

■ Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Épigénétique et génétique

RÉSUMÉ : L'épigénétique est définie comme l'étude des modulations de l'activité des gènes, qui peuvent être transmises au fil de divisions cellulaires sans impliquer de mutation de la séquence de l'ADN. Les molécules qui sont impliquées dans ces mécanismes sont désignées par le terme épigénome. Les mécanismes font intervenir la méthylation de l'ADN, une modification des histones, un remodelage de la chromatine et une inhibition des gènes par de l'ARN non codant.

Certains de ces mécanismes sont observés en pathologie, par exemple une majoration de la méthylation de l'ADN au cours de certains cancers. Des traitements ciblant l'épigénome pourraient à l'avenir constituer un appoint thérapeutique.



T. DESMETTRE

Centre de Rétine Médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Queen Anne St. Medical Centre,
LONDRES.

En ophtalmologie, plusieurs auteurs ont récemment montré l'influence de facteurs épigénétiques dans la pathogénie de la cataracte, de l'œil sec, du glaucome, de la rétinopathie diabétique et de la DMLA. Une meilleure compréhension de l'implication des variants génétiques à risque de ces pathologies et de leurs relations avec les facteurs épigénétiques permettrait de mieux estimer le risque de développer ces maladies ou d'influencer leur évolution. Nous reprenons ici quelques éléments de base concernant l'épigénome, les mécanismes impliqués et la possibilité d'une transmission de facteurs épigénétiques sur plusieurs générations.

■ Qu'est-ce que l'épigénétique ?

L'épigénétique est habituellement définie comme l'étude des modulations de l'activité des gènes qui peuvent être transmises sans impliquer de mutation de la séquence de l'ADN [1]. Cette régulation de l'activation des gènes explique comment, alors qu'elles contiennent le même génome, toutes nos cellules se sont différenciées de manières diverses depuis l'embryon. Des modulations plus subtiles de l'activation du génome interviennent aussi au cours de la vie de

l'individu, au niveau d'un même tissu, avec l'expression plus ou moins importante de certains caractères. Par exemple, dans le cadre des formes frustes de dystrophies réticulées, malgré l'influence de facteurs génétiques, on note que les altérations de l'épithélium pigmentaire et les dépôts de matériel ont un caractère très focalisé.

La modulation de l'activité des gènes recouvre d'une part un aspect physiologique associé aux différenciations cellulaires qui sont consécutives à des modifications de l'architecture de la chromatine, d'autre part un aspect pouvant être observé en pathologie. Cet aspect de l'épigénétique correspond aux modifications du phénotype qui sont induites par l'environnement au sens large. Pour certains auteurs, l'épigénétique serait un élément fondamental de l'expression de notre phénotype.

L'épigénétique expliquerait comment des éléments de l'environnement tels que le régime alimentaire, l'exposition à des médicaments, des toxines ou le "style de vie" pourraient induire des changements relativement stables de caractères, voire des maladies, éventuellement héréditaires sur plusieurs générations [1, 2]. Des traits épigénétiques

établis pendant le développement et/ou acquis sous l'influence de facteurs nutritionnels ou d'autres facteurs environnementaux influenceraient les interactions entre les gènes et l'environnement [2, 3]. Certains cancers, certaines maladies auto-immunes, le diabète et même des maladies oculaires pourraient être influencés par des facteurs épigénétiques. Surtout, ces modifications épigénétiques pourraient être transmises sur plusieurs générations.

Aspect physiologique de l'épigénétique

L'aspect physiologique n'est pas dénué d'intérêt parce qu'il permet de mieux comprendre comment, alors qu'elles comportent le même ADN, toutes nos cellules se sont différenciées en lignées particulières depuis l'embryogenèse.

Dans nos cellules eucaryotes, l'ADN est contenu dans le noyau et dans les mitochondries (**fig. 1**). L'ADN du noyau est séparé en 23 paires de chromosomes. L'ADN de chaque chromosome est enroulé sur lui-même, formant la chromatine. La

chromatine est elle-même enroulée autour de protéines, les histones (**fig. 2**). Ces histones sont des protéines qui permettent d'ordonner l'ADN en nucléosomes. Un nucléosome comporte 8 histones et 146 paires de bases d'ADN. Ces histones jouent un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes.

