

## **ALLOCUTION DU PROFESSEUR FRED GAGE**

### **LAUREAT DU PRIX INTERNATIONAL 2011 DE LA FONDATION FYSSSEN**

**23 MARS 2012**

Chers Membres de la Famille Fyssen, Membres du Conseil d'administration et du Conseil scientifique, Mesdames et Messieurs, c'est un grand honneur de recevoir cette année le Prix international de la Fondation Fyssen. Je suis très fier de recevoir cette distinction prestigieuse aux côtés de si nombreux remarquables anciens lauréats et collègues.

C'est un plaisir de vous présenter aujourd'hui les travaux de recherche récompensés par ce prix.

En tant que neuroscientifique, je suis fasciné d'essayer de comprendre comment le cerveau est capable de maintenir au cours d'une vie sa plasticité, son adaptabilité et une diversité neuronale exceptionnelle.

Il y a presque 15 ans, mes collègues et moi avons découvert que, dans une structure spécifique du cerveau humain, appelé l'hippocampe, des cellules souches continuent de se diviser et donner lieu à de nouveaux neurones dans le cerveau adulte. Par la suite, en étudiant comment ces cellules souches sont régulées et en essayant de comprendre leurs fonctions, nous avons découvert certains gènes exprimés de façon unique au moment où ces cellules arrêtent de se diviser pour devenir des neurones.

Par hasard, nous avons découvert que beaucoup de gènes fortement exprimés dans ces cellules sont spécifiques d'une classe appelée "jumping genes." De tels gènes, trouvés chez la souris et l'homme, sont capables de se dupliquer à différents endroits du génome (l'ensemble complet de l'ADN dans le nucléus) et de changer spécifiquement le fonctionnement et le comportement d'une seule cellule faisant partie d'une population autrement génétiquement identique. Il est possible qu'à une plus large échelle de telles insertions influencent les capacités cognitives, les traits de personnalité et la susceptibilité à des problèmes neurologiques.

Étant donné l'importance du bon fonctionnement du cerveau pour la survie, nos premières études sur les « jumping genes » dans le cerveau nous ont menés à nous demander pourquoi l'évolution a-t-elle permis un processus qui arrange de cette façon sa programmation génétique? Bien que nous n'ayons toujours pas de réponse bien déterminée, de plus en plus d'évidences suggèrent qu'en augmentant la variabilité génétique des cellules du cerveau, les « jumping genes » pourraient fournir aux organismes une certaine flexibilité pour pouvoir s'adapter rapidement aux changements extérieurs. Il est donc probable que, d'un point de vue évolutif, ce processus soit avantageux pour la survie des espèces.

L'idée que les éléments mobiles comme les « jumping genes » existent et se déplacent dans le génome n'est pas nouvelle, mais le fait qu'ils soient si actifs dans le cerveau était inattendu.

Le concept de « jumping genes » a d'abord été observé chez les plantes, même avant que James Watson et Francis Crick aient découvert la double structure hélicoïde d'ADN en 1953.

Au cours des années 1940, Barbara McClintock, du Laboratoire de Cold Spring Harbor, a remarqué que des « éléments importants » bougeaient d'un endroit à un autre dans la matière génétique des plantes de maïs. Elle a découvert que, sous certains stress, des régions spécifiques du génome pouvaient migrer et moduler l'activité des gènes près de leur nouvelle position. Le produit des expériences de McClintock était des épis de maïs avec des graines de différentes couleurs – une démonstration de « mosaïque génétique, » dans lequel les gènes d'une cellule particulière peuvent être allumés ou éteints d'une façon qui diffère de celle des cellules adjacentes qui autrement seraient identiques.

Les recherches de McClintock ont dans un premier temps rencontré un scepticisme dans la communauté scientifique, pour finalement être reconnu par un Prix Nobel en 1983. Au cours des dernières années, il est devenu clair que le phénomène de mosaïque génétique n'est pas restreint aux plantes, mais se produit aussi dans beaucoup d'organismes, et en particulier chez l'homme.

McClintock a effectué ses travaux sur les transposons, qui sont des éléments mobiles qui utilisent un mécanisme de "couper-coller" pour déplacer un morceau d'ADN d'un endroit à un autre dans le génome de la cellule. Les recherches les plus récentes sur les éléments mobiles dans le cerveau se sont concentrées sur les retrotransposons, qui emploient une approche quelque peu différente en utilisant un mécanisme de "copier-coller". Des régions délimitées d'ADN sont dupliquées, plutôt qu'extraites, puis les copies sont réinsérées à un nouvel endroit.

