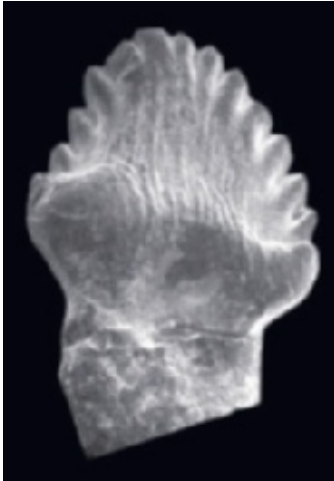




Leonardo Salgado, Université Nationale du Comahue



© Alain Bédreau 2012 www.paleosgol.com

6. ANTARCTOPELTA OLIVEROI EST LE PREMIER DINOSAURE jamais découvert en Antarctique. Cette espèce herbivore du groupe des ankylosaures vivait sur ce continent au Crétacé, il y a quelque 70 millions d'années. Ses dents munies de denticules (à gauche) lui étaient utiles

pour cisailier les fibres des végétaux, dont il avait probablement de grandes quantités, longuement digérées ensuite par une fermentation. Protégé par sa taille et par une carapace de plaques osseuses dermiques, il était doté d'une « masse d'arme » au bout de sa queue.

ont-elles reconquis le monde à partir de l'Antarctique ?

La plus haute montagne d'Antarctique, le mont Kirkpatrick (4528 mètres), a livré d'intéressantes informations sur les dinosaures. En 1991, l'équipe de W. Hammer avait prospecté à 4100 mètres d'altitude, où affleurent des roches sédimentaires du Jurassique inférieur. Elle y a découvert *Cryolophosaurus ellioti*, un dinosaure carnivore de taille comparable à celle du tyrannosaure (voir la figure 5).

Des dinosaures sous un climat doux

Depuis, les expéditions dans la chaîne Transantarctique se sont succédé et les restes d'un autre dinosaure, prosauropode cette fois (dinosaur à long cou et longue queue), ont été découverts dans la même zone. Il s'agit d'un gros herbivore de plusieurs tonnes : *Glacialisaurus hammeri*, ainsi nommé en l'honneur du pionnier de la paléontologie antarctique W. Hammer. D'autres ossements de dinosaures, ptérosaures (reptiles volants) ainsi qu'une dent de synapside ont également été exhumés sur les flancs du mont Kirkpatrick. Cette petite dent appartient à un groupe de reptiles plutôt herbivores et très proches des mammifères, les tritylodontes. La faune du mont Kirkpatrick suggère qu'un climat plutôt doux régnait en Antarctique au Jurassique inférieur, malgré des latitudes déjà presque polaires. Cela n'est pas sans intriguer : quelle qu'ait été la

Une mission française en Antarctique ?

✓ Une participation française à l'exploration paléontologique de l'Antarctique serait bienvenue, car la terestrialisation des vertébrés et l'évolution des écosystèmes avant et après les grandes crises biotiques sont étudiées en France depuis... des siècles. Il s'agirait par exemple de prospecter les formations d'une zone inexplorée de la chaîne Transantarctique. L'implantation du camp de base au pied des montagnes exigerait soit de prévoir une piste temporaire sur l'inlandsis oriental, soit de coopérer avec une nation possédant déjà un dispositif sur place ou assez proche.



National Science Foundation

Un campement américain dans l'Antarctique

température globale moyenne de l'époque, à de si hautes latitudes, il devait geler durant la nuit. Comment les dinosaures locaux s'y étaient-ils adaptés ? Avaient-ils le sang chaud ?

Dès les premières découvertes paléontologiques effectuées par les Européens et les Argentins pendant l'âge d'or de l'exploration de l'Antarctique, le registre fossile du continent blanc s'est enrichi progressivement, particulièrement dans la péninsule Antarctique de par le travail des équipes argentines et britanniques. Et grâce aux efforts de pionniers tels que W. Hammer, l'exploration paléontologique de la chaîne Transantarctique a été fructueuse.

Outre l'enrichissement du registre fossile en amphibiens, dinosaures, oiseaux, reptiles et autres mammifères, le Graal de la paléontologie antarctique serait de découvrir un amphibien paléozoïque (le Paléozoïque couvre la période allant de 543 à 250 millions d'années), voire l'un des premiers tétrapodes terrestres. Les paléontologues se demandent en effet si l'une des étapes de la sortie des eaux des tétrapodes ne s'est pas jouée dans l'hémisphère Sud. La réponse à cette question consisterait notamment à déterminer les conditions environnementales ayant rendu possible cette transition majeure dans l'histoire de la vie terrestre. Il est clair que la paléontologie n'aurait qu'à gagner d'une exploration plus poussée de l'Antarctique, avec des missions où des géologues seraient étroitement associés à des paléontologues... de toutes espèces. ■



les conférences

à la Cité des sciences et de l'industrie

accès gratuit sur inscription : conferences@universcience.fr



à la Cité des sciences et de l'industrie

La fin de la faim en 2050 ?

Un milliard de personnes dans le monde
5 experts décideurs



La fin de la faim en 2050 ?

Aujourd'hui, un milliard de personnes dans le monde ont faim. Qu'en sera-t-il en 2050 ? Experts, décideurs et étudiants se poseront les vraies questions, sans tabous, ni verrous.



colloque
international

**VENDREDI 11 ET
SAMEDI 12 MAI 2012**

universcience.fr

INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



CAMPUS
CONDORCET
Paris - Asnières



IDDRI
SciencesPo



SCIENCE
AVENIR



**POUR LA
SCIENCE**



Des **INTERRUPTEURS** cachés dans le cerveau

Eric Nestler

L'environnement et les expériences vécues contribueraient à l'apparition de maladies mentales par le biais des modifications épigénétiques, qui activent ou inhibent les gènes.

