ENCYCLOPÉDIE
sur le développement
des jeunes enfants

Biologie de l’épigénome

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

L’épigénétique comportementale et sociale, un nouveau domaine scientifique, est sur le point de révolutionner notre compréhension du développement de l’être humain. Nous décrivons, ici, la biologie de l’épigénome et les derniers résultats portant sur les processus épigénétiques qui ont un impact sur l’expression des gènes, dès le stade embryonnaire.

Sujet

L’ADN siège dans le noyau des cellules, de manière analogue aux livres d’une étagère de bibliothèque, attendant d’être ouvert, lu et transcrit afin de révéler les instructions requises à la fabrication des substances que notre organisme nécessite pour vivre.[1] Le mot « épigénétique » est composé du terme « génétique » et de la racine grecque « épi » qui signifie « au-dessus de ». Il existe de nombreux types de mécanismes épigénétiques : notamment, la méthylation de l’ADN, la modification des histones et la régulation de l’expression des gènes par des molécules d’ARN de petite taille ne codant pas pour des protéines (ARN non codant, ARNnc). L’épigénétique est une science qui examine les processus qui marquent l’ADN et peuvent modifier l’expression des gènes sans modifier la séquence sous-jacente de l’ADN.[2] L’épigénétique a une longue histoire en recherche sur le développement. On sait que ses contributions sur la régulation des gènes jouent

©2017-2026 ABILIO | ÉPIGÉNÉTIQUE

un rôle sur la différenciation des cellules en différents types de cellules au cours du développement embryonnaire.[3]

Problème

L'un des objectifs de recherche dans ce domaine est de comprendre comment les modifications dans l'épigénome peuvent contribuer aux voies de développement suivies par un enfant. La gamme des voies de développement varie de adaptatif à inadapté. Les modifications épigénétiques peuvent avoir des conséquences sur le bien-être de l'enfant, à la fois sur ses développements cognitif et socio-émotionnel, et sur sa santé mentale et physique.

Contexte

Le terme épigénétique a été utilisé en 1869 par le biologiste et anthropologue français Armand de Quatrefages qui a écrit : « Aujourd'hui, j'admets, comme tous, la doctrine de l'épigenèse. Chaque œuf normal qui donne naissance à un individu anormal est influencé par des agents externes, quels qu'ils soient ; c'est ce que j'appelle l'action du milieu. »[4] L'épigénétique a ensuite été utilisée dans un contexte développemental par Conrad Waddington qui a suggéré que le développement de l'embryon se déroulait par ce qu'il a nommé « le paysage épigénétique ».[5] Son modèle a illustré les différentes voies de développement qu'une cellule indifférenciée peut emprunter pour se différencier (afin de devenir, par exemple, une cellule nerveuse ou hépatique). Par métaphore, il compare les cellules à des balles dévalant une colline. Chaque balle ralentit dans les sillons de la pente et s'arrête aux points les plus creux. Ces points creux correspondent aux types de tissus dans lesquels chaque cellule peut éventuellement évoluer, sa destinée cellulaire. La forme du paysage (les contours de la colline) est une conséquence des interactions entre les gènes de l'embryon et l'environnement. Cette métaphore a mis en relief comment la régulation des gènes module le développement. Bien que les connaissances de la biologie moléculaire et des interactions gènes-environnement étaient quasiment inexistantes à cette période, le point de vue de Waddington demeure en vigueur à ce jour. Des études récentes en épigénétique ont permis d'identifier les processus moléculaires impliqués dans le développement et la différenciation cellulaire.

Après la différenciation cellulaire, de nombreux changements supplémentaires se produisent au niveau du développement pré- et post-natal par des interactions entre les gènes et l'environnement. L'épigénétique comportementale et sociale, un nouveau sous-domaine de

l’épigénétique, étudie comment nos expériences participent à notre biologie.[6]

Récents résultats de recherche

Processus épigénétiques

Trois processus épigénétiques de modification de l’expression des gènes sont ici décrits. Le premier, la méthylation de l’ADN, est le plus étudié chez les mammifères. La méthylation de l’ADN correspond à une modification de la structure de l’ADN. Elle ajoute des marques à l’ADN, qui selon leur emplacement sur la séquence de l’ADN, peuvent modifier l’expression des gènes, c’est-à-dire la quantité d’ARN messagers (ARNm) produits par les gènes. La régulation des gènes est également un phénomène important dans la détermination de quels gènes sont exprimés (c’est-à-dire le moment et l’emplacement) lors du développement d’un organisme. Les scientifiques ont découvert récemment que la méthylation de l’ADN est réversible.[7]

Le deuxième processus est la modification des histones. Les histones sont des protéines qui servent à enrouler les brins d’ADN en des groupes d’unités, comme des perles sur un collier. Les marques chimiques réversibles peuvent modifier des sections spécifiques des histones, entraînant le dépliement de l’ADN compacté, ce qui facilite la transcription et l’expression des gènes, ou la condensation de l’ADN, ce qui complique leur transcription et leur expression. Les chercheurs ont récemment proposé une théorie au sujet du « langage des histones », où les différentes combinaisons de modifications des histones dicteraient certains processus associés au stockage et au rappel des souvenirs et seraient responsables des comportements liés aux déficits cognitifs, à la schizophrénie et à la dépression.[8,9] En outre, des études récentes ont démontré la possibilité d’inverser les changements cérébraux dus à la modification des histones d’un gène spécifique connu pour être associé au stress chronique d’origine médicamenteuse (un antidépresseur).[10]