Les retrotransposons comptent pour la moitié des nucléotides - les unités élémentaires de la structure d'ADN - dans le génome humain entier (En comparaison, les 25,000 gènes codant les protéines que nous possédons comptent pour moins de 2 % de l'ADN des mammifères).

Les retrotransposons sont les descendants des premiers systèmes de réplication moléculaires primitifs qui ont envahi les génomes d'eucaryotes - organismes ayant des cellules qui contiennent un noyau - il y a plusieurs milliards d'années.

Les retrotransposons ont d'abord été considérés comme de l'ADN non-codant, « junk DNA », ce n'est qu'en 1988 que le groupe de Haig Kazazian a démontré qu'ils étaient en fait actifs dans le tissu humain. Particulièrement, un type de retrotransposon appelé « Long interspersed element 1 » (L1), qui s'est révélé être un élément extrêmement présent dans le génome humain. Il est en mesure de se copier-coller très fréquemment, sans doute parce qu'à la différence d'autres éléments mobiles chez l'homme, il possède sa propre machinerie pour étendre ses copies sur de larges distances dans le génome cellulaire.

L'analyse de son comportement dans les cellules révèle que, quand quelque chose incite un L1 à commencer le processus "copier-coller" dans le génome nucléaire, il se transcrit d'abord en ARN single-stranded, qui voyage ensuite du noyau au cytoplasme, où il sert de messenger pour construire des protéines codées par certaines parties de l'ADN du L1.

Les protéines forment alors un complexe moléculaire avec l'ARN toujours intact et le complexe entier retourne dans le noyau. Là, une des protéines, une enzyme appelée endonuclease, fait une encoche dans une partie de l'ADN. L'ARN est réutilisé comme messenger pour produire une copie d'ADN double-stranded de l'original L1 retrotransposon. Cette copie est ensuite réinsérée dans le génome où l'encoche a été faite. Une telle « reverse transcription », de l'ARN à l'ADN est aujourd'hui reconnue par plusieurs comme faisant partie du mécanisme employé par le virus du SIDA (VIH) afin de produire une copie d'ADN de son génome d'ARN pour ensuite pouvoir s'introduire de façon permanente dans le génome des cellules qu'il infecte.

La direction de la rétrotransposition est souvent erratique, et peut produire des copies tronquées, non-fonctionnelles de l'ADN L1 original.

Quelquefois, ces fragments ou même la copie de L1 entière n'ont aucun effet sur un gène codant une protéine. D'autres fois cependant, ils peuvent avoir plusieurs conséquences, tant bonnes que mauvaises pour le destin de la cellule. Ils peuvent, par exemple, s'insérer dans la région codant la protéine d'un gène.

Cette manoeuvre peut causer la création d'une nouvelle variante de la protéine qui peut être bénéfique ou néfaste à l'organisme, ou simplement inhiber la production de la protéine. Dans d'autres cas, l'ADN nouvellement collé peut s'insérer à l'extérieur d'une région codante mais agir comme promoteur modulant le niveau d'expression du gène à proximité, c'est-à-dire, la quantité de protéine produite à partir du gène, avec de bonnes ou mauvaises conséquences pour la cellule et l'organisme.

Quand de nombreux retrotransposons LI se retrouvent à différents endroits dans les neurones et/ou d'autres cellules du cerveau, le cerveau devient radicalement différent de celui qui se serait formé sans leur influence. Il semble logique qu'une telle mosaïque génétique pourrait affecter le comportement, la cognition et les risques de maladie. Cela pourrait de la même façon aider à expliquer pourquoi un jumeau identique peut être diagnostiqué Schizophrène sans que son frère ou sa sœur ne le soit.

Jusqu'à récemment, la plupart des investigateurs intéressés à la rétrotransposition de L1 ont supposé que ce processus intervenait essentiellement dans les cellules germinales, qui produisent les ovules et les spermatozoïdes, ou dans les cellules souches embryonnaires, qui donnent lieu aux différents types de cellules dans l'embryon se développant.

