# EVOLUTION DES MARQUES ÉPIGÉNÉTIQUES AU COURS DE LA VIE.

# L'ÉPIGÉNÉTIQUE

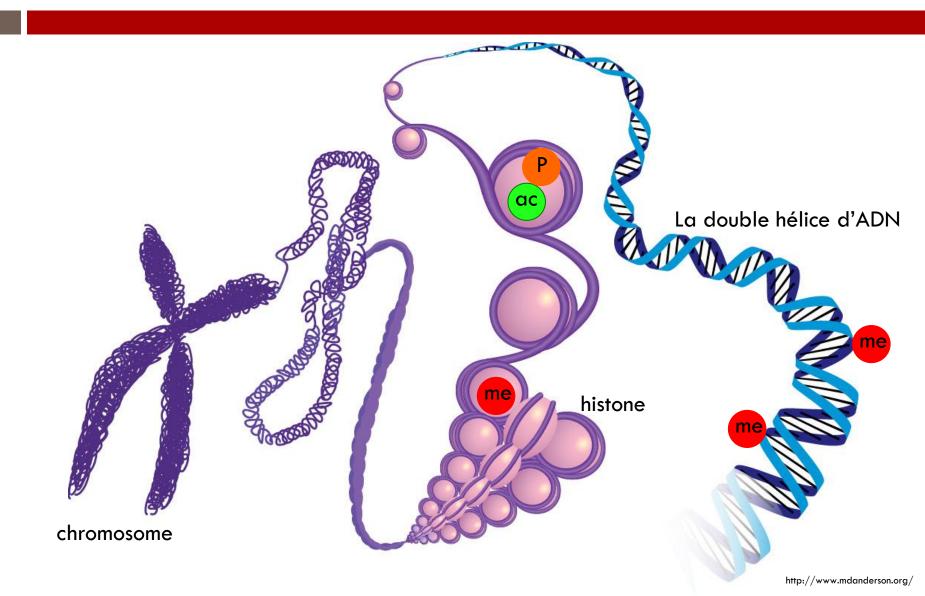
- □ Régule l'expression des gènes
  - Cadenas ouvert = gène actif
  - Cadenas en attente = gène en attente
  - Cadenas fermé = gène inactif



- □ Différents types de marques
  - Les groupements chimiques apposés sur l'ADN = la méthylation de l'ADN
  - Les groupements chimiques apposés sur les protéines autour de l'ADN =

les modifications post-traductionnelles des histones

# L'ÉPIGÉNOME PREND SES MARQUES



# FLEXIBILITÉ ÉPIGÉNÉTIQUE

 Ces marques épigénétiques peuvent se modifier en réponse à de nombreux signaux, et ce tout au long de la vie d'un individu.