L'ESSENTIEL

✓ Les expériences vécues contribueraient à l'apparition de maladies mentales, car elles auraient pour conséquence le retrait ou l'addition de marques « épigénétiques » sur les chromosomes.

✓ Ces marques influent sur l'activité des gènes sans modifier l'information codée dans ces derniers.

✓ Les modifications épigénétiques ont une action prolongée dans des maladies, telles que la dépendance aux drogues et la dépression.

✓ Certains comportements maternels modifiés par épigénèse se retrouvent dans la descendance.

Matt est professeur d'histoire. Son frère jumeau, Greg, est toxicomane. Pour ces deux garçons, qui ont grandi dans la région de Boston, tout allait bien au lycée: c'étaient des élèves brillants, qui s'entendaient bien avec leurs camarades et aimaient le sport. Comme beaucoup de jeunes de leur âge, les frères commencèrent à boire de la bière, à fumer des cigarettes et, à l'occasion, du cannabis. À l'université, ils essayèrent la cocaïne. Cette expérience allait briser la vie de Greg.

Dans un premier temps, il continua à mener une vie normale – assistant aux cours et restant en contact avec ses amis –, mais bientôt, la drogue devint son unique préoccupation. Il abandonna ses études et commença à vivre de petits boulots. Il conservait rarement un emploi plus d'un mois ou deux, se faisant renvoyer pour ses absences répétées ou des disputes avec des clients ou des collègues. Son comportement devint de plus en plus imprévisible – parfois violent – et il fut arrêté à plusieurs reprises pour des vols, qu'il commettait pour acheter sa drogue. Les tentatives de traitement échouèrent, et quand les tribunaux envoyèrent Greg, alors âgé

de 33 ans, dans un hôpital psychiatrique, celui-ci était sans ressources et sans domicile fixe: renié par sa famille et prisonnier de sa dépendance.

Qu'est-ce qui a rendu Greg aussi sensible aux effets de la cocaïne, au point que cette drogue détruit sa vie? Et pourquoi son frère jumeau, qui partage les mêmes gènes, a-t-il échappé à la dépendance? Ces questions ne sont pas nouvelles, mais aujourd'hui, on a quelques réponses. Depuis une dizaine d'années, les biologistes, qui étudient le développement embryonnaire ou les cancers, s'intéressent aux mécanismes moléculaires qui permettent à l'environnement de modifier l'expression des gènes sans toucher à l'information qu'ils portent. Au lieu de provoquer des mutations, ces modifications « épigénétiques » marquent les gènes et en modifient l'expression, parfois pour toute la vie.

Progressivement, nous découvrons comment les changements épigénétiques provoqués par la consommation de drogues ou un



stress chronique modifient les réponses du cerveau confronté à cette expérience : ils prédisposent un individu à résister ou à succomber à la dépendance, la dépression ou d'autres maladies psychiques. Nous commençons seulement à comprendre comment les gènes interagissent avec l'environnement, et nous espérons que ces recherches aboutiront à de nouveaux traitements de ces maladies dévastatrices et permettront de comprendre comment les modifications épigénétiques se transmettent d'une génération à l'autre.

Au-delà des gènes

Les recherches sur les prédispositions génétiques à la dépendance aux drogues, la dépression, l'autisme, la schizophrénie et autres maladies psychiatriques ont commencé il y a longtemps. Comme la plupart des maladies courantes, ces troubles sont en partie héréditaires : on estime que le risque de dépendance ou de dépression serait pour moitié d'origine génétique – ce qui est supérieur au risque génétique pour l'hypertension ou la plupart des cancers. Mais les gènes n'expliquent pas tout : comme dans le cas de Greg et Matt, le fait de porter des gènes identiques ne garantit pas que deux individus auront – ou n'auront pas – la même maladie.

Les troubles psychiatriques se manifestent chez les individus génétiquement prédisposés particulièrement sensibles à des signaux issus de l'environnement – des

© Shutterstock/JPRRA / Custom media, Vpm

drogues ou le stress, par exemple –, voire à des modifications des chaînes moléculaires qui peuvent se produire, par hasard, au cours du développement. Deux individus n'auront jamais le même développement embryonnaire et ne vivront jamais exactement les mêmes expériences.

Dès lors, par quels mécanismes ces signaux environnementaux peuvent-ils déclencher une maladie mentale ? Les neurones du cerveau centralisent d'innombrables signaux, échangent des composés chimiques, les neurotransmetteurs, avec les autres neurones pour réagir à chaque expérience – que ce soit regarder un film, serrer quelqu'un dans ses bras, prendre de la cocaïne ou penser au menu du dîner. Les neurotransmetteurs activent ou inhibent de multiples cellules et influent sur l'expression de nombreux gènes. Comprendre le lien entre les neurotransmetteurs et les gènes activés nous aide à préciser comment les neurones réagissent à l'environnement et modulent le comportement.

Ces effets sont souvent très brefs. Par exemple, une exposition à la cocaïne active le circuit cérébral de la récompense, dont le noyau accumbens est un élément clé, conduisant à une euphorie temporaire. Cette sensation s'affaiblit rapidement, car le système revient à la normale. Mais on ignore encore pourquoi des drogues, le stress ou d'autres expériences traumatiques peuvent avoir des effets à long terme, par exemple une dépression ou une dépendance. De nombreux neuroscientifiques pensent que les mécanismes épigénétiques jouent un rôle notable.