Il est probable que la mitochondrie corresponde à une bactérie assimilée par nos cellules il y a environ 2 milliards d'années, au cours d'un processus qui a permis aux organismes de survivre à l'oxygénation de l'atmosphère induite par la photosynthèse et de gérer la production d'énergie en utilisant l'oxygène.

Lors de la division cellulaire, la cellule réplique son ADN au cours de la mitose (**fig. 3**). Le processus comporte la possibilité d'altérations de la séquence des nucléotides de l'ADN. Ces erreurs dans la réplication correspondent à des mutations génétiques qui sont irréversibles et transmises à la descendance. Enfin, ces cellules filles ont la capacité de se différencier tout en conservant le même génome (**fig. 4**).

Les études en microscopie électronique ont révélé l'hétérogénéité de la chromatine du noyau avec des parties claires (euchromatine) et des parties sombres (hétérochromatine) (**fig. 5**). L'euchromatine est peu condensée et l'information génétique y est accessible. Au contraire, l'hétérochromatine est condensée avec une faible accessibilité aux informations. Le processus physiologique de différenciation cellulaire repose principalement sur la condensation de la chromatine et l'accès ou non à l'information génétique contenue dans l'ADN. La **figure 6** présente un lymphocyte associé à l'image de son euchromatine. Sur cette figure, l'hétérochromatine correspondrait aux gènes qui auraient permis à la cellule d'évoluer suivant une autre différenciation.

Mécanismes épigénétiques

L'épigénome regroupe les principaux mécanismes impliqués en épigénétique : l'acétylation et la méthylation de l'ADN, des modifications des histones, un remodelage de la chromatine et une

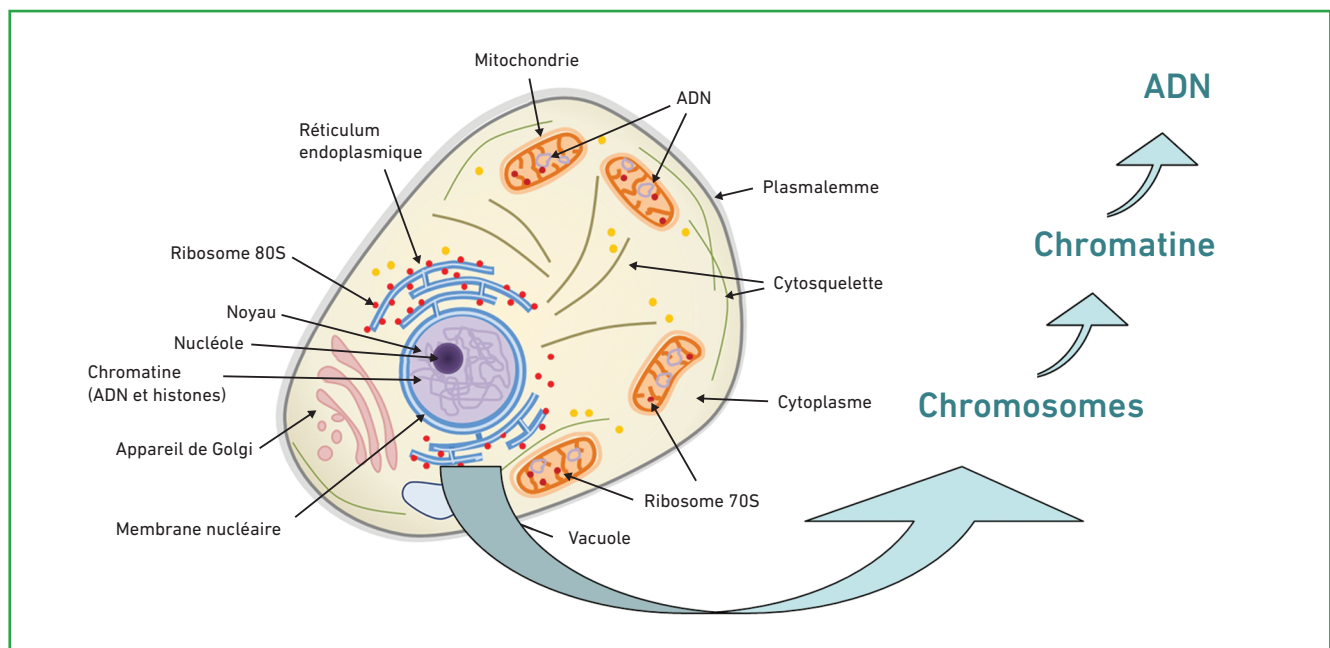


Fig. 1 : Rappel sur la structure cellulaire et l'organisation de l'ADN des chromosomes.

