



Le placenta, et donc l'installation du fœtus dans l'utérus, est le produit de l'expression de gènes particuliers que l'espèce humaine doit à des rétrovirus endogènes domestiqués au cours de l'évolution.

et y déclenchent des processus pathologiques, notamment cancéreux.

« COUPER-COLLER » OU « COPIER-COLLER » ?

On distingue deux grandes familles de transposons (voir la figure ci-contre) selon leur mode de fonctionnement, soit « couper-coller », soit « copier-coller ». Les premiers sont capables de s'exciser sous forme d'ADN, et de se réinsérer ailleurs dans le génome. Ils composent la famille des transposons à ADN, souvent simplement nommés transposons.

L'autre famille, celle des « copier-coller », est la plus abondante chez les humains. Un élément du génome est d'abord transcrit en ARN, puis cet ARN est converti en ADN et intégré ailleurs dans le génome. On parle alors de rétrotransposons. Une enzyme clé de ce processus est la transcriptase inverse qui recopie un ARN sous forme d'ADN. Cette enzyme est partagée avec les rétrovirus, comme le VIH, dont ils sont sans doute les ancêtres. D'ailleurs, la distinction entre rétrotransposons et rétrovirus est parfois floue : certains rétrotransposons ont pris leur indépendance vis-à-vis de leur hôte originel après avoir acquis un gène d'enveloppe et sont devenus des rétrovirus. Inversement, certains rétrovirus ont infecté la lignée germinale de leur hôte (les cellules sexuelles) et se comportent désormais comme des rétrotransposons, transmis d'une génération à l'autre.

Malgré leur abondance, seule une petite fraction des rétrotransposons peut se répliquer chez les humains modernes. La plupart sont des reliques d'événements anciens, certains ayant eu lieu au cours de l'évolution des primates ou des mammifères, ou encore plus anciens, lors de l'apparition des vertébrés. S'ils ont perdu depuis leur pouvoir répliatif au cours de l'évolution, des mutations les modifiant petit à petit, certains ont acquis d'autres fonctions, nous y reviendrons.

Une seule sous-famille est toujours hautement active dans notre génome : les rétrotransposons LINE-1 (pour *Long interspersed element 1*) ou L1, qui n'ont pas d'origine virale. Ils assistent par ailleurs la répliation (on parle de rétrotransposition) d'autres éléments transposables qui ne codent pas de transcriptase inverse, comme les séquences Alu ou SVA. Cependant, parmi les centaines de milliers de copies d'éléments L1 de notre génome, seule une centaine est en mesure de générer de nouvelles copies. Ces L1 sont tous caractéristiques des humains, nos proches cousins, chimpanzés et gorilles, ayant leur propre famille d'éléments transposables actifs.

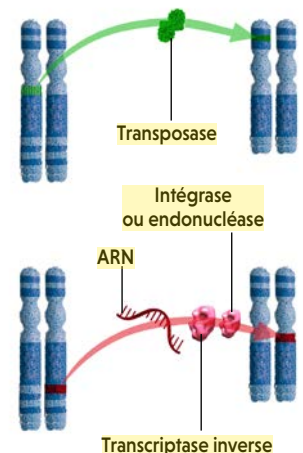
Depuis le séquençage initial du génome humain, qui portait sur un très petit nombre d'individus, pour établir une carte de référence, les génomes de milliers d'individus ont été séquencés à travers le monde entier. Bien que

similaires, ils diffèrent tous de façon plus ou moins importante. Ces variations génétiques sont de simples modifications de nucléotides, mais aussi parfois des changements de plus grande échelle, comme de larges délétions ou insertions, notamment d'éléments transposables. Ainsi deux individus se distinguent en moyenne en environ 300 positions chromosomiques pour ce qui concerne la présence ou l'absence d'un élément L1. En tenant compte de l'ensemble des éléments transposables, cela représente pour chaque individu environ 1200 variants, soit 700000 paires de bases.

Les conséquences sur l'expression des gènes sont importantes. En effet, l'une des propriétés remarquables des éléments transposables est de contenir des séquences fonctionnelles régulatrices de l'expression de leurs propres gènes utilisées lors de leur répliation. Ils attirent également toute une machinerie épigénétique (voir l'entretien d'E. Heard et de V. Colot, page 52) qui conduit à leur répression. Dès lors, leur insertion dans ou près d'un gène se traduit parfois en l'inactivation de ce dernier. Les conséquences peuvent être plus subtiles : modification du niveau d'expression du gène, perturbation du profil spatiotemporel de son expression, voire création de nouvelles formes de gènes ou d'une dépendance à des facteurs environnementaux.

