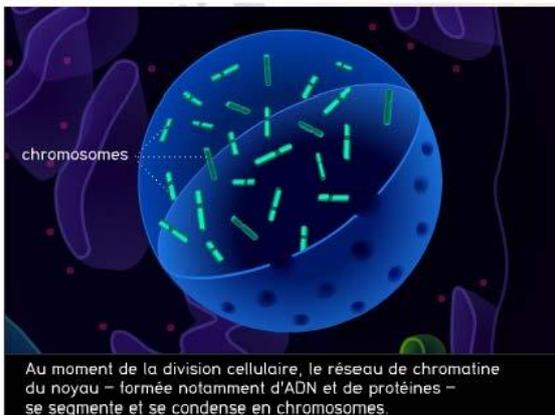
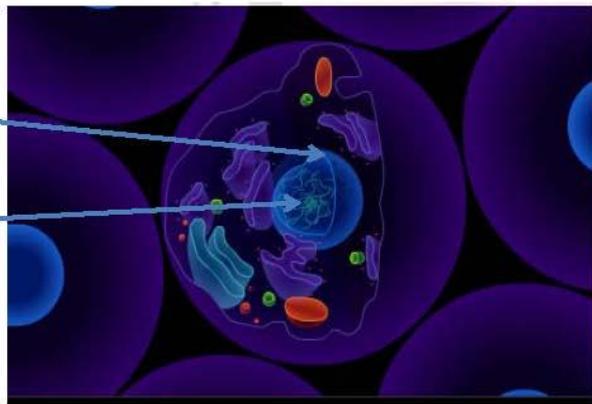
Traitements en général

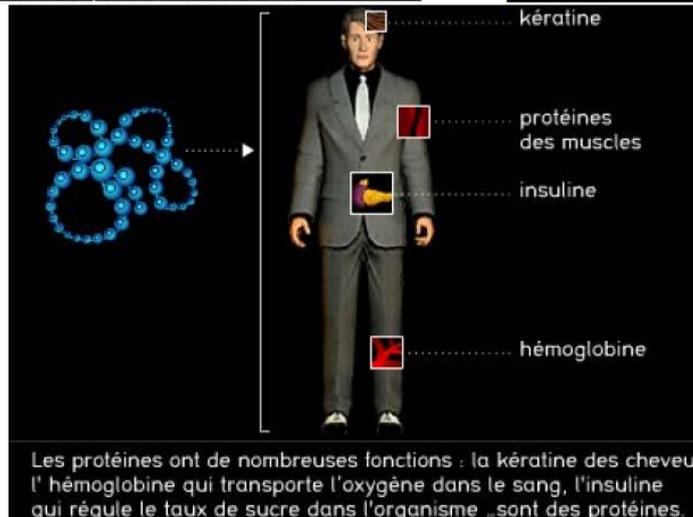
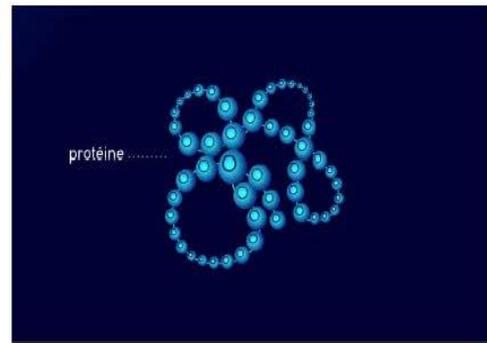
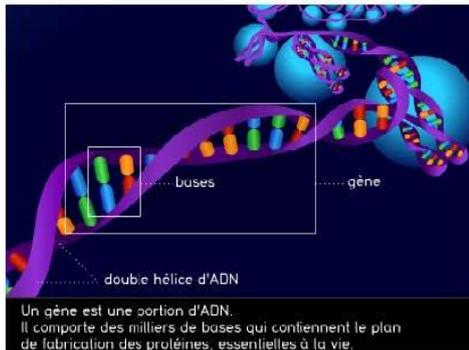
Traitements pour Alzheimer
Traitements pour Parkinson



Dans chaque cellule, il y a un **noyau**.

Il renferme la chromatine, porteuse de l'information génétique

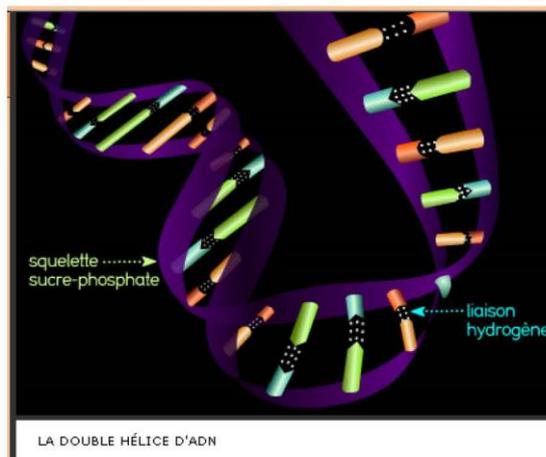
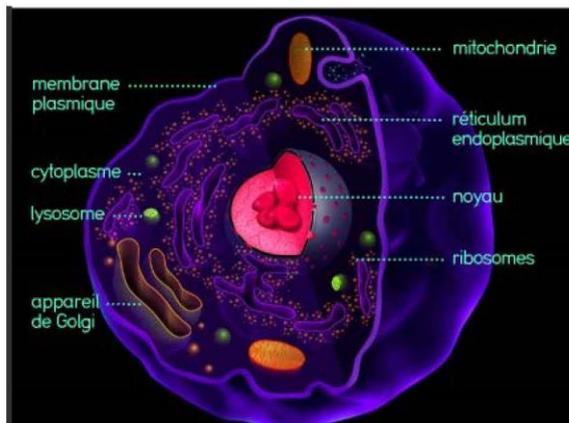




D'après cités des sciences-Paris

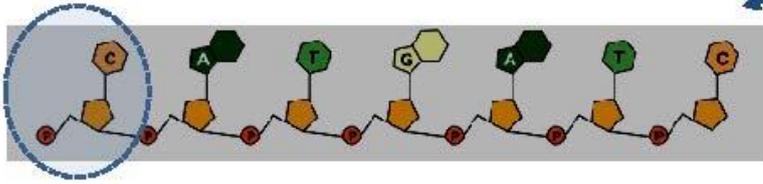
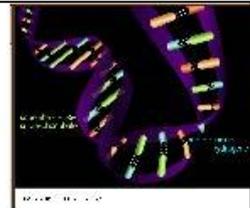
CELLULE → **ADN** → **GENE**

La cellule : Unité microscopique de tous les êtres vivants.

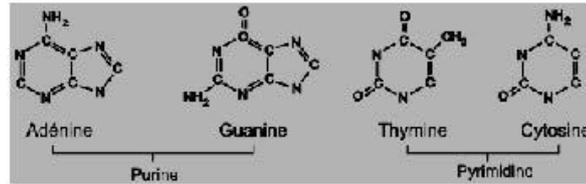
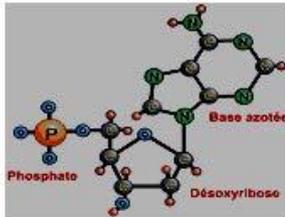


D'après cités des sciences-Paris

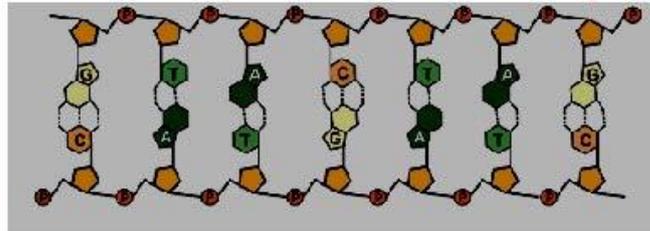
Un **brin ADN** est un polymère de nucléotides.....



.....qui diffèrent par leur « **base** »



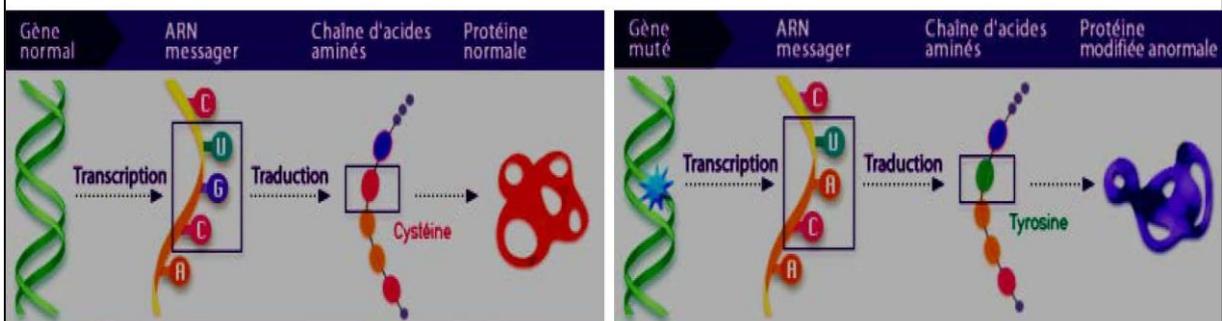
Une **molécule** d'ADN est formée de deux brins d'ADN **complémentaires**



Mutation



Peut affecter une ou plusieurs bases :



→ Définitions : LA BIOLOGIE MOLECULAIRE
ET
LE GENIE GENETIQUE

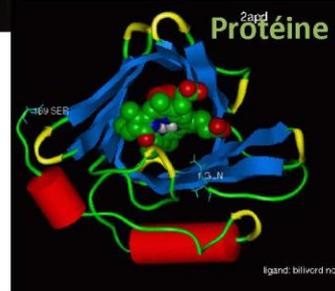
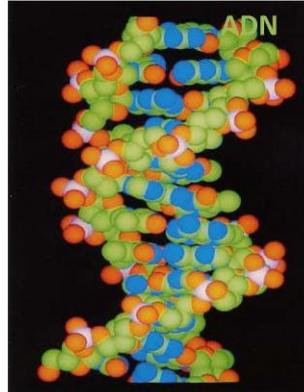


La Biologie moléculaire



*Etude des **structures** du génome et des protéines, leur interaction dans les cellules.

*étude du **transfert de l'information** génétique « du gène à la protéine » et l'étude de la régulation de ce transfert



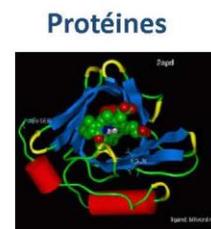
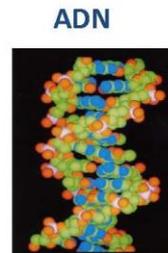
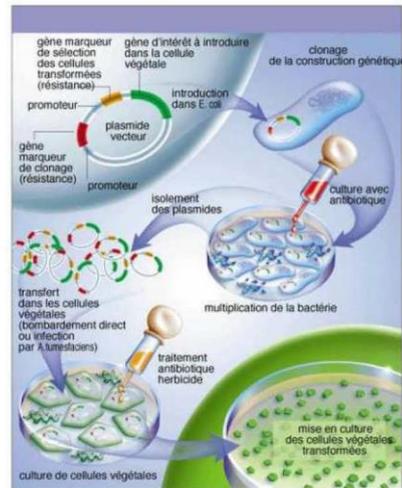
Le Génie génétique

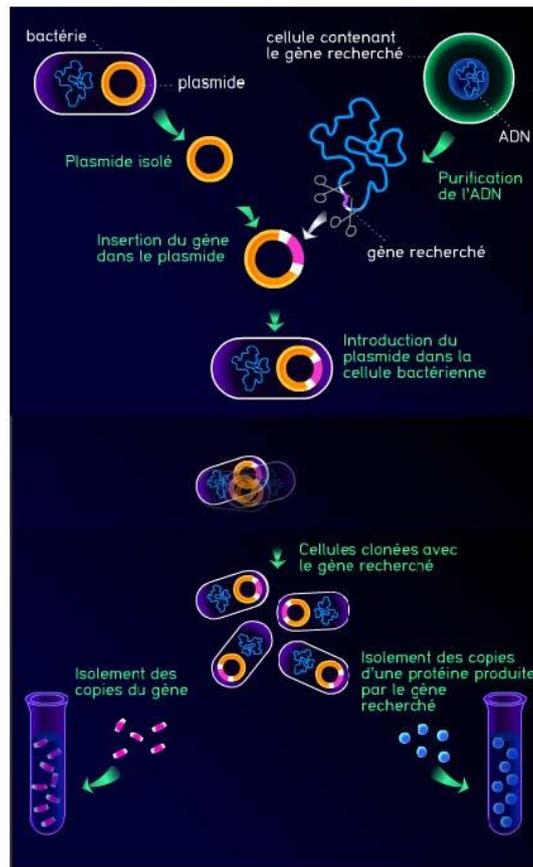


« l'ensemble des techniques » utilisées en biologie moléculaire :

