



*Communiqué de presse*

**Le 19<sup>ème</sup> Colloque Médecine et Recherche de la série Neurosciences  
de la Fondation Ipsen  
« Epigénétique, cerveau et comportement »**

**Après avoir mis en évidence le rôle essentiel des gènes  
dans le fonctionnement du système nerveux et dans les maladies qui  
l'affectent, la recherche en neurobiologie découvre celui des mécanismes qui  
contrôlent leur expression.**

**Paris (France), le 19 avril 2011** – Le dogme « un gène – une protéine » a été d'une grande utilité pour identifier les gènes mutants et les protéines dysfonctionnelles associés à certaines pathologies héréditaires, allant de la dystrophie musculaire à la maladie d'Alzheimer. L'approche a néanmoins montré des limites dans de nombreux cas de maladies touchant le système nerveux et le comportement. Au cours des dernières années, il est devenu de plus en plus évident que la transcription du gène et sa traduction en protéines n'est qu'un élément d'un ensemble complexe. Ressemblant plutôt à une reine dans une ruche, chaque gène est implanté dans un réseau de molécules, à présent connu sous le terme d'épigénome, qui relie l'environnement aux mécanismes régulant l'expression des gènes. A l'occasion du 19<sup>e</sup> colloque Médecine et Recherche de la série Neurosciences de la Fondation Ipsen, qui s'est tenu le 18 avril 2011 à Paris, les chercheurs spécialistes de ces domaines ont cherché à comprendre comment la connaissance de la régulation épigénétique pouvait contribuer à la compréhension des liens entre la fonction du système nerveux et le comportement en bonne santé et dans la maladie. La réunion a été organisée par Paolo Sassone-Corsi (University of California at Irvine, Irvine, USA) et Yves Christen (Fondation IPSEN, Paris, France).

Les contributions de cette réunion apportent un échantillon de la formidable palette de connaissances sur les effets épigénétiques. Le développement potentiel de solutions diagnostiques et thérapeutiques est immense, même si la complexité de l'épigénome et les conséquences importantes de modifications même minimales nous invitent à la prudence dans le domaine de la recherche clinique, comme pour tout mécanisme de régulation cellulaire.

La présentation classique de l'hélice nue d'ADN est trompeuse : dans les cellules, le brin d'ADN est enroulé autour de petites protéines sphériques appelées histones, pour former le complexe connu sous le terme de chromatine. La relation entre l'ADN et les histones est un élément de la régulation épigénétique, qui organise la transcription des gènes : parmi les quelques 20 000 gènes présents dans chaque cellule humaine adulte, seul un petit pourcentage est transcrit, et les fonctions de chaque cellule différenciée sont déterminées par l'ensemble des gènes subissant la transcription. Les mécanismes de régulation épigénétique sont en cours d'élucidation ; il apparaît déjà qu'ils permettent des modifications très subtiles de la transcription du gène, afin d'ajuster précisément la cellule à ses besoins, et qu'ils coordonnent souvent plusieurs gènes impliqués dans une fonction spécifique, comme le métabolisme et la transcription synaptique (Sassone-Corsi ; Abel). Les altérations à long terme de la régulation épigénétique peuvent même être « héritées » sans aucune modification de l'ADN (Isabelle Mansuy, University of Zurich, Zurich, Switzerland; Michael Meaney, McGill University, Montréal, Canada).

Le remodelage de la chromatine par l'acétylation et la méthylation des histones est un mécanisme majeur de la régulation épigénétique : des enzymes modifient la forme et la fonction d'histones spécifiques et leur relation avec l'ADN environnant, en liant ou en retirant un ou plusieurs groupes acétyl ou méthyl sur des acides aminés spécifiques. La subtilité et la diversité de la régulation épigénétique provient principalement de la position et du nombre de ces groupes liés. Les groupes méthyl se fixent également à l'ADN lui-même et réduisent la probabilité de transcription d'un gène.

