

Nous sommes encore loin de comprendre si les centaines de micro-ARN présents dans les génomes de cichlidés jouent un rôle dans l'évolution de cette famille de poissons et si oui, comment; mais ce sont des candidats sérieux pour un tel rôle. En bloquant l'expression des gènes au mauvais endroit ou au mauvais moment, les micro-ARN favoriseraient l'apparition de variations de certains traits – dents, mâchoires, couleurs, comportements nuptiaux, etc. –, variations qui sont au fondement de l'adaptation et de la spéciation.

Cette analyse initiale des génomes de cichlidés suggère que des mutations aléatoires, telles celles constatées sur les CNE et celles donnant naissance à de nouveaux micro-ARN, jouent un rôle important dans l'évolution de ces poissons. Nous soupçonnons toutefois que des variations génétiques anciennes, notamment celles dues à des gènes dupliqués et des gènes sauteurs, ont réalisé le gros de la tâche. Les variants produits sont restés tapis dans le génome jusqu'à ce que de nouvelles occasions écologiques les aient rendus avantageux – par exemple, lorsque les cichlidés de rivières ont colonisé les grands lacs naissants. En puisant dans cette variation génétique ancienne, la sélection naturelle a pu créer des espèces adaptées à ces nouveaux habitats.

Nous pensons que les variations génétiques anciennes constituent la clé, parce que lorsque nous examinons les génomes de ces espèces de cichlidés, nous ne trouvons pas beaucoup de différences génétiques fixées. Autrement dit, il existe très peu d'exemples de gènes dont le même variant serait porté par tous les membres d'une même espèce. Au contraire, le génome d'une espèce conserve d'anciens variants, même après que les poissons se sont séparés de leurs ancêtres pour former une nouvelle espèce.

Ainsi, non seulement une jeune espèce conserve de l'ADN de ses ancêtres, mais cet ADN pourrait être encore suffisamment similaire à celui d'espèces proches pour qu'une hybridation viable et fonctionnelle (fertile) soit possible. Un tel mélange permettrait à de nouveaux variants géniques de traverser les barrières entre espèces – constituant un matériel génétique potentiellement utile et recyclable si nécessaire.

Plusieurs mécanismes génétiques en jeu :

mutations, duplications de gènes, micro-ARN, gènes sauteurs...

La rétention d'une variation génétique ancienne, en plus d'alimenter une diversification rapide chez les cichlidés, expliquerait aussi comment les mêmes caractères extrêmement spécifiques sont apparus à de nombreuses reprises dans des lignées distinctes : les résultats de nos recherches suggèrent que des caractères tels que des mâchoires asymétriques ou des lèvres proéminentes ne sont pas apparus à partir de rien à chaque fois. Au contraire, les mêmes gènes et régulateurs de gènes auraient été mis à contribution de façon répétée. Toutefois, cette hypothèse doit encore être soumise à une vérification expérimentale.

Les mécanismes génomiques que nous décrivons ici ne sont pas les seuls moteurs de l'évolution des cichlidés. Des facteurs environnementaux ont certainement eux aussi joué un rôle crucial dans l'établissement des schémas et des vitesses de diversification dans ce groupe.

Les différences dans l'étendue de la diversité des cichlidés à travers le monde soutiennent cette hypothèse : en Afrique et au Nicaragua, les radiations qui surviennent dans des lacs aux habitats plus complexes (qui présentent par conséquent davantage de niches écologiques) comportent plus d'espèces que les radiations des lacs aux habitats plus simples.

Outre la spéciation survenue lorsque les cichlidés ont développé des spécialisations alimentaires pour occuper ces niches, une diversification supplémentaire s'est aussi produite à mesure que des différences de couleur sont apparues et que les femelles ont acquis des préférences pour des teintes particulières.

Il nous reste beaucoup à apprendre, mais, maintenant que nous disposons de génomes complets, ainsi que de nouvelles techniques puissantes pour les analyser, nos connaissances vont progresser rapidement. Je pense que les mécanismes qui expliquent la rapidité de la spéciation des cichlidés continueront à faire l'objet d'une recherche intense. Nous disposerons bientôt d'une compréhension bien plus fine du langage du génome et de l'ADN, et de la façon dont il relie tous les êtres vivants en même temps qu'il les distingue les uns des autres. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

D. Brawand *et al.*, *The genomic substrate for adaptive radiation in African cichlid fish*, *Nature*, vol. 513, pp. 375-381, 2014.

F. Henning et A. Meyer, *The evolutionary genomics of cichlid fishes : Explosive speciation and adaptation in the postgenomic era*, *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, vol. 15, pp. 417-441, 2014.