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

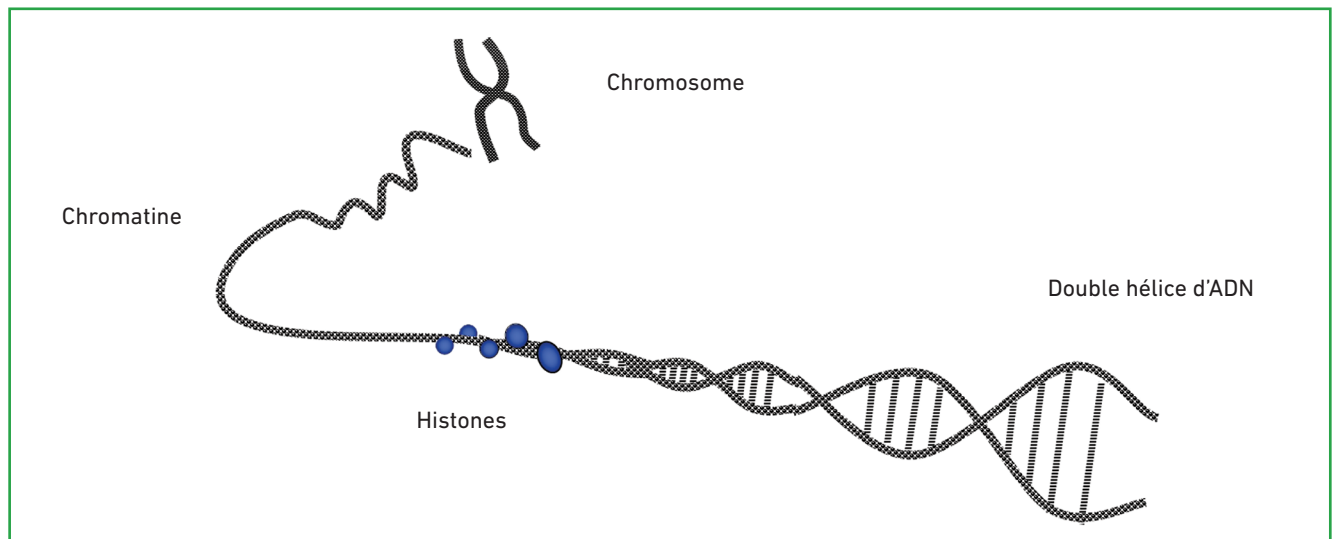


Fig. 2 : Organisation de l'ADN en chromatine, elle-même enroulée autour des histones. Le diamètre du noyau de nos cellules est de l'ordre de 10 μm alors que la longueur de l'ADN du noyau est de l'ordre de 2 m, ce qui traduit le caractère compact de cette organisation.

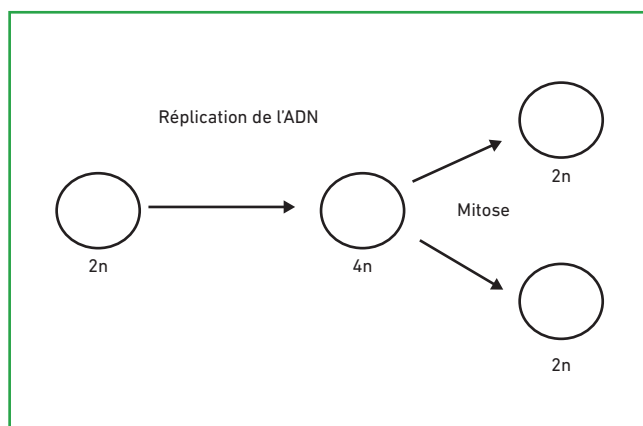


Fig. 3 : La mitose comporte le risque de mutations génétiques irréversibles, transmises à la descendance.

