

Département
Relations
Extérieures

Service Communication Recherche
Nancy Dath, T : +32 (0)2 650 92 03, +32 (0) 473 97 22 56
M : ndath@ulb.ac.be
Nathalie Gobbe, T : +32 (0)2 650 92 06, +32 (0)474 84 23 02
M : ngobbe@ulb.ac.be

Communiqué de presse

Bruxelles, le 31 mai 2017

Comment le cerveau humain est-il devenu aussi grand ?

La découverte de nouveaux gènes présents uniquement chez l'humain éclaire certaines caractéristiques uniques du développement du cerveau

Le cerveau humain est un organe remarquable, mais comment a-t-il évolué jusqu'à nous donner ces capacités intellectuelles hors du commun ? L'équipe de recherche de Pierre Vanderhaeghen (ULB, WELBIO, VIB, KU Leuven) s'est tournée vers le génome pour trouver des réponses à cette question. Dans le dernier numéro de *Cell*, les chercheurs montrent qu'un ensemble de gènes qui ne sont présents que chez l'humain contrôlent des étapes clé du développement du cerveau. Ces gènes pourraient réguler la taille du cerveau spécifiquement chez l'humain; les implications de cette découverte sont importantes pour l'évolution et les maladies du cerveau humain.

Au cours des derniers millions d'années de notre évolution, notre cerveau a vu sa taille et sa complexité augmenter considérablement, ce qui a démultiplié les capacités cognitives de l'espèce humaine. Ce développement du cerveau est en grande partie dû à une augmentation du nombre de neurones dans le cortex cérébral, la partie externe du cerveau.

Comme nous partageons 99 % de notre génome avec notre cousin le plus proche, le chimpanzé, les chercheurs ont toujours eu d'importantes difficultés à déterminer quels changements génétiques pourraient être à l'origine des particularités de l'évolution de notre cerveau.

Des gènes en double

L'un des moteurs de l'évolution est l'émergence de nouveaux gènes par un phénomène de duplication : un gène "ancestral" est copié, et la copie évolue pour devenir un gène apparenté, dit « paralogue ». Le professeur **Pierre Vanderhaeghen** et son équipe étaient particulièrement intéressés par les gènes dupliqués qui apparaissaient dans la lignée commune aux humains et aux grands singes.

Il explique : « En général, les biologistes du développement cherchent à comprendre les différences dans l'évolution des espèces en observant les changements dans la *régulation* des gènes, et non en observant les gènes eux-mêmes, puisque nous partageons la plus grande partie de nos gènes avec même des organismes simples comme les vers de terre. Cependant, la duplication de gènes peut conduire à l'apparition de nouveaux gènes au sein d'une espèce, ce qui pourrait contribuer à l'émergence rapide de traits spécifiques, par exemple un cortex cérébral plus volumineux. »

Des dizaines de gènes spécifiques à l'humain ont été découverts dans le génome humain, mais leur rôle demeure le plus souvent inconnu. On pense que beaucoup de ces gènes sont non fonctionnels ou redondants, et sont mal répertoriés dans les bases de données génomiques.

Dans les profondeurs inconnues du génome humain

La recherche de gènes spécifiques à l'espèce humaine responsables du développement du cerveau s'est avérée difficile. **Ikuo Suzuki**, chercheur postdoctoral dans le laboratoire du professeur Vanderhaeghen, explique pourquoi : « L'une des principales difficultés consiste à distinguer entre l'expression des gènes ancestraux (communs à toutes les espèces) et celle des paralogues spécifiques à l'humain (qui n'existent que dans l'ADN humain), car ces gènes sont extrêmement similaires. C'est pourquoi nous avons dû recourir à la méthode RNA-Seq en l'adaptant de manière à ce qu'elle soit particulièrement sensible aux gènes spécifiques à l'humain qui nous intéressent. Cela nous a permis de recenser toute une série de gènes dupliqués qui jouent un rôle dans le développement du cortex cérébral chez l'humain. »

Les chercheurs se sont ensuite concentrés sur une famille précise de gènes : NOTCH2NL, un ensemble de gènes paralogues du récepteur NOTCH2 propres à l'humain. La voie de signalisation Notch est bien connue pour son rôle clé dans le développement des organes, y compris du cerveau. En utilisant un modèle du développement cortical basé sur les cellules souches, les chercheurs ont découvert que les gènes NOTCH2NL se distinguaient par leur capacité à favoriser l'expansion des cellules souches corticales, qui produisent ainsi à leur tour plus de neurones (voir illustration).