A. Meyer et M. Stiasny, *La naissance des espèces*, *Pour la Science* n° 258, avril 1999.

explorez MARS

Palais

DÉCOUVERTE

EXPOSITION jusqu'au 28 août 2016

® Champs-Élysées Clemenceau et Franklin-Roosevelt

En partenariat avec



Quelles pistes pour soigner la **DMLA** ?

Benjamin Wolff, Martine Mauget-Fajès et José-Alain Sahel

À partir de 65 ans, la vision centrale d'une personne sur cinq se dégrade progressivement à cause de cette maladie de la rétine liée à l'âge. Les traitements actuels sont limités voire inexistants pour la forme sèche de la maladie. Mais de nouvelles thérapies devraient bientôt changer la donne.

Dans les formes débutantes, les symptômes sont absents ou modérés. Les patients ressentent un besoin de plus de lumière pour lire ou se plaignent de récupérer lentement la vue après un éblouissement, ou lors du passage à l'obscurité. Parfois aussi, la vision des contrastes diminue ou celle des couleurs est altérée. Dans les formes avancées, les symptômes sont plus flagrants. La vue baisse, surtout de près. Des taches sombres apparaissent dans le champ visuel et les lignes droites paraissent déformées.

Fléau des pays où l'espérance de vie est longue, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie rétinienne complexe, chronique et évolutive. Elle est responsable d'une perte plus ou moins rapide de la vision centrale chez des personnes de plus de 50 ans. À partir de 65 ans, une personne sur cinq présenterait

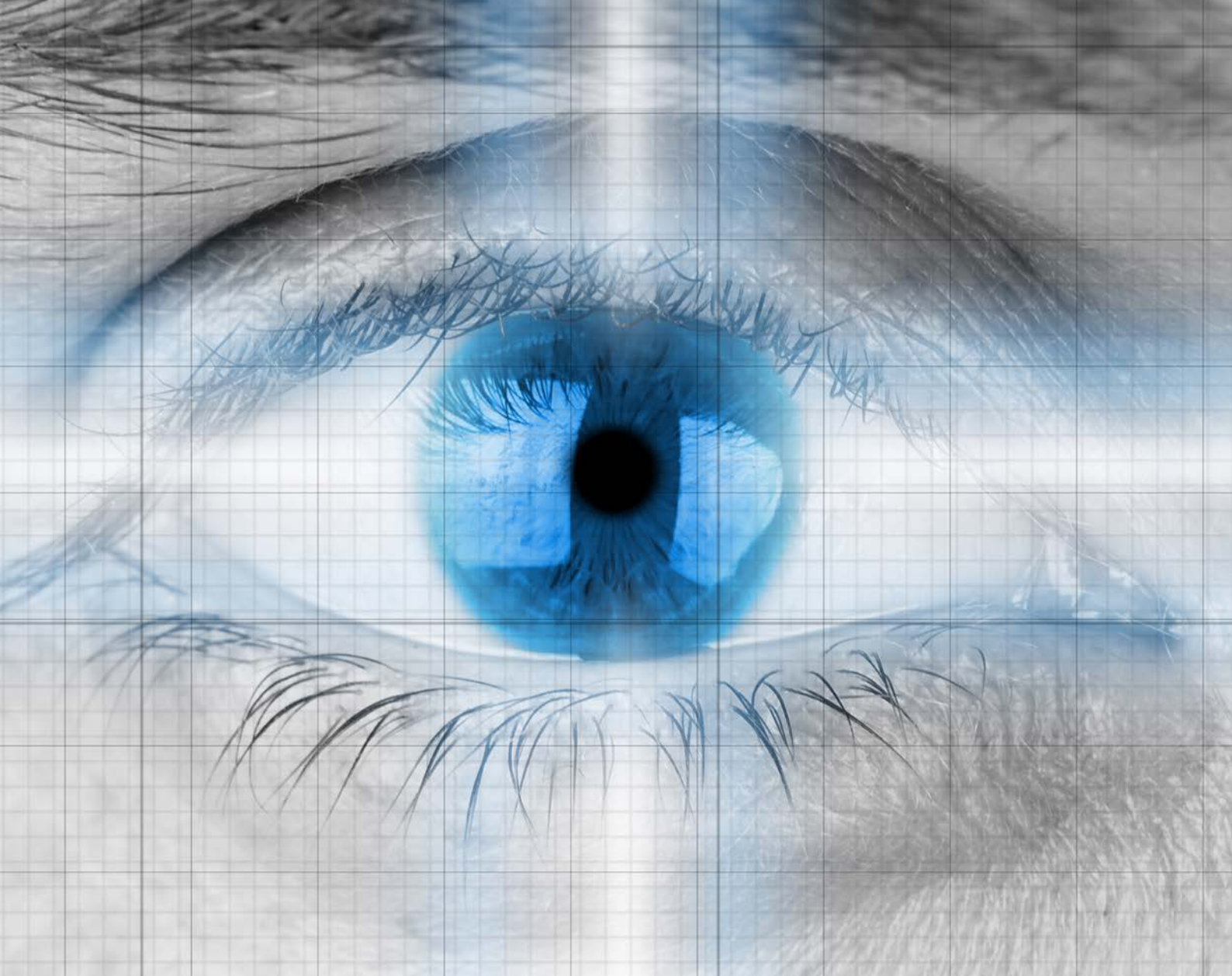
une DMLA. Dans les pays industrialisés, cette maladie est un problème majeur de santé publique et constitue un défi thérapeutique et économique. Avec l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de cas pourrait augmenter de près de 50 % d'ici vingt ans.