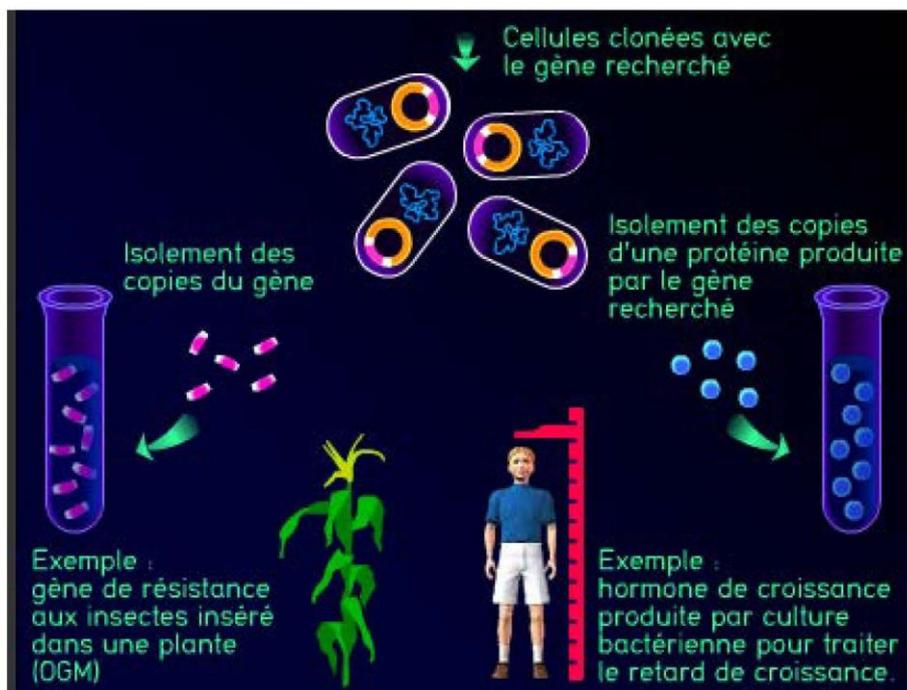
-d'identifier, d'isoler, de modifier et de transférer du matériel génétique pour pouvoir l'étudier ou l'exploiter.

Il s'agit **outils** qui permettent d'intervenir sur le patrimoine génétique





D'après cités des sciences-Paris



D'après cités des sciences-Paris

Le Génie génétique → large champ d'application :

***dans la recherche fondamentale :**

-d'identifier un gène spécifique parmi les nombreux gènes d'un organisme,

-d'apporter des modifications à des gènes → produiront des protéines modifiées

***dans la recherche médicale et pharmaceutique :** pour la recherche sur les maladies incurables :

le diabète, certains cancers, **la maladie d'Alzheimer**, le sida :
modification des virus pour fabrication de vaccins...

***Application dans les neurosciences :
Pourquoi??.....***

...A cause des mystères du cerveau

Siège des fonctions supérieures (fonct. Cognitives, Conscience, intelligence, usage du langage, mémoire, émotions...) et végétatives.

→ Comprendre l'organisation et l'activité des mille milliards de **neurones** qui le composent, reliés entre eux par des millions de milliards de connexions

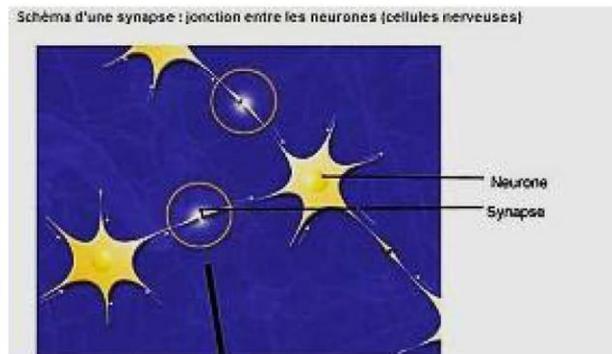
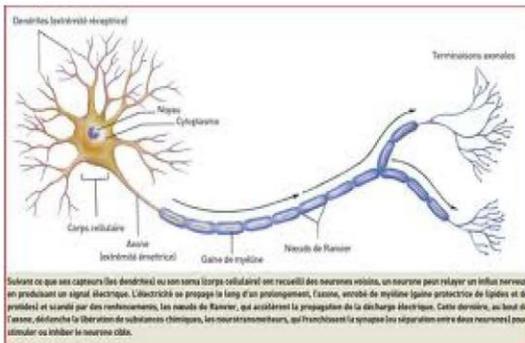
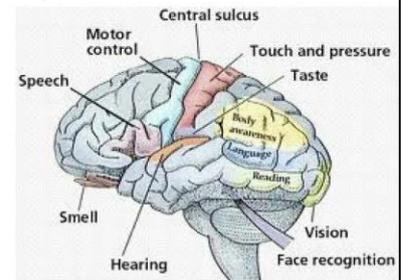


schéma synapse

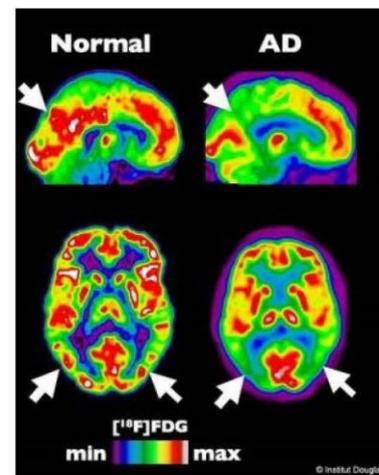
Les méthodes d'imagerie cérébrale permettant de voir fonctionner le **cerveau**, en temps réel

Parmi les techniques d'imagerie :

la tomographie à émission de positons (PET scan), C'est une technique de médecine nucléaire mesurant **le flux sanguin** dans les différentes régions du cerveau : plus les **neurones** sont actifs, plus le flux sanguin est élevé.

La magnétoencéphalographie

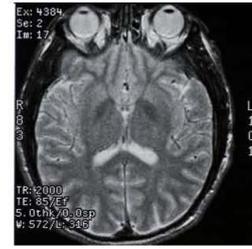
D'autres techniques permettent de mesurer directement **l'activité électrique**. La magnétoencéphalographie enregistre, les variations du **champ magnétique** à la surface du scalp.



Ces techniques d'imagerie médicale (PET...)

→ Les avancées des neurosciences

→ L'étude du cerveau malade et du cerveau sain



*par exemple les maladies **neurodégénératives** du type Alzheimer et Parkinson (avec l'avancement en âge)

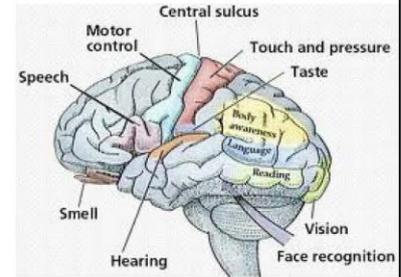
. *les dysfonctionnements cérébraux héréditaires, qui frappent encore bien trop d'individus à la naissance, (Parkinson, Huntington)

Neurodégénérative = mort des cellules: A quoi est elle due?

La mort des neurones est due :

1- mécanisme du vieillissement :

→ Les neurones meurent, c'est là notre triste destin. Cette lente diminution fait partie du vieillissement normal de l'organisme.



→ la mort neuronale **accélérée** qui survient dans les **maladies neurodégénératives** est beaucoup plus handicapante :

- * Elle peut être **diffuse**, comme dans la **maladie d'Alzheimer**,
- * ou **plus localisée** comme dans celle de **Parkinson**.

Dans tous les cas, cette perte a de redoutables conséquences :

* détérioration cognitive menant à la **démence** dans la **maladie d'Alzheimer**,

* **troubles moteurs** dans celle de **Parkinson**.

Démence
La démence est une diminution de toutes les facultés intellectuelles d'un individu, à la suite d'une pathologie cérébrale organique.

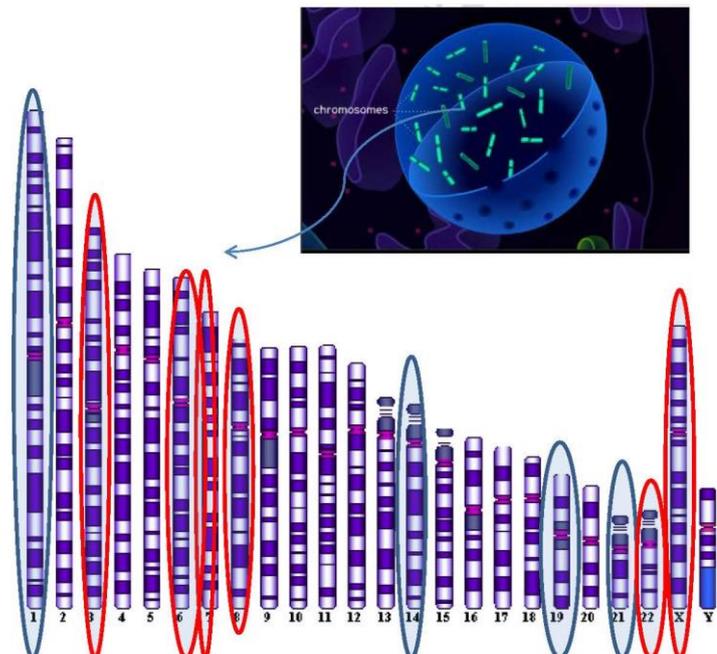
2. Maladies géniques (génétiques) :

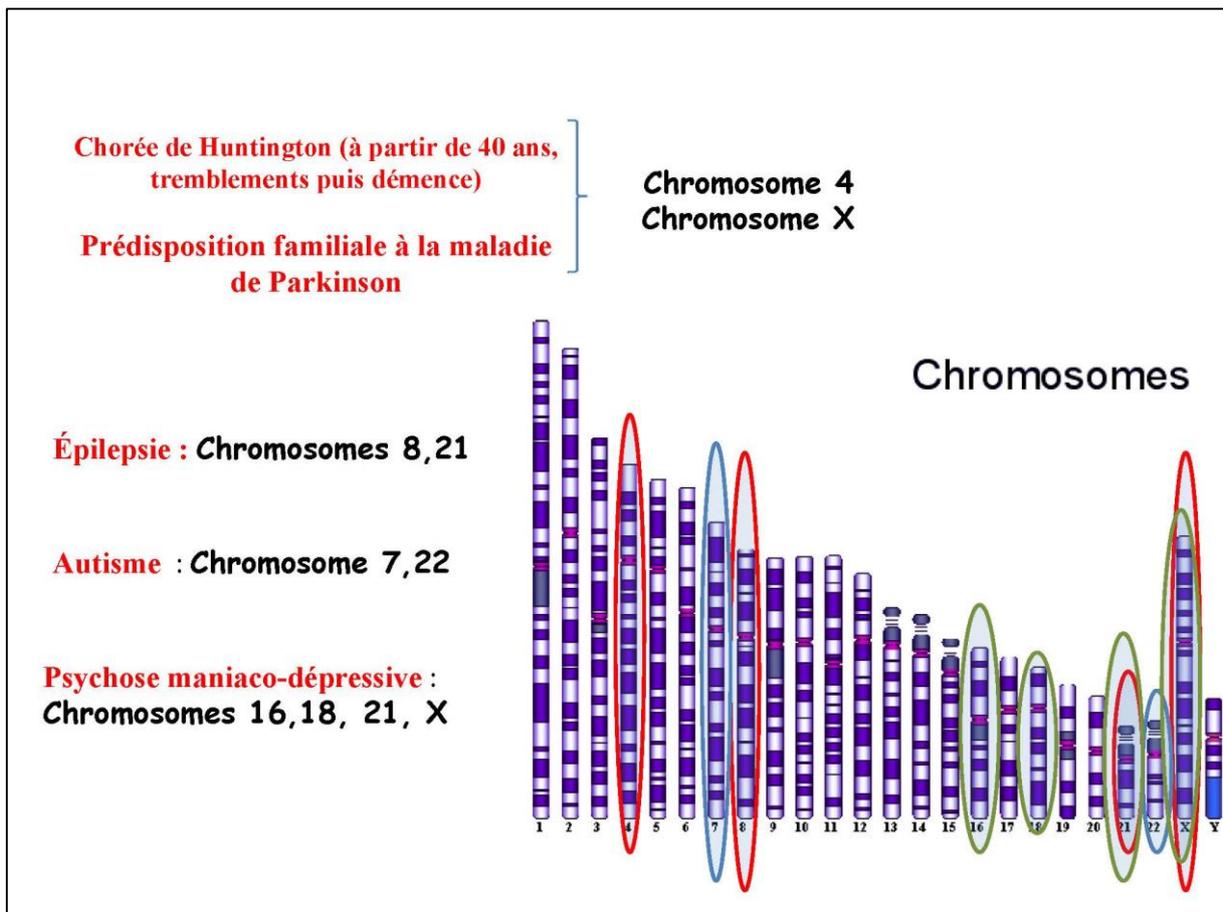
→ Localisation sur les chromosomes humains de certains **gènes** dont les **mutations**, associées ou non à d'autres mutations et mécanismes sont impliquées dans l'apparition, l'évolution et la gravité de certaines maladies.