Les molécules d’ARMm véhiculent les instructions « gravées » sur l’ADN pour synthétiser les protéines. Un troisième processus épigénétique nouvellement découvert implique l’ARN non codant (ARNnc) de petite taille qui interfère avec l’expression de gènes spécifiques en favorisant la compaction de l’ADN ou en provoquant la dégradation de l’ARM messager transcrit.[11] Il a été montré que les molécules d’ARNnc étaient présentes en grande quantité dans le cerveau. Les processus épigénétiques de marquage par l’ARNnc ont été associés à plusieurs troubles cognitifs et comportementaux, le syndrome de l’X fragile, par exemple.

Ces trois processus épigénétiques (méthylation de l'ADN, modification des histones et ARNnc) ne fonctionnent pas totalement indépendamment les uns des autres. Des études récentes ont permis de découvrir que la méthylation de l'ADN favorisait l'apposition d'autres substances sur le site qui diminue la modification des histones, et que ces deux processus interagissaient ensuite pour inhiber la transcription des gènes. La modification des histones peut également supprimer la méthylation de l'ADN avoisinant. Aussi, les petits brins d'ARNnc et la méthylation de l'ADN peuvent influencer mutuellement leur présence et leur impact.[12]

Différenciation épigénétique des cellules lors de l'embryogenèse

Les premières étapes du développement embryonnaire dépendent d'une programmation épigénétique critique qui se déroule lors des premiers stades de la différenciation et du développement cellulaires.[13] Avant la fécondation, l'ovocyte et le spermatozoïde subissent des processus épigénétiques de remodelage complexes de grande ampleur.[14] Les modifications épigénétiques qui marquent un spermatozoïde ou un ovocyte peuvent conduire à une seule copie des gènes parentaux exprimés et cet impact a été observé chez environ 400 gènes humains. Après la conception, un processus épigénétique de calibration hautement régulé prend place, ayant un impact sur l'expression de 20 000 à 25 000 gènes codant pour des protéines.[2]

Lacunes de la recherche

Neuro-développement, variation dynamique et épigénétique

Le développement du cerveau chez les mammifères nécessite la coordination précise d'une séquence d'événements de régulation des gènes, dont certains sont épigénétiques, afin de créer et de positionner dans l'espace les neurones et les cellules gliales.[2] Dans le cerveau, la régulation épigénétique peut également influencer un ensemble de fonctions neurales complexes, comme la formation de la mémoire, l'apprentissage et la calibration du circuit de réponse aux stress.[15] Les mécanismes d'origine impliqués dans les relations entre les marques épigénétiques, ainsi que les mécanismes de développement et de fonctionnement du cerveau restent à élucider.

Il a été montré que les changements à grande échelle et locaux dans la méthylation de l'ADN et les modifications des histones se déroulaient à des étapes clés du développement normal du cerveau[16,17] et étaient associés à des troubles spécifiques du développement et de la santé mentale.[18,19,20] Les trois processus de l'épigénétique peuvent expliquer les différences entre les hommes et les femmes concernant la susceptibilité envers différentes formes de

psychopathologie.[21,22] Les chercheurs ont également mis en évidence une corrélation entre des marques épigénétiques distinctes dans des centaines de loci de gènes, chez des patients souffrant du trouble du spectre de l'autisme ou d'autres syndromes neuro-développementaux.[23,24] Les processus épigénétiques pourraient également expliquer pourquoi les enfants atteints du syndrome de Down ne présentent pas, comme prévu, une expression supérieure à 50 pour cent de la triplication du chromosome,[21] indiquant que la cooccurrence des déficits cognitifs pourrait être d'origine épigénétique et serait, par conséquent, modifiable par des interventions médicamenteuses ciblées.

Enjeux de la recherche

Les chercheurs qui étudient l'épigénome humain sont confrontés à des enjeux considérables. La plupart du temps, les marques épigénétiques ne sont pas associées à des modifications de l'expression des gènes. Les modifications au niveau de l'expression des gènes peuvent résulter de nombreux mécanismes, dont seulement une portion implique des modifications épigénétiques. L'épigénome peut activer ou désactiver l'expression des gènes en réponse à des signaux et des conditions environnementaux. Des types tissulaires différents présentent des profils épigénétiques distincts. Ainsi des conclusions ne peuvent pas être établies d'un type tissulaire à l'autre avec certitude. Par exemple, les états épigénétiques dans les cellules cérébrales ne sont pas les mêmes que ceux que l'on retrouve dans les cellules épithéliales de la joue. Certains types tissulaires semblables au tissu du cerveau sont uniquement disponibles sur une base post-mortem, ainsi les études menées à grande échelle doivent être basées sur un tissu de substitution. La majorité des études consacrées à la relation entre l'épigénome et l'expérience, conduites chez l'animal et l'être humain, montrent une corrélation plutôt qu'une relation de cause à effet ; les études à venir doivent viser la prise en compte de ces corrélations au niveau des causalités. Jusqu'à présent, il a été plus facile de cibler l'étude de la méthylation de l'ADN. Il reste par conséquent beaucoup à découvrir à propos des fonctions des autres processus épigénétiques de marquage.