Les marques épigénétiques

Pour comprendre pourquoi l'épigénèse a attiré notre attention, rappelons comment est régulée l'activité des gènes. Schématiquement, un gène est une séquence d'ADN imposant la composition d'une protéine. Les protéines assurent la plupart des processus biologiques, contrôlant le fonctionnement des cellules. Dans le noyau cellulaire, cet ADN n'est pas replié au hasard. Au contraire, il est enroulé autour d'amas de protéines nommées histones – comme du fil sur une bobine – et forme ensuite des « paquets » qui constituent les chromosomes. L'ensemble des protéines et de l'ADN dans les chromosomes forme la chromatine.

Cet arrangement ne garantit pas seulement la bonne organisation du noyau cel-

lulaire : il permet de contrôler le comportement des gènes. Quand l'arrangement est compact, les gènes sont généralement silencieux, empêchant l'accès de la machinerie qui transcrit les gènes en brins d'ARN. Dans un neurone, par exemple, les gènes qui codent les enzymes du foie ne doivent pas s'exprimer, et sont donc enfouis dans des régions chromosomiques compactes. Quand un gène est nécessaire, la portion d'ADN où il se trouve se relâche, ce qui permet à la machinerie cellulaire de transcrire l'ADN en ARN. Cet ARN sert de modèle pour la production de la protéine codée par le gène.

L'état dans lequel se trouvent les gènes – condensé (ne pouvant être traduits en protéines de façon temporaire ou permanente) ou décondensé (prêts à produire des protéines) – est influencé par des marques épigénétiques, des molécules qui se fixent sur les histones ou sur l'ADN lui-même. Ces marques créent une sorte de code qui indique le degré de compacité de la chromatine et, par là-même, si les gènes sous-jacents doivent ou non être transcrits (*voir l'encadré ci-contre*). Un gène peut être plus ou moins actif, suivant la façon dont est marquée sa chromatine.

Les modifications épigénétiques sont effectuées par diverses enzymes. Certaines ajoutent ces marques chimiques et d'autres les retirent. David Allis, de l'Université Rockefeller, les a respectivement surnommées les « scripteurs » et les « effaceurs » du code épigénétique. Par exemple, une enzyme, l'histone acétyltransférase, qui fixe des groupes acétyle sur les histones, est un scripteur, et l'histone désacétylase, qui retire cette marque, un effaceur. Ces marques attirent ensuite d'autres protéines qui agissent comme « lecteurs » : elles se lient à des marques épigénétiques spécifiques et peuvent décompacter ou condenser la chromatine environnante en recrutant d'autres protéines de régulation qui stimulent la transcription des gènes concernés ou l'empêchent.

Les histones portant de nombreux groupes acétyle, par exemple, attirent des lecteurs, qui ont tendance à décompacter la chromatine, et d'autres protéines, qui favorisent l'activation des gènes. Inversement, les histones portant beaucoup de groupes méthyle attirent des lecteurs qui peuvent soit stimuler, soit empêcher la transcription, selon la position de ces groupes. Ainsi, l'environnement peut influencer sur l'activité des gènes en régulant le comportement des scripteurs et des effa-

ceurs épigénétiques – et donc le marquage et la structure de la chromatine.

Parfois, ces marques se fixent très peu de temps, par exemple juste pour permettre à un neurone de réagir rapidement à une stimulation intense en produisant une bouffée de neurotransmetteurs. Souvent, les marques restent en place pendant des mois ou des années – voire pendant toute la vie quand il s'agit, par exemple, de renforcer ou d'affaiblir les connexions neuronales impliquées dans la formation et le stockage des souvenirs.

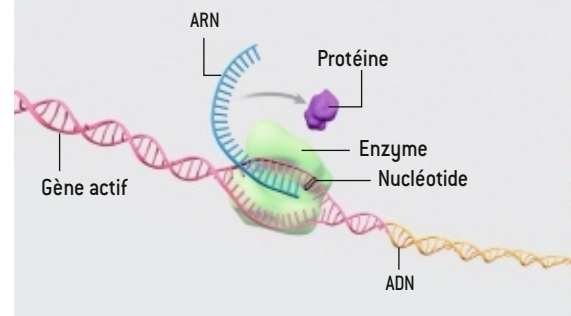
Ajouter (ou retirer) des groupes acétyle et méthyle – et d'autres marques – à la chromatine permet au cerveau de réagir et de s'adapter. Aujourd'hui, on découvre, chez l'animal, que ces mécanismes épigénétiques bénéfiques peuvent être perturbés dans des troubles, tels que la dépendance et la dépression, où des modifications épigénétiques anormales pourraient mettre en place des comportements inadaptés. L'examen de tissu cérébral humain, prélevé *post mortem*, suggère qu'il pourrait en être de même chez l'homme.

Les découvertes liées à la dépendance sont fondées sur notre connaissance, déjà

Les modifications épigénétiques des gènes diffèrent des mutations génétiques. Elles peuvent perturber le fonctionnement du cerveau et de divers organes.

Les mutations génétiques modifient généralement le sens du message codé

La séquence des nucléotides d'un gène impose la constitution de la protéine qu'il code. Quand un nucléotide est erroné ou qu'une mutation est présente dans le gène, la protéine codée a une forme ou une fonction anormale. Il est également possible qu'elle soit synthétisée en excès ou, au contraire, en trop faible quantité.



ancienne, de la façon dont les drogues perturbent le circuit cérébral de la récompense. De nombreuses études ont permis d'identifier des changements notables d'activation des gènes en présence de cocaïne, d'opiacés et autres drogues. On a montré que certains de ces changements dans l'expression des gènes persistent même après plusieurs mois d'abstinence, bien que les chercheurs ne sachent pas pourquoi.

