

Conflits d'intérêts

- Astra Zeneca
- BMS Otsuka
- Euthérapie



Epigénétique et Psychiatrie

Jérôme LEROND

Centre Psychothérapique de Nancy

Rencontres Réseau PIC, Strasbourg, jeudi 18 septembre 2014



PLAN

- I. Introduction-Définition
- II. Les mécanismes épigénétiques
- III. Pathologies psychiatriques et épigénétique
- IV. Conclusions-perspectives

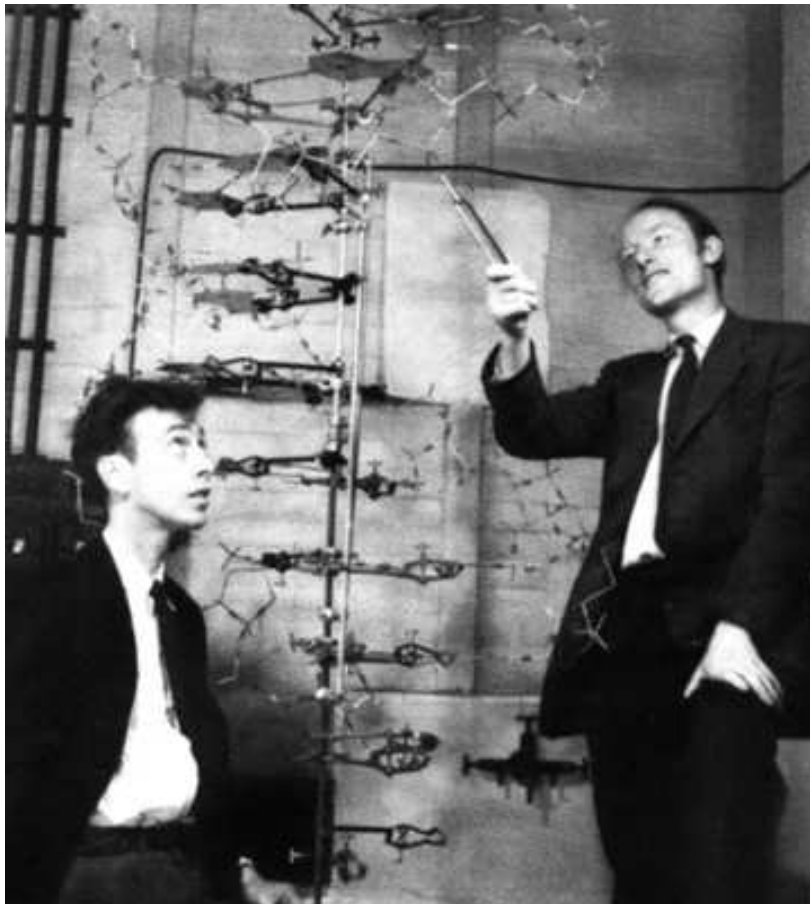
I. Introduction

Les grandes étapes de la génétique

Travaux de Mendel (petits pois), 1865



Découverte de la structure de l'ADN (Crick et Watson, 1953)



DÉBUT DES ANNÉES 2000: EPIGÉNÉTIQUE

- Terme créé par C. Waddington dans les années 40 : nouvelle science qui étudie les mécanismes par lesquels le génotype engendre le phénotype



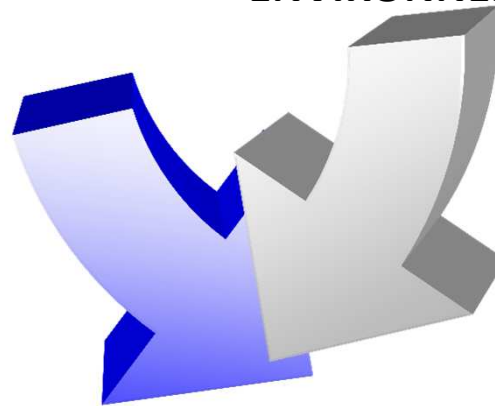
- Années 70: l'activité des gènes peut être modifiée par la méthylation de l'ADN ou des modifications de la chromatine