On distingue plusieurs stades de DMLA. Tous sont dus à une altération de la rétine. Au cours du vieillissement, il arrive que de petits signes précurseurs apparaissent, que l'on désigne sous le nom de maculopathie liée à l'âge. La DMLA est une évolution pathologique de celle-ci, où l'on distingue trois formes – dites précoce, intermédiaire et tardive – en fonction de l'évolution de la maladie. Dans les formes précoce et intermédiaire, la vision centrale est encore épargnée, contrairement aux formes tardives. On différencie aussi deux évolutions principales de la maladie: la

forme sèche et la forme humide. La forme sèche ou atrophique, d'évolution lente, est liée à un amincissement progressif de la rétine dû à la disparition des cellules qui la constituent. Ce type de DMLA est le plus fréquent. La forme humide, dite exsudative ou néovasculaire, est moins fréquente, mais évolue plus vite et risque d'entraîner une perte de la vision centrale à court terme si elle n'est pas traitée ou traitée trop tardivement.

L'âge, le tabac, le régime alimentaire (obésité abdominale) et les antécédents familiaux sont les principaux facteurs de risque de la DMLA. Mais d'autres facteurs sont aussi évoqués, tels que le sexe féminin, les iris clairs, ainsi que l'hypermétropie, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie.

Aujourd'hui, le besoin de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques



pour cette maladie est impératif, en dépit des avancées spectaculaires ces dix dernières années, notamment pour les formes humides. Actuellement, le traitement de ces formes permet en effet de stabiliser au moins temporairement la vision chez 90 % des patients qui, jusqu'alors, étaient voués à une perte visuelle rapide. Néanmoins, ce traitement – des injections dans l'œil – est réalisé au prix de procédures lourdes pour les patients et coûteuses pour la société du fait du prix des produits injectés. Quant aux formes sèches, il n'existe encore aucun traitement efficace pour les enrayer. Mais de nouveaux espoirs sont apparus grâce d'une part à une meilleure compréhension des différentes formes de la maladie et, d'autre part, aux avancées en biologie, notamment en génétique, en immunologie et dans la recherche sur les cellules souches.

La rétine est l'organe sensible de la vision. Émergence du cerveau, cette mince membrane qui tapisse le fond du globe oculaire est le lieu où les messages lumineux reçus dans l'œil sont transformés en signaux nerveux que le cerveau interprète en images. C'est autour et dans la zone centrale de la rétine – la macula –, que la DMLA débute (voir l'encadré page 55). Plusieurs mécanismes interviennent dans son apparition.

Les méfaits à long terme du stress oxydatif

Pour fonctionner normalement, nos yeux consomment beaucoup d'oxygène, ce qui entraîne la libération de radicaux libres, des molécules qui ont gagné ou perdu un électron. Ces molécules, instables, se stabilisent en captant ou cédant un électron

à une molécule de leur entourage, ce qui propage l'instabilité. Les tissus oculaires sont très exposés à ce phénomène, nommé stress oxydatif. Et lorsqu'ils sont produits en excès, les radicaux libres s'attaquent aux cellules rétinienne. Dans la DMLA, le rôle du stress oxydatif a été largement démontré. Pour réduire l'action des radicaux libres, notre organisme produit des antioxydants en plus de ceux que l'alimentation apporte. Mais avec l'âge et sous l'effet de certains facteurs environnementaux (tabac, UV, pollution), cette production diminue, ce qui augmente le stress oxydatif et l'altération associée des cellules de la rétine. Une augmentation de l'apport alimentaire d'antioxydants aiderait à compenser ce manque et à retarder l'apparition de la maladie.

Un autre mécanisme est lié au renouvellement des cellules photosensibles