Maladie d'Alzheimer :
Chromosomes 1, 14, 19, 21

Prédisposition à la schizophrénie :
Chromosomes 3, 6, 7, 8, 22, X

Susceptibilité à la dyslexie :
Chromosome 6





La Biologie Moléculaire et le Génie Génétique

Leur application en Neurosciences

Introduction

description **Maladie d'Alzheimer**
description **Maladie de Parkinson**

Traitements en général

Traitements pour **Alzheimer**
Traitements pour **Parkinson**

Description Maladie d'Alzheimer

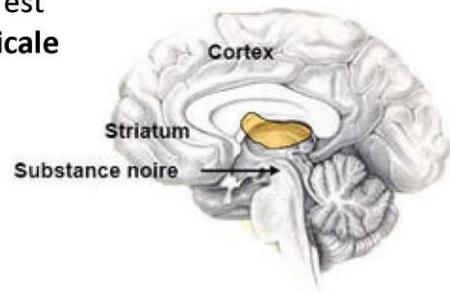
La Maladie d'Alzheimer

→ démence neurodégénérative : la mort neuronale est accélérée et **diffuse** → prédominante corticale

qui touche :

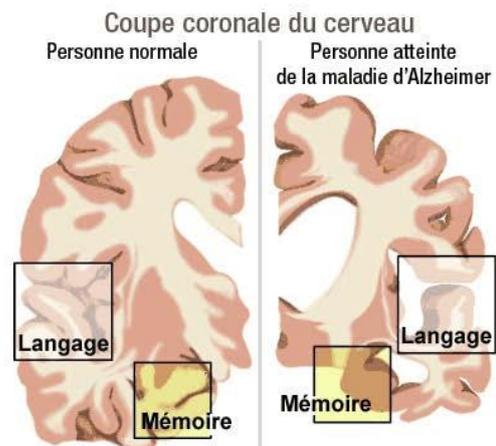
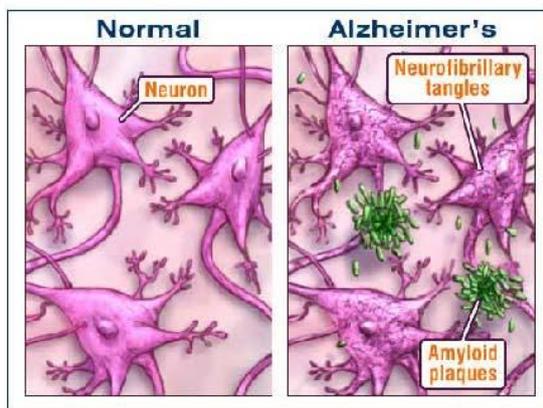
*en premier lieu les fonctions cognitives

*et se répercute sur le comportement et l'adaptation sociale des patients.



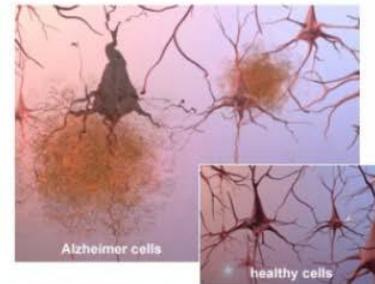
1ere cause de la maladie d'Alzheimer

Accumulation de la **beta-amyloïde**, petite protéine **toxique** qui s'accumule dans le cerveau des personnes atteintes d'Alzheimer, et qui agit **négativement** sur la **mémoire** et les **capacités cognitives**

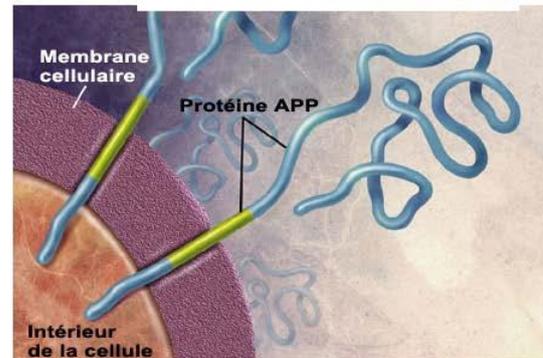


D'où viennent ces plaques de bêta-amyloïdes?

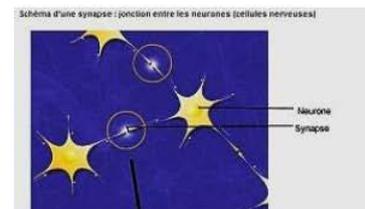
→ Les peptides **bêta-amyloïde**, provient du **clivage** d'une autre protéine plus grosse nommée **APP** (« **Amyloid Protein Precursor** », précurseur de la protéine amyloïde).



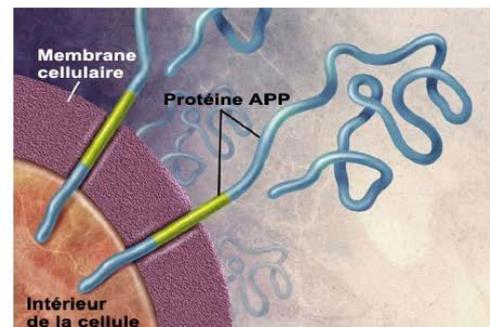
→ L'APP est une protéine **transmembranaire**, c'est-à-dire située à travers la membrane des neurones à l'extrémité des **synapses**.



* L'APP est donc un composant normal de l'organisme : aide les neurones à croître, à survivre et à se réparer quand ils subissent des lésions.

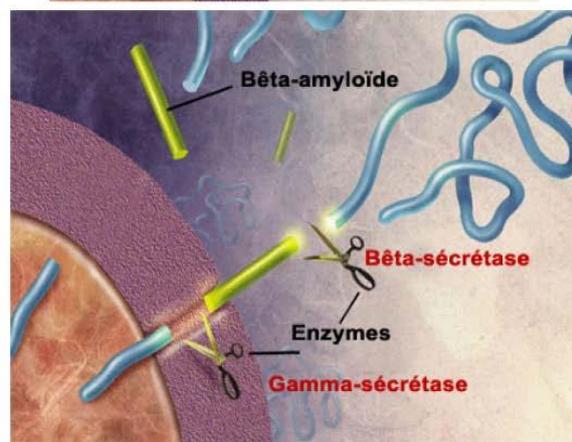


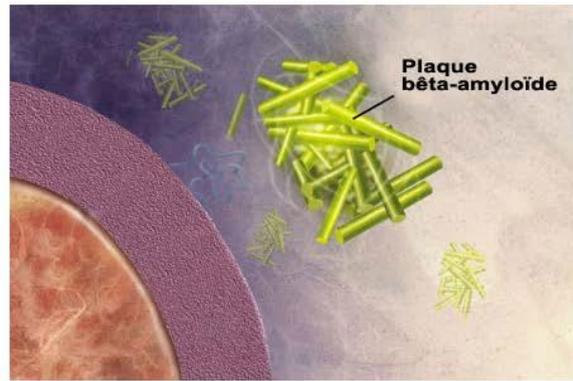
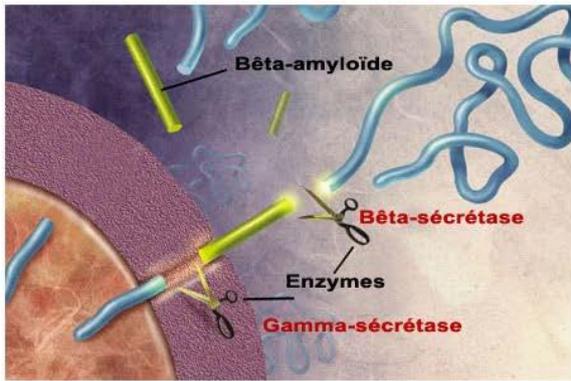
Pour libérer la bêta-amyloïde, l'APP doit être coupée à **deux endroits** par des **enzymes** particulières :



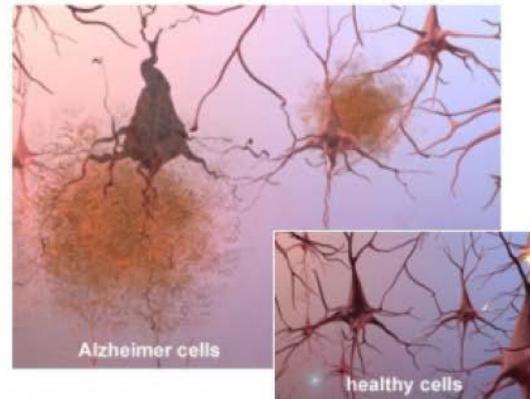
* Les **bêta-sécrétases** vont d'abord couper la chaîne d'acides aminés de l'APP à l'extérieur de la membrane de celle-ci.

* Puis, d'autres enzymes, les **gamma-sécrétases**, : autre coupure, à l'intérieur même de la membrane, libérant le peptide bêta-amyloïde.





La **longueur** de ce peptide bêta-amyloïde est variable, allant de 38 à 42 acides aminés. Les deux formes principales sont toutefois celles à **40 et 42 acides aminés**, la seconde étant celle qui a le plus de capacité à s'agglutiner pour former les plaques amyloïdes



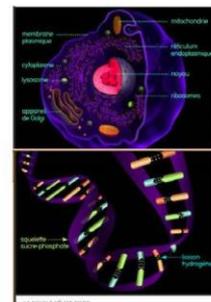
2^{ème} cause de la maladie d'Alzheimer

LA PROTÉINE TAU (tubulin associated unit)

→ Les microtubules : « rails » qui assurent le transport de nutriments dans les neurones, sont stabilisées par les protéines Tau



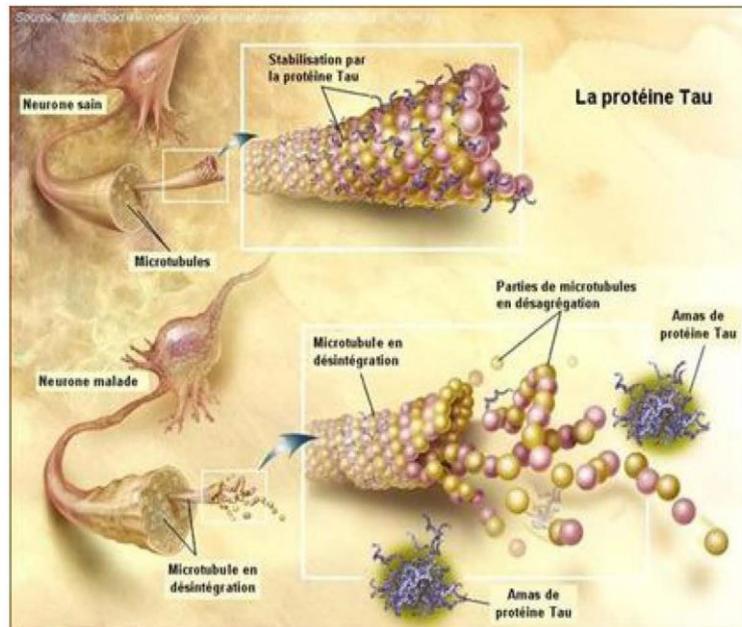
→ De +, La protéine **Tau normale** aurait des vertus protectrices vis-à-vis de l'ADN dans des conditions de stress cellulaires.



- L'accumulation de **protéines Tau anormales** dans les cellules nerveuses
 - leurs dégénérescences.

Le dysfonctionnement de Tau provient d'un **excès de phosphorylation** :

- les protéines tau se détachent des microtubules → s'agglutinent (agrégats) entre elles.



