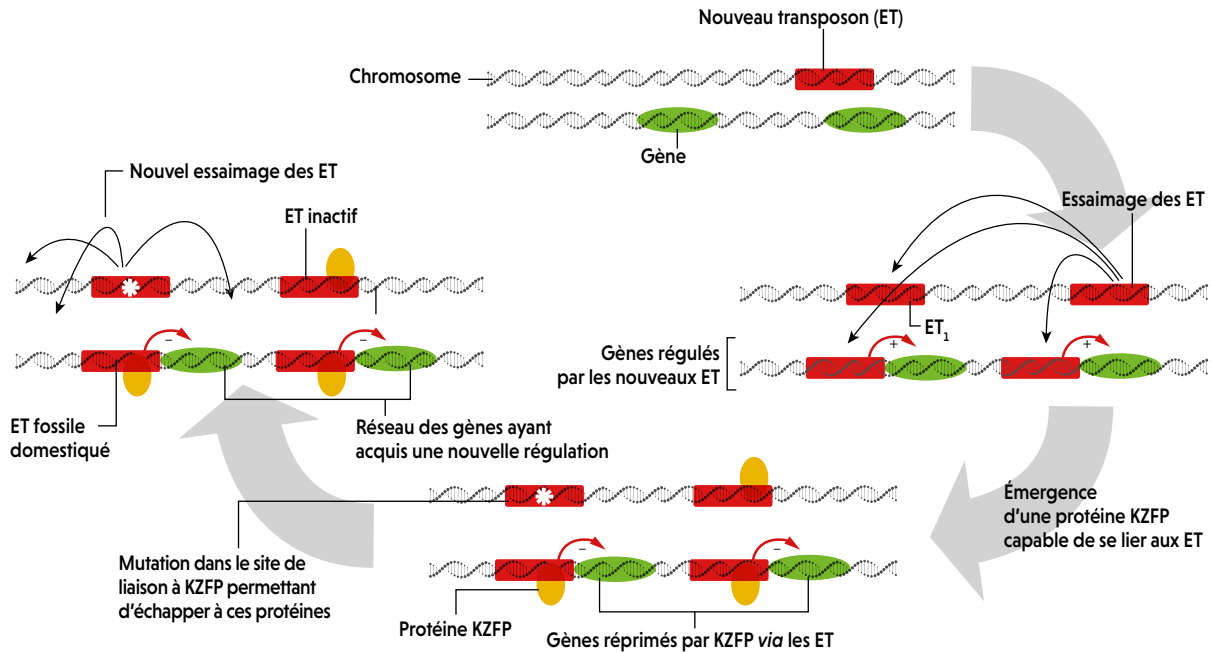




► cancer, menée par José Tubio et Peter Campbell, a prouvé que la réactivation des rétrotransposons pouvait conduire à un large éventail d'altérations chromosomiques, notamment dans les cancers du tube digestif (cavité orale, oesophage, estomac et colon) ou du poumon. Les généticiens ont identifié des milliers d'insertions, mais aussi des inversions, des translocations ou de larges délétions jusqu'à plusieurs millions de paires de bases, associées aux insertions.

Qu'en est-il du volet épigénétique? Les modifications chimiques de l'ADN et des histones, ces protéines autour desquelles l'ADN s'enroule, jouent un rôle important dans la régulation des gènes, et dans la répression des rétrotransposons. Ce profil épigénétique est profondément altéré dans les cellules cancéreuses. Aussi, l'idée qui a longtemps prévalu était que ces altérations étaient suffisantes pour massivement réactiver les rétrotransposons L1, dont la centaine qui code toujours une machinerie fonctionnelle.

Cette hypothèse était néanmoins difficile à tester pour deux raisons. D'abord, la séquence des rétrotransposons est quasi identique. Ensuite, leur position dans le génome varie énormément. Dans ces conditions, comment savoir si, dans les cellules tumorales, la majorité des L1 est réactivée, ou si seulement un petit nombre de copies, voire une seule, s'exprime, conduisant à de nouvelles insertions?

L'association de plusieurs approches innovantes de séquençage et de bioinformatique par notre équipe, ainsi que celles de Peter Campbell, à l'institut Sanger à Cambridge, et de Scott Devine, à l'université du Maryland, a permis de trancher: seule une poignée de copies de L1 est active dans un type cellulaire ou un tissu donné. Certaines de ces copies sont

polymorphiques dans la population: présentes seulement chez certains individus, elles peuvent représenter des facteurs de prédisposition au cancer dans le tissu où elles sont actives. Autrement dit, nous ne sommes pas tous égaux vis-à-vis des rétrotransposons et de leurs effets potentiellement mutagènes.

DES INSERTIONS ALÉATOIRES... OU PRESQUE

Reste une question essentielle: les éléments transposables s'insèrent-ils de façon totalement aléatoire dans le génome, ou bien ciblent-ils des régions particulières? L'étude d'organismes modèles et des rétrovirus a mis en lumière la diversité des stratégies adoptées: certains éléments transposables privilégient les régions les plus accessibles des chromosomes, d'autres des régions particulièrement compactes du génome. Certains préfèrent les gènes, d'autres les évitent.