Le professeur Vanderhaeghen développe : « Au vu du rôle primordial de la voie Notch pendant la neurogenèse, nous avons émis l'hypothèse que les gènes NOTCH2NL pourraient être des régulateurs de la taille du cerveau propres à l'espèce humaine. C'est assez fascinant de voir que des gènes qui sont apparus très récemment au cours de l'évolution humaine interagissent avec ce qui pourrait être la voie de signalisation la plus ancienne du règne animal : la voie Notch. »

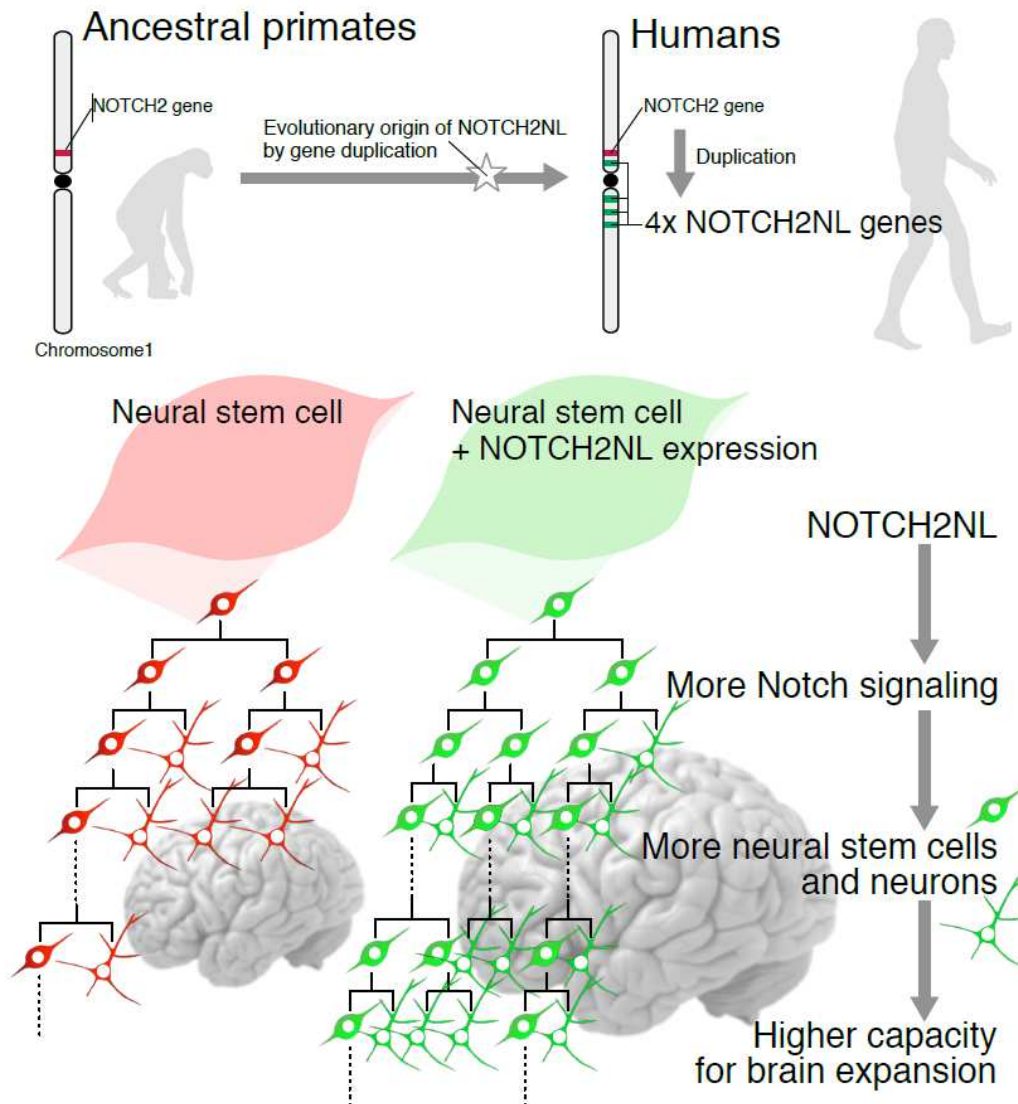
Des troubles du développement du cerveau

