

ÉPIGÉNÉTIQUE

Interaction gènes- environnement et processus épigénétiques

Marla B. Sokolowski, Ph.D., MSRC, W. Thomas Boyce, M.D.

Codirecteurs du Programme de développement de l'enfant et du cerveau, Institut canadien de recherches avancées (ICRA), Canada

Novembre 2017

Introduction

En découvrant comment les gènes et l'environnement s'influencent mutuellement au niveau moléculaire, l'épigénétique promet de révéler comment la susceptibilité et les conditions sociales des individus collaborent pour dicter les différences entre les individus en termes de développement, de comportement et de bien-être chez l'enfant. De plus en plus de données démontrent que les interactions entre les prédispositions génétiques et l'adversité pendant l'enfance sont associées à la mise en place de problèmes liés à la santé neuro-développementale.

Le présent rapport décrit les différents domaines liés à l'interaction gènes-environnement et examine les récents résultats de recherche relevant des études observationnelles et de population conduites chez l'être humain, ainsi que des études expérimentales menées chez le singe.

Sujet

Il existe au moins trois catégories de processus où les voies de développement sont altérées par les interactions entre les gènes/l'expression des gènes et l'environnement et ont un impact sur la santé mentale et le bien-être. Tout d'abord, il existe une corrélation entre les gènes et l'environnement, caractérisée par une prédisposition génétique en termes de sélection, de modification et de création de catégories d'expériences : par exemple, un enfant présentant des inhibitions comportementales a tendance à choisir des environnements moins difficiles ou moins intenses sur le plan social. Deuxièmement, les gènes et l'environnement peuvent s'influencer mutuellement, de manière réciproque. Par exemple, il existe des cas où les variations génétiques deviennent visibles uniquement en présence de conditions environnementales particulières. À l'opposé, dans certains exemples, les influences environnementales se manifestent uniquement chez les individus porteurs d'un variant génétique particulier (un génotype). La troisième catégorie d'interactions implique des processus épigénétiques lors desquels des signaux environnementaux marquent l'ADN et peuvent modifier la transcription et l'expression des gènes dans certains cas. Ces processus sont présentés plus en détail dans le premier article de ce chapitre.²

L'exploration de ces trois domaines relatifs à l'interaction gènes-environnement est actuellement un domaine d'intérêt et prolifique de recherche en sciences sociales et biomédicales qui permettrait d'élucider les aspects les plus mystérieux de l'expérience humaine ; comment la susceptibilité et les conditions sociales des individus interagissent-elles aux niveaux comportemental, physiologique, neural, cellulaire et moléculaire pour déclencher et maintenir des différences individuelles en termes de développement, du comportement et de la santé, et conduisent parfois à des perturbations?

Problème

L'expression des gènes est contrôlée par de nombreux mécanismes moléculaires. La recherche de pointe cherche à dévoiler de quelle façon l'épigénétique participe à l'interaction entre les gènes/l'expression des gènes et l'environnement, et ses conséquences sur le développement du cerveau, le comportement et le bien-être.

Contexte de la recherche

Bien que soupçonnée depuis longtemps, cela fait seulement environ une dizaine d'années que des rapports démontrent l'association entre les processus épigénétiques et les résultats à long terme

au niveau du développement et de la santé, chez l'être humain. Des études menées en 2002 et en 2003 ont mis en évidence des liens statistiquement significatifs entre les conditions environnementales de l'enfance (comme, la maltraitance et les événements stressants de la vie de l'enfant) et le variant génétique des individus pour prévoir le comportement antisocial, la dépression et le risque de suicide.^{3,4}

La quantité d'études à ce sujet étant de plus en plus substantielle et les données émanant d'un grand nombre d'études ayant été analysées conjointement en méta-analyses, les chercheurs disposent dorénavant de preuves solides de ces interactions. Par exemple, une synthèse conduite en 2010 de 40 études portant sur les interactions gènes-environnement impliquant le gène codant pour le transporteur de la sérotonine ont révélé de forts liens entre la sensibilité et des environnements stressants et négatifs,⁵ et une synthèse menée en 2011 de 54 études a permis de démontrer de manière solide que le gène du transporteur de la sérotonine 5HTTLPR intervient dans la modération de la relation entre le stress et la dépression.⁶

Récents résultats de recherche

De nouvelles données probantes continuent de s'accumuler, démontrant que les interactions environnementales avec les gènes ont un impact sur le neuro-développement précoce chez l'être humain.

