

0690 1136

208930499
 58945682
 2504599
 5236465
 7369874
 4567890
 5078345
 4656890
 457098
 6543210
 0876543
 5678901
 0648799
 0239455
 5682388
 621048
 412681
 2367042
 8574874

SCIENCE ACTUELLE

ÉPIGÉNÉTIQUE
MARS 2013

GEN SUISSE.

ISSN 1662-9992
 0690 1136
 0690 1136

CONTENU

ÉPIGÉNÉTIQUE

- 4 DE LAMARCK À DARWIN ET RETOUR
- 5 UNE DÉCOUVERTE CHANCEUSE: L'ÉPIGÉNÉTIQUE ET L'HÉRÉDITÉ
- 9 UN REGARD VERS LE FUTUR

BASES DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE



1809

Jean-Baptiste Lamarck décrit la théorie de l'évolution



1953

James D. Watson et Francis Crick révèlent la structure de l'ADN



1975

Robin Holliday et Arthur Riggs découvrent que les groupes méthyles peuvent contrôler l'activité des gènes



1990

Richard Jorgensen et Antoine Stuitje décrivent le phénomène de la co-suppression



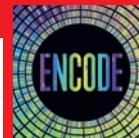
1998

Andrew Fire et Craig C. Mello démontrent que les ARNs double brin sont capables d'inactiver des gènes et nomment ceux-ci ARNs interférents (ARNi)



1999

Une équipe de recherche anglaise prouve que la forme des fleurs de la plante Peloria, découverte par von Linné, est soumise à des modifications épigénétiques



2012

Les résultats du projet ENCODE montrent que des portions d'ADN considérées jusqu'à présent sans fonction, sont responsables de la régulation des gènes



Qui connaît les gènes, connaît les humains. C'est du moins ce que croyaient les scientifiques et le reste du monde quand, le 26 juin 2000, le génome humain a été déchiffré. Un certain désenchantement s'est cependant fait rapidement sentir: tout ce qui avait été découvert, c'est un texte composé d'environ trois milliards de paires de lettres A, C, G et T. Le secret du plan de construction de l'être humain n'avait donc pas vraiment été décodé. Depuis le séquençage du génome humain jusqu'à nos jours, il est alors devenu clair que les gènes, non seulement contrôlent, mais sont également contrôlés. Ce n'est que quand nos cellules choisissent, de manière ciblée, quels gènes lire et quels gènes laisser inactifs que leur destin prend forme. Le nouveau domaine de recherche appelé épigénétique étudie les raisons pour lesquelles le génome d'un individu ne fixe pas son destin de manière invariable. Ce destin est, au contraire, fortement influençable et désormais explorable. L'épigénétique étudie donc comment les facteurs environnementaux et le style de vie peuvent influencer l'activité des gènes et comment ces changements peuvent être transmis d'une génération à l'autre.

D'un point de vue historique, il existe deux définitions différentes de l'épigénétique. En 1942, Conrad Waddington décrit l'épigénétique comme les interactions entre les gènes et leurs produits menant au phénotype d'un organisme. De nos jours, c'est cependant la définition d'Arthur Riggs qui est habituellement prise en compte. Elle date de 1996 et décrit l'épigénétique comme les changements transmissibles de l'activité des gènes, sans que ceux-ci impliquent un changement au niveau de l'ADN. Un grand nombre de caractéristiques biologiques peuvent être influencées par des mécanismes épigénétiques, comme par exemple, la forme des fleurs chez les plantes et la couleur des yeux chez les drosophiles.

Les processus épigénétiques sont essentiels aussi bien au développement d'un organisme qu'à la spécialisation des divers types de cellules, comme par exemple, les cellules nerveuses ou les cellules hépatiques. L'état épigénétique d'une cellule ou d'un organisme n'est cependant pas figé, il est soumis à des changements occasionnés, par exemple, par des influences environnementales ou des processus liés au vieillissement. De récentes découvertes scientifiques démontrent que l'épigénétique joue également un rôle dans le développement de maladies.

