

Analyse d'article : hérédité épigénétique

Article analysis: epigenetic inheritance

V. Grandjean

Reçu le 29 février 2012 ; accepté le 4 mai 2012
© SALF et Springer-Verlag France 2012

Comprendre la transmission transgénérationnelle de modifications épigénétiques via les gamètes chez les mammifères

Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals

Daxinger L, Whitelaw E (2012) Nat Rev Genet 13:153–62

Il est maintenant clairement établi que les gamètes, y compris le gamète mâle, contiennent deux types d'informations : une information génétique portée par la séquence de l'ADN et une information épigénétique indépendante de la séquence génomique. Cette information épigénétique dépend de modifications moléculaires de la molécule d'ADN telles que la méthylation en 5' des résidus cytosines ou de modifications de protéines associées à la molécule d'ADN telles que la méthylation et l'acétylation des histones (pour ne citer que les plus analysées). Ces marques jouent un rôle majeur dans l'expression des gènes et le développement d'un phénotype. En effet, il est maintenant clairement établi que chaque type cellulaire possède un profil unique d'expression génique. Or, cette expression différentielle est régulée, entre autres, par les marques épigénétiques qui induisent une activation ou une répression d'un gène donné. Alors que l'on commence à décrypter d'une façon précise le rôle de chacune de ces marques, leur transmission demeure énigmatique. Relativement stable au cours de la vie d'un organisme multicellulaire et dans un tissu donné, cette information épigénétique est complètement remaniée au cours de deux périodes : la gamétogenèse et la période précoce de l'embryogenèse. Cette reprogrammation est indispensable à la survie d'une espèce puisqu'elle donne la capacité aux cellules de

l'embryon précoce de se différencier en tous les types cellulaires. Cependant, et même si la majorité de ces marques sont effacées au cours de ces périodes, une petite proportion persiste. C'est le cas notamment des modifications épigénétiques qui apparaissent à des endroits précis du génome suite à des événements stochastiques et environnementaux accumulés au cours du développement d'un organisme. En effet, ces dernières années, des études épidémiologiques chez l'homme et des modèles animaux expérimentaux montrent que le vécu au cours des périodes critiques de développement peut influencer, non seulement la propre vie d'une personne en tant qu'adultes, mais également la vie de leurs enfants et de leurs petits-enfants. Ainsi, il existe certains éléments d'héritabilité qui ne sont pas transmis à travers des modifications de la séquence de l'ADN, mais par des altérations épigénétiques germinales non effacées d'une génération à l'autre. Dans la revue intitulée *Comprendre la transmission transgénérationnelle de modifications épigénétiques via les gamètes chez les mammifères* écrite par les Drs Daxinger et Whitelaw, les auteurs démontrent dans un premier temps l'existence de ce phénomène chez les mammifères et essaient, dans une seconde partie, d'en démontrer les mécanismes.

Dans la première partie de leur revue, les auteurs décrivent plusieurs exemples de marques épigénétiques qui échappent à la reprogrammation de l'information épigénétique au cours du développement précoce de l'embryon et/ou lors de la gamétogenèse. Ils mentionnent, ainsi, l'exemple de gènes soumis à empreinte génomique où la marque paternelle ou maternelle apposée lors de la gamétogenèse persiste lors du développement précoce de l'embryon. Dans un autre registre, ils citent le cas de l'inactivation des transgènes, inactivation qui perdure pendant plusieurs générations et qui résiste aux deux vagues de reprogrammation de l'épigénome. Ensuite, ils s'attardent sur l'influence de l'environnement (nourriture, perturbateurs endocriniens, toxines, tabagisme...) au niveau de l'expression de certains gènes. Ils soulignent que cette modification de l'expression n'est pas uniquement observée dans les cellules somatiques de

