

# Des spermatozoïdes sous influence

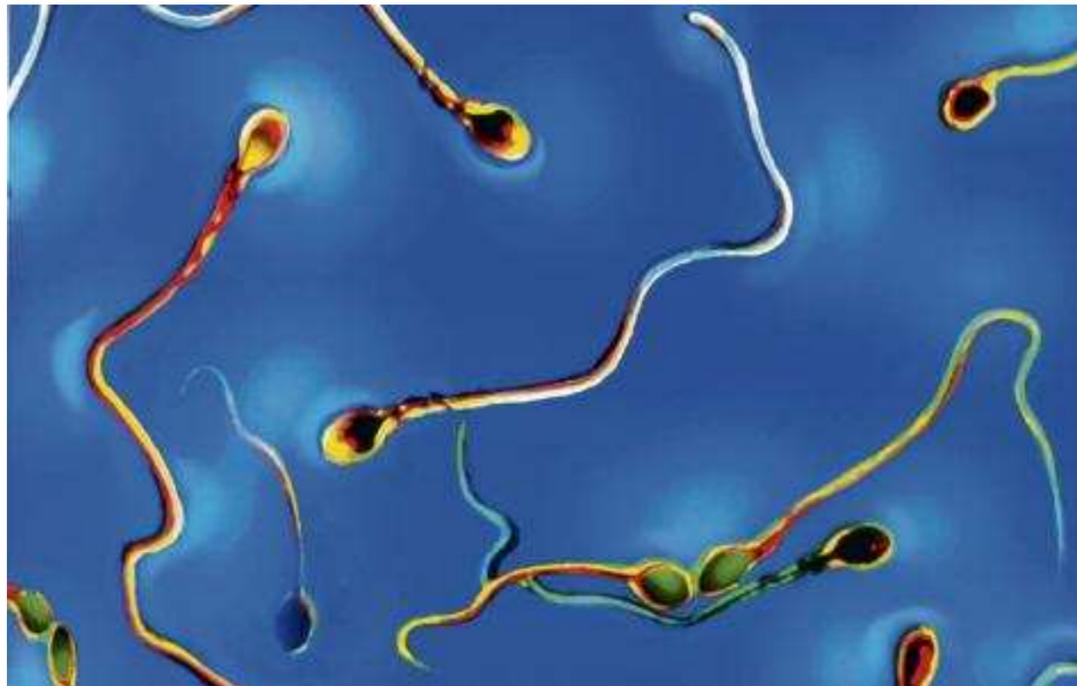
ÉPIGÉNÉTIQUE | Une série d'études suggère qu'un régime trop riche ou carencé, ou bien un traumatisme psychique, peut avoir un impact sur la descendance

FLORENCE ROSIER

Comment un traumatisme psychique ou un déséquilibre alimentaire d'un futur parent, avant même la conception, peut-il engendrer des effets sur plusieurs générations ? Fin décembre, une série d'avancées a été accomplie sur cette voie explorant un mode d'hérédité « buissonnier » : l'épigénétique.

L'épigénétique, ou comment chahuter les lois de l'hérédité classique : ce mode de transmission, en effet, n'est plus exclusivement fondé sur la sacro-sainte séquence de l'ADN. Avec l'épigénétique, c'est un héritage plus subtil – plus fragile aussi – qui est transmis au fil des générations : ce sont des « marques » qui jalonnent le génome, en des sites précis. Sensibles à des facteurs de l'environnement, ces marques « allument » ou « éteignent » nos gènes dans nos cellules. C'est ainsi qu'une cellule de notre cerveau est très différente d'une cellule de notre foie, de nos muscles, de nos os...