Des gènes activés, d'autres éteints

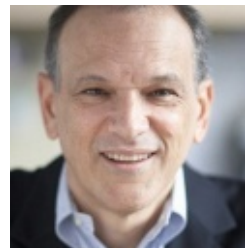
Étant donné les effets à long terme que peuvent avoir les modifications épigénétiques, nous avons entrepris, il y a une dizaine d'années, d'examiner si la cocaïne pouvait modifier le marquage épigénétique des gènes dans le système de la récompense. Cette drogue puissante crée une dépendance aussi bien chez l'homme que chez l'animal, ce qui permet l'étude en laboratoire de ses effets à long terme.

Une dose unique de cocaïne provoque des changements importants dans l'expression de nombreux gènes. Ces modifications sont mesurées par les

concentrations d'ARN messager, témoin direct de l'expression des gènes. Une heure après la première injection de cocaïne à des souris, près de 100 gènes sont activés. Ce qui se passe lorsque les animaux sont exposés de façon chronique à cette drogue est encore plus intéressant. Quelques-uns des gènes activés par une première injection deviennent silencieux si cette drogue est administrée tous les jours. Ces gènes sont « désensibilisés ».

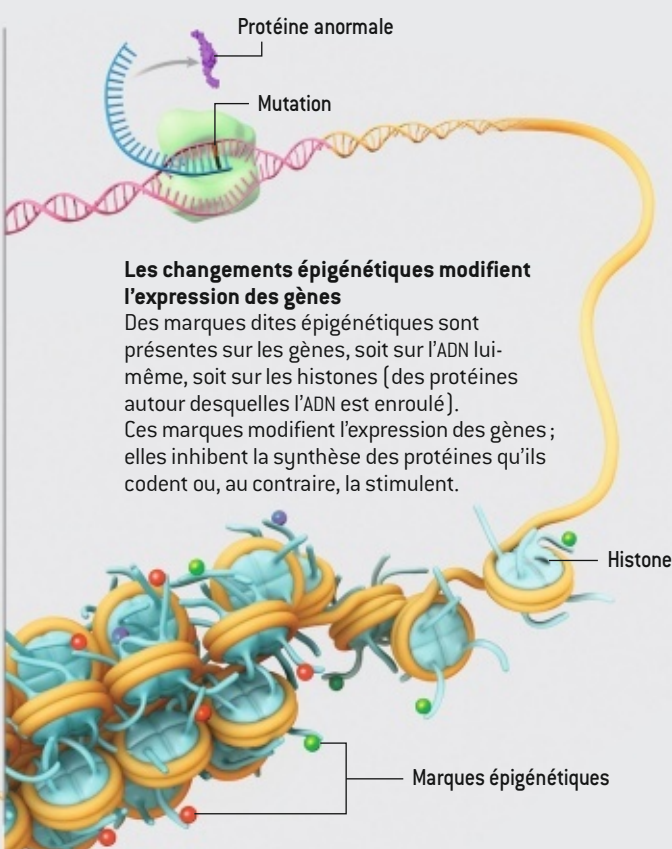
Cependant, d'autres gènes – en plus grand nombre – font exactement l'inverse : ils sont temporairement activés par une première exposition à la cocaïne, mais une exposition chronique, loin de diminuer leur activité, l'augmente bien davantage – dans certains cas, pendant des semaines après la dernière injection. Qui plus est, ces gènes restent très sensibles à la cocaïne même après une longue période où l'animal n'a plus été exposé à la drogue. Ainsi, l'usage chronique de la cocaïne prépare ces gènes à une future activation, en leur permettant de se « souvenir » des effets de la drogue. Cette réceptivité favorise aussi la rechute, et ouvre la voie à la dépendance. Or cette

L'AUTEUR



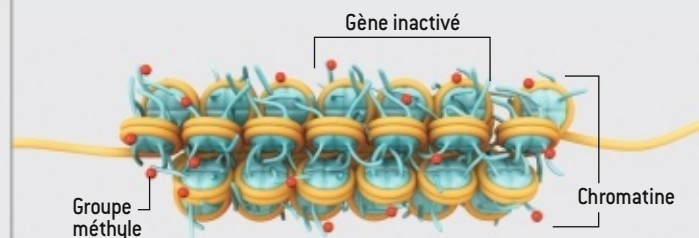
Eric NESTLER, professeur de neurosciences, dirige l'Institut Friedman de recherche sur le cerveau de l'Hôpital Mount Sinai à New York.

GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE



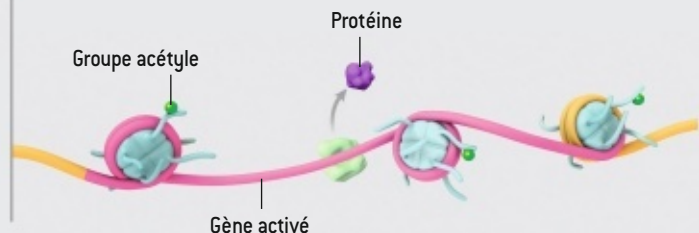
Inactivation

Certaines marques épigénétiques inhibent les gènes, car, en leur présence, la chromatine (de l'ADN complexé avec des histones et diverses protéines) est compactée, ce qui empêche que les gènes s'expriment. Les groupes méthyle jouent parfois ce rôle.



Activation

D'autres marques, tels les groupes acétyle, stimulent l'expression des gènes en déroulant la chromatine.



sensibilité exacerbée résulte de modifications épigénétiques des gènes.

Nous avons répertorié les marques épigénétiques sur la totalité du génome de la souris, et nous avons montré que l'administration chronique de cocaïne reconfigure les marques acétyle et méthyle sur des centaines de gènes dans le système de la récompense. Ces changements tendent à décompacter la chromatine, ce qui rend ces gènes plus facilement activables lors d'une nouvelle exposition à la cocaïne. Beaucoup de ces changements sont temporaires – ne durant que quelques jours après la prise de la drogue. Toutefois, certains durent beaucoup plus longtemps :

un mois, voire davantage. Nous commençons à comprendre le mécanisme responsable de ces changements de longue durée. Nous avons découvert que l'administration chronique de cocaïne freine l'activité de certains effaceurs (qui retirent les groupes acétyle), ainsi que de certains scripteurs (qui ajoutent des groupes méthyle inhibiteurs). La chromatine qui est très acétylée – ou peu méthylée – reste dans un état plus lâche, rendant ses gènes plus faciles à activer.