Études observationnelles

Un groupe de chercheurs a récemment rapporté une interaction entre le gène du récepteur de la dopamine de la mère, DRD4, et les signalements de stress prénatal avec une prédiction du risque que son enfant développe des comportements antisociaux, comme le trouble des conduites ou le trouble oppositionnel avec provocation, tôt dans l'adolescence.⁷ Dans une autre étude, des chercheurs, dans le cadre du projet Bucharest Early Intervention Project (projet d'intervention précoce de Bucarest, <http://www.bucharestearlyinterventionproject.org/>), ont identifié une interaction gènes-environnement chez des enfants placés en établissement et porteurs des allèles responsables du maintien de deux neurotransmetteurs, la dopamine et la noradrénaline, à des taux normaux. La baisse du taux de ces neurotransmetteurs a été impliquée dans le risque de dépression majeure. Dans une autre étude, l'adversité pendant l'enfance de la mère, mesurée avec un questionnaire des traumatismes pendant l'enfance, était associée au variant du gène PRKG1 ayant un impact sur la sensibilité de la mère envers son bébé. Un variant a protégé ces

mères de l'adversité pendant l'enfance, alors que l'autre, non. Ce gène, par interaction avec l'environnement, s'est répliqué en deux cohortes.⁸ Pour finir, des chercheurs ont examiné les données obtenues chez des jumeaux, dans le cadre de l'étude Early Childhood Longitudinal Study (étude longitudinale chez la petite enfance, <https://nces.ed.gov/ecls/>) et ont découvert que la variabilité génétique contribuait à l'habileté cognitive, mais de manière dépendante des interactions réciproques et modérées sur le plan du développement entre les enfants et leur environnement et que les enfants bénéficiant d'un statut socioéconomique supérieur dans leur foyer présentaient des résultats significativement supérieurs à l'âge de 2 ans.

Dans des études conduites chez le macaque rhésus, des chercheurs ont démontré que les premières conditions d'élevage, soit avec la mère, soit avec des groupes composés de pairs, interagissaient avec le gène codant pour le transporteur de la sérotonine. Cette interaction avait un impact observable et prévisible sur la synthèse des hormones de stress, lors du stress de séparation.⁹ De plus, cette interaction semblait se produire également chez les singes « normaux » dont le statut relatif à la dominance sociale au cours du développement agissait de concert avec le gène du transporteur de la sérotonine et permettait de prédire la période de maturation sexuelle : les femelles dominées porteuses d'au moins un exemplaire du promoteur modifié présentaient des retards de maturation sexuelle.¹⁰

Processus épigénétiques au niveau de la population

L'une des découvertes récentes les plus intrigantes est que les processus épigénétiques peuvent influencer le développement de populations spécifiques, chez l'être humain. Par exemple, une relation a été établie entre la maltraitance des enfants et la mauvaise régulation de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS)¹¹ (un ensemble complexe d'interactions entre les glandes endocrines qui synthétisent les hormones visant à réguler des processus physiologiques, y compris le stress, l'humeur, la sexualité, la digestion, le système immunitaire et le stockage d'énergie), la stimulation des voies de signalisation inflammatoire,¹² et les modifications à long terme des structures neuronales sensibles au stress.¹³

Une étude portant sur plus de 200 nouveau-nés à Singapour a mis en évidence que plus de 1 400 régions du génome présentaient une grande variabilité au niveau du marquage épigénétique entre les individus et que 75 % de la variabilité mesurée pour la méthylation de l'ADN résultaient des variants génétiques en interaction avec des facteurs environnementaux, notamment, le tabagisme maternel, la dépression maternelle, l'indice de poids corporel maternel, le poids à la

naissance et l'âge gestationnel. À elle seule, la variation génétique représentait 25 % de la variation de la méthylation. Par conséquent, la relation entre la variation de la méthylation, la séquence de l'ADN et l'exposition à différents environnements est complexe.¹⁴

Pour finir, des chercheurs ont démontré récemment que les populations étaient hautement divergentes chez l'être humain, impliquant des différences dans les fréquences des codes génétiques sous-jacents et des interactions gènes-environnement. Une série d'études a examiné plus de 14 000 gènes, dans 180 lignées cellulaires distinctes provenant d'échantillons de populations européennes et africaines. Des chercheurs ont identifié des différences entre les populations dans la méthylation de l'ADN pour plus du tiers des gènes et ont constaté que la majorité de ces différences étaient attribuables à des différences entre les nombres de variants génétiques sous-jacents.¹⁵ D'autres chercheurs ont mis en évidence des différences épigénétiques similaires entre les populations.^{16,17,18}

Lacunes de la recherche

Jusqu'à présent, nous manquons de données expliquant la relation entre les gènes et l'environnement dans les populations humaines. Le nombre considérable de gènes et de variables environnementales et leurs interactions compliquent fortement la conception des plans expérimentaux des études conduites chez l'être humain. Les relations de cause à effet entre les variants d'ADN candidats et leurs interactions avec les modifications épigénétiques dans des conditions environnementales néfastes peuvent être étudiées dans des modèles chez l'animal.