Cependant, de meilleurs instruments de détection ont récemment révélé que les retrotransposons peuvent être actifs dans des tissus somatiques après la fin du développement embryonnaire. Ces événements arrivent plus fréquemment dans le cerveau que dans d'autres tissus, un défi direct au dogme de longue date que le matériel génétique de toutes les cellules du cerveau chez l'adulte est identique et rigide au cours de la vie des cellules.

Dans notre laboratoire au Salk Institute for Biological Studies, nous avons étudié les « jumping genes » dans une souris dont les cellules ont été modifiées génétiquement pour qu'elles deviennent fluorescentes en vert dès qu'un élément L1 s'insère quelque part dans le génome des cellules de son corps.

Nous avons pu observer des cellules vertes ardentes dans beaucoup de régions du cerveau, et nous avons découvert que certaines cellules de l'hippocampe - une région importante pour la mémoire et l'attention – étaient particulièrement vertes, suggérant que les L1s peuvent être copiés-collés davantage dans le cerveau que dans d'autres tissus somatiques.

D'une façon intéressante, nous avons aussi observé des rétrotranspositions de L1s dans des cellules neurales progénitrices de l'hippocampe.

Dans plusieurs organes d'organismes complètement formés, des petites populations de cellules progénitrices se tiennent prêtes à se diviser pour produire des types de cellules spécialisées destinées à remplacer les cellules mourantes. L'hippocampe est une des deux régions du cerveau où cette neurogénèse se produit.

Ainsi les L1s sont non seulement actifs pendant le développement, au moment où la plus part des neurones sont créés, mais aussi dans le cerveau adulte dans les régions où de nouveaux neurones sont produits en continuité.

L'évidence de rétrotransposition active dans les tissus somatiques humains, et dans le cerveau particulièrement, est venue d'analyses *post mortem*. En comparant le nombre d'éléments L1 dans le cerveau, le coeur et le tissu du foie, nous avons constaté que le tissu du cerveau contient significativement plus d'éléments L1 dans chaque noyau de cellule que le tissu du foie ou du coeur.

Une grande partie des rétrotranspositions se produisent pendant le développement, parce que la rétrotransposition exige à la cellule de se diviser. Nos analyses suggèrent que chaque cellule neuronale chez l'homme subit en moyenne 80 événements d'intégration L1, un taux qui pourrait bien causer beaucoup de variations parmi les cellules et donc dans l'activité générale du cerveau de différents individus.

Nous avons commencé à nous demander ce qui pourrait déclencher l'activité L1.

En sachant que l'hippocampe est aussi un site de neurogénèse et que l'exercice et l'exposition à des situations environnementales nouvelles déclenchent la neurogénèse chez les souris, nous avons décidé de tester si l'exercice pouvait moduler les activités de rétrotransposition.

Nous avons constaté qu'après que nos souris transgéniques aient couru dans une roue, le nombre de cellules vertes fluorescentes avait doublé dans leur hippocampe. Étant donné que la nouveauté et le défi provoquent aussi la neurogénèse, nous pensons qu'il est possible qu'un environnement nouveau ou peu familier pourrait être un autre mécanisme clef induisant la rétrotransposition.

Si nous sommes corrects et que les sauts de L1 augmentent quand le système nerveux apprend et s'adapte au monde extérieur, on pourrait en

conclure que nos cerveaux et le matériel génétique de nos réseaux neuronaux changent constamment en fonction de chaque nouvelle expérience suite à une recrudescence de rétrotranspositions.

Nous continuons à accumuler les évidences en faveur de l'hypothèse que les « jumping genes » contribuent à la versatilité du cerveau humain pour le traitement de l'information, en allant au-delà de seulement compter le nombre de L1s dans l'ADN.

Nous essayons d'associer nos données aux événements réels qui ont un effet positif ou préjudiciable sur la vie des personnes. Dans cette quête, il est parfois plus facile de cerner les effets néfastes induits par une rétrotransposition, notamment parce que les conséquences sont plus évidentes.

En novembre de 2010, notre équipe a communiqué dans *Nature* qu'une mutation dans un gène appelé MeCP2 affecte les rétrotranspositions de L1 dans le cerveau. Les mutations dans le gène MeCP2 peuvent inciter le syndrome Rett, une maladie grave du développement cérébral qui affecte presque exclusivement des jeunes filles.