Le programme transversal « variabilité génomique » coordonné par l'Inserm est un consortium d'une douzaine de laboratoires français qui vient de démarrer. Ce projet qui s'appuie sur le séquençage complet du génome de 4000 individus dans toute la France vise à comprendre le rôle joué par les gènes et leurs variants sur le développement des pathologies. Il comprend un volet, piloté par notre équipe, sur la diversité génétique due aux éléments transposables. On espère qu'il nous éclairera sur la prédisposition génétique à

La plupart des rétrotransposons actifs chez les humains modernes sont des reliques d'événements anciens



« Couper-coller » ou « copier-coller » ? Les transposons à ADN (*en haut*) fonctionnent selon le premier mode : le fragment d'ADN se déplace et s'insère ailleurs dans le génome grâce à une enzyme, la transposase. Les rétrotransposons (*en bas*) sont quant à eux d'abord copiés en un ARN (l'ADN initial reste en place), celui-ci étant ensuite transcrit par une transcriptase inverse en un nouvel ADN. Ce dernier est enfin inséré dans un chromosome.

certaines pathologies, comme les maladies cardiovasculaires, neurologiques ou cancéreuses.

À la fin des années 1980, Haig Kazazian, à l'université John Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, étudiait les mutations responsables de l'hémophilie. Il a découvert des insertions d'éléments L1 dans la région codant du gène du facteur VIII (un acteur de la coagulation), chez des patients hémophiles. Aucun des parents ne possédait ces insertions.

Cette observation était remarquable à plus d'un titre: non seulement elle démontrait qu'il existait bien des éléments transposables actifs chez les humains, mais aussi qu'ils pouvaient conduire à des maladies génétiques. On sait aujourd'hui que ces insertions héréditaires peuvent se produire dans les cellules sexuelles, spermatozoïdes et ovules, des parents. On estime que un nouveau-né sur 15 pourrait être doté d'un nouveau rétrotransposon inséré. Heureusement, toutes ces nouvelles insertions ne provoquent pas systématiquement des maladies génétiques!

DES MOSAÏQUES GÉNÉTIQUES

Les travaux de Haig Kazazian, et plus récemment, ceux que nous avons menés avec l'équipe de Jose-Luis Garcia-Perez, à l'université d'Édimbourg, montrent que le processus de rétrotransposition peut aussi avoir lieu lors des premières étapes du développement embryonnaire. Ainsi, certaines cellules de l'organisme ou du placenta sont le siège d'insertions et d'autres non. Beaucoup d'entre nous sommes des chimères génétiques. Les insertions embryonnaires deviennent héréditaires si elles ont lieu avant la différenciation des cellules à l'origine des cellules sexuelles (ovules et spermatozoïdes).

Cette mosaïque génétique peut survenir plus tardivement, lors du développement embryonnaire, ou même chez l'adulte! Dans la plupart des tissus adultes, les rétrotransposons L1 sont réprimés par une multitude de mécanismes cellulaires qui bloquent leur expression et leur réplique. Il existe cependant des exceptions notables. Les travaux d'Alysson Muotri et Fred Gage, au Salk Institute, à San Diego, ont montré que les rétrotransposons sont réactivés dans le cerveau chez l'être humain et les rongeurs. Depuis leur découverte initiale en 2005, nous ne savons toujours pas quelles sont les conséquences de ce phénomène: est-ce un processus normal, voire important pour les fonctions cérébrales ou la complexité de notre cerveau? Une suractivité des rétrotransposons peut-elle être à l'origine de maladies neurologiques ou neurodégénératives, telles que la schizophrénie ou la maladie de Parkinson? Ces questions ont ouvert un champ de recherche très intense.

Le laboratoire de Fred Gage a récemment révélé, chez la souris, que l'accumulation de nouvelles copies de L1 pouvait être influencée par les premières expériences de la vie, reliant ainsi environnement et altérations génétiques dans le cerveau. Les rétrotransposons L1 sont également fréquemment réactivés dans les tumeurs humaines. Le groupe de Kathleen Burns, à l'université John Hopkins, a détecté la machinerie de rétrotransposition dans près de la moitié des tumeurs épithéliales. De nombreux laboratoires à travers le monde ont repéré de nouvelles insertions de L1 dans les tumeurs, mais leur absence dans les tissus normaux environnants.

Plus récemment, une large étude du Consortium international sur la génomique du

Les déplacements de transposons (en rouge) ont diverses conséquences selon l'endroit et le moment où ils adviennent. Dans une tumeur cancéreuse (a), des cellules peuvent devenir plus agressives et plus à même de déclencher des métastases. Dans les cellules souches des neurones (b), le cerveau devient une mosaïque où les cellules n'ont pas un génome identique. Dans les cellules à l'origine des gamètes (c), les individus qui en naîtront porteront des variations génétiques distinctes. Dans un tissu embryonnaire (d), comme le mésoderme, le corps entier devient une mosaïque, les organes issus du tissu en question, par exemple le squelette, étant génétiquement différent des autres.