L'exposition chronique à la cocaïne modifie aussi l'activité d'autres scripteurs et effaceurs dans le circuit de la récompense, en y laissant un ensemble de marques

épigénétiques qui favorisent l'expression des gènes. Pour le confirmer, nous avons modifié l'activité de ces scripteurs et effaceurs afin d'imiter les effets de l'usage chronique de la drogue. Nous avons constaté que, même en l'absence de drogue, les animaux deviennent plus sensibles aux effets agréables de la cocaïne – l'un des signes de la dépendance.

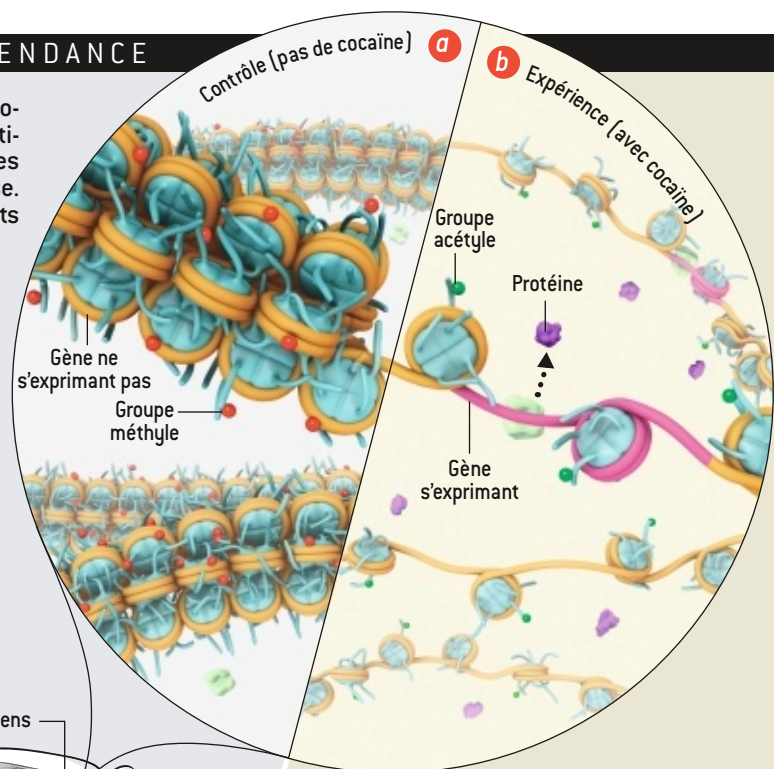
Les changements d'activité des scripteurs et des effaceurs, à la suite de l'usage chronique de cocaïne, durent longtemps, ce qui pourrait expliquer les changements à long terme de l'expression des gènes marqués. Comme le circuit cérébral de la récompense réagit à une large gamme de

L'ÉPIGÉNÉTIQUE DE LA DÉPENDANCE

Des études chez la souris ont montré qu'une exposition chronique à la cocaïne modifie la répartition des marques épigénétiques sur les gènes situés dans le circuit cérébral de la récompense. Les animaux deviennent plus sensibles aux effets de la drogue et plus enclins à la dépendance.

Les modifications

Même une dose unique de cocaïne peut modifier le « paysage » épigénétique des gènes dans le noyau accumbens, un élément essentiel du circuit de la récompense. En l'absence de drogue (a), les groupes méthyle prédominent, maintenant la chromatine compactée de sorte que les gènes ne s'expriment pas. En présence de cocaïne, les groupes acétyle prédominent et la chromatine se déroule (b). De nombreux gènes codant des protéines impliquées dans la sensation de plaisir déclenchée par la drogue s'expriment.



Noyau accumbens

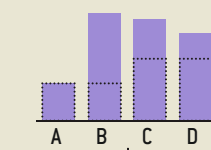
PAS DE COCAÏNE



Des effets durables

Une première exposition à la cocaïne augmente temporairement l'expression de nombreux gènes (B, C et D, à droite), mais cette expression se normalise rapidement. L'exposition chronique à la cocaïne a des effets plus complexes : elle rend certains gènes moins sensibles à la drogue (A et B, à l'extrême droite), alors qu'elle stimule l'expression d'autres gènes, la rendant plus forte qu'avant (C et D). L'expression de certains de ces gènes reste excessive pendant un temps anormalement long.

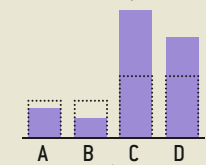
PREMIÈRE EXPOSITION À LA COCAÏNE



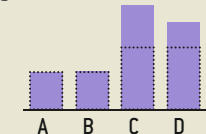
Après une semaine sans drogue : l'expression des gènes redevient normale.



EXPOSITION CHRONIQUE



Après une semaine sans drogue : l'expression de certains gènes reste excessive.



stimulus – par exemple, la nourriture et le sexe –, la manipulation de l'activité des neurones de ce centre peut modifier notablement le comportement d'un animal.

Les adaptations neuronales qui modifient le comportement à long terme sont aussi responsables d'une maladie mentale fréquente, chronique et handicapante : la dépression. Comme pour la dépendance, on peut étudier cette maladie chez l'animal.