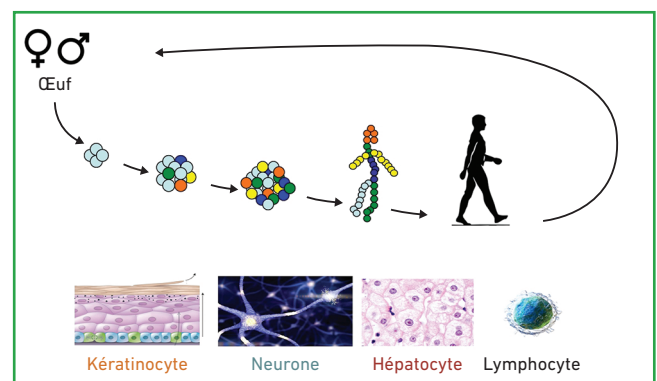


Fig. 4 : Schématisation de la prolifération et de la différenciation cellulaire pouvant aboutir à des cellules ayant le même génome mais des phénotypes aussi différents que ceux des kératinocytes, des neurones, des hépatocytes ou des lymphocytes.

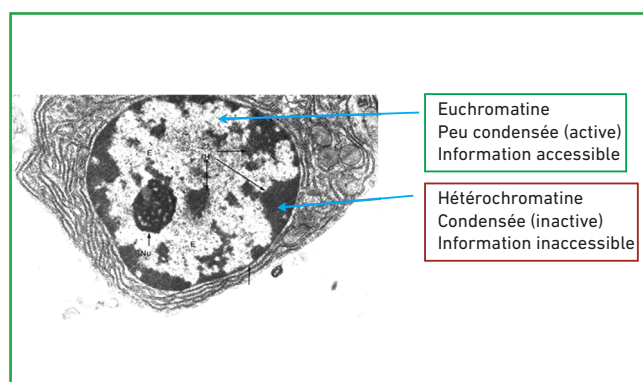


Fig. 5 : Noyau cellulaire observé en microscopie électronique montrant le caractère hétérogène de la chromatine. On distingue l'euchromatine et l'hétérochromatine.

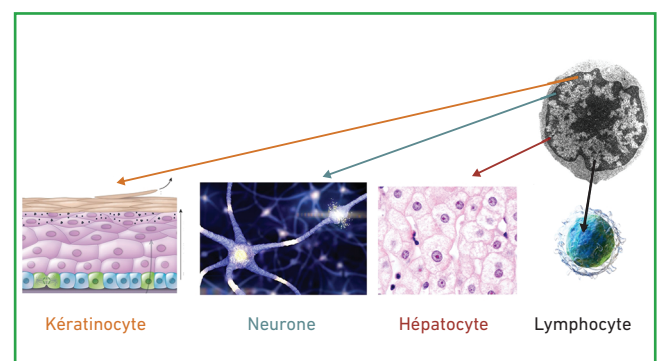


Fig. 6 : L'information contenue dans l'euchromatine (claire) a permis à cette cellule de se différencier en lymphocyte. L'hétérochromatine (sombre) correspondrait ici aux gènes qui auraient permis à la cellule d'évoluer suivant une autre différenciation.

inhibition des gènes par de l'ARN non codant (miARN) [4]. Pour mémoire, la synthèse des protéines se déroule en deux étapes (**fig. 7**).

La transcription constitue la première étape : l'ADN du noyau est transcrit pour élaborer un ARN messager (ARNm) qui pourra ensuite migrer vers le cytoplasme de la cellule. Cette étape peut être influencée par certains facteurs : par

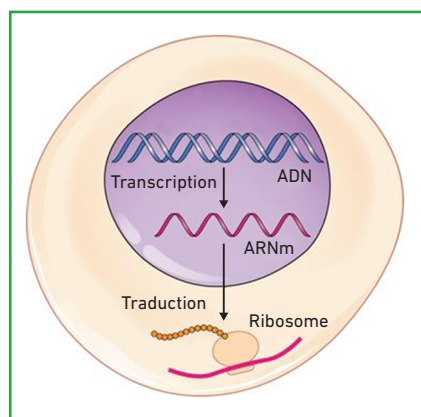


Fig. 7 : Les deux étapes de la synthèse des protéines.

exemple, l'acétylation des histones déplie la chromatine et favorise la transcription, elle "active" donc les gènes associés à ces histones. Au contraire, la méthylation de l'ADN inhibe la transcription (inactive les gènes) alors que la déméthylation active les gènes [2, 5]. Les enzymes qui sont impliquées dans ces mécanismes sont l'HDAC (histones désacétylases) et la DNMT (ADN méthyltransférase). Les mesures de l'activité de ces enzymes permettent d'évaluer l'amplitude de la méthylation de l'ADN et de l'acétylation des histones.