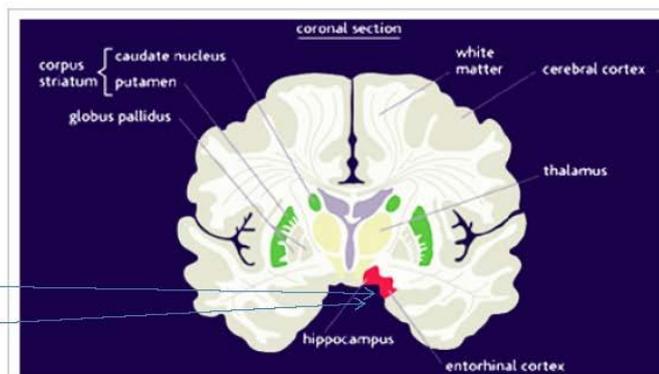
- elles ne peuvent plus maintenir en place les microtubules,

- pas de transport de nutriments dans les neurones,

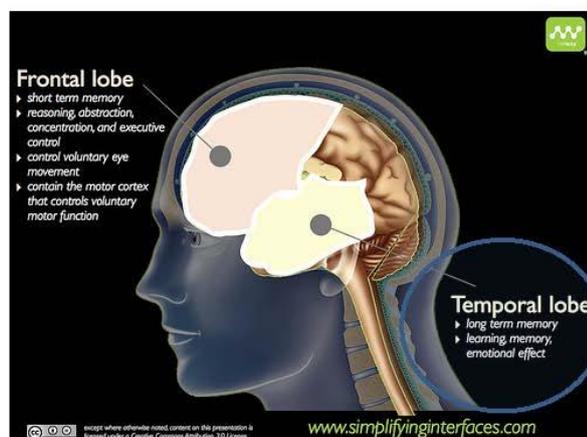
- mort des neurones

Cette **pathologie Tau** apparaît dans le cerveau humain surtout dans:

- * la région entorhinale,
- * puis hippocampique,



deux régions très impliquées dans la mémoire à long terme.



La Biologie Moléculaire et le Génie Génétique

Leur application en Neurosciences

Introduction

description Maladie d'Alzheimer
description Maladie de Parkinson

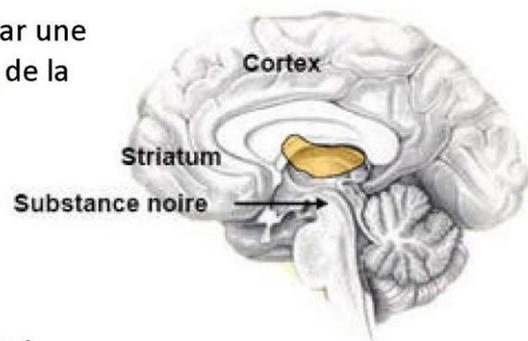
Traitements en général

Traitements pour Alzheimer
Traitements pour Parkinson

Description La maladie de Parkinson

→ est une des maladies **neurodégénératives** les plus répandues.

*Elle est **plus localisée et** se traduit par une destruction lente et progressive des **neurones** de la **substance noire** du **cerveau**.

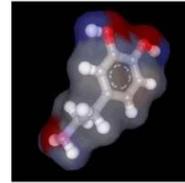


*Il en résulte :

→ des **symptômes** moteurs
(tremblements, **rigidité** musculaire, impossibilité ou ralentissement des **mouvements**)

→ des **atteintes intellectuelles**
(détérioration de la mémoire et difficulté à adapter son comportement au changement de situation).

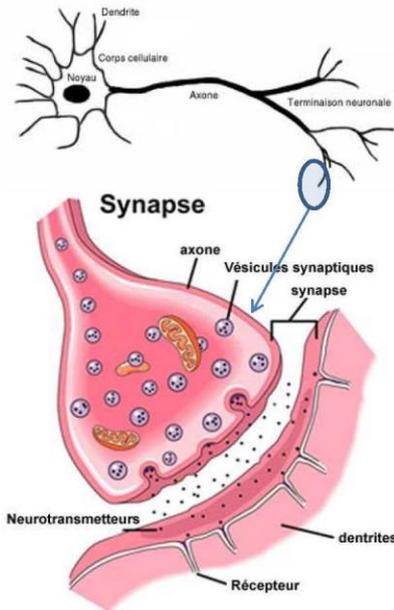
Les neurones détruits sont ceux qui produisent la **dopamine**, neurotransmetteur intervenant dans le contrôle du **mouvement**.



Qu'est ce qu'un neurotransmetteur (neuromédiateur) :

*C'est une molécule chimique qui assure la transmission des messages d'un neurone à l'autre, au niveau des synapses.

*La molécule libérée par un neurone lors d'une stimulation se fixe à un récepteur
-d'un autre neurone, ce qui entraîne la transmission de l'influx nerveux,
-ou à un récepteur sur une cellule cible, ce qui entraîne divers effets dans un organe.



Les causes de la **maladie de Parkinson**

→ sont génétiques et environnementales :

Plusieurs **pistes** sont étudiées :

- *exposition aux métaux lourds,
- *pesticides et herbicides,
- *chocs à la tête (traumatismes crâniens : les boxeurs),
- *micro-infarctus cérébraux,
- *neurotoxines qui pourraient être d'origine virale...

*processus inflammatoires :

allergies (des rhinites allergiques ou rhume des foins) : allergiques aux poils, poussières et spores → risque multiplié par trois de développer une maladie de Parkinson typique.

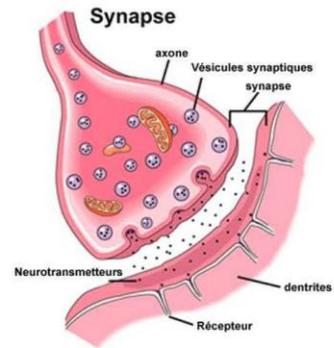
*Plusieurs **gènes de prédisposition** ont été identifiés,



La piste de la prédisposition génétique

→ Mise en évidence d'un gène de l'alpha-synucléine (SNCA): protéine présente sur **les boutons synaptiques** des neurones

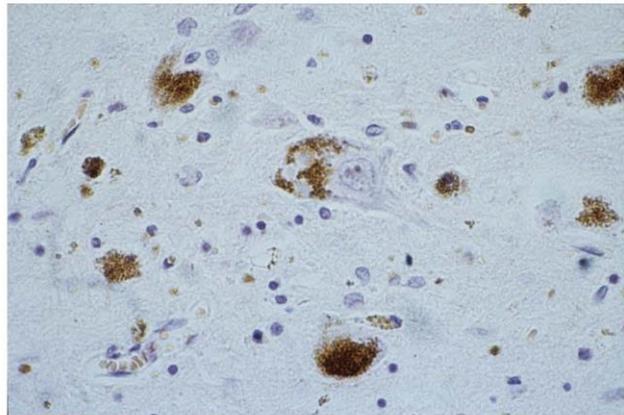
→ Cette protéine soluble peut, dans certains cas (mutations), s'agréger pour former des **fibrilles enchevêtrées**, nommées **corps de Lewy**, (présence dans le cerveau de parkinsoniens).



Région cérébrale qui dégénère dans la maladie de Parkinson.

Trois corps de Lewy (l'un situé au centre, très caractéristique) qui **confirment** le diagnostic de la maladie de Parkinson.

Dans ces corps : fer et aluminium en quantité anormalement élevée.

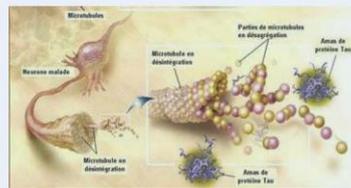
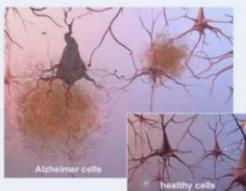


Les avancées des neurosciences + Biologie moléculaire ==> L'étude du cerveau malade et du cerveau sain

Les maladies neurodégénératives du type

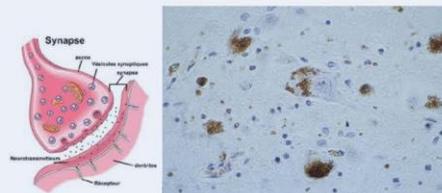
Alzheimer : due à l'accumulation :

- de plaques de **bêta-amyloïde**
- de protéines **Tau anormales**,



Parkinson due à :

- déficience en Dopamine
- accumulation des corps de Lewy



- Certains **médicaments** parviennent à ralentir la progression des **symptômes**,
- mais aucune véritable **guérison** n'est aujourd'hui envisageable.

La Biologie Moléculaire et le Génie Génétique

Leur application en Neurosciences

Introduction

description Maladie d'Alzheimer
description Maladie de Parkinson

Traitements en général

Traitements pour Alzheimer
Traitements pour Parkinson

Réparer le cerveau : les pistes de la recherche

«La plupart des médicaments « **neuroprotecteurs** » sont inactifs à la suite d'une administration systémique, car
→ une barrière, dite hémato-encéphalique, les empêche de pénétrer dans le cerveau.»

Il existe des stratégies thérapeutiques qui peuvent soigner voire remplacer les neurones.

1 - TRANSPORTER LES MÉDICAMENTS DIRECTEMENT DANS LE CERVEAU (biomatériaux...)

2 - Thérapie cellulaire et/ ou thérapie génique,

1 - TRANSPORTER LES MÉDICAMENTS DIRECTEMENT DANS LE CERVEAU

La solution ? Les **biomatériaux** adaptés à l'interaction avec les systèmes biologiques :

* les **liposomes**, des **sphères de graisse** qui peuvent contenir le médicament et le protéger ainsi des dégradations au sein de l'organisme.

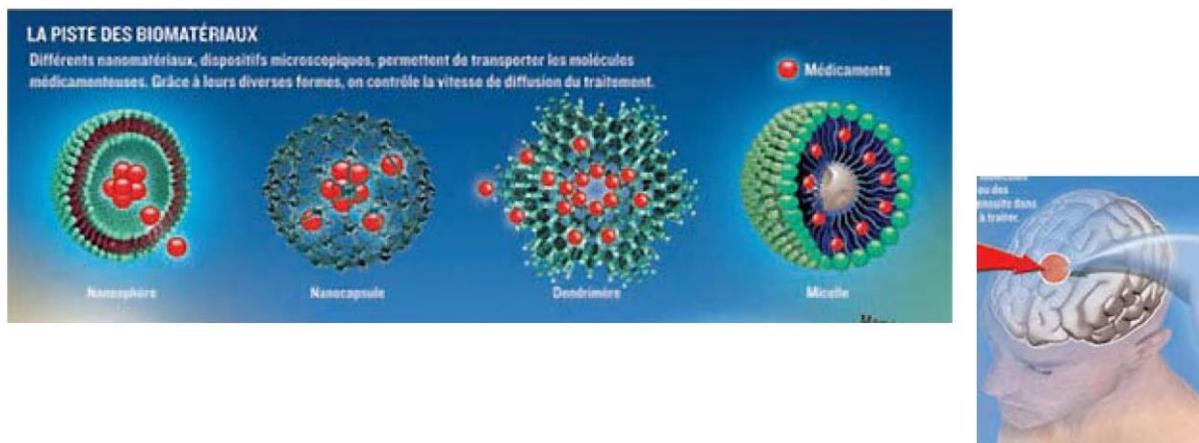
* Les **nanosphères** se présentent au contraire comme des **polymères solides** renfermant la substance voulue au sein de sa matrice.

* Les **nanocapsules** présentent une cavité intérieure où la drogue prend place.



*Plus complexes, les **dendrimères** portent de multiples ramifications susceptibles d'assurer des fonctions très diverses.

* Les **micelles** sont des sphères organisées de telle sorte que leur partie externe soit **hydrophobe en milieu aqueux** et hydrophile en milieu lipidique : elles sont utiles pour encapsuler des médicaments non solubles dans l'eau que l'on veut administrer dans le sang.

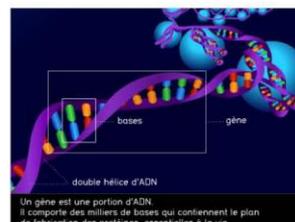


Réparer le cerveau : les pistes de la recherche

1 - TRANSPORTER LES MÉDICAMENTS DIRECTEMENT DANS LE CERVEAU (biomatériaux...)

2- Thérapie cellulaire et/ou thérapie génique, des stratégies thérapeutiques : soigner remplacer les neurones.