 Conséquences différentes en fonction du moment de l'exposition

= Intégration biologique

# NOUS SOMMES FAIT DE MÉMOIRE, DE L'EMPREINTE DE CE QUI A DISPARU...



# INTÉGRATION BIOLOGIQUE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

#### **Température**





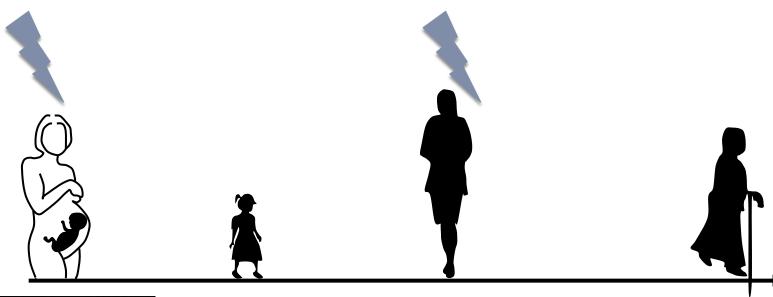
Maintien tout au long de la vie

Ponctuel

Das and Bhattacharyya Plos One 2014

Fergusson and Joanen Nature 1982







Heijmans et al. PNAS 2008

#### Maintenues tout au long de la vie





Réversibles et Maintenues

Jacobsen et al. Diabetologia 2012 Tros et al. Physiological Reports 2014

## Comportement



Oberlander et al. Epigenetics 2008

#### Maintenues

mentales

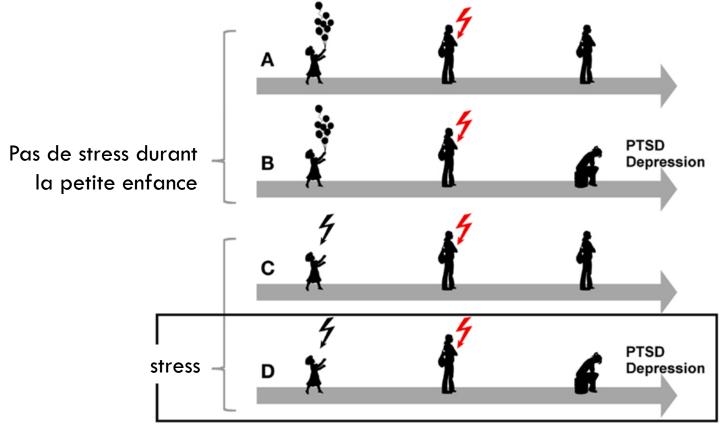


#### Maintenues

Gudsnuk and Champagne Clin Perinatol 2011 Elliott et al. Nature Neuroscience 2010

# DÉTERMINISME ?

 Les marques épigénétiques sont des facteurs de risques uniquement.

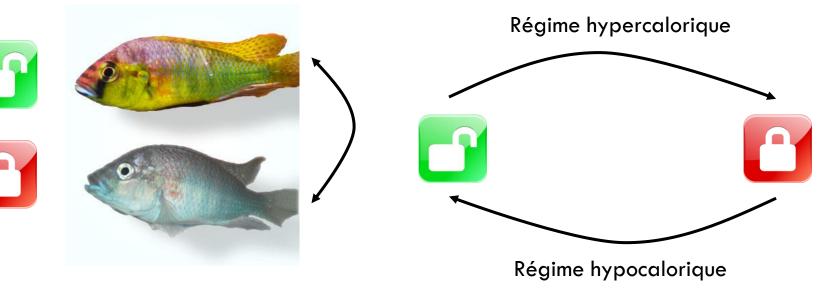


# DÉTERMINISME ?

- Les marques épigénétiques sont des facteurs de risques uniquement.
- □ Certaines marques sont réversibles :