La découverte que MeCP2 soit muté dans les patients atteints du syndrome Rett et d'autres aliénations mentales a levé des questions multiples à propos des mécanismes moléculaires et cellulaires de cette maladie.

Nos recherches ont montré que la mutation de ce gène dans le cerveau de souris et d'humains atteints du syndrome Rett augmente significativement le nombre d'insertions L1 dans leurs neurones, une conclusion qui suggère que les « jumping genes » pourraient être responsables des effets en aval de la mutation MeCP2.

L'activité de L1 est aussi augmentée dans d'autres maladies. Une analyse des régions du cortex frontal d'individus schizophrènes a révélé un nombre supérieur de séquences L1 comparé aux individus considérés sains. La preuve indirecte suggère que les éléments L1 sont une composante importante de différentes maladies du cerveau.

La compréhension du rôle d'éléments mobiles dans le développement de maladies psychiatriques pourrait fournir de nouvelles méthodes de diagnostique, traitement et prévention.

Les recherches émergentes sur les « jumping genes » dans le cerveau pourraient potentiellement révolutionner une discipline académique toute entière.

Les généticiens du comportement suivent souvent des groupes de jumeaux identiques au cours d'études longitudinales pour comparer les effets génétiques et les contributions environnementales sur des maladies telles que la schizophrénie. Les nouvelles conclusions indiquant que les « jumping genes » modifient activement le génome de chaque cellule après qu'un embryon soit formé mettent au défi l'hypothèse que les jumeaux "identiques" soient par nature génétiquement identiques.

En fait, ces nouvelles découvertes rendront les effets relatifs du patrimoine génétique et de l'environnement sur nos psychés de plus en plus difficiles à dissocier.

Beaucoup de questions persistent. Étant donné que les « jumping genes » ont une forte chance d'induire des défauts génétiques potentiellement fatals, pourquoi l'évolution ne s'est-elle pas débarrassée de ces vestiges de virus anciens dans nos cellules?

Pour répondre à cette question, il paraît important de noter que nos génomes ont toujours été sous l'attaque de parasites viraux et d'autres envahisseurs qui attaquent notre ADN par l'intermédiaire de la rétrotransposition.

Nos cellules, ainsi que celles de nos ancêtres, n'ont peut-être pas été en mesure de complètement éliminer ces intrus. Cependant, ils ont réussi à s'adapter pour au moins coexister avec eux en les inactivant par une variété de mécanismes intelligents capables de les modifier et de les désamorcer.

Il semble aussi que, dans certains cas, nos génomes ont réquisitionné les mécanismes génétiques de retro-éléments L1 pour améliorer notre propre survie, ce qui pourrait expliquer que, quelquefois, nos cellules permettent, voire encouragent, l'activité des « jumping genes » à l'intérieur du génome dans des conditions soigneusement contrôlées.

Les comportements de souris en réponse à des stress ou autre défis sont très variables malgré que ces souris proviennent d'une même lignée génétique et soient élevées dans des conditions très contrôlées.

Les différences observées dans leur comportement sont distribuées normalement dans la population (représenté par une Courbe en cloche), un schéma qui implique que les mécanismes produisant ces variabilités sont aléatoires, de la même façon que les sites d'insertions des rétrotransposons L1 semblent l'être.

Si un lien est établi entre les rétrotransposons et la variabilité du comportement, cela pourrait être avantageux et expliquer pourquoi les rétrotransposon L1 ont été conservés au cours de l'évolution.

La capacité des L1s à se dupliquer d'un endroit à l'autre dans le génome suggère que la sélection naturelle puisse, en fait, rouler les dés dans l'espoir que la probabilité d'obtenir des insertions utiles l'emportera sur les conséquences nuisibles d'autres insertions.

Une autre évidence supportant cette idée est la découverte que la seule lignée d'éléments L1 actuellement actifs dans le génome humain a été élaboré il y a environ 2.7 millions d'années, après la division évolutive entre le chimpanzé et l'humain bipède, un temps où nos ancêtres hominidés ont commencé à utiliser des outils en pierre.

Cette conclusion prête à croire que les éléments L1 pourraient avoir aidé à construire un cerveau capable d'un meilleur traitement de l'information provenant de notre environnement et de s'adapter aux rapides changements de l'environnement et des conditions climatiques.