→ Des gènes médicaments

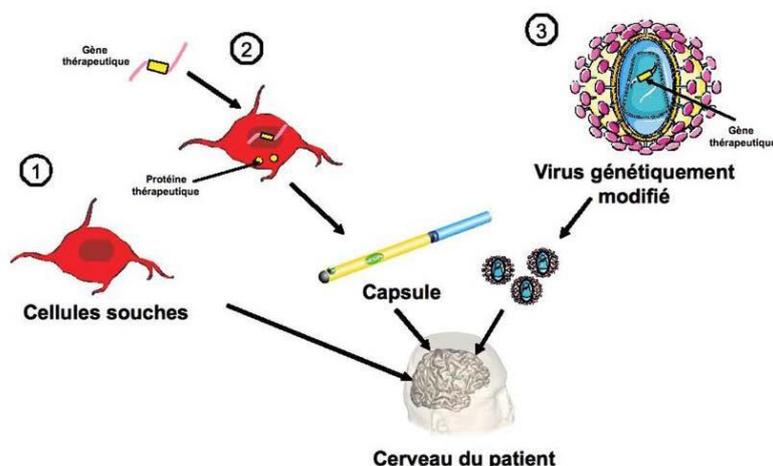


Ces thérapies biologiques révolutionnent la médecine (maladies neurodégénératives)

LES THÉRAPIES CELLULAIRES ET GÉNIQUES APPLIQUÉES AUX MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Trois approches sont possibles pour **remplacer**, dans le cerveau, des **cellules malades** ou un **gène défectueux** :

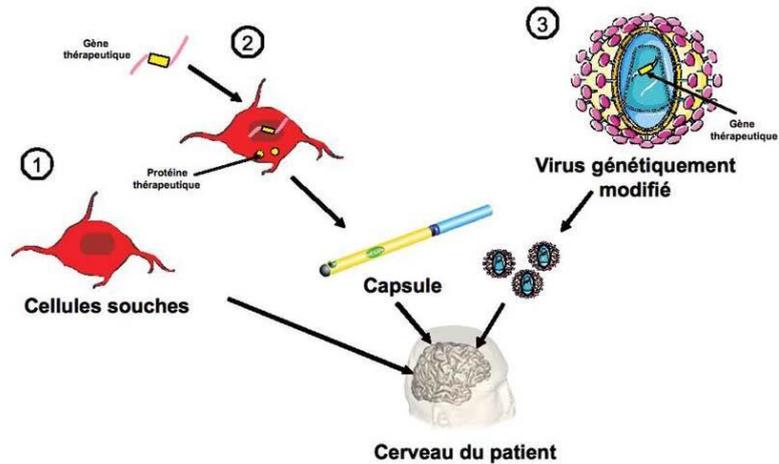
- 2- 1- la thérapie cellulaire ;
- 2- 2- la thérapie génique *ex vivo* ;
- 2- 3- la thérapie génique *in vivo*



LES THÉRAPIES CELLULAIRES ET GÉNIQUES APPLIQUÉES AUX MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Trois approches sont possibles pour **remplacer**, dans le cerveau, des **cellules malades** ou un **gène défectueux** :

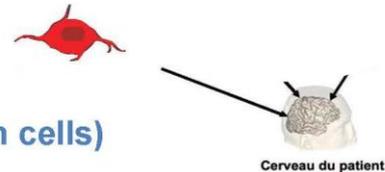
- 2- 1- la thérapie cellulaire ;
- 2- 2- la thérapie génique *ex vivo* ;
- 2- 3- la thérapie génique *in vivo*



2 – 1 - La thérapie cellulaire :

→ restaurer la fonction de l'organe lésé en **greffant** au patient des cellules saines

A- cellules fœtales = ES (embryonic stem cells)

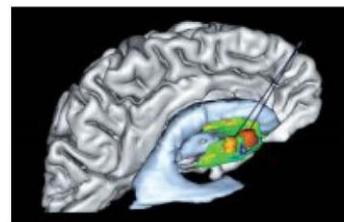


→ La greffe de **neurones fœtaux** contre **Alzheimer**? En cours....

→ la greffe de **neurones fœtaux** chez les **Parkinsoniens** : **OK!!**

L'imagerie cérébrale → les cellules greffées forment de nouvelles connexions avec les **neurones** des régions malades et y **produisent la Dopamine!!**

→ Ces cellules réparent le **cerveau** !



Inconvénient : Il faut environ six **fœtus (avortements)** pour un seul patient.

→ trouver d'autres sources de matériau cellulaire à greffer.

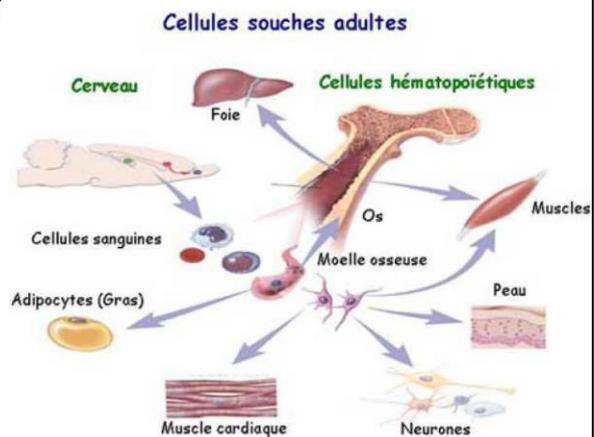
2 – 1 - La thérapie cellulaire :

B - La piste des cellules souches

→ présentes spécifiquement dans la moelle osseuse et la peau :

→ Car, non encore différenciées,
=> des destinées diverses : se renouveler à l'identique et permettre la régénération de cellules spécialisées .

→ existent aussi dans le **cerveau humain adulte!!!**. On peut espérer les stimuler, mais aussi envisager d'en transplanter.



2 – 1 - La thérapie cellulaire :

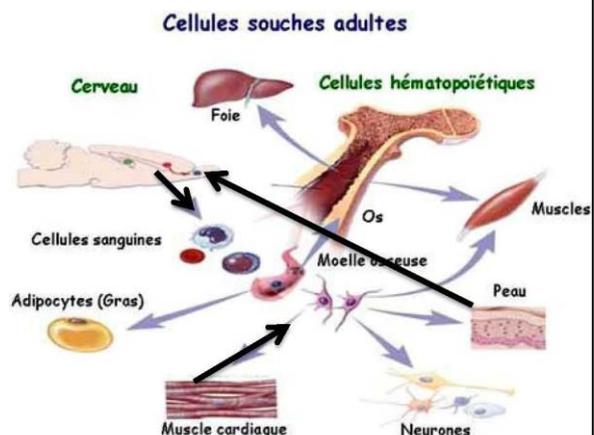
C - cellules adultes différenciées

Il s'agit de faire en sorte que des cellules adultes veuillent bien accepter de redevenir totipotentes:

→ Cellules souches pluripotentes induites, ou iPS

→ Yamanaka a sorti les quatre gènes gagnants : Oct-3/4, Sox, Klf4 et c-Myc, (facteurs de transcription : activent les gènes).

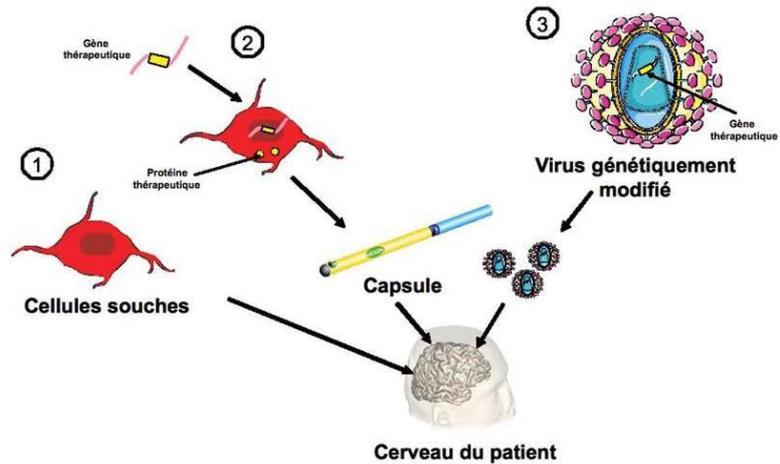
→ En intégrant ces gènes dans des cellules adultes → retour à l'état de cellules souches.



LES THÉRAPIES CELLULAIRES ET GÉNIQUES APPLIQUÉES AUX MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Trois approches sont possibles pour **remplacer**, dans le cerveau, des **cellules malades** ou un **gène défectueux** :

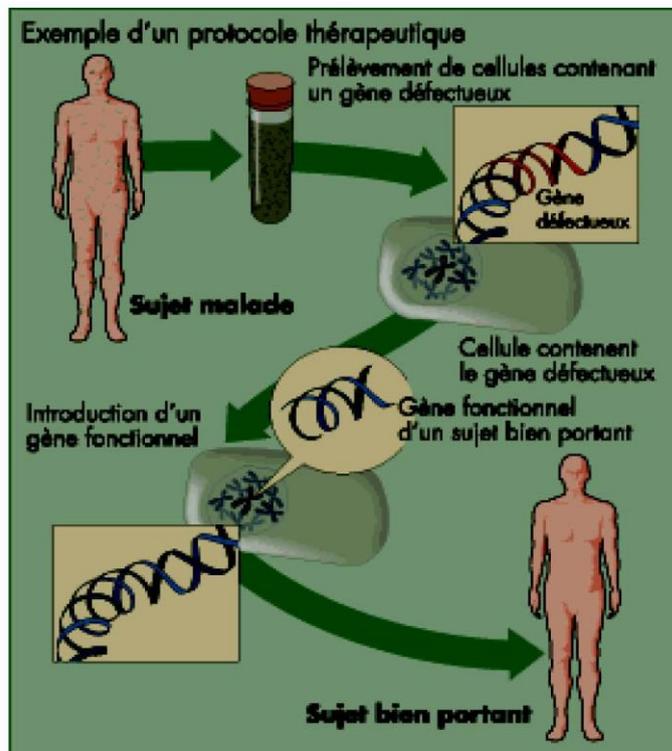
- 2- 1- la thérapie cellulaire ;
- 2- 2- la thérapie génique *ex vivo*** ;
- 2- 3- la thérapie génique *in vivo*



Il s'agit de remplacer « le » gène « malade » par un gène « sain »

Modification délibérée de l'ADN de cellules du corps

→ conférer une capacité nouvelle à prévenir ou à guérir ces maladies.

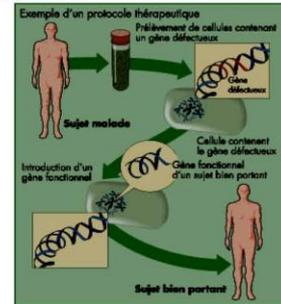


2- 2- la thérapie génique : LE GÈNE MÉDICAMENT

Les moyens de transport du gène :

Utilisation d'**intermédiaires = vecteurs** :

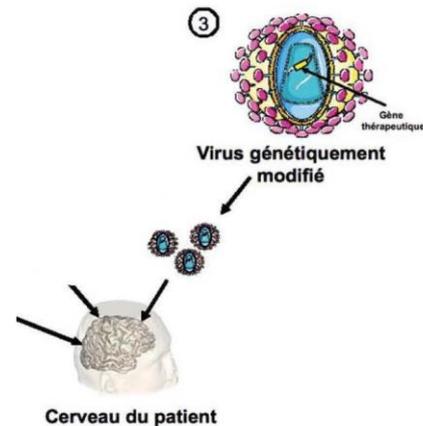
- * soit des virus,
 - * soit des vecteurs synthétiques
- } "cheval de Troie" pour s'introduire dans les cellules à traiter.



*la thérapie génique "in vivo" (3):

→ injecter le virus portant le gène thérapeutique **directement dans la circulation sanguine**,

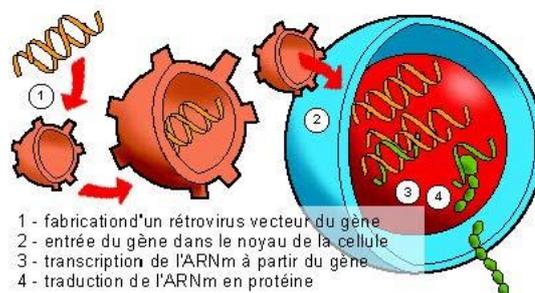
→ atteindre spécifiquement les cellules cibles.



→ **Les vecteurs viraux « modifiés » ou « inoffensifs »** : → **Rétrovirus**

*transfèrent assez facilement le gène étranger dans le noyau des cellules cibles car, ils infectent facilement les cellules.

*permettant donc l'expression de la protéine thérapeutique..