Publiées le 31 décembre dans *Science*, deux études ont examiné l'impact d'une alimentation perturbée chez la souris. Dans la première, l'équipe de Qi Zhou (Institut de zoologie, Pékin) a soumis des souris mâles à un régime très gras. Avec le



Des spermatozoïdes vus au microscope électronique. MEULLEMIESTRE /BSP

des ovocytes de souris juste fécondés. Les rongeurs nés de cette intervention ont développé une intolérance au glucose. Les ARN assurant cette transmission sont des fragments « d'ARN de transfert ». Leur principale fonction est de transporter les acides aminés lors de la fabrication des protéines. Mais, ici, leurs fragments semblent avoir été « recyclés » à des fins épigénétiques.

Dans la seconde étude de *Science*, l'équipe d'Oliver Rando (université de médecine du Massachusetts) a analysé les effets, chez la souris, d'un régime pauvre en protéines. Ses résultats confortent l'idée d'un rôle de ces petits ARN en épigénétique. Un régime pauvre en protéines entraîne, chez la génération suivante, la dérégulation de tout un jeu de gènes, avait montré cette équipe en 2010.

Et chez l'homme ? « Dans les spermatozoïdes de personnes obèses, nous trouvons une signature spécifique, constituée de petits ARN et de méthylations de l'ADN. Cette signature marque des gènes qui gouvernent l'appétit », résume Romain Barrès, de l'université de Copenhague, principal auteur d'une étude publiée en décembre dans *Cell Metabolism*. Mieux : « Cette signature change drastiquement après une perte de poids massive induite par une chirurgie de l'obésité. » Dans une autre étude à paraître dans *Molecular Metabolism*, cette équipe montre qu'un régime gras, suivi par un rat mâle, provoque des troubles métaboliques sur deux générations. Ces troubles seraient en partie transmis par de petits ARN du sperme.

Est-ce à dire que seuls les mâles transmettent à leur descendance

les effets de leurs modes de vie altérés ? Non. « Les femelles aussi peuvent transmettre des changements épigénétiques. Mais les spermatozoïdes sont plus faciles à étudier que les ovocytes », dit Isabelle Mansuy, de l'École polytechnique fédérale et de l'université de Zurich.

D'autres études ont révélé, chez l'animal, comment le traumatisme psychique d'un géniteur peut retentir sur les générations suivantes. En 2010, Isabelle Mansuy montrait les effets d'une séparation chronique et imprévisible de jeunes souris mâles d'avec leur mère. Leurs « enfants » et « petits-enfants » souffraient de troubles dépressifs et cognitifs, d'un retrait social et de désordres métaboliques. En 2014, l'équipe de Zurich

découvrait de petits ARN spécifiques altérés dans le sperme de ces souris traumatisées. En injectant l'ARN du sperme de ces animaux dans des ovocytes juste fécondés, elle reproduisait ces troubles sur deux générations. En octobre 2015, une étude publiée dans les *PNAS* confortait ces résultats. L'équipe de Tracy Bale, de l'université de Pennsylvanie, retrouvait de petits ARN spécifiques dans les spermatozoïdes de souris ayant subi un stress chronique précoce.

Quelle est la portée de cette hérédité épigénétique chez les mammifères ? C'est un chantier qui s'ouvre. Car l'existence de ces processus reste à prouver chez l'homme, et leurs mécanismes à préciser. Reste aussi cette troublante question : peut-on voir,

dans cette transmission épigénétique, une forme d'hérédité des caractères acquis ? « Je ne pense pas que les caractères "obèse" ou "stressé", en tant que tels, soient transmis, estime Romain Barrès. Ce qui se transmet est une adaptation, induite par l'environnement de nos ancêtres. » Emiliano Ricci ajoute que « les caractères transmis par épigénétique peuvent être labiles ». Si de nouvelles marques épigénétiques sont facilement créées par des changements environnementaux, elles sont tout aussi aisément effacées par de nouveaux changements. L'épigénome offrirait aux individus un moyen d'explorer rapidement une adaptation à une variation de l'environnement, sans pour autant la graviter dans le génome... ■

## Des troubles métaboliques sur deux générations

sperme de ces rongeurs, les chercheurs ont fécondé des femelles nourries normalement. Les souris issues de cette manipulation ont développé une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline, deux signes de prédiabète. Elles présentaient aussi une moindre expression de gènes impliqués dans le métabolisme des sucres.