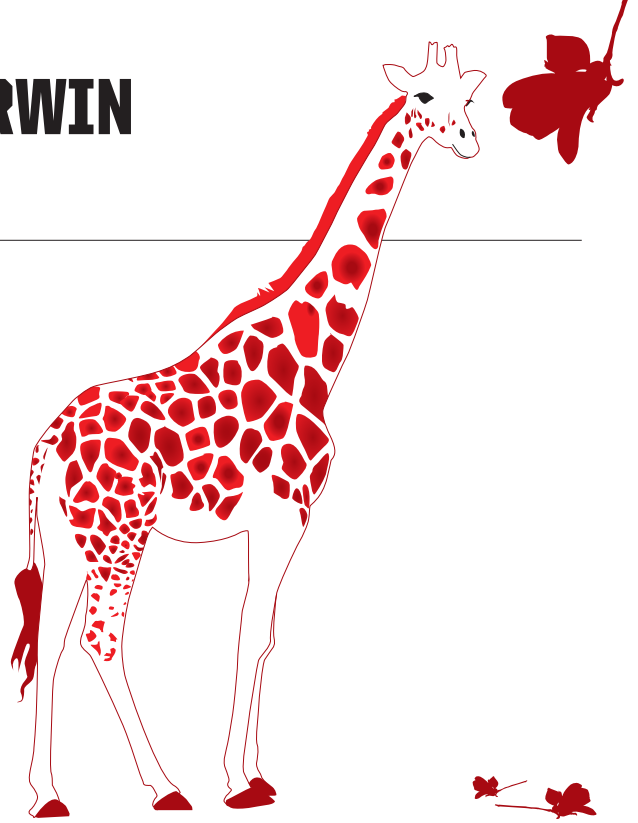
Durant ces dernières années, notre connaissance des mécanismes moléculaires régissant les processus épigénétiques n'a cessé de croître. Même si nous sommes loin de connaître tous les aspects de leur fonction et de leur transmission, nous pouvons diviser l'épigénétique en trois domaines: les modifications chimiques au niveau de l'ADN, les modifications chimiques au niveau des protéines liées à l'ADN, et l'influence exercée par des molécules d'ARN.

Cette édition de « Science Actuelle » met en avant le domaine complexe et passionnant de l'épigénétique. Elle vous entraîne des débuts de l'épigénétique aux connaissances actuelles de la recherche, en finissant par lancer un regard vers le futur. Nous vous souhaitons une très bonne lecture.

Dr. Daniela Suter

Directrice de la Fondation Gen Suisse

DE LAMARCK À DARWIN ET RETOUR



Qui ne connaît pas l'histoire de la girafe au cou court qui, à force d'étirer constamment ce dernier, obtint un long cou lui permettant d'atteindre les feuilles des grands arbres? Les girafes au long cou ont un meilleur accès à la nourriture et peuvent, par le biais de la reproduction, transmettre leur avantage sélectif. Cet exemple illustre la théorie de l'évolution de Jean-Baptiste Lamarck datant de 1809.

Selon lui, des conditions environnementales changeantes peuvent avoir une telle influence sur les propriétés d'un organisme que les nouvelles caractéristiques acquises, se transmettant de génération en génération, mènent finalement au changement de l'espèce elle-même. Selon Lamarck, chaque organisme porte en lui une pulsion le poussant à se développer.

Durant de nombreuses années, cette théorie n'a pas été prise au sérieux dans le monde moderne de la biologie de l'évolution. C'est la théorie plus populaire et mieux acceptée scientifiquement de Charles Darwin qui a été suivie. La théorie de la sélection naturelle, élaborée par Charles Darwin en 1859, présente une autre vision de la genèse des espèces. Selon Darwin, de nouvelles caractéristiques apparaissent au niveau d'un organisme par hasard et l'environnement ne joue alors qu'un rôle sélectif. Si on applique cette théorie à l'exemple cité ci-dessus, cela signifie qu'au milieu d'une population de girafes au cou court se trouvait par hasard une girafe avec un cou plus long. Cette girafe était

alors porteuse d'un avantage sélectif qu'elle transmettait aux générations suivantes, prenant ainsi le dessus sur ses congénères au cou court.

La découverte de l'apparition de mutations spontanées dans le génome est la preuve attestant de la justesse de la thèse de Darwin. Il semble invraisemblable que des caractéristiques acquises, telles l'obtention d'un long cou par le biais d'étirements successifs, aient pu s'introduire dans le génome par des mutations ciblées. Cependant, la théorie de Darwin n'est pas suffisante à expliquer la vitesse à laquelle l'évolution prend place.

De nos jours, la recherche a réuni d'importantes informations et connaissances montrant que l'information génétique est modifiable. L'activité des gènes peut être influencée par les conditions environnementales, sans modification au niveau de la séquence d'ADN. Ce changement de l'activité des gènes peut être transmis aux cellules filles ou à la prochaine génération. On pourrait ainsi dire que « les gènes ont une mémoire ».

Les récentes connaissances acquises dans le domaine de l'épigénétique font donc revivre l'idée, édiflée par Lamarck, d'une influence de l'environnement transmissible. Cependant, se basant sur l'état actuel de nos connaissances scientifiques, les changements épigénétiques seraient réversibles et il reste encore à découvrir avec quelle stabilité ceux-ci sont hérités.