Inconvénient : provoquent des réactions immunitaires

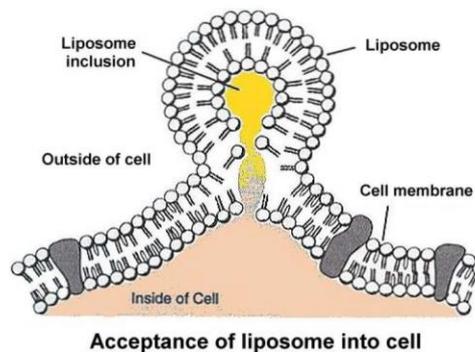
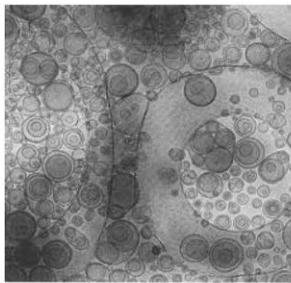
→ Les vecteurs synthétiques :

Avantage : *ne pas provoquer de réaction immunitaire
*moins dangereux

Des petites vésicules formées de lipides (des bulles de graisse) =
liposomes:

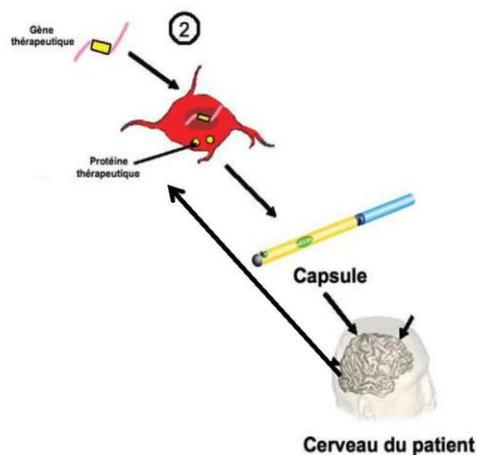
- *complexent l'ADN
- *et permettent sa pénétration dans les cellules cibles

→ servent alors de moyen de transport au gène médicament.



*la thérapie génique « Ex-vivo" (2):

→ Extraire des cellules du patient et à y insérer, à l'aide de vecteurs, les gènes modifiés pour ensuite les réintroduire dans l'organisme.



La Biologie Moléculaire et le Génie Génétique

Leur application en Neurosciences

Introduction

description Maladie d'Alzheimer
description Maladie de Parkinson

Traitements en général

Traitements pour Alzheimer

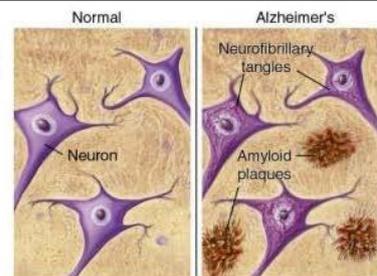
Traitements pour Parkinson

Les thérapies contre la maladie d'Alzheimer

1- Les thérapies Médicamenteuses



Un médicament du cancer inverse le déclin cognitif – Science Février 2012



Sur l'animal, la capacité du **bexarotène**, un **médicament anticancéreux**, déjà disponible sur le marché, en quelques heures

- *améliore très rapidement la mémoire et le comportement,*
- *en stimulant rapidement l'élimination des plaques amyloïdes dans le cerveau.*
- *le bexarotène reprogramme les cellules immunitaires du cerveau à phagocyter les dépôts amyloïdes*

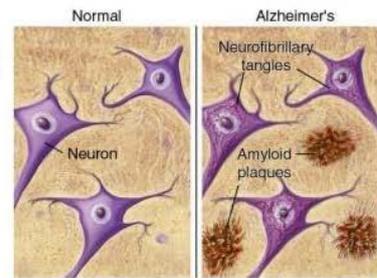
Une percée spectaculaire dans les recherches de thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer.

Les thérapies contre la maladie d'Alzheimer

2- Les thérapies Hormonales



Utilisation du facteur de croissance nerveux (NGF).



Cette neurotrophine intéressante contre les maladies neurodégénératives :

- *peut empêcher la mort des neurones dans le cerveau
- *stimuler l'établissement de nouvelles connexions entre ces neurones.

Inconvénients

- 1- trop grosse pour atteindre sa cible via la circulation sanguine,
- 2- l'hormone est très mal tolérée quand on l'injecte directement dans le cerveau

→ Un essai de thérapie génique par le facteur de croissance nerveux NGF

Les thérapies contre la maladie d'Alzheimer

3 - Les thérapies géniques



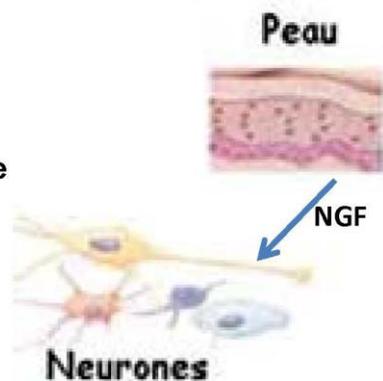
Utilisation de Fibroblastes de peau



→ Modification **génétique** des fibroblastes de peau de patients **Alzheimer**

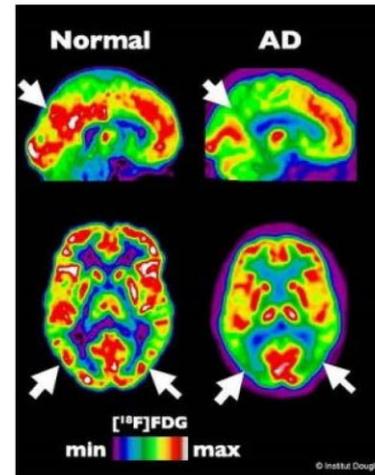
→ → expriment et secrètent le **facteur de croissance des nerfs** ("nerve growth factor", ou **NGF**)

→ → permettre à des neurones de se régénérer.



→ forage de trous dans la boîte crânienne sous anesthésie générale

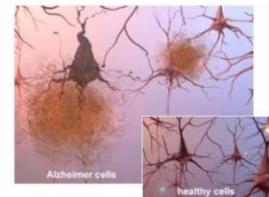
→ **et implantation des cellules** de la peau productrices de NGF directement dans les lésions cérébrales des malades d'Alzheimer.



→ Après 22 mois :

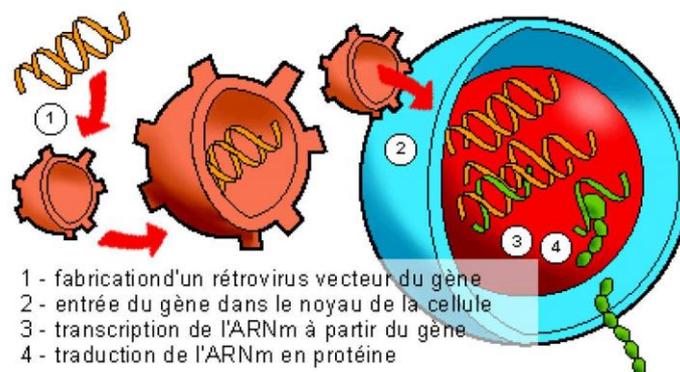
- *aucun effet secondaire grave n'a été observé.
- *un ralentissement du déclin cognitif (de 36 à 51% selon les cas)
- *une activité métabolique accrue des zones traitées.

Inconvénient : lourdeur de la procédure chirurgicale.



→ Une équipe du Rush University Medical Center (Illinois) expérimente en ce moment la possibilité d'apporter NGF par le biais d'un **vecteur viral** :

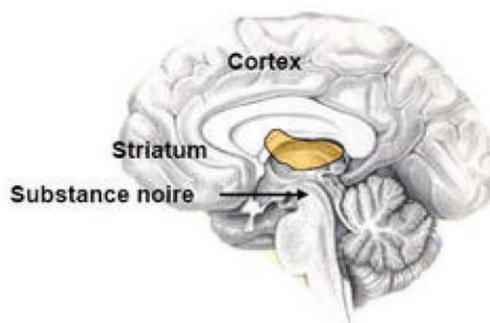
→ → meilleure pénétration et à une plus grande production de NGF.



Les thérapies contre la maladie de Parkinson

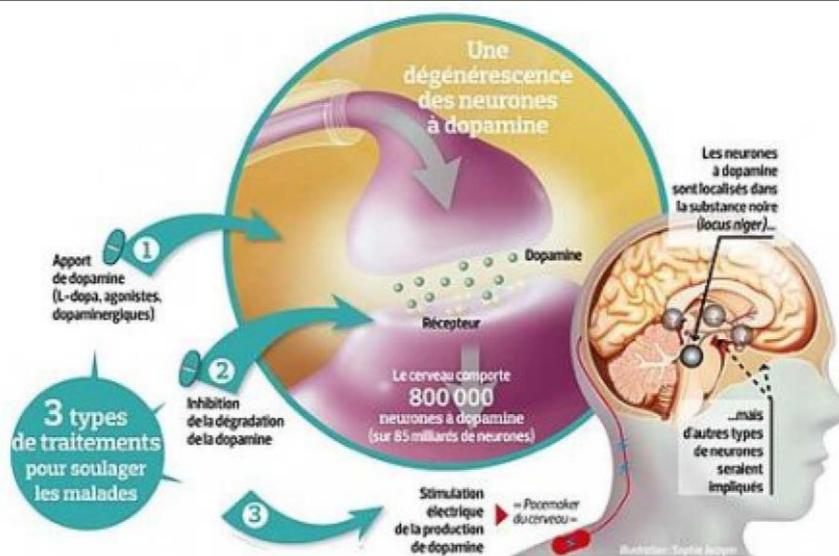
La maladie de Parkinson

est due à une dégénérescence du **Locus niger (substance noire)**, la zone cérébrale où des neurones fabriquent la **dopamine**.



La carence en ce neurotransmetteur

→ tremblement de repos, raideur, difficultés à initier des mouvements



Le traitement dopaminergique exogène doit compenser le déficit en dopamine endogène

→ amélioration de l'activité motrice .

Inconvénients :

*fluctuations de l'effet du traitement

*et mouvements anormaux involontaires, appelés **dyskinésies** ; troubles du sommeil, de la parole ou une baisse dans la tension artérielle.

→ Il faudrait donc concevoir une stimulation dopaminergique **continue**, qui soit **locale** afin d'induire des effets moteurs bénéfiques.

→ Mais il semble que le développement de médicaments ne puisse y répondre.

Comment concevoir une restitution physiologique de la dopamine manquante ?

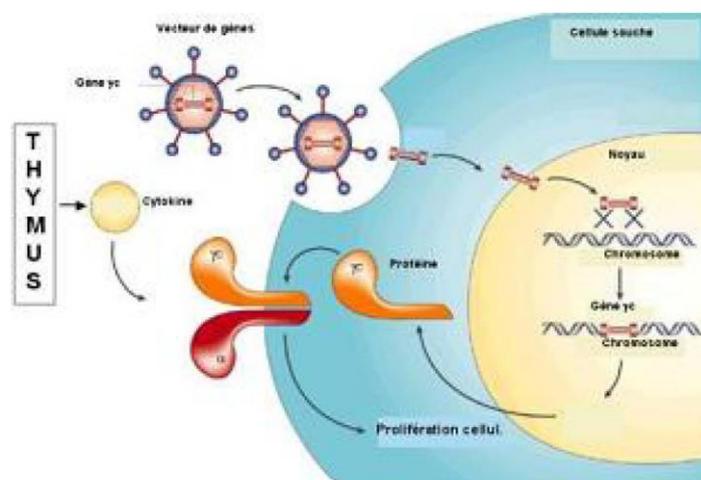
Les espoirs se tournent vers **la thérapie génique**:

→ seule technologie qui fait exprimer directement un gène thérapeutique dans les cellules cibles du cerveau,

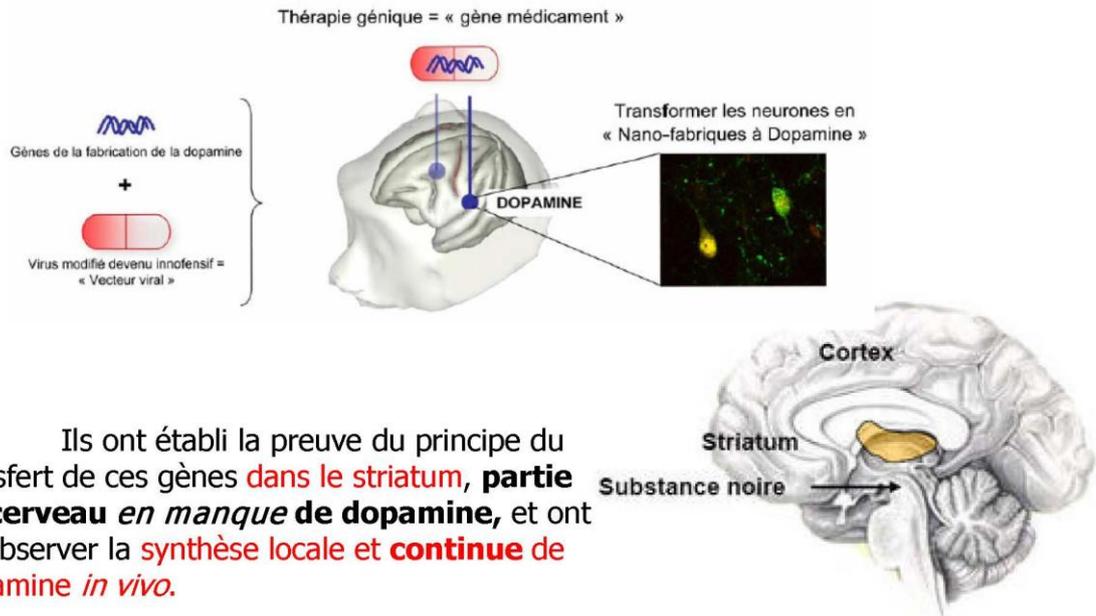
→ cette expression étant la production **de dopamine endogène par ces cellules transfectées**.

