

I Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Épigénétique : pour ou contre !

RÉSUMÉ : Quelques exemples permettent d'entrevoir l'étendue des applications mais aussi les limites de l'épigénétique. "L'hiver de la faim" aux Pays-Bas en 1944 est souvent repris dans les articles sur le sujet parce qu'il illustre bien la modulation de l'expression de certains gènes par l'environnement et la transmission de cette modulation sur plusieurs générations. Au contraire, l'histoire de Trofim Lyssenko montre les limites de l'épigénétique dans le contexte d'une démarche scientifique biaisée par l'idéologie politique.



T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Queen Anne St. Medical Centre,
LONDRES.

■ L'hiver de la faim

En juin 1944, les Alliés débarquent en Normandie pour mettre fin à l'occupation nazie. En septembre 1944, aux Pays-Bas, les Britanniques conduisent l'opération *Market Garden*, une tentative pour récupérer les ponts franchissant les principaux fleuves des Pays-Bas, dont le Rhin à Arnhem. L'opération vise à permettre aux Alliés d'atteindre rapidement la Ruhr [1]. Les Hollandais sur les lieux s'impliquent dans cette opération et se rebellent contre l'occupant. Malheureusement, l'opération est un échec et les Hollandais sont punis pour avoir pris parti : leurs rations de nourriture sont réduites à des portions minimales. Une ration d'adulte tombe à 580 calories par jour (soit environ un quart du minimum nécessaire à un être humain). L'hiver 1944-1945 est particulièrement rude et rend le peu de nourriture encore moins accessible. Cette période a été nommée l'hiver de la faim (*Hongerwinter*).

Parmi les adultes sous-alimentés, se trouvaient des femmes enceintes. Affamées, elles ont accouché de nouveau-nés en mauvaise santé et plus petits que la normale. Ce qui est apparu étonnant c'est que les filles nées dans ces conditions, devenues femmes dans les années 1960, ont elles aussi donné naissance à des bébés de petits poids avec une tendance au diabète et aux maladies

cardiovasculaires. Une fois adultes, dans les années 1980, les femmes petites-filles de l'hiver de la faim ont aussi donné naissance à des bébés de petits poids [2].

Cette famine subie par des femmes enceintes en 1944 a donc généré des changements du phénotype transmis de façon héréditaire sur plusieurs générations. De nombreux auteurs ont évoqué l'influence d'une modification de l'épigénome lors de la famine pour expliquer ce mode de transmission.

■ Överkalix

L'étude de la cohorte de la petite ville d'Överkalix dans le nord de la Suède illustre aussi l'influence du statut nutritionnel des parents et grands-parents sur le phénotype des descendants. La cohorte totalise 320 individus nés en 1890, 1905 et 1920 avec l'étude de registres qui rapportent la qualité des récoltes au cours des années. Il est apparu qu'une malnutrition chez le père, avant l'adolescence, se traduit par un risque plus faible de mortalité cardiovasculaire deux générations plus tard [3]. Des auteurs montrent également qu'un excès de nourriture dans l'environnement du grand-père se traduit par une espérance de vie réduite chez les petits-enfants. Cet effet est observé quand l'exposition du grand-père se produit avant la puberté (9-12 ans) [4].

Ces éléments incitent à impliquer l'épigénome et en particulier les mécanismes de méthylation/déméthylation de certains gènes pour expliquer ces phénomènes. Il semblerait que l'effacement de l'épigénome pour chaque génération ne soit que relatif et que certaines tranches de vies représentent une fenêtre d'opportunité au marquage de notre ADN [5].

■ Mouches drosophiles

L'équipe de Renato Paro à Bâle montre que lorsqu'un œuf de drosophile est chauffé à 37 °C avant éclosion, la mouche a les yeux rouges. Les mouches dont les œufs n'ont pas été chauffés gardent des yeux blancs (**fig. 1**). En outre, le caractère "yeux rouges" est ensuite passé de génération en génération. Il s'agit donc d'une caractéristique acquise à cause d'un facteur externe (la température) qui devient héréditaire. Les auteurs montrent l'absence de modification de la séquence d'ADN associée à ce caractère. La modification de la couleur des yeux repose sur une modification réversible de certaines histones (H3 Lys27) [6].

La même équipe a montré la possibilité d'influencer l'épigénome pour réprimer des gènes associés à des tumeurs des mouches drosophiles.