UNE DÉCOUVERTE CHANCEUSE: L'ÉPIGÉNÉTIQUE ET L'HÉRÉDITÉ

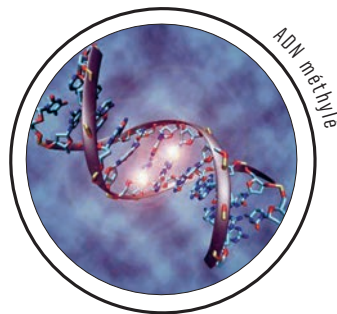
Au commencement d'une nouvelle théorie se trouve souvent une observation mystérieuse. Le botaniste suédois Carl von Linné a fait une telle observation au 18^e siècle. Il a été le premier à catégoriser de manière systématique les plantes et à leur donner leurs noms actuels. Comme, entre autres, pour la linaire commune. Dans ce cas-ci, il est tombé sur une variante présentant une forme de fleur modifiée. Cette forme de fleur a été transmise aux générations futures, le reste de la plante restant indifférenciable de l'espèce d'origine. Linné a appelé cette variante *Peloria*, qui signifie monstre en grec.

Afin de résoudre l'énigme, des scientifiques ont analysé, dans les années 90, le patrimoine génétique des deux variétés de linaire commune. Ils se sont alors rendu compte qu'il n'y avait pas de différence entre la séquence d'ADN de *Peloria* et celle de la linaire commune. L'énigme n'a tout d'abord pas pu être résolue. C'est en 1999, presque 250 ans après la découverte de Carl von Linné, que la raison d'une telle différence phénotypique a été élucidée par un groupe de chercheurs anglais. Ces derniers ont découvert que, par le biais de mécanismes épigénétiques, un gène nommé *Lcyc* et régulant la forme naturelle de la fleur, avait été inactivé. La raison d'une telle inactivation est une modification chimique, transmissible, au niveau de l'ADN. L'élément déclencheur de cette modification, lui, reste une énigme.

De nos jours, trois mécanismes épigénétiques sont connus: les modifications chimiques au niveau de l'ADN, les modifications chimiques au niveau des protéines liées à l'ADN, et l'influence exercée par des molécules d'ARN.

Modifications au niveau de l'ADN: la première dimension épigénétique

En 1975, Robin Holliday et Arthur Riggs ont découvert, indépendamment l'un de l'autre, que l'activité des gènes pouvait être contrôlée par des modifications chimiques de l'ADN dues à l'introduction de petites molécules, appelées groupes méthyles, au niveau de l'ADN. Ces groupes méthyles peuvent se lier à la base d'ADN nommée cytosine et ainsi mener à l'inactivation de la portion d'ADN touchée.



Dans notre génome se trouvent des portions d'ADN, principalement situées à proximité des gènes, présentant un nombre de cytosines plus élevé que la moyenne. Ces portions d'ADN particulières sont appelées îlots-CpG car une base cytosine y est suivie d'une base guanine. Les îlots-CpG jouent un rôle important dans la régulation de la fonction des gènes. Plus une certaine séquence d'ADN est porteuse de groupes méthyles, moins le gène correspondant sera lu et donc traduit en protéine.

La méthylation de l'ADN est essentielle au développement normal d'un organisme. Elle joue un rôle déterminant au niveau de l'hérédité ❶ et de la conservation d'un génome intact ❷. Si

1 MARQUE GÉNÉTIQUE

La marque génétique (en anglais: genomic imprinting) décrit le phénomène par lequel l'activité d'un gène dépend de la provenance de l'allèle correspondant, c'est-à-dire dépend de si ce dernier a été hérité du père ou de la mère. Pour les gènes étant soumis à une telle régulation épigénétique, soit l'allèle maternel, soit l'allèle paternel est inactif. Aujourd'hui on sait que ce sont des méthylation au niveau de l'ADN qui sont en grande partie responsables de ce processus et qui mènent à l'inactivation du gène correspondant.

2 PROTECTION CONTRE LES ÉLÉMENTS D'ADN MOBILES

Le séquençage du génome a montré que des segments d'ADN mobiles, comme par exemple les transposons, constituent une grande partie de notre patrimoine génétique. Ces éléments mobiles sont capables, à l'aide de divers processus, de « sauter » à un autre endroit dans le génome. Étant donné que cela peut affecter plus ou moins fortement l'activité des gènes et ainsi constituer un danger pour la cellule, les cellules ont trouvé le moyen de rendre ces éléments silencieux. Ceci, par le biais de modifications au niveau de la chromatine, de méthylation au niveau de l'ADN et de l'utilisation de la machinerie ARN (processus qui conduit chez les eucaryotes à l'inactivation de gènes après la transcription**).*

* Organismes avec un noyau

** Passage de l'ADN en ARN messenger



les enzymes responsables de la méthylation font défaut à un organisme, de graves maladies se développent. Ces dernières années, des modifications de la méthylation de l'ADN ont été décelées en relation avec divers cancers.

Quels sont donc les éléments déclencheurs de modifications épigénétiques ? En plus des signaux délivrés par le corps lui-même durant le développement d'un organisme, de récentes études ont apporté la preuve que des influences extérieures peuvent aussi mener à des modifications épigénétiques. L'exemple suivant montre comment la façon de se nourrir peut avoir un effet sur l'activité des gènes et comment cet effet peut être transmis sur plusieurs générations.