→ Utilisation de **thérapie génique in vivo** → de **vecteurs viraux** privés de leur caractère pathogène mais conservant leur capacité à *coloniser* une cellule.

→ remplacer ou de restaurer la **synthèse de dopamine** par les cellules dopaminergiques grâce à l'insertion du gène ou des gènes codant la biosynthèse de la dopamine

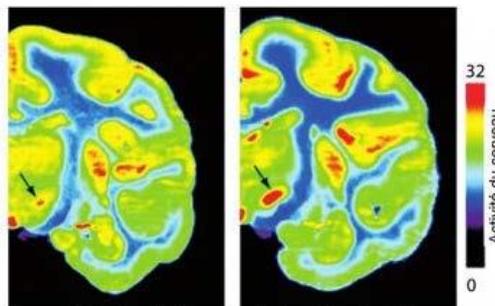


Un vecteur viral rendu inoffensif, issu de *l'Equine infectious anemia virus* (EIAV), utilisé pour transporter les trois gènes essentiels à la biosynthèse de la dopamine : AADC, TH, et CH1.



Pr Stéphane Palfi, du service de neurochirurgie de l'hôpital [Henri-Mondor](#) (Assistance publique-Hopitaux de Paris)

CIBLER LES NEURONES



Maladie de Parkinson (modèle animal) - Avant et après thérapie génique

→ **La thérapie génique** a prouvé son efficacité dans le traitement de la maladie de Parkinson.

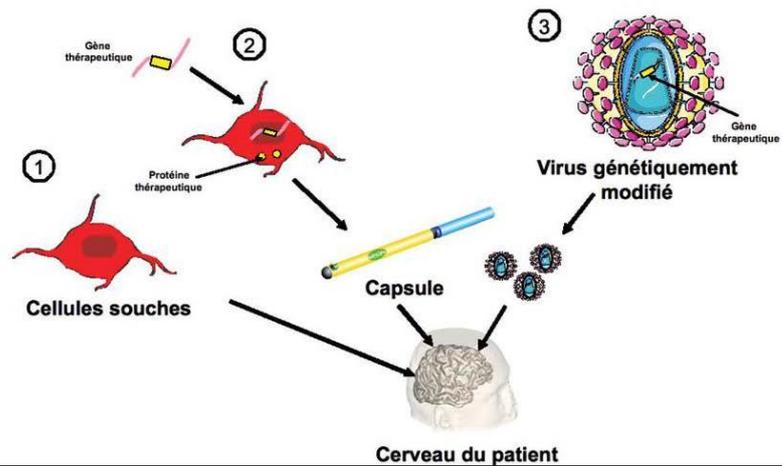
→ il se pourrait qu'elle soit la première méthode visant à arrêter l'évolution de la maladie

Conclusion

Les thérapies cellulaires et géniques permettent :

→ la restauration de la fonction d'un tissu, grâce à la greffe de
*cellules génétiquement modifiées par insertion d'un gène d'intérêt
(thérapie génique)

*ou de cellules non-transformées (thérapie cellulaire).





D1

D2 *Il est établi depuis longtemps que le volume relatif du cerveau humain, l'emporte de beaucoup sur celui de la plupart des animaux*

- Les études sur l'évolution morphologique du cerveau, entreprises par **de Delattre (1951)** a montré que:
- Le volume du crâne s'accroissait au cours de l'évolution, d'une façon très particulière, par **l'adjonction** d'une **partie nouvelle** dans la **région postérieure** de la boîte crânienne,
- Ceci, résulte de **la bascule de la loge cérébelleuse**, autour de l'axe vestibulaire, sur un arc de cercle de **70°** environ,
- Une **expansion latérale** des parois du crâne, s'ajoute à ce premier mouvement d'adjonction.

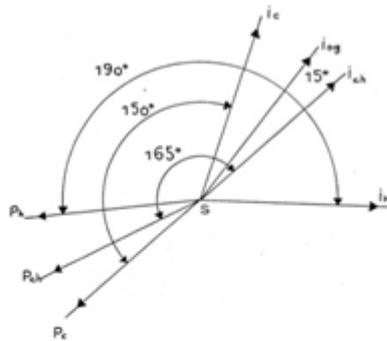
D3 Ces deux mouvements qui semblent dépendants l'un de l'autre, ont favorisé la position **verticale** du cou et du tronc qui a donné au crâne humain sa **grande capacité**,

- L'accroissement du crâne humain, n'est pas un crâne animal qui s'est développé,
- L'augmentation de son volume est dû, pour une très large part, **au changement de sa forme** : un mode de transformation spécifique,
- Le redressement du corps humain a donc rendu possible le **plus grand développement du cerveau**, dans une boîte crânienne de dimension accrue.

D4

- En se développant dans son écrin élargi, le cerveau va se **modeler** dans le moule crânien, adoptant ainsi **la forme** de la cavité crânienne favorisant,
- **L'augmentation du volume** des hémisphères et des structures qu'il recouvre, ainsi que le **cervelet** impliqué dans l'équilibre et la coordination des mouvements complexes.

D5



Angle d'inscription des hémisphères

Il s'agit de l'angle formé dans le plan sagittal médian passant par l'angle sphénoïde S

$P_cSic = 150^\circ$, Chien; $P_chSiog = 150^\circ$, Gorille et Otang;

$P_chSich = 165^\circ$ Chimpanzé; $PhSih = 190^\circ$ Homme

Delattre, 1951

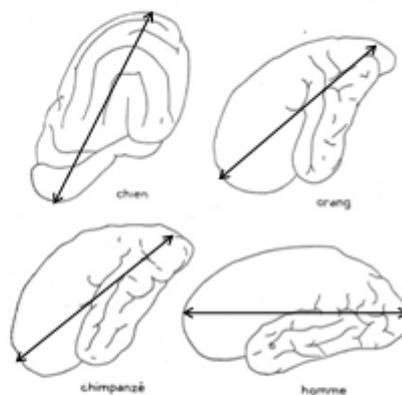
D6

➤ Chez les **Mammifères**
Légèrement oblique

➤ Chez les **Primates**
Très oblique

➤ Chez l'**Homme**
Horizontal

➔ **Augmentation**
de volume



Vue latérale des cerveaux montrant l'orientation de leurs axes majeurs en rapport avec l'évolution phylogénétique

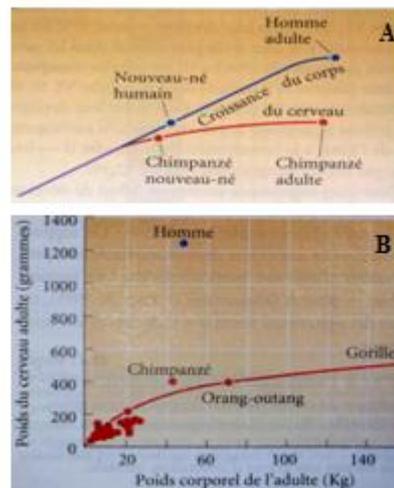
Delattre, 1951 (Société d'Anthropologie de Paris)

D7

Au cours de sa formation le cerveau humain acquiert les caractères qui nous différencient des autres animaux y compris les primates

- La persistance d'un **taux de croissance neuronale** rapide même **après** la naissance, nous distingue incontestablement des autres animaux,
- Chez les grands singes, le développement cérébral rapide jusqu'à la fin de la vie fœtale, **ralentit considérablement** après la naissance,
- En revanche, la multiplication des neurones chez le **nouveau-né humain** se poursuit **après la naissance au même rythme** que la vie fœtale **jusque vers 2 ans** puis le cerveau continue sa croissance à un rythme moins effréné jusqu'au voisinage de la puberté (Martin 1990),
- L'homme, **une espèce unique**, passe 15 ans à construire son cerveau

D8



Échelle logarithmique

(A) Persistance du taux de croissance neuronale fœtale dans l'espèce humaine (Martin 1990)

(B) Indice d'encéphalisation (le rapport poids du cerveau/poids corporel) est de 3,5 plus élevé chez l'homme adulte que chez les grands singes (Bogin 1997)

D9

L'Homme se distingue par la plasticité de son cerveau

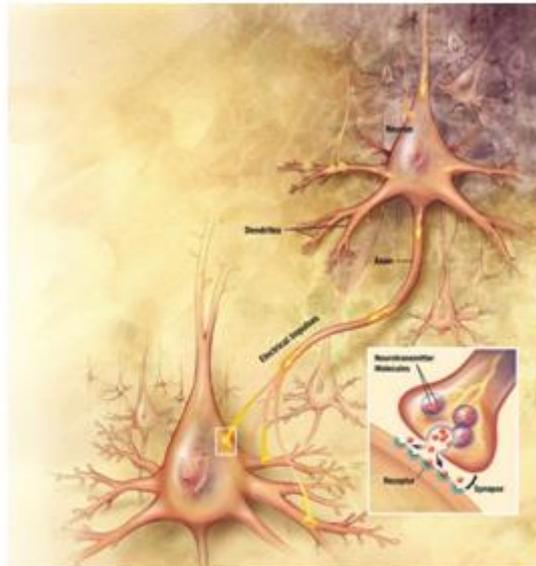
- La **plasticité cérébrale** est un mécanisme commun à la majorité des animaux,
- Cependant, le cerveau humain se caractérise par une importante plasticité acquise lors de sa formation,
- C'est un système dynamique, en perpétuelle reconfiguration,
- La communication entre les neurones est assurée par des jonctions particulières, **les synapses** qui sont constamment réarrangées.

D10

➤ Les synapses sont de véritables voies de communication qui unissent deux ou plusieurs neurones de différentes régions du cerveau

➤ Elles permettent des communications rapides et efficaces,

➤ Le corps cellulaire intègre les informations qu'il reçoit de ses voisins, il en fait la synthèse puis le message est envoyé vers les centres nerveux.



D11

- La plasticité neuronale est un **remaniement morphologique**, une capacité des neurones à changer les connexions de leurs neurites en formant de nouvelles synapses,
- ce qui signifie, enrichir l'activité neuronale en donnant de la « *plasticité* » à la fonction du cerveau **plasticité cérébrale**,
- C'est la **rapidité** de ces remaniements qui distingue le cerveau humain de celui des autres animaux,
- Cette plasticité est observée par imagerie.

D12

- Par l'entraînement,
un seul neurone peut accroître de plusieurs centaines son nombre de synapses,
- L'information circule mieux, plus vite, plus directement pour rejoindre une autre zone du cerveau,
- La performance du cerveau s'accroît alors substantiellement,
- « *Le cerveau est en constant dialogue avec l'environnement* »
(Magistretti, 2006)

D13

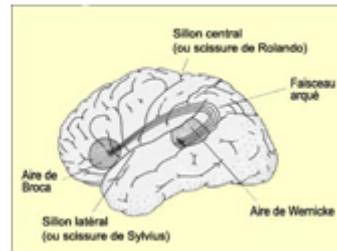
- Actuellement, la «**neuroplasticité**» est à l'origine de l'émergence de nouvelles technologies qui permettent d'optimiser le fonctionnement du cerveau, de le rendre meilleur, d'ajouter à notre 'mieux-être' et de compenser à certains déficits ou déficiences du cerveau,
- En effet certaines fonctions motrices et comportementales qui ont été lésées par accident (traumatisme, accident vasculaire cérébral...) peuvent se réhabiliter par la formation de nouvelles interconnexions neuronales (voies alternatives) qui se substituent à celles qui ont été détruites.

D14

Bien que de nombreux animaux communiquent vocalement, seul l'homme est apte à communiquer à l'aide d'un langage parlé et écrit

- Lorsque nous parlons, trois grandes fonctions cognitives sont mobilisées :
 - *la mémoire des mots et les représentations mentales qui leur sont associées,*
 - *la connaissance de la grammaire,*
 - *et la capacité à produire des sons de manière structurée.*
- Le langage et la parole sont le résultat d'un ordre donné par le cerveau aux organes phonatoires. L'ordre de parler est le résultat de plusieurs décisions prises par le cerveau à plusieurs niveaux,

Deux centres principaux sont impliqués dans ces opérations: l'aire de **Broca** et l'aire de **Wernicke**, localisées dans la région périsylvienne de l'hémisphère gauche (dominant) des droitiers et de la plupart des gauchers. Elles sont connectées par un important faisceau de fibres nerveuses, le **faisceau arqué**.