L'emplacement des gènes NOTCH2NL dans le génome est particulièrement remarquable, comme l'explique Ikuo Suzuki : « Trois gènes NOTCH2NL spécifiques à l'humain sont situés sur le premier chromosome, dans une région qui a déjà été associée à des maladies affectant la taille du cerveau : les microdélétions génétiques qui ont lieu dans cette zone donnent lieu à des cas de microcéphalie et de schizophrénie, tandis que les microduplications donnent lieu à des cas de macrocéphalie et d'autisme. Naturellement, nous nous sommes donc demandé si ces effets pourraient être liés aux gènes NOTCH2NL. »

La réponse a été fournie par un groupe de chercheurs américains mené par David Haussler (de l'UC Santa Cruz et du Howard Hughes Medical Institute). Ils ont analysé l'ADN de patients atteints de microcéphalie ou de macrocéphalie, et ont découvert que les régions précises affectées par les délétions et duplications correspondaient de très près aux régions où se trouvent deux des gènes NOTCH2NL. Leurs conclusions sont rapportées dans le même numéro de *Cell*.

Comme l'indique le professeur Vanderhaeghen : « Prises ensemble, notre étude et celle de nos collègues américains semblent démontrer que certaines duplications de gènes spécifiques à l'humain permettent de réguler la taille et la fonction du cerveau : lorsqu'existent moins de copies des gènes NOTCH2NL, le cerveau serait plus petit, tandis qu'il serait plus grand lorsque les copies sont plus nombreuses. »

Il reste cependant beaucoup à découvrir, poursuit-il : « étonnamment, la même région du génome contient plusieurs autres gènes spécifiques à l'humain dont nous ignorons la fonction. Il sera intéressant de découvrir s'ils déterminent d'autres aspects du développement du cerveau humain. »



Le schéma en français est disponible en PDF en annexe au communiqué de presse

Cell, Fiddes et al.: "Human-specific NOTCH2NL genes affect Notch signaling and cortical neurogenesis"
[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(18\)30383-0](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(18)30383-0) DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.051

Cell, Suzuki et al.: "Human-specific NOTCH2NL genes expand cortical neurogenesis through Delta/Notch regulation." [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(18\)30399-4](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(18)30399-4)

DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.067

Contact scientifique :

Pierre Vanderhaeghen : + 32 472 58 61 09, pvdhaegh@ulb.ac.be (anglais, français, néerlandais)

Ikuo Suzuki : +32 485 26 56 28 (anglais)

Présentations

ULB

Université multiculturelle, avec plus d'un tiers d'étudiants et de chercheurs étrangers, l'Université libre de Bruxelles a fait de l'international une réalité quotidienne à l'image de Bruxelles, ville cosmopolite par excellence.

Avec ses 12 facultés et ses près de 28.000 étudiants, l'ULB couvre aujourd'hui toutes les disciplines en associant très étroitement enseignement et recherche. Une recherche menée par quelque 4500 chercheurs et collaborateurs et 2000 doctorants, souvent récompensée : quatre Prix Nobel scientifiques, une Médaille Fields, trois Prix Wolf, vingt-sept Grants de l'European Research Council (ERC)...

Fondée en 1834 sur le principe du libre examen qui postule l'indépendance de la raison et le rejet de tout dogme, l'Université libre de Bruxelles est restée fidèle à ses idéaux originels : une institution libre de toute tutelle, engagée dans la défense des valeurs démocratiques et humanistes.