Définition

Désigne l'influence des facteurs environnementaux sur l'expression et la transcription des gènes

**SUPPORT
GENETIQUE**

**FACTEURS
ENVIRONNEMENTAUX**



**TROUBLE
MULTIFACTORIEL
COMPLEXE**

II. Les mécanismes épigénétiques...



II. Les mécanismes épigénétiques... le défi d'une cellule...

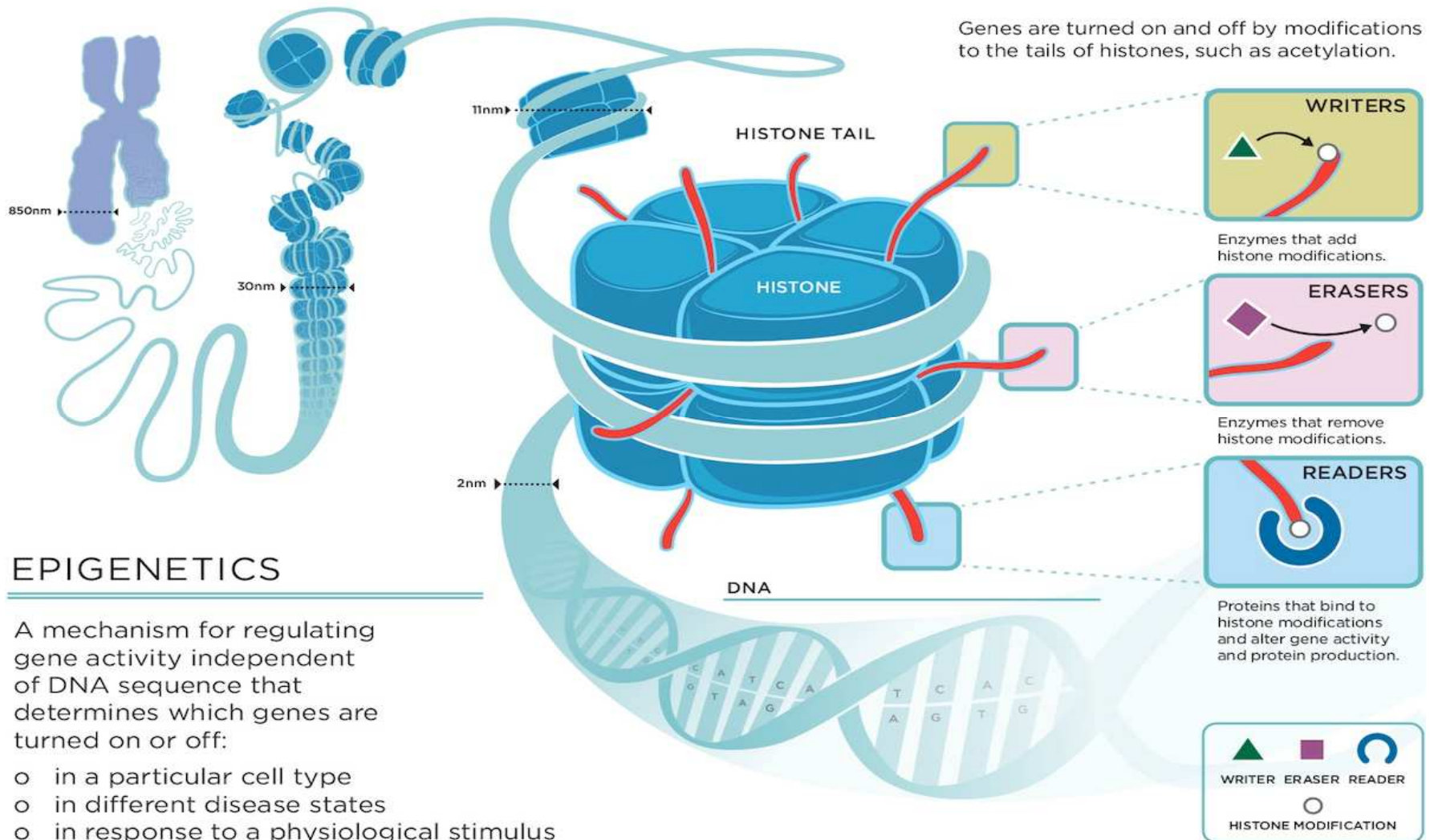


La solution...