Fig. 1 : Mouches drosophiles. L'œuf de la mouche en bas à droite a été chauffé à 37 °C, ce qui modifie la couleur de ses yeux. Ce caractère est héréditaire bien qu'il ne corresponde pas à une modification de l'ADN de l'insecte (d'après [7]).

■ Gène Agouti

Les souris porteuses du gène Agouti (Avy//a) ont un pelage beige-jaune et une obésité. Elles présentent une forte susceptibilité au diabète de type 2 et aussi à l'apparition de tumeurs. Le gène Agouti code pour une protéine qui, en interaction avec un récepteur spécifique (MC1R), détermine le type de mélanine synthétisée par les mélanocytes et donc la couleur du pelage. L'expression du gène varie suivant les souris. Lorsqu'il est fortement exprimé, les mélanocytes ne synthétisent que de la phéomélanine et le pelage est jaune. Lorsqu'il est exprimé normalement, les deux types de mélanine sont synthétisés et le pelage est brun.

Randy Jirtle, un chercheur qui partage sa vie entre Bedford au Royaume-Uni et Madison Wisconsin aux USA, a montré que les descendants de souris porteuses du gène Agouti nourries avec des vitamines B ne sont plus obèses ni beiges alors que gène Agouti reste présent. Au contraire, les descendants de celles qui n'ont pas reçu de vitamines B restent malades de génération en génération [7]. L'auteur montre que les différences d'expression de l'allèle Avy ne sont pas dues à des variations dans la séquence codante mais au degré de méthylation de l'ADN, variable suivant les individus.

■ Lyssenko : de l'épigénétique pour les plantes ?

Des travaux canadiens montrent que la résistance au froid est un phénomène d'adaptation de certaines plantes lorsqu'elles sont soumises progressivement à des températures inférieures à 10 °C. Pour passer de l'état végétatif à l'état floral, ces céréales d'hiver ont besoin de séjourner à des températures suffisamment basses pendant leur phase juvénile. C'est la "vernalisation", phase que l'on peut définir comme l'acquisition ou l'accélération de la capacité de fleurir suite à un traitement au froid.

En URSS pendant la guerre froide, Trofim Lyssenko, un pseudo-scientifique autodidacte, avait convaincu Staline de faire pousser du blé en Sibérie après avoir humidifié et soumis les graines de blé germé au froid [8]. Alors qu'en occident, la génétique mendélienne venait à point pour confirmer la théorie de l'évolution de Darwin, en URSS, l'intervention du hasard en biologie était une notion réfutée car incompatible avec l'idéologie politique imaginant un progrès régulier associé aux efforts et aux sacrifices d'une ou plusieurs générations. La communauté scientifique soviétique s'est ralliée à Lyssenko, nommé directeur de l'institut de génétique d'Odessa, et il a poursuivi ses expérimentations jusqu'au début des années 1960.

Le blé, même vernalisé, n'a jamais poussé en Sibérie et l'on peut voir dans ce qui fut davantage qu'une simple anecdote en URSS un contre-exemple ou une limite à l'utilisation de l'épigénétique.

■ Conclusion

Cette brève revue montre la diversité des possibilités associées à la modification de l'épigénome. On oppose classiquement l'effacement des données épigénétiques à chaque génération mais, comme l'ont montré certains auteurs, cet effacement ne serait que partiel. Les modulations de l'expression des gènes, ou tout au moins de certains gènes, font alors discuter des possibilités thérapeutiques dans de nombreux domaines, par exemple en ophtalmologie comme l'illustrent les articles de ce dossier.

BIBLIOGRAPHIE

1. fr.wikipedia.org/wiki/Opération_Market_Garden
2. 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.

■ Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

3. KAATI G, BYGREN LO, EDVINSSON S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet*, 2002;10: 682-688.
4. PEMBREY ME. Male-line transgenerational responses in humans. *Hum Fertil (Camb)*, 2010;13:268-271.
5. JUNIEN C, PANCHENKO P, FNEICH S *et al.* Épigénétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l'environnement : des faits aux lacunes. *Med Sci*, 2016;32:35-44.
6. CIABRELLI F, COMOGLIO F, FELLOUS S *et al.* Stable Polycomb-dependent transgenerational inheritance of chromatin states in *Drosophila*. *Nat Genet*, 2017;49:876-886.
7. JIRTLE RL. The Agouti mouse: a biosensor for environmental epigenomics studies investigating the developmental origins of health and disease. *Nat Genet*, 2014;6:447-450.
8. www.bbc.co.uk/programmes/b00bw51j. Lyssenkoism BBC Podcast.

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