

Épigénétique et infertilité/fertilité

Epigenesis and fertility/infertility

V. Grandjean

Reçu le 5 juillet 2010 ; accepté le 7 septembre 2010
© SALF et Springer-Verlag France 2010

Hérédité épigénétique chez les mammifères : preuves de l'impact des effets environnementaux défavorables

Franklin TB, Mansuy IM (2010) *Epigenetic inheritance in mammals: evidence for the impact of adverse environmental effects. Neurobiol Dis* 39(1):61–5

L'épigénome correspond à l'ensemble des marques épigénétiques — méthylation de l'ADN et/ou modification de la chromatine — transmises au cours des divisions cellulaires. Il est communément admis chez les mammifères qu'un développement normal de l'embryon, ainsi que les processus de différenciation nécessitent l'effacement de l'information épigénétique dans les cellules germinales. De multiples données concordantes suggèrent que des modifications épigénétiques altérant durablement l'expression génique pourraient être transmises aux générations suivantes par des effets transgénérationnels. Ainsi, l'épigénome constitue un patrimoine héréditaire important qui permet une adaptation rapide à divers changements environnementaux. Néanmoins, ces effets sont, dans certains cas, néfastes à la différenciation des cellules germinales et peuvent être la cause de certaines infertilités. Dans d'autres, ils altèrent le développement normal d'un organisme provoquant la survenue de pathologies chez l'adulte. C'est à cette facette encore mal connue de l'hérédité que les auteurs se sont intéressés. Leur revue comporte deux parties. Dans la première, il relate des exemples de transmission transgénérationnelle d'informations épigénétiques. Dans la seconde, il cite des exemples concrets de transmission transgénérationnelle d'un phénotype donné induit par un stress environnemental. Dans le cas de transmission transgénérationnelle d'informations

épigénétiques, plusieurs exemples sont abordés : 1) la parmutation, modification épigénétique héréditaire découverte chez des plantes, puis récemment trouvée chez la souris. Chez ce dernier organisme, la modification épigénétique est induite et transmise par des molécules d'ARN. Il reste à définir, dans ce cas précis, si d'autres marques épigénétiques sont impliquées et comment ces molécules d'ARN peuvent induire et transmettre de telles modifications ; 2) la transmission épigénétique de l'expression variable aux deux loci *agouti viable yellow* (A^{vy}) et *axin-fused* ($Axin^{Fu}$) où l'expression de ces loci dépend de la méthylation de séquences répétées ; 3) ils décrivent ensuite les effets nocifs que peuvent avoir certains produits chimiques sur la transmission de l'information épigénétique. Ils citent, à ce propos, trois exemples. Le premier exemple décrit concerne les effets de l'exposition durant la vie fœtale ou la vie néonatale à des composés présents dans l'environnement capables d'interférer avec le système hormonal (perturbateurs endocriniens). Ces effets sont dans certains cas transmis à la descendance. L'exemple dramatique le plus connu étant celui du diéthylstilbestrol qui fut prescrit dans les années 1970 aux femmes enceintes pour prévenir des fausses couches et qui s'est avéré par la suite induire des anomalies développementales avec des risques accrus de cancer du sein. Plus important, ces défauts sont transmissibles. Les autres exemples décrits sont ceux montrant une forte association entre le régime alimentaire des parents et grands-parents et le risque, chez les descendants, de développer des maladies telles que l'obésité ou le diabète de type II. Ils citent également des exemples où la qualité de l'environnement dans la petite enfance a une incidence sur la survenue de maladies mentales. Dans tous les cas, ces syndromes sont transmissibles à la descendance.

V. Grandjean (✉)
Université de Nice, Inserm U636, Parc Valrose,
F-06100 Nice, France
e-mail : grandjea@unice.fr

L'hypométhylation et l'instabilité génomique de la lignée germinale, des personnes exposées à des génotoxiques et de leur descendance, sont associées à une modification de l'expression de miRNA

Filkowski JN, Ilnytsky Y, Tamminga J, et al (2010)
Hypomethylation and genome instability in the germline of exposed parents and their progeny is associated with altered miRNA expression. Carcinogenesis 31(6):1110–5

L'exposition à des agents génotoxiques tels que les radiations ionisantes, les substances toxiques environnementales, et les médicaments chimiothérapeutiques constitue une grande menace pour la descendance des parents exposés en provoquant une instabilité génomique héréditaire. La transmission de ces anomalies est attribuée à des modifications épigénétiques, présentes dans les cellules germinales et maintenues après fécondation. Dans leurs précédents travaux, le groupe de Kovalchuk avait montré que l'irradiation de souris induisait sur le génome des cellules germinales des dommages importants sur l'ADN associés à une perte globale de la méthylation et une dérégulation importante de l'expression des microRNA. Plus important, ces défauts étaient en partie transmissibles à la descendance. Dans la présente étude, le même groupe montre que l'irradiation de souris mâles

conduit à une surexpression des microRNA appartenant à la famille miR-29 dans les cellules germinales de parents exposés. Or cette famille de petits ARNs régule négativement l'expression de l'ADN méthyltransférase de novo, Dnmt3a, enzyme nécessaire à l'établissement de nouveaux profils de méthylation. Cela expliquerait l'hypométhylation observée aux séquences répétées LINE1 et SINE B2. D'une manière tout aussi importante, les auteurs observent que les changements observés dans les cellules germinales se retrouvent dans le thymus des descendants des mâles irradiés. Dans ce tissu, l'hypométhylation des séquences répétées n'est pas associée à une diminution de l'expression des Dnmts ni à celle du microRNA 29 mais à celle de la protéine LSH, protéine qui coopère avec les ADN méthyltransférases pour l'établissement de nouveaux profils de méthylation. Cette diminution est alors associée à l'augmentation du microRNA 468, microRNA qui cible la protéine LSH. Même si les mécanismes moléculaires impliqués dans la transmission de l'hypométhylation des séquences répétées ne sont pas compris, ces observations démontrent que l'irradiation de cellules germinales induit chez les descendants des effets héréditaires délétères associés à une instabilité génomique.

Conflit d'intérêt : aucun.