CHROMOSOME

CHROMATIN FIBRE

NUCLEOSOME



EPIGENETICS

A mechanism for regulating gene activity independent of DNA sequence that determines which genes are turned on or off:

- o in a particular cell type
- o in different disease states
- o in response to a physiological stimulus

Au niveau des histones

- Méthylation et/ou désacétylation (par HDAC: histone désacétylase)
 - Empêchent la transcription génique
- Déméthylation et/ou Acétylation des histones:
 - permettent la transcription génique

Au niveau de l'ADN

- Méthylation de l'ADN par DNMT (DNA méthyltransférase) empêche la transcription génique
- Déméthylation (par DNA déméthylase) de l'ADN permet la transcription génique

L'épimutation

L'épimutation ou modification épigénétique:
modification du niveau d'activité génique qui
peut être *héritable* et sans altération
génétique concomitante

Une épimutation peut avoir des conséquences
phénotypiques considérables, qui résistent
éventuellement à la disparition des conditions
externes qui l'ont provoquée

(Kepes F, 2005)

Ces phénomènes épigénétiques sont sous l'influence de facteurs *environnementaux*:

- Facteurs de stress précoces (prénatals, carences affectives, abus sexuels...)
- Stress chronique
- Alimentation
- Pollution
- Médicaments / toxiques (drogues, alcool)
- Infection virale
- ...

III. Pathologies psychiatriques et épigénétique

- Dépression
- Schizophrénie
- Addictions
- Mais aussi trouble bipolaire, autisme, THADA...

Dépression (1)

- Epigénétique pourrait expliquer:
 - les taux discordants de dépression retrouvés chez des jumeaux monozygotes
 - la tendance aux rechutes de la maladie
 - la prévalence élevée de la maladie chez les femmes
 - les résultats discordants des études de polymorphismes

(Mill J *et al.* 2007)

Dépression (2)



- Chez des rats nés de mères n'ayant pas de comportement maternel on constate une augmentation de la méthylation de l'ADN (gène promoteur des récepteurs aux glucocorticoides) avec baisse de la transcription de ces récepteurs, associée à un risque accru de dépression
- Phénomène réversible par infusion de trichostatine A (un inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC): effet antidépresseur

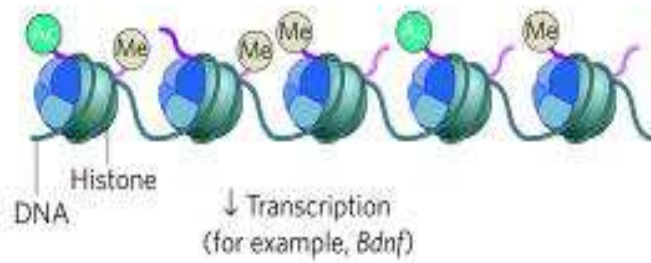
(Krishnan et Nestler, 2008)

Dépression (3)

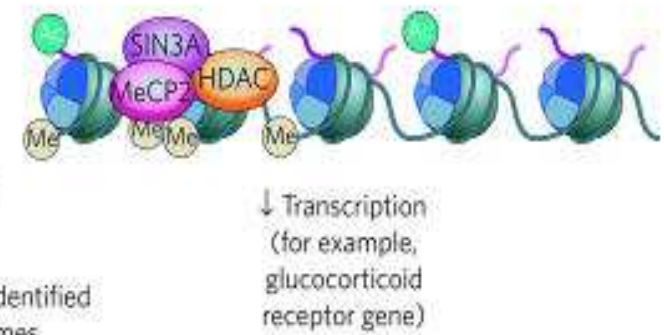
- Effet des antidépresseurs:

Mécanisme épigénétique : imipramine augmente l'acétylation des histones du gène promoteur du BDNf au niveau de l'hippocampe et augmente ainsi sa production...

a Histone methylation (repressive)



b DNA methylation (repressive)



Chronic defeat stress

Early life stress

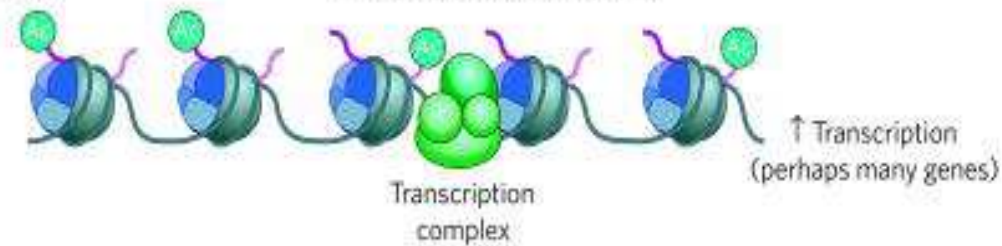
Histone demethylases
↕
Histone methyl-transferases

DNA methyl-transferases
↕
Unidentified enzymes

Histone acetyl-transferases
↕
Histone deacetylases (HDACs)

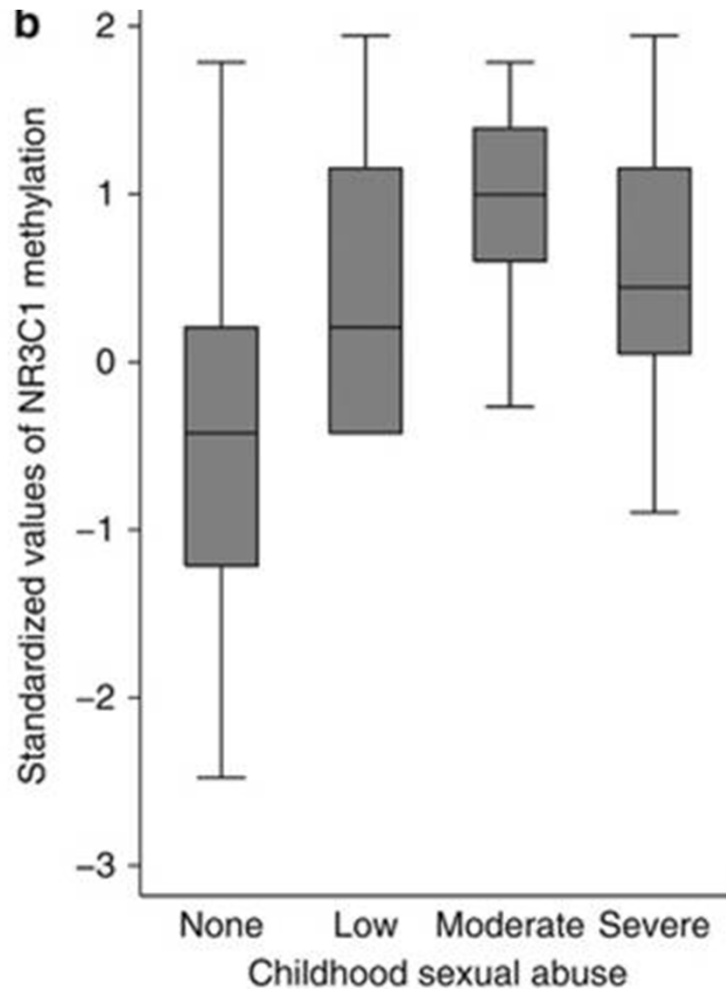
HDAC inhibitors are antidepressant

c Histone acetylation (permissive)



(Krishnan et Nestler, 2008)