Une équipe de chercheurs a soumis pendant plusieurs semaines des rats mâles à une diète riche en calories et en graisses. Les rats sont devenus obèses et les premiers signes d'un diabète sont apparus. Leur progéniture femelle a ensuite été étudiée. L'analyse révéla que celle-ci, bien que nourrie normalement, présentait des symptômes propres au diabète. Une étude plus poussée a alors montré que l'activité de plus de 642 gènes différait de celle des animaux contrôlés dont les pères avaient reçu une diète normale. La différence au niveau de l'activité de certains gènes provenait de modifications de la méthylation de l'ADN.

Protéines se liant à l'ADN: la deuxième dimension épigénétique

Une autre manière de réguler l'activité des gènes est d'agir au niveau de l'empaquetage de l'ADN. L'ADN se trouve dans le noyau, enroulé autour de protéines appelées histones et organisé en une structure complexe appelée chromatine.

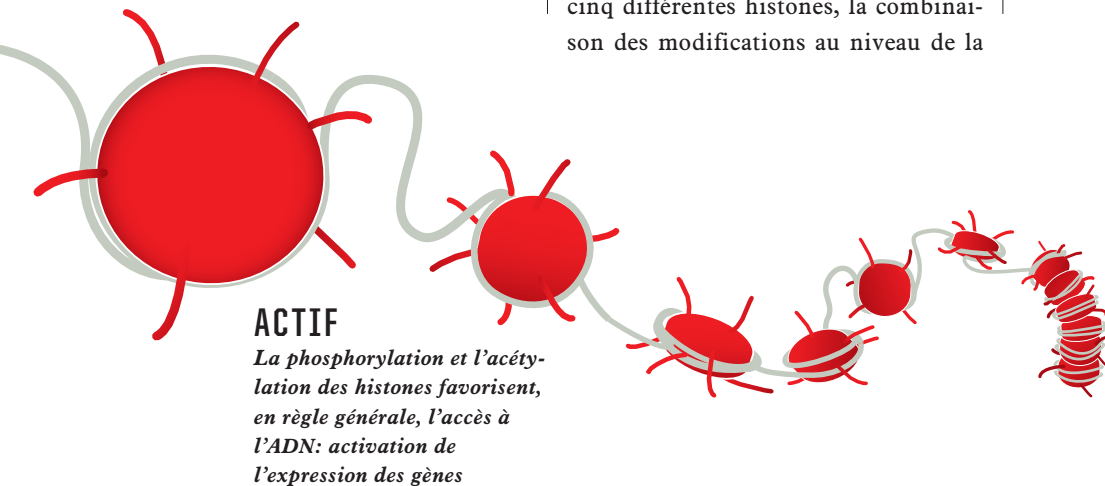
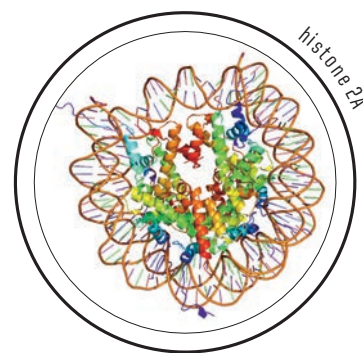
D'un point de vue historique, la découverte de modifications au niveau de la chromatine date déjà d'un demi-siècle. Cependant, c'est seulement au 21^e siècle que les chercheurs ont découvert que des modifications chimiques, isolées ou multiples, au niveau des sous-unités de la chromatine, les histones, peuvent réguler l'accès à l'ADN. Ces modifications (méthylations, acétylations, phosphorylations) mènent au changement de la structure de la chromatine et déterminent ainsi si un gène est actif ou non. La chromatine présente dans un état fortement condensé, alors appelée hétérochromatine, est associée à une faible activité génique. Au contraire, l'euchromatine, terme désignant une chromatine moins dense, est, elle, associée à une forte activité génique.

En tenant compte de la diversité des modifications chimiques possibles ainsi que du fait que de courts segments d'ADN s'embobinent autour d'octamères d'histones, eux-mêmes composés de cinq différentes histones, la combinaison des modifications au niveau de la

chromatine est énorme. Cette complexité a poussé les chercheurs à soupçonner l'existence d'un code des histones, préservé durant les processus de division et spécialisation cellulaires.

Le concept du code des histones ressemble à une serrure à combinaison: seule la combinaison juste ouvre le coffre – et mène à l'activité génique. Une différence au niveau d'un seul chiffre de la combinaison est assez pour que le coffre reste fermé – pour que le gène ne soit pas activé.

Les modifications au niveau des histones régulent un grand nombre d'aspects propres au développement d'un organisme, de la régulation d'un seul gène à celle de processus complexes tels la détermination du destin d'une cellule. Des modifications anormales au niveau des histones, dues par exemple à des facteurs environnementaux, peuvent conduire au développement de maladies. De telles corrélations ont déjà pu être démontrées pour la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et l'épilepsie.