Stress et dépression

Nous travaillons sur des souris – des mâles placides – qui ont été mises en présence de souris agressives. Après dix jours de « persécutions » de la part de leurs congénères, les souris non agressives présentent de nombreux signes de dépression : elles ne pratiquent plus les activités qu'elles apprécient normalement (copuler, manger des friandises), elles deviennent anxieuses, se replient sur elles-mêmes ; elles sont moins aventureuses et, parfois même, mangent trop et deviennent obèses. Certains de ces changements perdurent pendant des mois et peuvent être inversés par administration régulière des antidépresseurs utilisés chez l'homme.

En étudiant de plus près l'ADN de ces souris, nous avons observé des changements épigénétiques sur 2000 gènes environ du système de la récompense. Pour 1200 de ces gènes, nous avons mesuré une augmentation d'une marque épigénétique, une forme de méthylation de l'histone qui inhibe l'expression du gène. Il semble donc que la dépression inactiverait des gènes importants pour les aires cérébrales qui permettent à un animal de se sentir bien, créant une sorte de « cicatrice moléculaire ». Nous avons découvert que beaucoup de ces changements déclenchés par le stress pouvaient être gommés en traitant les souris pendant un mois avec de l'imipramine, un antidépresseur couramment prescrit. On a observé, *post mortem*, des changements épigénétiques similaires sur le cerveau de personnes déprimées au moment de leur décès.

Bien que la dépression soit fréquente, tous les individus n'y sont pas sensibles de la même façon. Nous avons découvert qu'il en est de même chez les souris. Un tiers environ des mâles, confrontés à un stress social quotidien, résistent à la dépression : bien qu'ils soient sujets au même stress incessant, ils ne montrent aucun des signes de repli sur soi ou d'apa-

thie présentés par leurs congénères déprimés. Les gènes jouent un rôle important dans cette résilience. De nombreux changements épigénétiques induits par le stress que nous observons chez les souris sensibles n'apparaissent pas chez les souris résilientes. En revanche, ces dernières présentent des modifications épigénétiques sur d'autres gènes du système de récompense. Cela suggère que ces modifications protègent l'animal, et que la résilience est plus qu'une simple absence de vulnérabilité ; cette réponse épigénétique active contrecarre les effets du stress chronique.

Nous avons également découvert que les gènes protecteurs qui sont épigénétiquement modifiés chez les souris résilientes incluent bon nombre des gènes dont l'activité est restaurée chez les souris déprimées traitées par l'imipramine. Un sous-ensemble de ces gènes est connu pour augmenter l'activité du circuit de la récompense et éviter la dépression. Ces observations laissent supposer que les antidépresseurs activent certains programmes épigénétiques protecteurs, à l'œuvre chez les personnes résistantes à la dépression. Si tel est le cas, on pourrait chercher des substances qui inhibent les effets néfastes du stress chronique, mais qui stimulent également les mécanismes naturels de résilience du cerveau.

Nous avons évoqué des effets qui perdurent un mois – les périodes les plus longues que nous ayons étudiées. Toutefois,

passives. En outre, les femelles élevées par des mères attentionnées deviennent elles-mêmes des mères actives.

L'équipe de M. Meaney a montré que les effets du comportement maternel sont transmis, au moins en partie, par des mécanismes épigénétiques. Par rapport aux petits choyés, les petits élevés par des mères passives présentent plus de méthylation de l'ADN dans les séquences de régulation d'un gène codant le récepteur des glucocorticoïdes – des protéines présentes dans la plupart des cellules, essentielles dans les réactions d'un animal à l'hormone de stress, le cortisol. Une méthylation excessive – détectée dans l'hippocampe, une région cérébrale intervenant dans l'apprentissage et la mémoire – diminue la quantité de ces récepteurs produits par les neurones.

Un héritage maternel

Les récepteurs, en nombre insuffisant à cause de modifications épigénétiques, ne parviennent plus à ralentir la production de cortisol. La réaction au stress de ces animaux est exacerbée, ce qui les rend plus anxieux et craintifs – des traits de caractère qui persistent durant toute leur vie. D'autres gènes pourraient subir des influences épigénétiques similaires. Frances Champagne, de l'Université Columbia, et ses collègues ont trouvé des différences épigénétiques dans le gène codant le récepteur des estrogènes chez

CERTAINES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES provoquent des changements de comportement qui durent toute la vie de l'individu et se transmettent à sa progéniture.

certaines modifications épigénétiques provoquent des changements de comportement qui durent toute la vie, comme l'ont montré Michael Meaney, de l'Université McGill, et ses collègues. M. Meaney a étudié les effets des soins maternels sur les modifications épigénétiques et le comportement ultérieur de la progéniture.

Ils ont observé que certaines ratte ont un comportement maternel très développé, léchant et s'occupant beaucoup de leurs petits. Les autres mères sont plus passives. Les petits des mères actives sont moins anxieux et produisent moins d'hormones de stress lorsqu'ils sont perturbés que les petits élevés par des mères