MODÈLES ANIMAUX

EPIDÉMIOLOGIE HUMAINE



## CHANGEMENTS STOCHASTIQUES

#### Variations épigénomiques

**Changements** 

stochastiques

Changements induits par l'environnement

#### Gamétogénèse

Conception

Blastocyste

Embryogénèse

Développement fœtal 8-

0

0-8jours

8jours-8semaines

8-38 semaines



Naissance

Période néonatale

Petite enfance

0

0-1 mois

1mois-1an



**Enfance** 

**Adolescence** 

Vie adulte

Vieillissement

Longévité

1-12ans

12-18ans

18-40ans

40-90ans

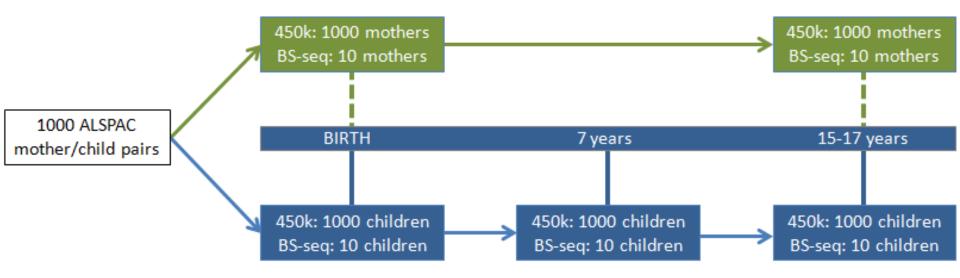
90-100ans





# ÉPIGÉNÉTIQUE: SUIVI LONGITUDINAL

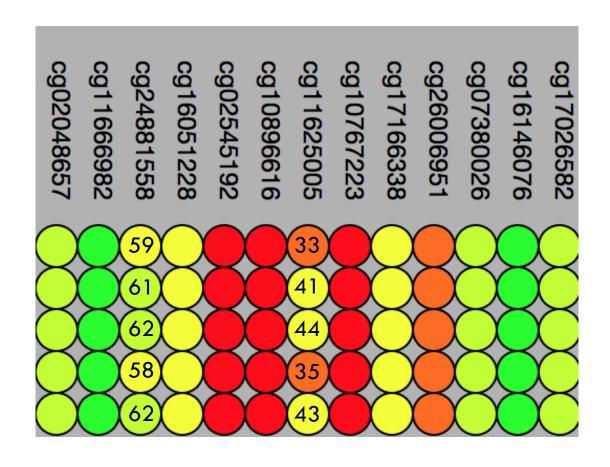
- ARIES: données épigénomiques accessibles à tous sur plusieurs tissus à différents temps à partir de la cohorte ALSPAC.
- □ http://www.ariesepigenomics.org.uk/



#### Gène TERT

#### Changements au cours du temps

Children at birth
7 years old
15-17 years old
Mothers at birth
Mothers 15-17



# LA SEULE VÉRITÉ DURABLE EST LE CHANGEMENT...











#### Hôpital Bicêtre - U986:

Fabiola Tros
Clémence Mille
Marie-Pierre Belot
Fanny Lachaux
Pierre Bougnères

#### Hôpital Béclère:

Alexandra Benachi Gisèle Apter

Service séquençage de Cochin

#### Environnement est un continuum

- Déplace les frontières entre l'intérieur et l'extérieur en fonction du niveau où l'on se place
  - Pour une espèce = les autres espèces, l'environnement géographique (les reliefs et le climats)
  - Pour un individu = individus de la même espèce (environnement social) et des autres espèces, l'environnement géographique
  - Pour une cellule d'un corps = toutes les autres cellules du corps, plus une partie de l'environnement extérieur au corps
  - Pour les gènes = la cellule dans laquelle ils sont plongés
  - Pour un gène = les autres gènes de la cellule et l'ensemble de la molécule d'ADN dont les gènes ne représentent qu'environ 2 à 5%
- □ A tous ces niveaux, toutes ces frontières, extérieur et intérieur s'influencent réciproquement.

# Empreinte prénatale

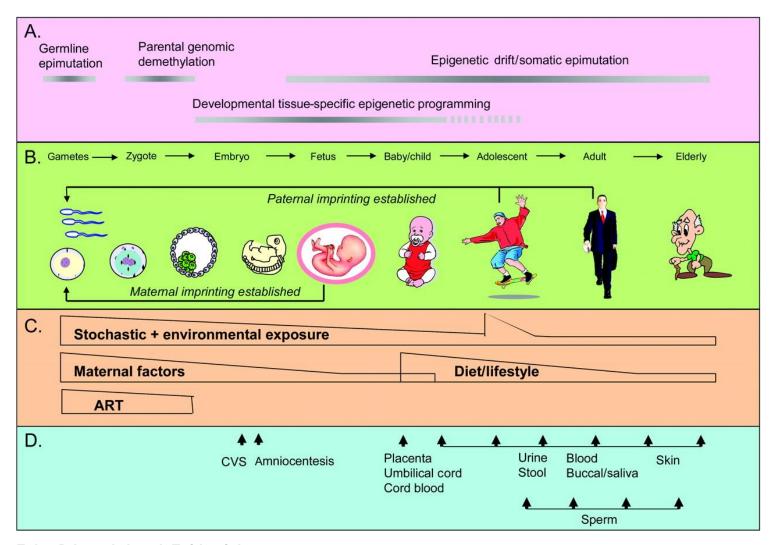
#### □ Chez les animaux

La température :