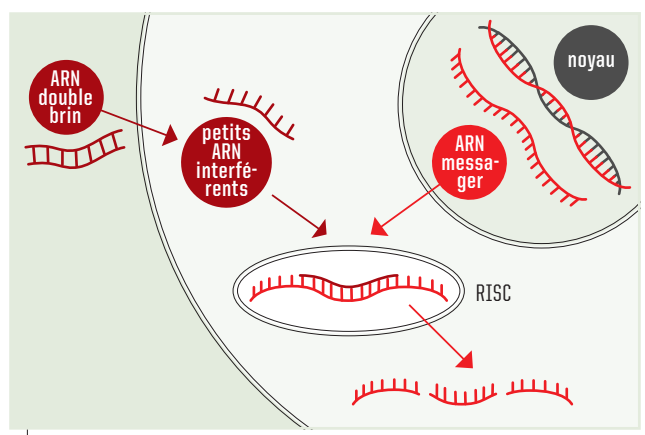


Une récente étude réalisée par des chercheurs américains a mené à l'obtention d'importantes connaissances sur l'ampleur des influences environnementales sur les modifications au niveau des histones. Les chercheurs ont exposé des rats en gestation à la neurotoxine contenue dans les cigarettes, la nicotine. Les jeunes rats provenant de ces portées ont ultérieurement présenté des modifications au niveau des poumons, symptomatiques de l'asthme. Encore plus surprenant a été de constater que la progéniture de ces jeunes rats, qui n'avait, elle, jamais été exposée à la nicotine, présentait également des dommages au niveau des organes respiratoires. Même si le mécanisme épigénétique derrière tout cela n'a pas encore été complètement clarifié, de premières études indiquent qu'un changement au niveau de la modification des histones dans les cellules sexuelles en serait la cause.

Molécules d'ARN: la troisième dimension épigénétique

D'un point de vue historique, ce mécanisme de régulation épigénétique se situe au deuxième rang après les modifications au niveau de l'ADN et des histones. Ces dernières années cependant, de nouvelles découvertes scientifiques ont changé la donne en révélant une fonction régulatrice, jusqu'ici inconnue, des molécules d'ARN. ③

Cette découverte est en fait due à un hasard. En 1990, les laboratoires de Richard Jorgensen et d'Antoine Stuitje ont fait une découverte d'importance. Ils avaient lancé une expérience consistant à introduire dans des pétunias les gènes responsables de la couleur des fleurs. L'expérience se fit mais les résultats obtenus difféèrent complètement de ceux attendus. Les pétunias traités présentaient, à la place d'une intense couleur violette, de grands domaines sans couleur. Les chercheurs en conclurent que le gène déterminant la couleur des fleurs propre à la plante, ainsi que celui introduit, avaient été tous deux inactivés. Ils décrivent ce phénomène comme la co-suppression. Le mécanisme responsable de ce phénomène n'a cependant pas pu être expliqué à ce moment-là.



MOLÉCULE D'ARN

Comme l'ADN, l'ARN est un acide nucléique. Mais au contraire de l'ADN, l'ARN est simple brin et incorpore à la place de la base azotée thymine la base azotée uracile. L'ARN est essentiel à la traduction de l'information génétique, contenue dans l'ADN, en protéine. Pour cela, une copie d'ARN d'un gène, appelé ARN messager (en anglais: messenger RNA, mRNA), est produite dans le noyau cellulaire. L'ARN messager est ensuite traduit en protéine dans le cytoplasme.

En plus de l'ARN messager servant à la production de protéine, il existe des molécules d'ARN qui ne sont pas traduites en protéines. On appelle ces molécules des ARN non codants. Leur fonction n'a pas encore été parfaitement clarifiée. Certains de ces ARN peuvent se lier sur des domaines bien précis de l'ADN et, à l'aide d'autres facteurs, conduire à la formation d'hétérochromatine et à la méthylation de l'ADN.

L'ARN double brin se compose de deux brins complémentaires d'ARN simple brin. Cette forme d'ARN est porteuse de l'information génétique de certains virus, de manière analogue à l'ADN chez les humains. Les cellules des plantes, des animaux et des humains produisent également de courtes molécules d'ARN double brin, appelées microARN. Ces microARN sont formés quand un ARN simple brin se replie sur lui-même formant une structure d'épingle à cheveux.

L'interférence par ARN est un mécanisme activé par la présence d'ARN double brin. Cet ARN double brin est reconnu puis coupé en petits morceaux. Ces derniers peuvent, à l'aide d'autres facteurs, se lier à des ARN messagers et les détruire. Ceci empêche finalement la production de la protéine correspondante.