Effets des abus sexuels dans l'enfance et épigénétique



- Les abus sexuels dans l'enfance sont associés à une augmentation de la méthylation de l'exon 1f du promoteur NR3C1 (gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes)
- La régulation épigénétique du récepteur aux glucocorticoïdes est associée aux abus dans l'enfance
- Des événements précoces peuvent avoir un impact permanent sur l'axe HPA via des modifications épigénétiques de NR3C1
- [Perroud N et al. Transl Psychiatry. 2011](#)

Schizophrénie

Diminution de transcription par hyperméthylation des promoteurs de:

- **Reeline** (impliquée dans neurogenèse, migration neuronale)

(Abdolmaleki et al,2005)

- **GAD 67** (décarboxylase 67 de l'acide glutamique, impliquée dans le fonctionnement des interneurones GABA)

(Dracheva et al., 2004; Straub et al., 2007)

- **BDNF** (Roth et al. 2009)

- **COMT** (Abdolmaleki et al,2006)

Addictions

- Modification de l'expression des gènes FosB et CREB au niveau du *nucleus accumbens* (NAc) (système de récompense)

(Hyman et al., 2006)

- Impact des drogues (cocaïne) sur la structure de la chromatine par acétylation des histones

(Kumar et al. 2005; Renthall et al., 2008; Freeman et al. 2008)

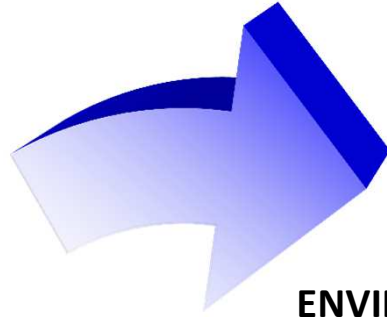
En particulier...

- La cocaïne permet l'acétylation des histones au niveau des gènes SIRT1 SIRT 2 (codant pour la synthèse de *sirtuine*, protéine impliquée dans la recherche de toxique) augmentant leur transcription au niveau du NAc

(Renthal et al., 2008; Nestler et al; 2009)

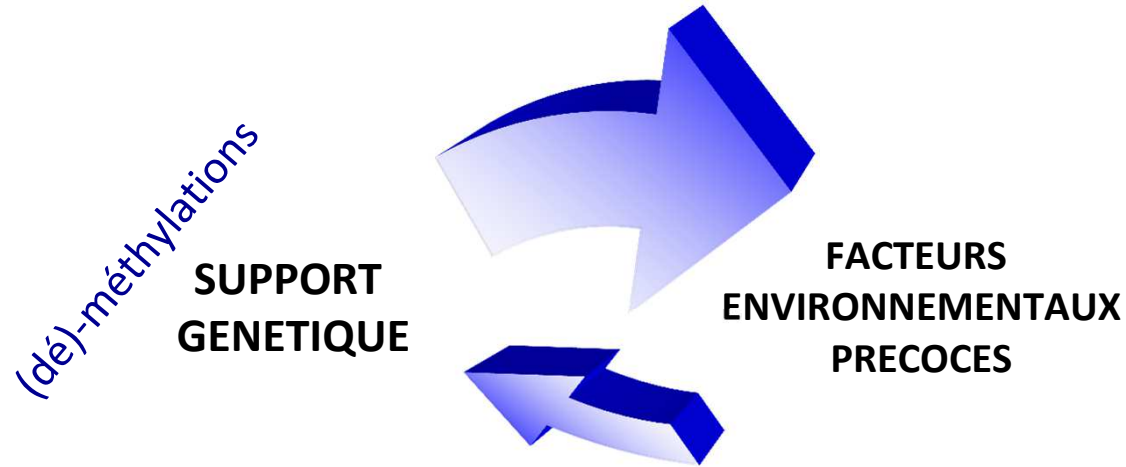
IV. Conclusions et perspectives (1)