La plupart des marques épigénétiques connues sont des groupes biochimiques apposés sur l'ADN, ou des modifications des protéines liées à l'ADN. « Les deux études de *Science* révèlent l'importance d'autres marques épigénétiques : de petits ARN non codants [les ARN sont, comme l'ADN, des acides nucléiques] », indique Emiliano Ricci, de l'Inserm (École normale supérieure de Lyon), coauteur d'une de ces études.

Les chercheurs chinois ont isolé les ARN des spermatozoïdes de souris soumises à ce régime gras. Puis ils ont injecté ces ARN à

## L'épigénétique façonne les fourmis

Et si l'épigénétique déterminait le statut social ? C'est ce qu'une équipe américaine vient de proposer dans la revue *Science*. Son sujet d'étude n'est pas l'humain, mais la fourmi, insecte social par excellence. Mais le résultat de ses recherches apporte des pistes prometteuses. Les fourmis charpentières de Floride sont composées de deux castes : les soldates et les ouvrières. Les deux disposent du même patrimoine génétique. Les secondes ont pourtant des têtes plus petites, des mandibules moins puissantes... et une surexpression des gènes impliqués dans le développement cérébral.

A ce constat, les chercheurs en ont ajouté un autre, plus spectaculaire : en modifiant la composition chimique des histones – ces protéines autour desquelles s'enroule l'ADN –, ils sont parvenus à modifier le comportement des fourmis. Un simple changement d'alimentation a dopé l'activité des ouvrières fourrageuses. Pour les soldates, il a fallu en passer par l'injection directe de ces mêmes produits dans le cerveau de jeunes spécimens. Les combattantes ont alors aligné leur activité sur celle des ouvrières. Les auteurs parlent de « fenêtre épigénétique de vulnérabilité » et rêvent déjà d'application thérapeutique chez l'homme.

## TÉLESCOPE

### Génétique Des tests prometteurs contre la myopathie de Duchenne

Trois études publiées simultanément dans *Science* suggèrent que Crispr-Cas9, un outil de réparation des gènes, pourrait aider à restituer une fonction musculaire chez des patients atteints de myopathie de Duchenne. Ces travaux ont porté sur des souris servant de modèles à cette pathologie qui, chez l'homme, survient chez un garçon sur 5 000. Ils ont consisté à utiliser des vecteurs viraux injectés en intramusculaire afin d'acheminer dans des cellules musculaires un composant Crispr-Cas9 destiné à réparer un gène muté. Ces études ont montré que l'opération se traduisait bien par la production d'une forme fonctionnelle d'une protéine indispensable au fonctionnement musculaire, la dystrophine. Les souris récupéraient une partie de leurs capacités musculaires. Ces études laissent espérer que Crispr-Cas9 puisse constituer un outil de réparation des gènes in vivo chez un individu, et pas seulement in vitro sur des cellules germinales ou embryonnaires.

► Nelson et al., Tabelbordbar et al., Long et al., « *Science* », 1<sup>er</sup> janvier.

### Zoologie Le sacré coup de langue des petits caméléons

Les chercheurs savaient que les caméléons étaient capables de projeter leur langue gluante à une vitesse fulgurante pour piéger des insectes. Mais ils ignoraient que les plus petits d'entre eux étaient les plus stupéfiants à ce jeu. En filmant à haute vitesse vingt espèces réalisant cet exercice dans des conditions contrôlées, Christopher Anderson (université Brown, Rhode Island, États-Unis) s'est aperçu que c'était chez les individus de faible taille que le ratio puissance/masse était le plus élevé : la langue de *Rhampholeon spinosus* (10 cm de long) peut ainsi fournir l'équivalent de 14 000 watts par kilo – là où un cycliste dopé plafonne à 25 W/kg. Le secret ? Le caméléon peut stocker l'énergie dans des tissus élastiques de sa langue, ensuite déployée et rapatriée avec sa proie en 20 millisecondes. Les espèces plus petites, qui ont proportionnellement besoin de plus d'énergie que les grandes, ont dû bénéficier d'un coup de pouce de l'évolution pour se montrer les plus efficaces.