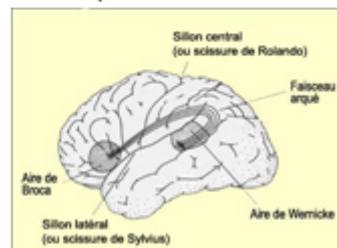


D15

Bien que de nombreux animaux communiquent vocalement, seul l'homme est apte à communiquer à l'aide d'un langage parlé et écrit

- Lorsque nous parlons, trois grandes fonctions cognitives sont mobilisées :
 - *la mémoire des mots et les représentations mentales qui leur sont associées,*
 - *la connaissance de la grammaire,*
 - *et la capacité à produire des sons de manière structurée.*
- Le langage et la parole sont le résultat d'un ordre donné par le cerveau aux organes phonatoires. L'ordre de parler est le résultat de plusieurs décisions prises par le cerveau à plusieurs niveaux,

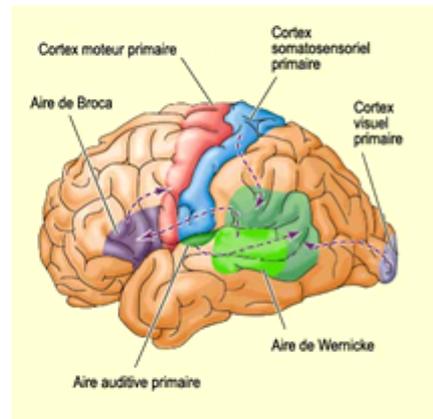
Deux centres principaux sont impliqués dans ces opérations: l'aire de **Broca** et l'aire de **Wernicke**, localisées dans la région périsylvienne de l'hémisphère gauche (dominant) des droitiers et de la plupart des gauchers. Elles sont connectées par un important faisceau de fibres nerveuses, le **faisceau arqué**.



D16

➤ Le son d'un **mot entendu** est d'abord traité dans l'**aire auditive primaire**. Elle transmet ensuite l'information à l'aire de Wernicke qui associe la structure du signal sonore, avec la représentation d'un mot conservé en mémoire.

- l'information écrite est d'abord perçue par le **cortex visuel**,
- elle est ensuite transférée au **gyrus angulaire**, et de là à l'aire de Wernicke. Entendu ou lu le mot est **reconnu et correctement interprété** dans le lexique mental de l'aire de Wernicke,
- l'information est ensuite acheminée par le faisceau arqué vers l'aire de Broca qui **planifie l'élocution du mot**,
- Puis elle atteint le **cortex moteur** responsable des muscles qui s'occupent de la prononciation physique du mot.



D17

Pourquoi les humains parlent-ils ?

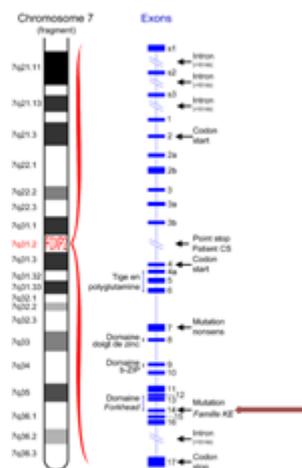
- Y a-t-il une pression évolutive pour acquérir ce trait particulier ?
- Dans ce cas, nos capacités linguistiques doivent être spécifiées dans notre génome, de la même façon que notre schéma corporel y est spécifié,
- Ou bien, le langage n'est-il que la conséquence de l'augmentation de la taille de notre cerveau, ce qui le rend capable de manipuler les symboles de manière plus souple et plus élaborée que les grands singes ?

D18

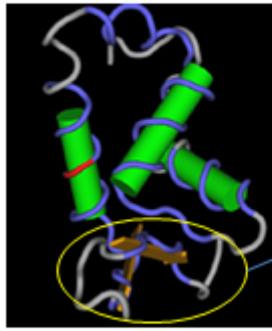
- En 1990 des généticiens britanniques (**Hurst et coll.**, et **Monaco et coll.**) se sont intéressés au cas de la famille « KE » du même pays, qui défrayait la chronique des sciences cognitives,
- Sur la trentaine de membres qui la composent, répartis sur trois générations, environ la moitié présente de sévères problèmes: d'articulation, de grammaire, de syntaxe et de vocabulaire qui les rend inaptes à communiquer,
- L'étude de la transmission héréditaire de cette inaptitude, a amené les scientifiques à rechercher le gène impliqué dans de sévères affectations du langage et de la parole.

D19

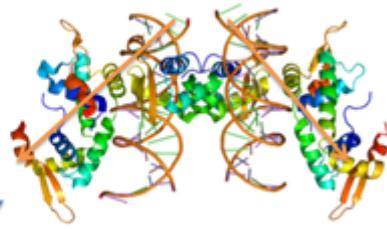
- **Fisher et coll. (1998)** ont découvert ce gène **FOXP2**, (Forkhead Box Protein P2) porté sur le bras « q » dans la région 7q31.2 du chromosome 7 chez l'homme
- En bleu les 17 exons de **FOXP2** ainsi que l'emplacement des mutations
- La mutation (flèche) sur l'**exon 14** du gène, (famille KE) substitue une **adénine** à une **guanine**
- (**Lai et coll., 2001**)



D20



Forme générale protéine FOXP2
175 acides aminés
La partie rouge: emplacement de la
mutation exon 14 (famille « KE »)
(Fisher et al., 1998)



Forkhead = tête fourchée de la protéine

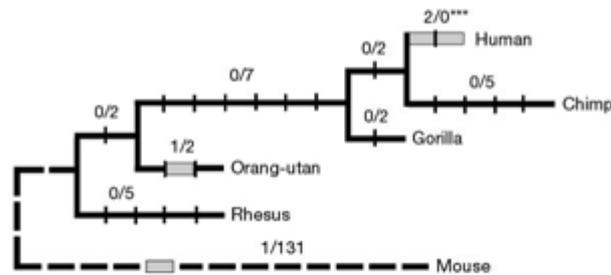
Ce gène code pour la protéine du même nom
(FOXP2), c'est un facteur de transcription
agissant sur l'expression de différents gènes
impliqués dans les étapes du développement et
du fonctionnement de l'organisme

D21

- FOXP2 est exprimé, chez tous les vertébrés des Poissons aux Mammifères, dans les poumons et le cœur mais très peu dans le cerveau (Shu et coll. 2001),
- Cependant, l'apprentissage du langage n'est pas limité à l'espèce humaine, certaines espèces d'animaux, parmi lesquelles les baleines, les chauves souris, et les oiseaux chanteurs peuvent apprendre leurs communications acoustiques « langage animal » par imitation de leurs congénères âgés (Bourhman, 1998; Sinha, 2003; Haesler, 2006 et 2007),
- Chez les vertébrés la séquence de la protéine a été bien conservée, on trouve des protéines FOXP2 pratiquement identiques chez les Poissons, les Reptiles et Oiseaux chanteurs,
- Ce qui n'est pas le cas pour les Mammifères où des différences substantielles ont eu lieu dans les séquences de FOXP2, particulièrement entre l'Homme et les Primates (Enard et coll., 2002).

D22

Arbre phylogénétique de FOXP2 chez les primates, comparés à celui de la souris (Enard et coll., 2002)



Mutations  soumises à la *forte pression* de la sélection induisent des changements d'acides aminés

La version humaine de FOXP2 ne diffère de celle des grands primates que par seulement 2 ac. aminés et de celle de la souris par 3 ac. Aminés

Les deux différences avec le Chimpanzé se trouvent dans l'exon 7

En position 303, une *thréonine* est changée en *asparagine*, et en position 325, une *asparagine* est changée en *sérine*

D23

- La capacité de l'Homme à parler repose sur des performances anatomiques et de motricité fine que les autres primates les plus proches de l'homme, ne possèdent pas (Liebermann, 1984)
- Enard et son équipe (2002) suggèrent que la différence de ces *deux acides aminés* entre le Chimpanzé et l'Humain a conduit au développement du langage chez l'Homme.

D24

- La protéine FOXP2 joue un rôle central dans le développement des capacités de langage et de la parole,
- C'est pourquoi des mutations dans le gène provoquant la perte des propriétés cette protéine dans la régulation de l'expression d'autres gènes, conduit chez l'Homme à des perturbations spécifiques de ces fonctions, en particulier en ce qui concerne l'articulation et la compréhension du langage
(Vargha-Khadem et coll., 1998 ; Vargha-Khadem, 2005 ; Enard et coll., 2002; Watkins et coll., 2002),
- L'étude des perturbations connues du langage et de la parole, ont permis aux scientifiques de conclure que des mutations du gène FOXP2 pourraient avoir une influence sur l'apparition d'un autisme (Wassink et coll., 2002; Scherer et coll., 2003) et sur le développement d'une schizophrénie (Sanjuán et coll., 2006).

D25

Quand le langage et la parole ont-ils émergé ?

- Les scientifiques ont séquencé le gène FOXP2 extrait d'os de néandertaliens (*Homo neandertalensis*) trouvés dans la grotte de El Sidrón dans les Asturies (Espagne), vieux d'environ 430 000 ans et dans la caverne de Vindija (Croatie) vieux de 380 000 ans,
- Ils ont examiné sur l'exon 7 du gène FOXP2 les deux régions connues pour présenter des mutations depuis la séparation entre l'Homme et le Chimpanzé,
- Ils n'ont trouvé aucune différence entre la séquence du néandertalien et celle de l'Homme moderne,
- Le néandertalien disposait donc aussi des mutations de FOXP2 rendant possible la parole (Green et coll., 2006; Krause et coll., 2007; Paabo, 1999 et 2009; Inman, 2010).

D26

➤ Mais d'après les paléo-anthropologistes (Klein, 2004 et Jarasch, 2006), les outils archaïques des néandertaliens témoignent que leur cerveau n'avait pas atteint la complexité requise pour produire un langage élaboré malgré l'acquisition d'une anatomie développée pour cette fonction,

- Par contre l'anatomie de l'homme moderne apparaît chez les fossiles d'Éthiopie il y a 195 000 années,
- Le développement de leurs outils sophistiqués sont pris comme preuve pour l'existence d'un langage structuré *nécessaire* à l'enseignement du processus de fabrication à leur progéniture,
- Certains anthropologues comme Carmine (2003) soutiennent que la rapide diffusion du gène FOXP2, si nécessaire à l'apprentissage du langage, renforce la thèse que le langage a été la *force motrice* de la conquête de la Terre par l'Homme.

D27

Découverte d'un gène clé dans l'évolution du cerveau

- L'existence d'un nouveau gène le **MGC8902** vraisemblablement impliqué dans le développement des facultés cognitives de l'Homme et des grands singes a été dévoilé (Mennessier, 2006),
- Ce gène qui a la particularité de s'**autorépliquer** en grand nombre, joue de ce fait un rôle majeur en termes d'évolution,
- En étudiant la variation du nombre de copies produites par ce gène, à la fois chez l'Homme, le Chimpanzé et le Macaque, l'équipe de Pospesco (2006) a constaté que **MGC8902** était de loin le gène **le plus répliqué** – ou amplifié – dans la lignée **humaine** où il est nettement **plus productif** et **plus performant**.

D28

- **MGC8902** commande la synthèse d'une famille de protéines, les **DUF1220**, très présentes dans les régions du cerveau associées aux fonctions cognitives supérieures (langage, conscience, faculté de représentation...), à savoir le néocortex frontal, pariétal et occipital ainsi que les lobes temporaux,
- Ces protéines sont très abondantes dans les corps cellulaires des neurones et leurs ramifications.

D29



Le rétrécissement du cerveau est une autre spécificité humaine

Publiée dans les « *Proceedings of the National Academy of Sciences* », une récente étude américaine affirme que seul l'être humain voit son cerveau rétrécir avec l'âge (Ignasse, 2011)

Les scientifiques ont mesuré les volumes de cinq régions du cerveau (matière grise totale du néocortex, du lobe frontal et de l'hippocampe) chez 87 humains adultes âgés de 22 à 88 ans, puis ils les ont comparées avec ceux de 99 chimpanzés âgés de 10 à 51 ans

Chez les humains, le volume de toutes les structures du cerveau **diminuait** au cours de la vie, chez les chimpanzés en revanche, le volume du cerveau ne subit **pas de modification** significative

cette différence est dû à l'**espérance de vie bien plus longue** chez les humains que chez les singes.

D30

*Il semblerait alors que l'évolution d'un **cerveau plus important** et d'une **longévité prolongée** se fasse au **détriment** de sa résistance, une **plus grande vulnérabilité** face à l'âge, du moins du point de vue du **déclin neurologique***

D31

1

Le rêve

« Qu'un jour nous parvenions à utiliser au maximum la capacité cognitive de notre cerveau »

est émis par

Rita Levy-Montalcini,

Professeur Neurologue

prix Nobel (1986) de médecine