L'explication relative à ce phénomène fut obtenue grâce au travail sur les nématodes d'Andrew Fire et Craig C. Mello. Ils injectèrent des molécules d'ARN synthétiques d'un gène musculaire dans les nématodes. Ils utilisèrent, au contraire de l'ARN cellulaire, de l'ARN double brin (dsRNA). Ce traitement eut pour conséquence le tremblement incontrôlé des vers, un comportement semblable à celui de nématodes chez qui ce gène est inactivé. Mais que s'était-il passé?

En réaction à l'injection des molécules d'ARN, les cellules des nématodes avaient détruit leur propre ARN (ARN messenger) ainsi que l'ARN synthétique reçu correspondant au gène musculaire. La protéine codée par cet ARN n'avait ainsi pas pu être produite.



Après une importante série d'expériences, Fire et Mello parvinrent à la conclusion suivante: l'ARN double brin est capable d'inactiver des gènes, ces ARN interférents (ARNi) sont spécifiques aux gènes présentant la même séquence que l'ARN injecté, et ces ARNi peuvent se propager aux cellules filles et sont même héréditaires.

En 2006, Andrew Fire and Craig C. Mello reçurent le prix Nobel de médecine pour leur découverte.

Leur recherche permet aujourd'hui aux chercheurs d'utiliser un mécanisme naturel pour inactiver des gènes de manière spécifique. Si on connaît la séquence de l'ARN messenger d'origine, on peut produire l'ARN double brin correspondant, l'introduire dans les cellules et ainsi inactiver le gène d'intérêt. 4

Ces dernières années, notre connaissance des mécanismes de la régulation épigénétique par le biais de molécules d'ARN a beaucoup augmenté. Les plantes, comme les animaux, utilisent ce processus comme mécanisme de défense contre le matériel génétique intrusif, comme par exemple celui des virus.

De récentes études montrent également que les cellules peuvent générer elles-mêmes de l'ARN double brin et ainsi réguler l'activité de gènes en fonction de signaux cellulaires ou d'influences externes. Ce type d'ARN double brin est appelé microARN (miARN). Les microARN sont présents chez les plantes, les animaux et les hommes et jouent un rôle déterminant dans le développement d'un organisme. Ils régulent l'activité d'un grand nombre de gènes et ainsi, presque tous les processus cellulaires, allant de la division cellulaire à la mort cellulaire contrôlée. Tout comme pour la méthylation de l'ADN et la modification des histones, un déséquilibre au niveau de ces molécules d'ARN peut conduire au développement de maladies.

250

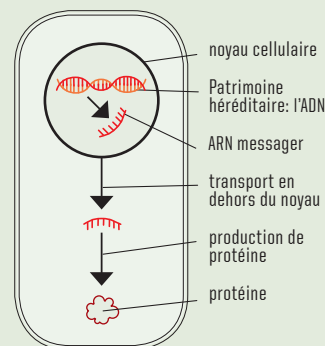
Il a fallu presque 250 ans jusqu'à ce que le secret de la plante *Peloria* de von Linné soit percé. La cause de la modification de cette plante est une modification chimique héréditaire de l'ADN

4

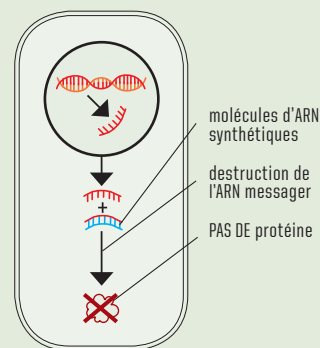
PRIX NOBEL DE MÉDECINE 2006 ANDREW FIRE & CRAIG C. MELLO

L'interférence par ARN comme moyen d'inactiver de manière ciblée des gènes et des protéines spécifiques

La façon usuelle de produire des protéines dans une cellule



Interruption ciblée de la production de protéines dans une cellule



ADN (ACIDE DÉSOXYRIBONUCLEIQUE)

Description de la substance chimique constituant les gènes. L'ADN se compose de deux brins constitués par la combinaison des bases adénine (A), thymine (T), guanine (G) et cytosine (C) et enroulés sur leur propre axe.