www.ulb.be

WELBIO - Walloon Excellence in Life Sciences and Biotechnology

WELBIO est un institut interuniversitaire de recherche dans les domaines des sciences de la vie, établi en Wallonie, Belgique. WELBIO est subventionné par la Wallonie. Sa mission est de soutenir la recherche fondamentale stratégique au travers de projets rigoureusement sélectionnés émanant des universités de la Fédération Wallonie – Bruxelles, en vue d'en valoriser les découvertes vers des applications industrielles dans tous les champs de la biotechnologie. WELBIO a été créé en 2009 comme une ASBL financée par le Gouvernement wallon. Vingt-huit programmes de recherche WELBIO sont actuellement soutenus via le Fonds de la Recherche Fondamentale Stratégique (F.R.S.-FNRS), au sein de trois universités de la Fédération Wallonie-Bruxelles. Les chercheurs WELBIO mènent des recherches innovantes dans des domaines variés tels que la biologie du cancer, l'immunologie, la neurobiologie, le métabolisme ou la microbiologie. Leurs découvertes scientifiques pourraient conduire au développement de nouveaux médicaments, traitements ou diagnostics (p.ex.: cancer, maladies métaboliques ou inflammatoires, troubles neurodégénératifs, résistance aux antibiotiques) ainsi que vers des applications biotechnologiques. Afin de développer le potentiel de valorisation des programmes de recherche, les chercheurs WELBIO sont accompagnés individuellement depuis l'initiation de leur projet de recherche fondamentale, en collaboration étroite avec le Knowledge Transfer Office de leur université.

Pour plus d'information: www.welbio.org.

VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research

Les chercheurs du VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease étudient la manière dont les neurones sont organisés et communiquent entre eux. Ces mécanismes révèlent et aident à mieux comprendre ce qui se passe dans le cerveau dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, de Charcot, ou encore de la dystonie, des troubles du spectre autistique, ou de la schizophrénie. Ces travaux fondamentaux devraient donner lieu à l'élaboration de nouveaux médicaments pour traiter ces maladies, pour lesquelles il n'existe actuellement aucun remède.

VIB

La recherche fondamentale dans le domaine des sciences de la vie est la raison d'être de la VIB. Le VIB est un institut de recherche indépendant au sein duquel 1 500 scientifiques de haut niveau, belges et étrangers, mènent des activités à la pointe de la recherche fondamentale. Ils repoussent ainsi sans cesse les frontières de notre savoir en ce qui concerne les mécanismes moléculaires et la manière dont ils régissent les organismes vivants, des humains aux microorganismes en passant par les plantes. Sur la base d'un partenariat rapproché avec cinq universités flamandes – l'Université de Gand, la KU Leuven, l'Université d'Anvers, la Vrije Universiteit

Brussel et l'Université de Hasselt – et avec le soutien d'un solide programme de financement, le VIB rassemble l'expertise de tous ses collaborateurs au sein d'un unique institut. Les activités de transfert technologique du VIB permettent de mettre en pratique les résultats des recherches pour le bien de la société, par exemple sous la forme de nouveaux outils de diagnostic, de nouvelles thérapies et d'innovations pour l'agriculture. Ces applications sont souvent mises au point par de jeunes entreprises issues du VIB, ou dans le cadre de collaborations avec d'autres entreprises. Cela crée en outre des emplois, et assure une passerelle entre la recherche scientifique et l'entrepreneuriat. Le VIB prend également une part active au débat public sur les biotechnologies, en élaborant et en diffusant de nombreuses informations scientifiques. Pour en savoir plus, rendez-vous sur www.vib.be.

KU Leuven

La KU Leuven est l'une des plus grandes universités d'Europe, où sont menées des activités de recherche, d'enseignement et de services communautaires. L'université fait partie des membres fondateurs de la Ligue européenne des universités de recherche (LEUR), et est fortement orientée vers l'Europe et le monde entier. Son important personnel académique mène des activités de recherche fondamentale et appliquée dans tous les domaines. University Hospitals Leuven, le réseau d'hôpitaux de recherche de la KU Leuven, offre des soins de haute qualité et fait de nouvelles découvertes thérapeutiques et diagnostiques en mettant l'accent sur la recherche translationnelle. L'université accueille plus de 50 000 étudiants de 140 pays. Ses écoles doctorales organisent des programmes internationaux pour plus de 4 500 doctorants. Pour en savoir plus, rendez-vous sur www.kuleuven.be/english.

Ce travail a bénéficié du soutien du Conseil Européen de la Recherche (ERC Advanced Grant GENDEVOCORTEX), du Fonds National de la Recherche Scientifique (FRS/FNRS), du FRIA, de la Fondation Médicale Reine Elizabeth, de la Région Wallonne (WELBIO), des Services Fédéraux belges de la Recherche (IUAP/SSTC), de la Fondation ULB, de la Fondation de Spoelberch, du Fonds AXA pour la recherche, de ERANET 'Microkin', du VIB, de l'EMBO.