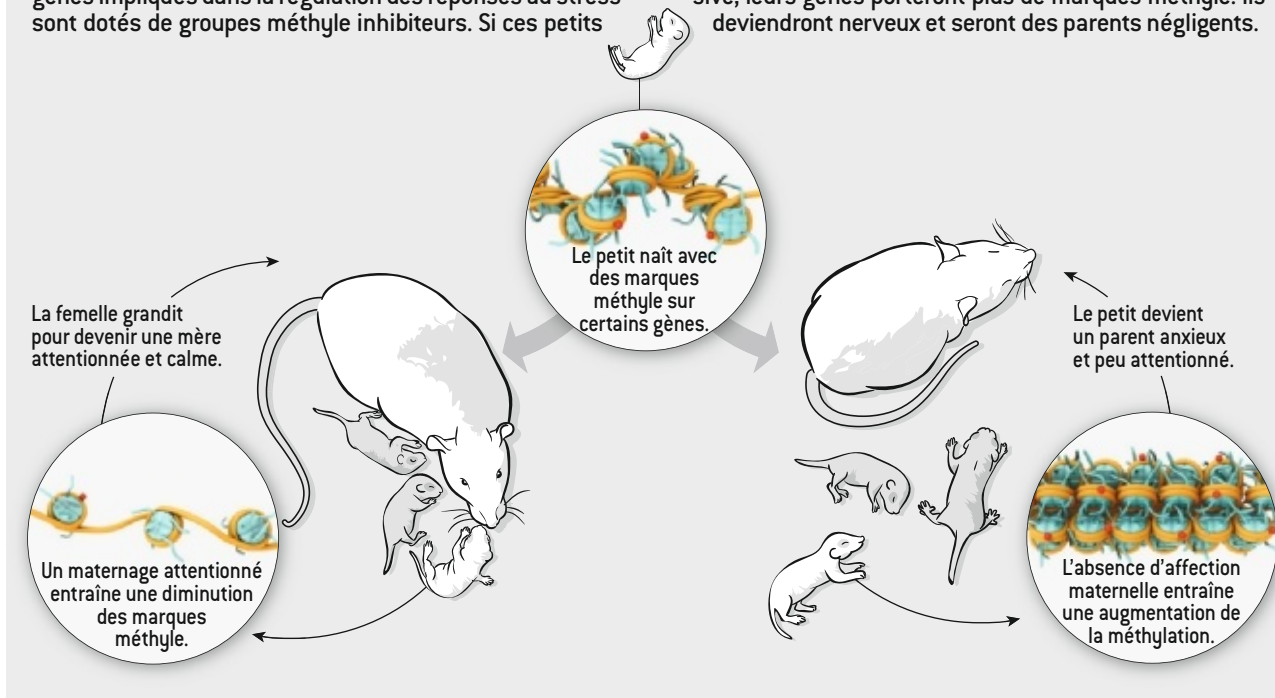
les petits élevés par des mères actives et par des mères passives. Il est probable que de nombreux gènes subissent des modifications épigénétiques résultant du comportement maternel.

Ainsi, les changements épigénétiques seraient transférés d'une génération à la suivante, apparemment sans être transmis par les ovules ou les spermatozoïdes. Quand le comportement d'une mère modifie la régulation épigénétique dans le cerveau d'un de ses petits, ce dernier présente le même comportement que sa mère, lequel modifie les marques épigénétiques et, par conséquent, le comportement de ses petits, et ainsi de suite.

DE LA MÈRE AUX PETITS

Des études sur les rats ont montré que l'épigenèse influe sur le comportement maternel et que cet effet peut être transmis d'une génération à la suivante sans modifier les cellules germinales, mais en agissant uniquement sur le cerveau des petits. Ces derniers naissent sensibles au stress, car les gènes impliqués dans la régulation des réponses au stress sont dotés de groupes méthyle inhibiteurs. Si ces petits

sont élevés par une mère détendue et attentionnée, leurs gènes seront moins méthylés, ce qui rend ces animaux plus calmes. Lorsque ces petits deviendront adultes, ils seront, eux aussi, des parents détendus et attentionnés. En revanche, si les petits sont élevés par une mère craintive et passive, leurs gènes porteront plus de marques méthyle. Ils deviendront nerveux et seront des parents négligents.



AXS Biomedical Animation Studio

Pourrait-on utiliser ce que nous découvrons sur les modifications épigénétiques et le comportement pour traiter les maladies mentales ? De nombreuses équipes ont observé que des molécules qui maintiennent les histones riches en groupes acétyle – en inhibant les enzymes qui effacent ces marques – ont des effets antidépresseurs puissants. En outre, bien que le maternage passif soit associé à des changements de méthylation de l'ADN, M. Meaney a découvert que ces mêmes substances stimulent le comportement attentionné (car une acétylation importante des histones peut contrecarrer les effets inhibiteurs d'une méthylation excessive de l'ADN).

Après la thérapie génique, la thérapie épigénétique ?

Ces résultats sont prometteurs, mais les inhibiteurs actuellement disponibles ne sont probablement pas utiles pour combattre les maladies mentales. Les effaceurs de l'acétyle – les histones désacé-

tylases – régulent les marques épigénétiques dans les cellules du cerveau et de l'organisme, et donc les molécules qui les inhibent sans distinction peuvent avoir des effets secondaires graves, voire être toxiques. Une solution consisterait à fabriquer des médicaments capables d'inhiber sélectivement les histones désacétylases concentrées dans les zones du cerveau les plus perturbées dans les troubles psychiatriques, tel le circuit de la récompense. Une autre option serait d'identifier les nouvelles protéines mises en jeu par les modifications épigénétiques dans le cerveau. Toutefois, l'approche la plus intéressante pourrait être de déterminer les gènes ayant subi des modifications épigénétiques dans la dépendance : par exemple, des gènes codant des récepteurs de neurotransmetteurs spécifiques ou des protéines impliqués dans l'activation neuronale. Nous pourrions alors concentrer nos efforts sur la conception de médicaments qui ciblent ces gènes particuliers.

Nous devons également nous demander dans quelle mesure les changements

épigénétiques accompagnant les maladies neuropsychiatriques sont héréditaires. Dans les expériences de M. Meaney, les rats « héritent » de certains schémas comportementaux de leur mère – et des profils épigénétiques associés. Mais ces changements, influencés par le comportement, se produisent dans le cerveau. Peuvent-ils être transmis par les cellules germinales qui forment un nouvel embryon ?