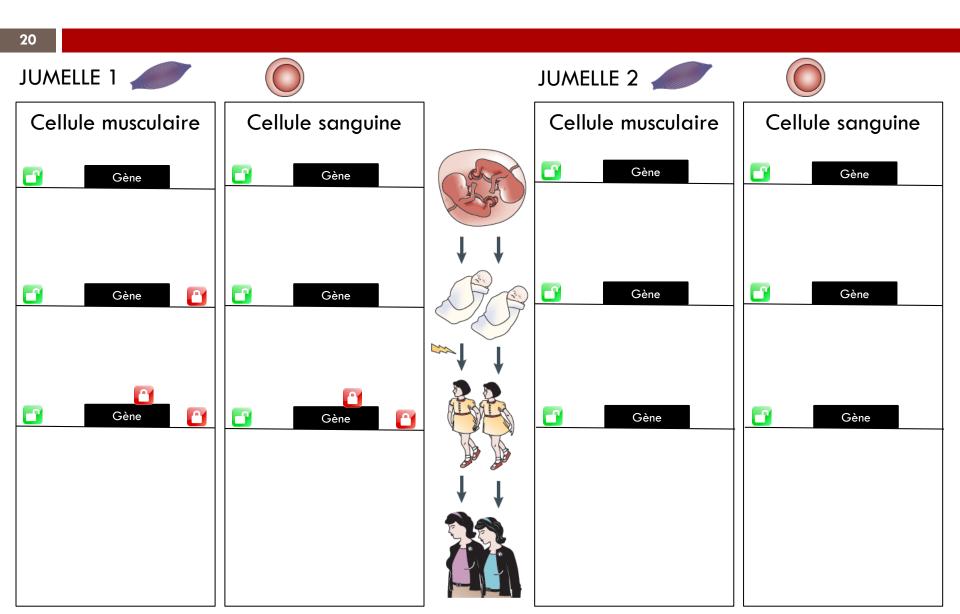
#### Epigenetics, environment, and development.