**SUPPORT
GENETIQUE**

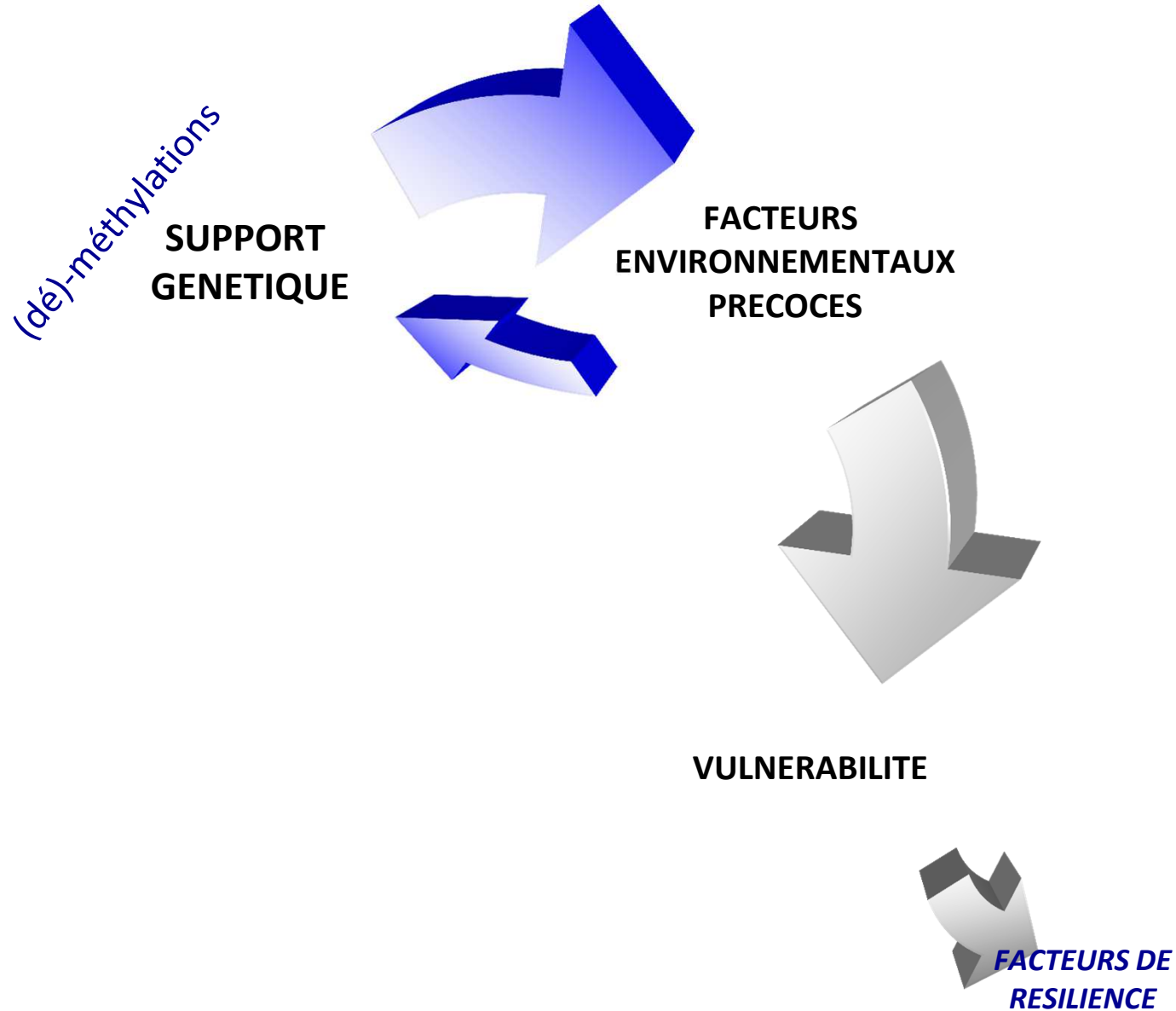


**FACTEURS
ENVIRONNEMENTAUX