► Anderson, « *Scientific Reports* », 4 janvier.



Créée par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) et soutenue par la Fondation Bettencourt Schueller, l'École de l'Inserm Liliane Bettencourt propose un cursus mixte médical et scientifique à des étudiants en Médecine, Pharmacie ou Odontologie dès la deuxième année d'études. Le but de l'École est de donner une formation à la recherche précoce et de haut niveau, avant l'acquisition des formations clinique et professionnelle.

L'École compte aujourd'hui 241 étudiants de la France entière. Pionnière du cursus de type MD/PhD à l'échelle nationale, elle cherche également à favoriser la diffusion des programmes de double formation médecine/pharmacie-science en France et à faciliter le début des carrières hospitalo-universitaires des diplômés de l'École.

Afin de développer cette filière de formation de futurs leaders de la recherche biomédicale, capables à la fois de chercher et de soigner, contribuant ainsi directement à l'accélération du rythme du progrès médical, la Fondation Bettencourt Schueller et l'Inserm recrutent :

#### La fonction

Le Directeur ou la Directrice propose et met en œuvre les orientations stratégiques et pédagogiques de l'École et coordonne le travail de son Conseil scientifique et pédagogique (CSP). Il/elle accompagne et assure le suivi des étudiants tout au long de leurs cursus en veillant à assurer des liens avec leurs universités et facultés d'origine. Il/elle est en charge de représenter les intérêts de l'École auprès des partenaires institutionnels régionaux, nationaux et internationaux impliqués dans la formation des médecins-chercheurs. Il/elle contribue au développement du réseau des filières médecine-science ainsi qu'à la mise en place d'un clinat-recherche pour les anciens de l'École. Le Directeur ou la Directrice rend compte au comité de pilotage de l'École, composé des Directions Générales de l'Inserm et de la Fondation Bettencourt Schueller. Il/elle s'appuie sur l'expertise des membres du CSP et bénéficie de l'appui fonctionnel du Bureau des Formations Scientifiques et du Soutien de la Recherche du Département des Ressources Humaines de l'Inserm. Il/elle est nommé(e) pour une durée de 5 ans renouvelable. Un engagement à mi-temps minimum est nécessaire pour mener à bien les objectifs de ce poste à haute responsabilité, qui fera l'objet d'une rémunération spécifique, selon le profil retenu. Un binôme est également possible.

#### Le profil

Le candidat ou la candidate doit bénéficier d'une excellente réputation scientifique internationale doublée d'une expérience d'enseignement et d'une connaissance approfondie du contexte hospitalo-universitaire français. Il ou elle est capable de mobiliser l'ensemble des acteurs nationaux impliqués dans ce type de cursus. Des compétences avérées en matière de management à la fois stratégique et opérationnel sont nécessaires. Il ou elle est capable d'identifier et d'encourager les étudiants à fort potentiel. Enfin, le candidat ou la candidate se distingue par ses grandes compétences d'écoute et de relation, d'excellentes capacités de communication et fait primer le sens de l'intérêt général.

#### Les candidatures

L'acte de candidature comprend un curriculum vitae complet ainsi qu'une brève lettre d'intention dans laquelle le candidat ou la candidate expose sa vision de la double formation médecine/science. Les candidats présélectionnés puis auditionnés par un search committee sont proposés au comité de pilotage de l'École.

La candidature doit être adressée par courrier électronique au plus tard le 31 janvier 2016 à : [directeur.edilb@inserm.fr](mailto:directeur.edilb@inserm.fr)

**Le Directeur/la Directrice de l'École de l'Inserm Liliane Bettencourt**