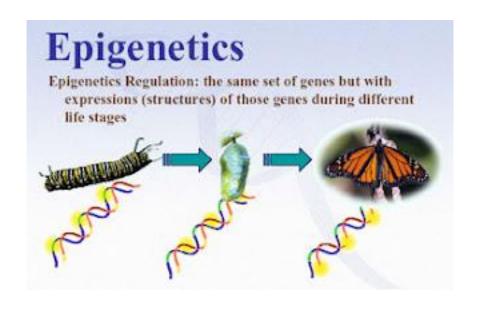


Foley D L et al. Am. J. Epidemiol. 2009;169:389-400

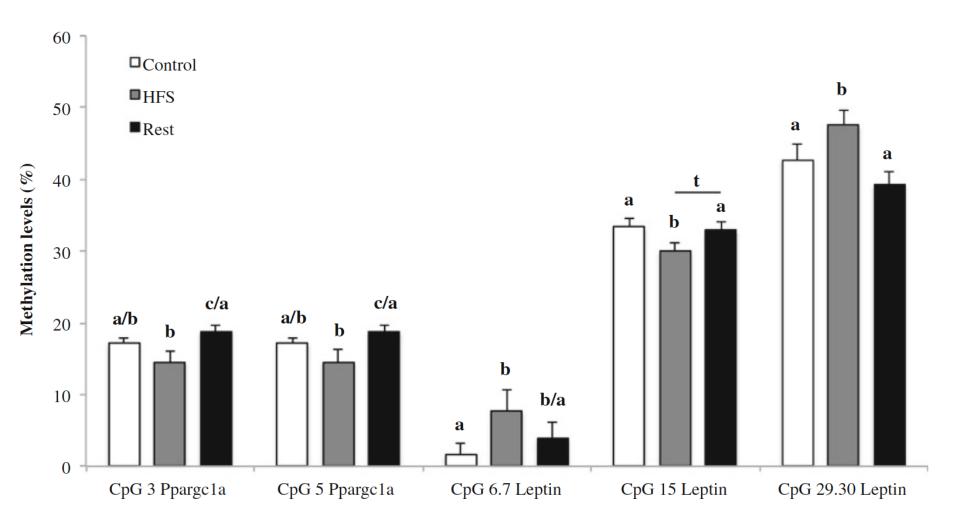


### CHANGEMENTS STOCHASTIQUES





#### Uriarte et al. J Physiol Biochem (2013) 69:601–611



# EMPREINTE PRÉNATALE

FACTEUR ENVIRONNEMENTAL	MODELES ANIMAUX	EPIDEMIOLOGIE HUMAINE
Nutrition	Apports en acide folique: selon l'alimentation maternel durant la grossesse.  - Le gène Agouti est méthylé, le souriceau est brun et en bonne santé  - Le gène Agouti est non méthylé, le souriceau jaune et à risque d'obésité et de diabète à l'âge adulte.  (Morgan et al. Nat Genet 1999)	Famine Hollandaise durant la seconde guerre mondiale: gène IGF2 est méthylé chez les enfants exposés à la famine durant la vie in utero que chez leur germain non exposé.  (Heijmans et al. PNAS 2008)
Comportement	Stress maternel: souriceaux issus de mères stressées durant leur grossesse présentent des différences épigénétiques comparés aux souriceaux issus de mères non stresséesdifférences entre les sexes.  (Sierksma et al. Neurobiology of aging, 2012)	Stress maternel (EPICHILD): Influence du stress maternel sur l'épigénétique de l'enfant. Etude longitudinal en cours. 62 femmes enceintes recrutées à ce jour. Evaluation du stress par des questionnaires sur leur niveau de vie et leur état de santé physique et psychique.

#### EMPREINTE POSTNATALE: ENFANCE

#### **FACTEUR MODELES ANIMAUX EPIDEMIOLOGIE HUMAINE ENVIRONNEMENTAL** Obésité infantile (EPICHILD) : Influence de Nutrition Rat High fat diet (HFD): Le régime hypercalorique induit des changements l'obésité infantile sur l'épigénétique. épigénétiques sur les gènes de la régulation de Etude en cours 112 enfants obèses inclus l'appétit tel que la leptine. 87 enfants non obèses (Uriarte et al. J Physiol Biochem 2013) Délaissement maternel : Souriceaux léchés par leur Dépression maternelle: méthylation différentielle du Comportement mère ont une réponse normale au stress tandis que les gène codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes entre les souriceaux non léchés par leur mère ont une réponse enfants exposés à la dépression maternelle, sous antidépresseur inadaptée au stress, ces différences étant portées par des ou non et les enfants non exposés. différences de méthylation de divers gène. (Oberlander et al. Epigenetics 2008)

(Feder et al. Nat Rev Neurosci 2009)

# EMPREINTE POSTNATALE: ADULTE

FACTEUR ENVIRONNEMENTAL	MODELES ANIMAUX	EPIDEMIOLOGIE HUMAINE
Nutrition	Glucose: Des cellules pancréatiques de hamster exposées à un excès de glucose modifie leur méthylation sur plusieurs gènes et notamment PP2CA.  (Tros et al. Pysiological Reports 2014)	Diabète de type 2 : Les patients diabétiques de type 2 exposés chroniquement à un excès de glucose présentent aussi des modifications épigénétiques sur le gène PP2CA.  (Tros et al. Pysiological Reports 2014)
Comportement	Stress: Exposition à une souris agressif -changements épigénétiques induit par le stress chez certaines souris exposées (Elliott et al. Nature Neuroscience 2010)	Post Traumatic Stress Disorder: Changements de méthylation globaux ont été observés chez des militaires déployés en Afghanistan -différences entre pré et post déploiement (Rusiecki et al. Front Psychiatry 2013)