PRECOCES**

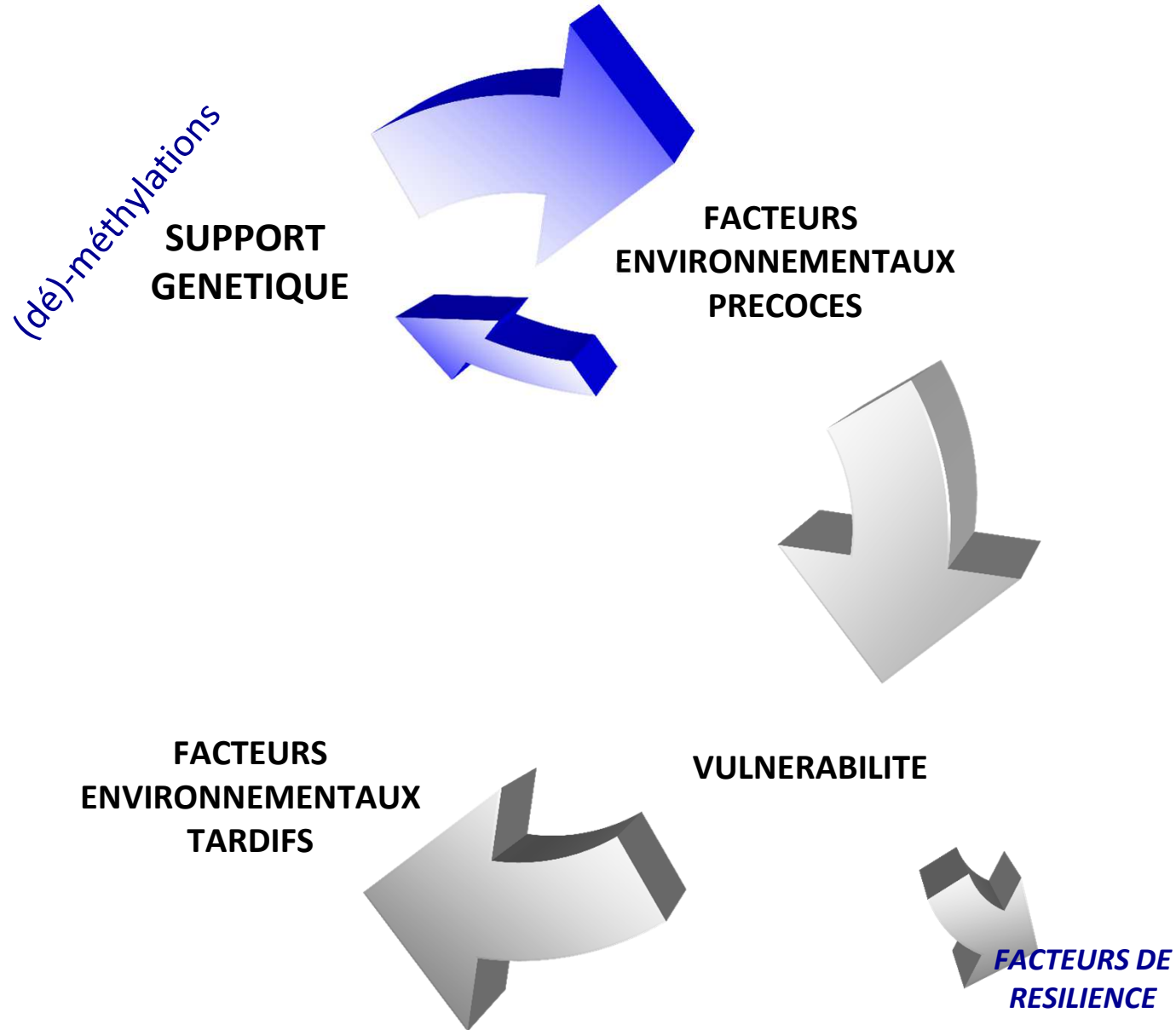
IV. Conclusions et perspectives (1)