À l'avenir, l'utilisation de l'informatique permettant d'employer des techniques mathématiques de modélisation de pointe devrait permettre de surmonter ces difficultés et d'avancer dans ce domaine. Les indices de risque associés aux phénotypes,¹⁹ les caractéristiques que l'on peut observer et les traits de développement, ainsi que les modèles mathématiques relatifs aux études d'association menées à l'échelle du génome pourraient un jour offrir davantage de réponses que les études simples peuvent fournir actuellement.²⁰ La marche à suivre consistera à examiner la façon dont les gènes interagissent pour former un réseau qui additionne ou multiplie les effets conduisant à des troubles du développement.²¹

Conclusions

L'interaction gènes-environnement est devenue un élément prometteur à l'origine des études consacrées aux diverses voies de développement et à l'apparition d'états inadaptés, y compris les

troubles mentaux. L'expression des gènes est contrôlée par de multiples mécanismes moléculaires, toutefois les études axées sur les processus épigénétiques apportent une approche innovante sur comment et sous quelles conditions l'interaction entre les gènes/l'expression des gènes et l'environnement se produit.

Implications

L'adversité ou l'enrichissement pendant l'enfance ont un grand impact qui perdure tout au long de la vie. Les interactions gènes-environnement entre les variants spécifiques des gènes et les environnements sociaux à risque dès la petite enfance pourraient être associées aux différences au niveau des processus épigénétiques, expliquant les variations entre les individus dans l'expression des gènes liés aux troubles neuro-développementaux. À l'avenir, les modifications au niveau des marques épigénétiques en réponse à une intervention pourraient également apporter des biomarqueurs utiles à l'évaluation de l'efficacité de cette intervention.

Références

1. Boyce WT, Kobor MS. Development and the epigenome: the 'synapse' of gene-environment interplay. *Developmental Science* 2014;18:1:1-23.
2. Sokolowski MB, Boyce WT. Biologie de l'épigénome. Dans: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. Sokolowski MB, Boyce WT, éd. thème. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants* [en ligne]. <http://www.enfant-encyclopedie.com/epigenetique/selon-experts/biologie-de-lepigénome>. Publié : Octobre 2017. Consulté le 17 novembre 2017.
3. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297(5582):851-854.
4. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-389.
5. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American Journal of Psychiatry* 2010;167:509-527.
6. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives in General Psychiatry* 2011;68(5):444-454.
7. Zohsel K, Buchmann AF, Blomeyer D, Hohm E, Schmidt MH, Esser G, Brandeis D, Banaschewski T, Laucht M. Mothers' prenatal stress and their children's antisocial outcomes – a moderating role for the Dopamine D4 Receptor (DRD4) gene. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2014;55(1):69-76.
8. Sokolowski HM, Vasquez OE, Unternaehrer E, Sokolowski DJ, Biergans SD, Atkinson L, Gonzalez A, Silveira PP, Levitan R, O'Donnell KJ, Steiner M, Kennedy J, Meaney MJ, Fleming AS, Sokolowski MB, On behalf of the MAVAN and Toronto Longitudinal Cohort research teams. The Drosophila foraging gene human orthologue PRKG1 predicts individual differences in the effects of early adversity on maternal sensitivity. *Cognitive Development* 2017;42:62-73.
9. Barr CS, Newman TK, Shannon C, Parker C, Dvoskin RL, Becker ML, Schwandt M, Champoux M, Lesch KP, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD. Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to

stress in infant macaques. *Biological Psychiatry* 2004;55(7):733-738.

10. Wilson ME, Kinkead B. Gene-environment interactions, not neonatal growth hormone deficiency, time puberty in female rhesus monkeys. *Biology of Reproduction* 2008;78(4):736-743.
11. Tarullo AR, Gunnar MR. Child maltreatment and the developing HPA axis. *Hormones and Behavior* 2006;50(4):632-639.
12. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 2007;104(4):1319-1324.
13. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience* 2009;12(3):342-348.
14. Teh AL, Pan H, Chen L, Ong ML, Dogra S, et al. The effect of genotype and in utero environment on inter-individual variation in neonate DNA methylomes. *Genome Research* 2014;24(7):1064-1074.
15. Fraser HB, Lam LL, Neumann SM, Kobor MS. Population-specificity of human DNA methylation. *Genome Biology* 2012;13(2):R8.
16. Adkins RM, Krushkal J, Tylavsky FA, Thomas F. Racial differences in gene-specific DNA methylation levels are present at birth. *Birth Defects Research: Part A, Clinical and Molecular Teratology* 2011;91(8):728-736.
17. Heyn H, Moran S, Hernando-Herraez I, Sayols S, Gomez A, Sandoval J, Monk D, Hata K, Marques-Bonet T, Wang L, Esteller M. DNA methylation contributes to natural human variation. *Genome Research* 2013;23(9):1363-1372.
18. Moen EL, Zhang X, Mu W, Delaney SM, Wing C, McQuade J, Myers J, Godley LA, Dolan ME, Zhang W. Genome-wide variation of cytosine modifications between European and African populations and the implications for complex traits. *Genetics* 2013;194(4):987-996.
19. Rietveld CA, Medland SE, Derringer J, Yang J, Esko T, et al. GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science* 2013;340(6139):1467-1471.
20. Marigorta UM, Gibson G. A simulation study of gene-by-environment interactions in GWAS implies ample hidden effects. *Frontiers in Genetics* 2014;5:225.
21. Gratten J, Wray NR, Keller MC, Visscher PM. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nature Neuroscience* 2014;17(6):782-790.