La transcription de nombreux gènes est stimulée par des facteurs de transcription, des molécules produites dans le cytoplasme en réponse à des signaux externes ou internes qui associent des modifications de l'environnement ou de la demande à la production de nouvelles protéines. Ces facteurs déclenchent la transcription en se fixant à une région spécifique du gène, le promoteur, cette interaction nécessitant diverses molécules auxiliaires. Une classe d'auxiliaires impliquée dans la plupart des processus de transcription est constituée des facteurs de remodelage du nucléosome, enzymes apportant de la flexibilité à la chromatine. Selon leur structure précise, les facteurs de remodelage du nucléosome peuvent cibler des gènes spécifiques, et soit les activer, soit les réprimer (Peter Becker, *Ludwig-Maximilians-Universität München*, Munich, Germany). Dans les cellules de levure, les facteurs de remodelage du nucléosome constituent l'une des nombreuses voies épigénétiques régulant le vieillissement des cellules (Shelley Berger, *University of Pennsylvania School of Medicine*, Philadelphia, USA). Une autre voie métabolique utilise les sirtuines, un type d'histone désacétylase qui retire des groupes acétyl des histones dans la région terminale du chromosome, le télomère, connu depuis longtemps pour jouer un rôle sur le vieillissement. Ces nombreux contrôles sont typiques de la complexité de la régulation épigénétique. Dans les neurones, une histone méthyl transférase spécifique a été identifiée et joue un rôle primordial sur la régulation de l'expression des gènes qui codent pour des protéines spécifiques des neurones dans le cerveau adulte. Cette enzyme semble participer à au moins deux voies métaboliques spécifiques des neurones (Anne Schaefer, *The Rockefeller University*, New York, USA).

L'horloge circadienne, le mécanisme interne qui associe les processus physiologiques aux cycles de jour et de nuit sur 24 heures, est un bon exemple de coordination épigénétique. Les nombreux gènes qui contrôlent le métabolisme sont régulés de manière cohérente par l'influence de protéines « horloge » par acétylation et méthylation de l'histone (Sassone-Corsi). Un homologue des sirtuines de la levure procure un tel lien, et une méthyl-transférase spécifique, qui recrute de manière rythmique pour les promoteurs des gènes « horloge », a été découverte.

La transmission et la plasticité synaptiques sont également des fonctions nécessitant la coordination de nombreux processus intracellulaires, et il n'est donc pas surprenant que les mécanismes épigénétiques jouent un grand rôle dans leur régulation (Jean-Pierre Changeux, *Institut Pasteur*, Paris, France ; Ted Abel, *University of Pennsylvania*, Philadelphia, USA ; David Sweatt, *University of Alabama at Birmingham*, Birmingham, USA ; Li-Huei Tsai, *Massachusetts Institute of Technology*, Boston, USA ; Eric Nestler, *Mount Sinai School of Medicine*, New York, USA). Le remodelage de la chromatine par l'acétylation et la méthylation de l'histone est essentiel à divers types de formation de souvenirs et de mémorisation dans les modèles animaux (Abel ; Sweatt ; Tsai), et dans la plasticité neuronale modifiée qui conduit au comportement anormal dans l'addiction aux drogues (Nestler). Identifier les sites où s'est produit le remodelage de la chromatine en raison d'une exposition aux drogues aide à identifier les gènes touchés. Les drogues conduisant à une

addiction peuvent également avoir un effet direct sur les enzymes de remodelage de la chromatine.

Des similitudes entre les mécanismes actuellement découverts dans la régulation de la plasticité synaptique et de la mémoire et ceux observés dans le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire indiquent que ces processus ont une origine commune (Sweatt). Sur un plan plus théorique, l'interaction entre l'environnement et l'état du réseau synaptique qui conduit, par régulation épigénétique, à la stabilité des synapses, peut avoir eu un effet important sur l'augmentation de la complexité des connexions cérébrales dans l'évolution des primates, alors que chez l'homme, la longue période post-natale tient compte des contributions sociales et culturelles pour le développement cérébral (Changeux).