La traduction est la seconde étape de la synthèse des protéines. Elle se produit à l'extérieur du noyau dans le réticulum endoplasmique granuleux. Le ribosome vient se fixer sur l'ARNm et commence à décoder la séquence des bases à partir d'un codon d'initiation. Un ARN de transfert (ARNt) est appelé pour acheminer un anticodon complémentaire au codon qui est repéré. Chaque ARNt apporte un acide aminé. Une série d'ARNt apporte ainsi des acides aminés

correspondants aux codons successifs. Le ribosome lit la séquence des bases de l'ARNm depuis le codon d'initiation jusqu'au codon de fin de traduction. Les acides aminés assemblés forment progressivement une chaîne polypeptidique qui pourra prendre sa structure secondaire et tertiaire. Au niveau de cette seconde étape, des ARN non codants d'une vingtaine de nucléotides peuvent s'apparier avec l'ARN messager. Ces miARN sont progressivement apparus comme un élément important de la régulation de l'expression des gènes. L'appariement d'un miARN à l'ARN messager permet d'inhiber la synthèse d'une protéine [6, 7].

La **figure 8** schématise les mécanismes impliqués en épigénétique.

Héritabilité des mécanismes de l'épigénétique

Pour certains auteurs, l'épigénétique serait un élément fondamental de

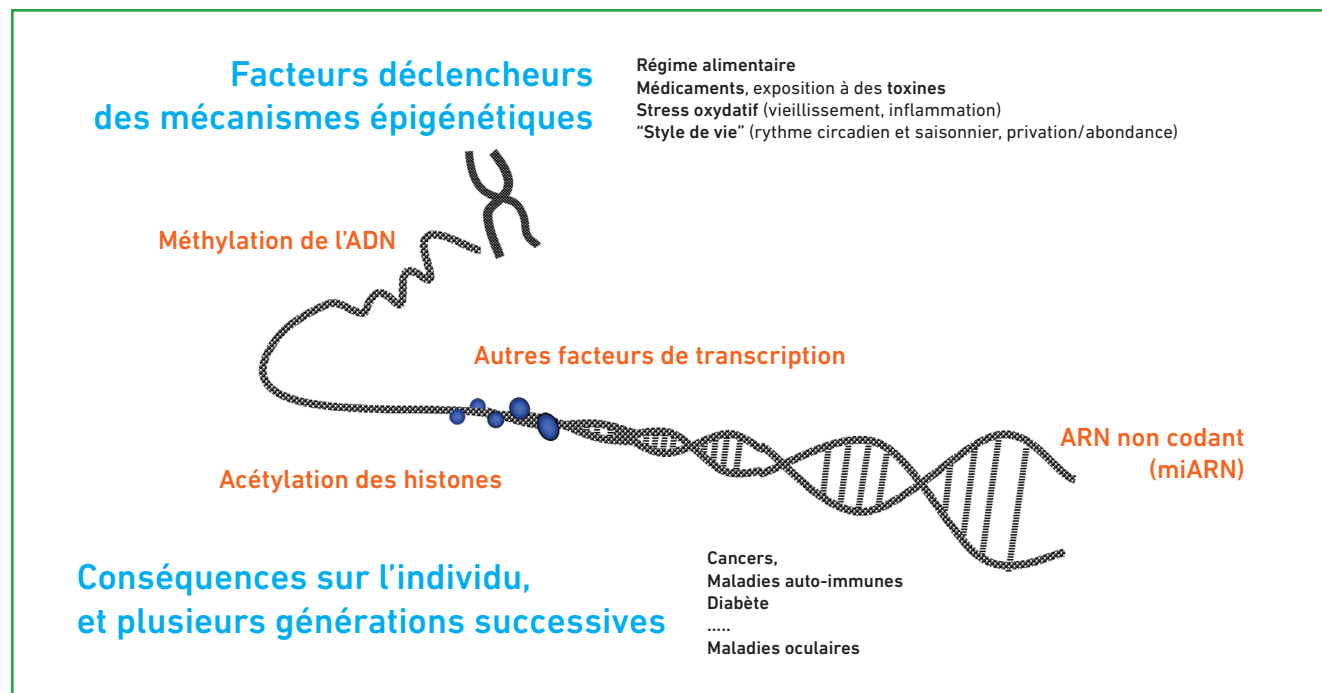


Fig. 8 : Schématisation regroupant les éléments déclencheurs des mécanismes épigénétiques et leurs conséquences éventuelles sur plusieurs générations successives d'individus.