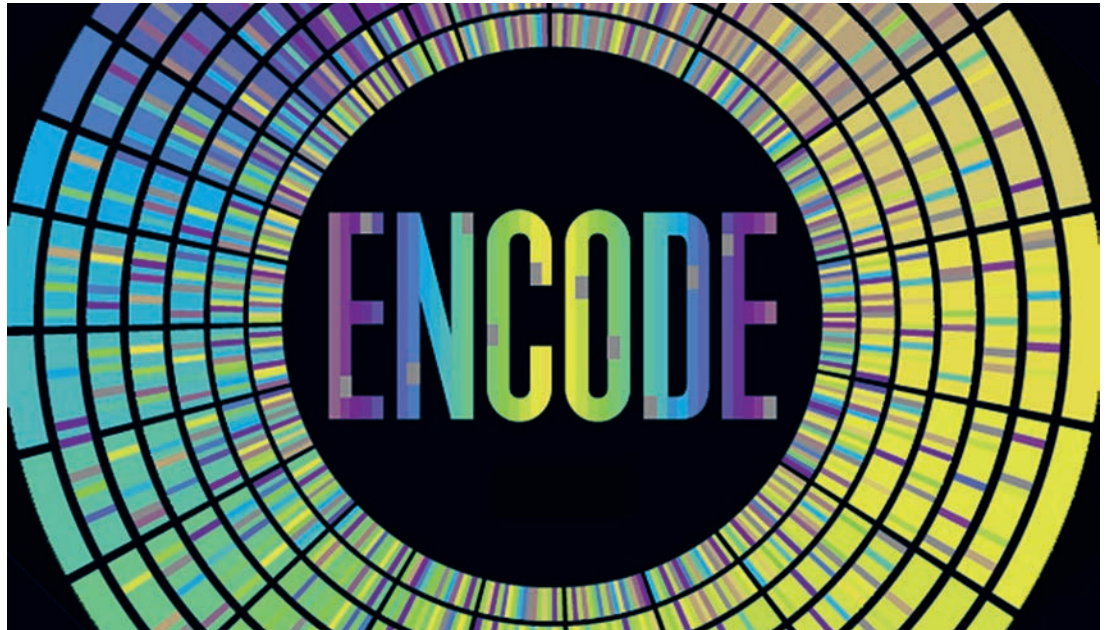
ARN (ACIDE RIBONUCLEIQUE)

Description de la substance chimique constituant les copies des gènes. Les copies des gènes sont composées à partir des quatre bases A, U, G et C. Ce qui signifie que la base thymine (T), présente au niveau de l'ADN, est dans ce cas-ci remplacée par une base uracile (U).

UN REGARD VERS LE FUTUR

ENCODE

«est la plus grande collection de données épigénétiques obtenues à partir de lignées cellulaires»



Le domaine de l'épigénétique a tenu, ces dernières années, les chercheurs en haleine. De nouvelles découvertes sont régulièrement faites, nous aidant à mieux comprendre la régulation de notre génome, un phénomène bien plus complexe qu'imaginé seulement quelques années auparavant.

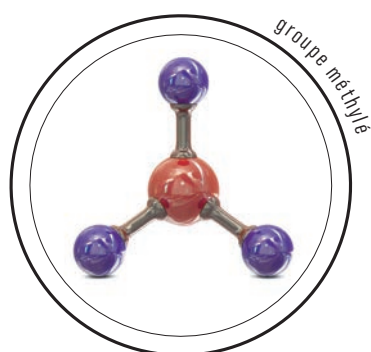
En 2001, le Projet Génome Humain nous a apporté une multitude de nouvelles connaissances et a ainsi ouvert une nouvelle dimension dans les domaines de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée à la médecine. Cependant aucune fonction n'avait pu être attribuée à plus de 90 pourcent de notre séquence d'ADN.

Afin de combler cette lacune, un consortium scientifique international, composé de plus de 440 chercheurs provenant de 32 laboratoires à travers le monde, a été créé. Ce projet a reçu le nom de ENCODE (the ENCYclopedia Of Dna Elements). Les résultats obtenus jusqu'à présent montrent qu'une bonne partie de d'ADN considéré alors sans fonction, est responsable de réguler l'activité des gènes. Ceci explique, entre autres, comment il est possible qu'une cellule hépatique ou une cellule nerveuse se différencie à partir d'une même cellule précurseur. La différence n'est pas contenue dans l'information génétique en soi, mais dans la régulation de celle-ci.

«Grâce à ENCODE, nous avons obtenu un atlas des séquences régulatrices présentes dans notre génome. Nous, chercheurs, avons maintenant à disposition un ouvrage de référence sur la base duquel nous pouvons chercher des réponses à nos questions spécifiques», explique Susanne Gasser, directrice de Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research à Bâle.

La régulation de l'activité des gènes est devenue plus complexe. Une analyse de la séquence d'ADN ne suffit plus. Les modifications épigénétiques, causées par des molécules d'ARN régulatrices, la méthylation de l'ADN ou encore des modifications au niveau des histones, doivent être intégrées dans le tableau actuel. Les chercheurs se sont donc fixé comme but de décoder ce «deuxième génome». Ils espèrent ainsi, par l'analyse des modifications épigénétiques présentes dans des organismes modèles comme la souris ou la mouche, mieux comprendre l'évolution et le développement de maladies.

Des modifications épigénétiques particulières peuvent mener au développement de maladies telles que le cancer. Au contraire des modifications génétiques, les processus épigénétiques sont réversibles. Pour cette raison, ces processus constituent d'intéressantes cibles thérapeutiques. Dans le futur, la médecine personnalisée ne prendra donc pas seulement en compte les mutations génétiques mais également les différences au niveau du profil épigénétique de chaque patient, ceci afin de choisir une thérapie appropriée. Susanne Gasser note: «Dans le cas de maladies où les cellules se différencient de manière inappropriée, telles les leucémies ou d'autres types de cancer, une telle approche est envisageable. Par contre, dans le cas de maladies telles Alzheimer, notre connaissance des modifications épigénétiques est, pour le moment, trop limitée pour influencer le traitement à suivre».