Des modifications épigénétiques transmises

Il est probable que le stress chronique ou une drogue modifient l'activité des gènes dans les spermatozoïdes ou les ovules ; après tout, les hormones du stress et les drogues ne restent pas confinées dans le cerveau, mais circulent dans tout l'organisme, y compris les testicules et les ovaires. Cependant, nous comprenons mal comment un tel changement dans les cellules sexuelles pourrait être transmis de génération en génération. Les modifi-

cations épigénétiques acquises sont effacées au cours des divisions cellulaires qui créent les cellules germinales. Par ailleurs, comment ces modifications, si elles sont présentes dans un embryon, pourraient-elles modifier l'activité des gènes uniquement dans certaines régions du cerveau ou dans des organes particuliers ?

Et pourtant, certaines études laissent penser que les modifications épigénétiques pourraient être en partie héréditaires. Plusieurs équipes ont découvert que des rongeurs stressés de façon chronique donnent naissance à une progéniture très sensible au stress. Par exemple, Isabelle Mansuy, de l'Université de Zurich, et ses collègues ont séparé des souriceaux de leur mère alors qu'ils n'avaient pas 15 jours, et ont découvert qu'à l'âge adulte la progéniture mâle montrait des signes de dépression. Quand ces mâles sont croisés avec des souris femelles « normales », leurs descendants, non soumis au stress durant leur jeunesse, présentent aussi des signes de dépression quand ils atteignent l'âge adulte. Cette transmission de la sensibilité au stress est reliée à une modification des taux de méthylation de l'ADN sur plusieurs gènes spécifiques, à la fois dans le sperme et dans le cerveau.

Nous avons réalisé une expérience similaire en utilisant notre modèle de souris stressées : nous avons soumis des mâles à un stress chronique. Puis nous avons attendu un mois, laissant ces mâles s'accoupler, et nous avons découvert que leur progéniture présentait une augmentation très importante de la sensibilité à la dépression. Si les modifications épigénétiques étaient vraiment héréditaires, ces changements devraient être inscrits dans les cellules sexuelles de ces animaux. Nous avons prélevé du sperme de ces mâles « persécutés » et nous l'avons utilisé pour féconder les ovules d'une femelle non stressée. Les jeunes issus de cette union artificielle étaient quasi normaux : ils ne montraient que de légers signes de comportement de repli sur soi et d'anxiété, alors que ces caractéristiques étaient très présentes chez les pères.

Cette expérience ne suffit pas pour conclure : nous ignorons si les marques épigénétiques sont préservées dans le sperme lors du processus de fécondation *in vitro*. Cependant, elle suggère que les femelles ont un comportement différent avec leurs petits selon qu'elles se sont accouplées avec des mâles stressés, des

mâles normaux ou qu'elles ont été fécondées artificiellement. Par conséquent, la dépression de la progéniture proviendrait du comportement maternel et non d'un « héritage » épigénétique transmis par les cellules germinales.

Cela ne veut pas dire qu'une telle transmission de génération en génération est impossible. Mais aujourd'hui, nous

COMMENT LES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES

se transmettent-elles à la descendance ?

Nous l'ignorons, et devons mettre au point les outils permettant de les repérer dans les cellules sexuelles.

n'avons aucune preuve qu'elle se produit réellement. Pour conclure que les modifications épigénétiques sont héréditaires, nous devons mettre au point des outils permettant d'identifier les modifications épigénétiques pertinentes dans les cellules germinales – et d'établir que ces modifications sont à la fois nécessaires et suffisantes pour transmettre le caractère étudié.

Lamarck, le père de l'épigénèse ?

Le biologiste français Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) est connu pour sa théorie de l'hérédité des caractères acquis. Selon cette hypothèse, des caractéristiques que des organismes acquièrent durant leur vie – une forte musculature, par exemple – peuvent être transmises aux descendants. Bien sûr, nous savons aujourd'hui qu'une musculature développée acquise par un individu ne devient pas héréditaire. Et pourtant, les scientifiques en viennent de plus en plus à considérer que l'exposition à l'environnement et à différentes expériences durant le développement, mais aussi à l'âge adulte, peut modifier l'activité des gènes et, en conséquence, la façon dont ces caractères se manifestent. Or les mécanismes épigénétiques sont les médiateurs de cette interaction. Il nous reste encore à comprendre jusqu'à quel point l'épigénèse influe sur nos caractéristiques comportementales et notre sensibilité aux maladies mentales, et dans quelle mesure ce type de sensibilité peut être transmis à notre descendance. Lamarck et ses détracteurs auraient certainement été ravis de participer à ce débat ! ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

I. Maze et E. J. Nestler, *The epigenetic landscape of addiction*, *Nature Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1216, pp. 99-113, 2011.

T. B. Franklin *et al.*, *Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations*, *Biological Psychiatry*, vol. 68, n° 5, pp. 408-415, 2010.

N. M. Cameron *et al.*, *Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care*, *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 20, n° 6, pp. 795-801, 2008.

N. Tsankova *et al.*, *Epigenetic regulation in psychiatric disorders*, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 8, pp. 355-367, 2007.

Assurer l'avenir du CHOCOLAT

Harold Schmitz et Howard-Yana Shapiro

Afin de répondre à la demande croissante en cacao, les scientifiques tentent d'augmenter le rendement des cultures, notamment en renforçant la résistance des cacaoyers aux maladies et aux insectes ravageurs.

L'ESSENTIEL

- ✓ La demande de chocolat est de plus en plus grande et risque de dépasser l'offre.
- ✓ Le rendement des cultures est diminué par les insectes ravageurs, les maladies, les épisodes climatiques extrêmes et le manque de moyens et de formation des cultivateurs.
- ✓ Les chercheurs essaient d'accroître la résistance du cacaoyer par des croisements sélectifs. En parallèle, des formations sont mises en place, et de nouvelles techniques de plantation, d'irrigation et de lutte contre les nuisibles sont développées.

Adam Voorhes