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

l'expression de notre phénotype. L'épigénétique pourrait expliquer comment des éléments de l'environnement tels que le régime alimentaire, l'exposition à des médicaments, des toxines ou le "style de vie" pourraient induire des changements relativement stables de caractères, voire des maladies, éventuellement héréditaires sur plusieurs générations [1, 2]. Des traits épigénétiques établis pendant le développement et/ou acquis sous l'influence de facteurs nutritionnels ou d'autres facteurs environnementaux influenceraient les interactions entre les gènes et l'environnement [2, 3].

Les modifications de l'épigénome pourraient donc expliquer l'influence de certains facteurs de l'environnement en pathologie. En outre, ces modifications épigénétiques pourraient être transmises sur plusieurs générations.

On cite régulièrement l'épisode de l'hiver 1944-1945 pendant lequel l'ouest des Pays-Bas a été affamé par un blocus décrété par l'Allemagne nazie. Les enfants qui ont subi la famine *in utero*, pendant les premières semaines de gestation, ont gardé au long de leur vie adulte une susceptibilité au diabète, à l'obésité, aux maladies cardiovasculaires, à la micro-albuminurie et à d'autres problèmes de santé [8-10]. Il semble que la 3^e génération puisse elle aussi conserver ces susceptibilités [11]. Les privations représentent ici un facteur modifiant l'épigénome qui majore la susceptibilité à plusieurs pathologies.

La possibilité d'une modification permanente de notre patrimoine génétique sans modification de l'ADN reste pourtant un sujet de controverse. Au XIX^e siècle, la théorie de l'évolution de Darwin avait supplanté celle de Lamarck qui faisait intervenir l'hérédité de modifications acquises sous l'influence de l'environnement. Pourtant, la théorie de Darwin n'exclut pas la possibilité d'une composante épigénétique. Peut-être le caractère "permanent" de l'hérédité, associé à l'épigénétique, pourrait-il ne concerner qu'un certain nombre de générations. Certains auteurs ont proposé que l'épigénome représente la possibilité d'explorer rapidement une adaptation à une modification de l'environnement, sans modification définitive du génome.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAZZIO EA, SOLIMAN KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics*, 2012;7:119-130.
2. LEENEN FA, MULLER CP, TURNER JD. DNA methylation: conducting the orchestra from exposure to phenotype? *Clin Epigenetics*, 2016;8:92.
3. HEWITT AW, JANUAR V, SEXTON-OATES A *et al.* DNA methylation landscape of ocular tissue relative to matched peripheral blood. *Sci Rep*, 2017;7:46330.
4. BELL JT, SPECTOR TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet*, 2011;27:116-125.
5. LYONS DB, LOMVARDAS S. Repressive histone methylation: a case study in deterministic versus stochastic gene

regulation. *Biochim Biophys Acta*, 2014;1839:1373-1384.

6. PILLAI RS, BHATTACHARYA SN, FILIPOWICZ W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? *Trends Cell Biol*, 2007;17:118-126.
7. POGUE AI, LUKIW WJ. Up-regulated pro-inflammatory MicroRNAs (miRNAs) in Alzheimer's disease (AD) and Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Cell Mol Neurobiol*, 2018;38:1021-1031.
8. PAINTER RC, DE ROOIJ SR, BOSSUYT PM *et al.* Blood pressure response to psychological stressors in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Hypertens*, 2006;24:1771-1778.
9. PAINTER RC, OSMOND C, GLUCKMAN P *et al.* Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG*, 2008;115:1243-1249.
10. ROSEBOOM T, DE ROOIJ S, PAINTER R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*, 2006;82:485-491.
11. VEENENDAAL MV, PAINTER RC, DE ROOIJ SR *et al.* Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG*, 2013;120:548-553.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.