Les premiers médicaments agissant sur des processus épigénétiques, comme par exemple ceux modifiant la méthylation de l'ADN, ont déjà été approuvés pour le traitement de certains cancers. Le nouvel espoir des scientifiques repose maintenant sur des molécules modifiant les histones. Les premiers médicaments candidats de ce genre sont déjà en développement clinique. «Les thérapies utilisant des molécules modifiant les histones sont beaucoup plus prometteuses car le nombre de protéines modifiant les histones est plus important. Il existe donc plus de points de départ ainsi qu'une multitude d'approches différentes», souligne Susanne Gasser.

3

De nos jours, trois mécanismes épigénétiques sont connus: les modifications chimiques au niveau de l'ADN ou au niveau des protéines liées à l'ADN ainsi que l'influence exercée par des molécules d'ARN

i INACTIVATION DU CHROMOSOME X

L'inactivation du chromosome X décrit un phénomène bien connu chez les mammifères. Les femelles sont porteuses de deux copies du chromosome X, alors que les mâles sont porteurs d'une copie du chromosome X et d'une copie du chromosome Y. Afin que la dose génique soit la même chez les deux sexes, une des deux copies du chromosome X est inactivée chez la femelle. Le choix de quelle copie sera inactivée est aléatoire. Cette inactivation implique toute une série de processus épigénétiques. Ces processus sont déclenchés par une longue molécule d'ARN, Xist, dont l'activité est elle-même régulée de manière épigénétique. La liaison de cet ARN et d'autres facteurs déclenche une cascade menant à l'inactivation d'une grande partie des gènes présents sur la deuxième copie du chromosome X. Des modifications au niveau de la chromatine, la formation d'hétérochromatine ainsi que des méthylations au niveau de l'ADN font partie de cette cascade. L'emballage compact de la chromatine et les changements structurels en résultant ont donné au chromosome X inactif le nom de corpuscule de Barr.



Un exemple illustrant la marque génétique est la présence de patches de fourrure de couleurs différentes chez les chats femelles.

LITTÉRATURE

- Beisel Ch. & Paro R., 2011
Silencing chromatin: comparing modes and mechanisms; *Nature Reviews Genetics*; 12: 123-135.
- Bird A., 2007
Perceptions of epigenetics; *Nature*, 447, 396-398.
- Chahwan R. et al., 2011
The multidimensional nature of epigenetic information and its role in disease; *Discov. Med.*; 11(58):233-43.
- Choudhuri S., 2011
From Waddington's epigenetic landscape to small non-coding RNA: some important milestones in the history of epigenetics research, *Toxicology; Mechanisms and Methods*, 21, 252-274.
- Crews D., et al., 2012
Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses; *PNAS*, 109(23), 9143-9148.
- Cubas P. et al., 1999
An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral asymmetry; *Nature*, 401, 157-161.
- Dawson M. A. & Kouzarides T., 2012
Cancer epigenetics: From mechanism to therapy; *Cell*; 150: 12-27.
- Eccleston et al., 2007
Epigenetics; *Nature*; 447, 395.
- Feinberg A.P., 2007
Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease; *Nature*; 24(447), 433-440.
- Fraga M.F. et al., 2005
Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins; *PNAS*; 102(30):10604-10609.
- Holliday R. et al., 1975
DNA modification mechanisms and gene activity during development; *Science*, 187, 226-232.
- Jenuwein T. & Allis D., 2001
Translating the histone code; *Science*; 293:1074-1080.
- Jones P. A., 2012
Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond; *Nature*; 13: 484-492.
- Kouzarides T., 2007
Chromatin modifications and their function; *Cell*; 128: 693-705.
- Mack G.S., 2006
Epigenetic cancer therapy makes headway; *J. Natl Cancer Inst*, 98, 1443-1444.
- Marx V., 2012
Reading the second genomic code; *Nature*, 491, 143-147.
- Ng S.-F. et al., 2010
Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring; *Nature*, 467, 963-967.
- Payer B. und Lee J.T., 2008
X chromosome dosage compensation: how mammals keep the balance; *Nature Reviews Genetics*; 42: 733-772.
- Rehan V.K., 2012
Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring, *BioMed Central; Medicine*, 10, 129.
- Riggs A, 1975
X-inactivation, differentiation, and DNA methylation; *Cell Genet.*, 14, 9-25.
- Russo V. et al., 1996
Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Woodbury.
- Strahl B.D. et al., 2000
The language of covalent histone modifications; *Nature*, 403, 41-45.
- Waddington C.H., 1957
The strategy of the genes; Allen & Unwin.

GEN SUISSE.