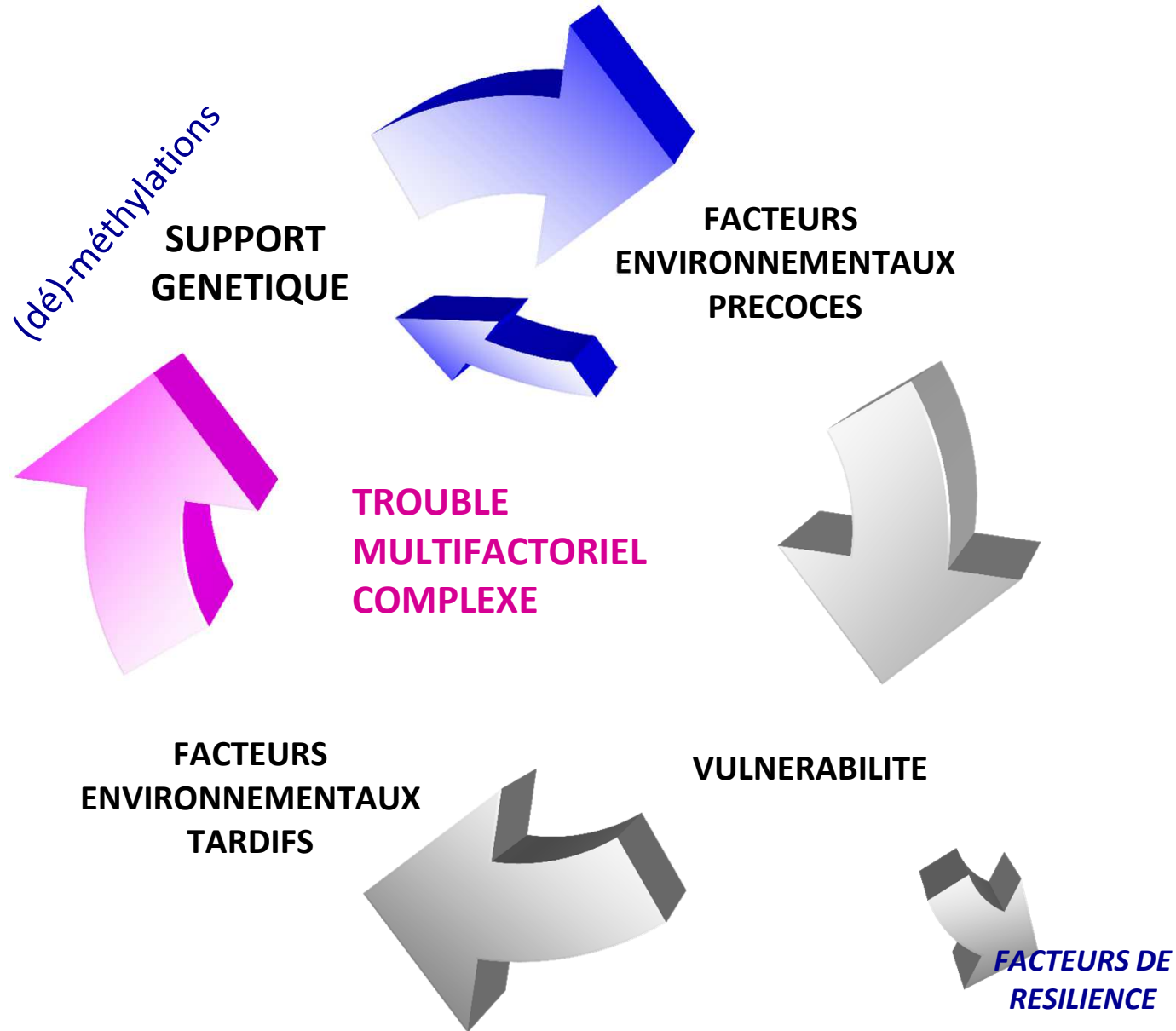
IV. Conclusions et perspectives (1)



IV. Conclusions et perspectives (1)



IV. Conclusions et perspectives (1)



IV. Conclusions-perspectives (2)

L'épigénétique:

- permet aussi d'expliquer certains modes d'actions des psychotropes (antidépresseurs)
- Les facteurs épigénétiques sont sensibles aux actions pharmacologiques:



Voie d'avenir vers d'autres
moyens thérapeutiques

Merci de votre attention...