Conclusions

L'épigénome peut altérer l'expression des gènes sans modifier la séquence de l'ADN sous-jacent. Il est responsable de la différenciation cellulaire lors des premières étapes du développement embryonnaire. Les expériences et les expositions environnementales, particulièrement en début de vie, peuvent conduire à l'ajout ou au retrait de marques épigénétiques, ce qui régulerait le

neuro-développement responsable de l’apprentissage, du comportement et des risques de troubles de santé mentale.

Implications

En raison des découvertes récentes stipulant que les processus épigénétiques sont réversibles et démontrant des mécanismes possibles de plasticité au niveau du développement,[7] les chercheurs travaillent sur l’élaboration de médicaments ciblant le traitement du stress chronique,[9] du cancer et des troubles neurologiques et psychiatriques.[24]

Références

1. Champagne FA, Mashoodh R. Genes in Context: Gene-Environment Interplay and the Origins of Individual Differences in Behaviour. *Current Directions in Psychological Science* 2009;18(3):127-131.
2. Meaney MJ. Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. *Child Development* 2010;81(1):41-79.
3. Waddington CH. Genetic assimilation. *Advances in Genetics* 1961;10:257-290.
4. Quatrefages A. Débats du 16 juillet 1863 de la Société d’Anthropologie de Paris. *Bulletins et mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris* 1863;4:378-383.
5. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 1942;150(3811):563-565.
6. Boyce WT, Robinson GE, Sokolowski MB. Toward a new biology of social adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012;109(Suppl 2):17143-17148.
7. Wu H, Zhang Y. Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell* 2014;156(1-2):45-68.
8. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000;403(6765):41-45.
9. Bridi M, Abel T. Histone modifications in the nervous system and neuropsychiatric disorders. In: Sweatt JD, Meaney M, Nestler EJ, Akbarian S, eds. *Epigenetic regulation in the nervous system: Basic mechanisms and clinical impact*. London: Elsevier; 2013:35-67.
10. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *Journal of Neuroscience* 2002;22(8):3251-3261.
11. Mattick JS. RNA as the substrate for epigenome– environment interactions: RNA guidance of epigenetic processes and the expansion of RNA editing in animals underpins development, phenotypic plasticity, learning, and cognition. *Bioessays* 2010;32(7):548-552.
12. Klengel T, Pape J, Binder EB, Mehta D. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology* 2014;80:115-132.
13. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nature Reviews Genetics* 2013;4(3):204-220.
14. Strachan T, Read A. *Human molecular genetics*. New York: Garland; 2011.
15. Lister R, Mukameld EA, Nery JR, Urich M, Puddifoot CA, et al. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 2013;341(6146):1237905.

16. Shulha HP, Cheung I, Guo Y, Akbarian S, Weng Z. Coordinated cell type-specific epigenetic remodeling in prefrontal cortex begins before birth and continues into early adulthood. *PLoS Genetics* 2013;9(4):e1003433.

17. Champagne FA. Early adversity and developmental outcomes: interaction between genetics, epigenetics, and social experiences across the life span. *Perspectives on Psychological Science* 2010;5(5):564-574.

18. Toyokawa S, Uddin M, Koenen KC, Galea S. How does the social environment 'get into the mind'? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology. *Social Science & Medicine* 2012;74(1):67-74.

19. Kofink D, Boks MP, Timmers HT, Kas MJ. Epigenetic dynamics in psychiatric disorders: environmental programming of neurodevelopmental processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2013;37:831-845.

20. Qureshi IA, Mehler MF. Genetic and epigenetic underpinnings of sex differences in the brain and in neurological and psychiatric disease susceptibility. *Progress in Brain Research* 2010;s186:77-95.

21. Hodes GE. Sex, stress, and epigenetics: regulation of behavior in animal models of mood disorders. *Biology of Sex Differences* 2013;4(1):1.

22. Shulha HP, Cheung I, Whittle C, Wang J, Virgil D, et al. Epigenetic signatures of autism: trimethylated H3K4 landscapes in prefrontal neurons. *Archives of General Psychiatry* 2012;69(3):314-324.

23. Berko ER, Suzuki M, Beren F, Lemetre C, Alaimo CM, et al. Mosaic epigenetic dysregulation of ectodermal cells in autism spectrum disorder. PLoS Genetics 2014; 10(5):e1004402.

24. Bojang P Jr, Ramos KS. The promise and failures of epigenetic therapies for cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews* 2014;40(1):153-169.

©2017-2026 ABILIO | ÉPIGÉNÉTIQUE