Si on considère le génome comme un écosystème où les éléments transposables occupent toutes les niches possibles, qu'en est-il des rétrotransposons L1? Deux études publiées simultanément, par notre équipe et celle de John Moran, à l'université du Michigan, montrent que les L1 ne s'insèrent pas de façon homogène dans notre ADN. Néanmoins, ils ne sont guère influencés par l'état de condensation de la chromatine ou par la présence des gènes.

Le principal facteur qui guide leur intégration est la présence d'un très court motif (une suite de bases dans l'ADN) reconnu par les enzymes codées par l'élément L1 et guidant la rétrotransposition. Ce motif n'est pas réparti de la même façon dans toutes les régions chromosomiques, ni entre les deux brins de la double hélice d'ADN. En quoi ces résultats

Les déplacements des transposons (ET) bousculent la régulation de plusieurs gènes grâce au recrutement de protéines dites à doigt de zinc à domaine KRAB (KZFP, en orange) qui reconnaissent les ET. Au terme d'un processus impliquant des mutations, ces protéines KZFP viennent à contrôler l'expression de certains gènes à côté desquels des ET se sont installés, ce qui n'était pas le cas auparavant.

sont-ils importants? En comparant les régions où un L1 peut s'insérer et celles où on le retrouve au cours de l'évolution d'une population, on repère, en négatif, les régions dans lesquelles l'insertion d'un rétrotransposon peut être dommageable. Inversement, l'enrichissement d'insertions dans une région, par exemple dans une tumeur, peut mettre en lumière celles qui contribuent à la croissance tumorale.

Nous avons beaucoup insisté sur les effets mutagènes des rétrotransposons, à travers leurs insertions dans le génome. L'étude du syndrome d'Aicardi-Goutières, notamment par les équipes de Daniel Stetson, à l'université de Washington, et d'Alysson Muotri, à l'université de Californie, à San Diego, a ouvert de nouvelles perspectives. Les patients atteints de cette maladie génétique rare présentent des symptômes inflammatoires, et des désordres neurologiques et développementaux importants, notamment dans le cerveau.

Cet ensemble de symptômes évoque une infection virale congénitale, mais aucun virus connu n'a été détecté. La réponse inflammatoire semble être initiée par la production d'ADN complémentaire des rétrotransposons L1 et leur accumulation dans le cytoplasme des cellules. On ignore comment ces molécules d'ADN quittent le noyau où la rétrotransposition a normalement lieu au plus près des chromosomes.

Le génome peut être considéré comme un écosystème où les transposons occupent toutes les niches

Étonnamment, lors de la sénescence cellulaire, c'est-à-dire la perte de la faculté proliférative des cellules au cours du vieillissement, un phénomène similaire semble se produire! La chromatine et les autres marques épigénétiques sont profondément remodelées, les rétrotransposons L1 sont réactivés, sans que l'on détecte d'insertions: leur ADN complémentaire s'accumule

dans le cytoplasme et active la réponse inflammatoire liée à l'interféron.

Cette réponse inflammatoire, à la source de nombreuses pathologies associées au vieillissement, est abolie lorsque les cellules – ou les souris – sont traitées avec des inhibiteurs de transcriptase inverse, utilisés contre le VIH. Cette découverte de l'équipe de John Sedivy, de l'université de Brown, suggère que les rétrotransposons seraient directement impliqués dans le vieillissement, et qu'il serait possible de limiter leurs effets délétères à travers des approches pharmacologiques.

DE NOUVEAUX RÉSEAUX DE GÈNES

Nous l'avons dit, les éléments transposables transportent avec eux de nombreuses séquences régulatrices de l'expression des gènes, qu'ils utilisent pour leur propre compte, et qui peuvent agir à distance. Ces séquences sont donc redistribuées dans le génome lors de la migration des éléments transposables avec des effets divers lorsqu'ils s'insèrent près ou dans un gène.

L'hypothèse est ancienne: Barbara McClintock, prix Nobel de médecine en 1983 pour justement la découverte des transposons dans les années 1950, a suggéré très tôt qu'ils pouvaient contrôler les gènes. Roy Britten et Eric Davidson dans les années 1970, allèrent plus loin en imaginant que les transposons disperseraient ces modules de régulation et créeraient de nouveaux réseaux géniques, permettant une évolution et une adaptation rapide à un environnement changeant. Les exemples sont nombreux à travers les règnes végétal ou animal.

Par exemple, l'insertion de rétrotransposons en amont d'un gène impliqué dans la régulation de la biosynthèse des anthocyanines, un pigment, dans le génome de l'orange qui a conduit à l'émergence des oranges sanguines, un caractère sensible au froid.

Ou encore le changement de couleur de la phalène du bouleau, un papillon de nuit. Ce dernier existe sous une forme pâle, qui se fond avec la couleur des écorces recouvertes de lichens. Or, au début du XIX^e siècle, l'insertion d'un élément transposable dans un gène lié à la pigmentation chez certaines phalènes les a rendues plus sombres. À la même époque, en pleine révolution industrielle, les troncs noircissaient à cause de la pollution atmosphérique. La forme sombre devint alors plus appropriée pour se camoufler des prédateurs, les oiseaux, et remplaça quasiment entièrement la forme claire en quelques années!

Chez les humains, l'équipe de Cédric Feschotte, alors à l'université de l'Utah, a identifié une famille de rétrovirus endogènes (MER41), qui a envahi le génome des primates il y a 45 à 60 millions d'années, et y est désormais figée. Ces éléments contrôlent en partie la réponse antivirale innée, car elle a dispersé ➤