V. Grandjean (✉)
UMR-Inserm 1091, université de Nice, parc Valrose,
F-06100 Nice, France
e-mail : grandjea@unice.fr

l'individu mais peut, dans certains cas, être retrouvée dans les générations futures. Cette information serait véhiculée par des marques épigénétiques non effacées d'une génération à l'autre. Ils décrivent plus particulièrement l'effet de la nutrition sur la fertilité et la santé de la descendance. En effet, l'obésité est devenue ces dernières années un problème de santé publique majeur et touche toutes les tranches d'âge. De récentes données montrent qu'en plus d'augmenter le risque de développer des maladies comme le diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires, l'hypertension et certains cancers, l'obésité aurait des effets néfastes non seulement sur la différenciation des cellules germinales mâles et par ce biais sur la fertilité des hommes concernés mais également sur la santé de leur descendance. Cela suggère qu'une alimentation déséquilibrée induit des changements épigénétiques dans la lignée germinale, modifications qui seraient transmissibles à la descendance et qui induiraient chez l'individu qui en hérite des problèmes métaboliques [1,2].

Alors que ces effets transgénérationnels commencent à être bien documentés chez l'animal (très peu chez l'homme), on connaît encore très mal les mécanismes moléculaires liés à la transmission des modifications épigénétiques qui surviennent de manière stochastique sous l'influence de facteurs environnementaux tout au long de la vie d'un individu. Ces mécanismes, les auteurs arrivent à les décomposer d'une façon claire et synthétique. Trois acteurs principaux sont décrits : la méthylation de l'ADN, la structure de la chromatine et les molécules d'ARN. En effet, bien qu'ignorées depuis de nombreuses années, plusieurs données expérimentales suggèrent fortement que les molécules d'ARN comme les petits ARN non codants joueraient un rôle important dans la transmission transgénérationnelle de l'information épigénétique. De récentes analyses démontrent notamment que les ARN totaux du spermatozoïde ont le potentiel d'influencer l'expression d'un ou de plusieurs gène(s) via des modifications épigénétiques, et cela sur plusieurs générations. Quel est leur mode d'action ? Ce troisième niveau de marques épigénétiques représenté par les ARN spermatiques

est-il autonome ou fonctionne-t-il de concert avec les autres modifications épigénétiques, méthylation de l'ADN, structure de la chromatine ? Ces questions demeurent encore sans réponse. L'hypothèse avancée serait que ces ARN non codants longtemps considérés comme un bruit de fond de la transcription joueraient un rôle dans ce processus en agissant comme des guides pour conduire les protéines impliquées dans les modifications de la chromatine à des sites spécifiques du génome. Un tel processus, vérifié *in vitro*, reste, cependant, à être confirmé *in vivo* dans le zygote pour les ARN du spermatozoïde. Quoiqu'il en soit, l'importance de ces petites molécules présentes dans les gamètes mâles dans la fertilité et le développement s'accroît de jour en jour. La multiplication des analyses visant à identifier le profil des ARN d'un individu normal pour le comparer ensuite à des individus stériles, stérilités associées ou non à des défauts de spermatogenèse, le démontre. Je citerai, pour illustration, les deux articles publiés les mois derniers à ce propos. Dans l'un intitulé « Differential RNAs in the sperm cells of asthenozoospermic patients » *Human Reproduction* (2012) [3], les auteurs montrent que la population des ARN des spermatozoïdes de patients asthénozoospermiques est différente, comparée à celle d'individus fertiles. Dans l'autre, les populations de tous les petits ARN sont décrites [4]. Pour chacun des articles, le but recherché est l'identification via les populations d'ARN spermatiques de nouveaux biomarqueurs d'infertilité chez les hommes.

Références

1. Carone BC, Fauquier L, Habib N, et al (2010) Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals. *Cell* 143:1084–96
2. Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, et al (2010) Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 467:963–7
3. Jodar M, Kalko S, Castillo J, et al (2012) Differential RNAs in the sperm cells of asthenozoospermic patients. *Hum Reprod* 27:1–8
4. Krawetz SA, Kruger A, Lalancette C, et al (2011) A survey of small RNAs in human sperm. *Hum Reprod* 26:3401–12