Les mutations affectant le fonctionnement des protéines qui participent à la régulation épigénétique peuvent bien entendu conduire à l'activation incorrecte ou l'absence d'activation de gènes essentiels à la fonction neuronale normale et à la santé mentale (Schaefer ; Tsai ; Thomas Bourgeron, Institut Pasteur, Paris, France ; Adrian Bird, University of Edinburgh, Edinburgh, UK ; Lisa Monteggia, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, USA). Des défauts de transmission synaptique sont actuellement identifiés dans certaines formes des troubles appartenant au spectre de l'autisme ; ils pourraient dans certains cas être associés à une homéostasie du sommeil anormale et à des modifications de la voie métabolique mélatonine/sérotonine, partie intégrante de la régulation du sommeil (Bourgeron). Le syndrome de Rett, une pathologie autistique lourde, est caractérisé par une réduction de la taille des neurones, de la complexité des connexions, de la neurotransmission et de la plasticité synaptique (Bird ; Monteggia). La perte de sa protéine methyl CpG binding protein 2 (MeCP2), très abondante dans les neurones normaux, a un rôle essentiel dans cette pathologie. La MeCP2 se fixe sur des sites méthylés particuliers des promoteurs de nombreux gènes, modifie la structure de la chromatine et est impliquée dans l'acétylation de l'histone. Sa perte affecte la transcription de divers gènes nécessaires à la plasticité synaptique et à l'apprentissage (Monteggia ; Sweatt). Dans un modèle murin, les symptômes de type Rett ont été inversés par l'activation d'un gène Mecp2 silencieux (Bird).

L'un des enjeux de la régulation épigénétique tient au fait que les modifications de l'épigénome peuvent se transmettre aux générations futures, s'ils sont présents dans les cellules germinales. Le stress en début de vie est connu comme un facteur de risque de pathologies psychiatriques ultérieures, ce qui semble être héréditaire dans certaines familles (Mansuy). Chez la souris, la séparation maternelle chronique et aléatoire provoque un comportement dépressif et impulsif qui est transmis à la descendance. Le traumatisme précoce est associé à des modifications persistantes de la méthylation de l'ADN de plusieurs promoteurs dans les cellules germinales et dans les cerveaux de la descendance, avec une altération de l'expression génique dans le cerveau de ces souris devenant adultes. La qualité du soin maternel affecte également la transcription de gènes impliqués dans la réponse au stress, en particulier dans l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (Meaney). Chez le rat, des modifications de méthylation de l'ADN dans tout le génome ont été liées à des variations de soin maternel, notamment dans des gènes qui régulent le développement neural.

### **La Fondation Ipsen**

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion des connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation



Ipsen est d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. La Fondation a développé un important réseau international d'experts scientifiques qu'elle réunit régulièrement dans le cadre de Colloques Médecine et Recherche, consacrés à six grands thèmes: la maladie d'Alzheimer, les neurosciences, la longévité, l'endocrinologie, l'arbre vasculaire et le cancer. Par ailleurs, en 2007, la Fondation Ipsen a initié trois nouvelles séries de réunions en partenariat: d'une part avec le *Salk Institute* et la revue *Nature* sur le thème de la complexité biologique; d'autre part, avec la revue *Nature* sur le thème « Émergence et Convergence »; et enfin, avec la revue *Cell* et le *Massachusetts General Hospital* sur le thème « *Exciting Biologies* ». Depuis sa création, La Fondation Ipsen a organisé une centaine de conférences internationales, publié 70 ouvrages chez des éditeurs de renom et 211 numéros de sa brochure d'information bimestrielle *Alzheimer Actualités*. Elle a également attribué plus d'une centaine de prix et bourses depuis sa création.

**Pour plus d'informations :**

Isabelle de Segonzac, Image Sept

E-mail : [isegonzac@image7.fr](mailto:isegonzac@image7.fr)

Tél. : +33 (0)1 53 70 74