

Éditorial

Lamarck en invité spécial du 30^e anniversaire de m/s

Hervé Chneiweiss

► En espérant que cet été vous aura permis de prendre quelques jours de repos, je vous annonce d'emblée une saison 2014-2015 de *médicine/sciences* riche et passionnante. Ce sera bien entendu la saison où nous fêterons l'anniversaire de nos 30 ans, et je vous prie de noter dès à présent la date, le 12 mars 2015, et le lieu, l'auditorium des biotechnologies de l'Institut Pasteur à Paris. Ce colloque anniversaire sera, comme les articles de *m/s* au-delà d'un an après leur publication, en libre accès. Un tel anniversaire est l'occasion de s'émerveiller du progrès des connaissances biomédicales en 30 ans, régulièrement relaté dans ces colonnes, et il augure bien du regard amusé que porteront sur nous nos successeurs dans 30 ans, admirant la naïveté avec laquelle nous croyons savoir quelque chose et ignorons tout de notre ignorance. L'épigénétique est un cas d'école lorsque nous voyons comment, au cours des 30 dernières années, ont été découverts tant de mécanismes de régulation de l'expression des gènes. Pas moins de 286 articles vous seront proposés si vous tapez le mot clé « épigénétique » sur le moteur de recherche du site internet de *m/s* (www.medecinesciences.org). Nous l'illustrons encore dans ce numéro avec l'article portant sur les longs ARN non codants (si l'on considère ces ARN non codants comme un mécanisme épigénétique) [1] ou sur le rôle d'une histone déacétylase, HDAC5, dans la maintenance des télomères [2], ou encore sur le risque accru de malignité lié à la perte de fonction du complexe polycomb 2 dans la neurofibromatose de type 1 [3] ; cela me conduit à élargir notre réflexion à ce que nous voyons poindre du débat sur la transmission de caractères épigénétiques. Par exemple, nous avons publié qu'une extinction de gènes chez le nématode *C. elegans* peut être maintenue sur plusieurs générations par une transmission transgénérationnelle de petits ARN interférents [4]. Toutefois, jusqu'à des publications récentes, cette transmission de caractère acquis selon la plus pure définition qu'aurait pu en donner Lamarck restait le fruit d'un artifice expérimental : ARN artificiellement surexprimés ou une infection virale induisant des éléments génétiques mobiles. Avant d'aller plus avant, rappelons les termes souvent déformés des propositions de Jean-Baptiste Lamarck

(1744-1829). Dans son livre *Philosophie zoologique* (1809), il propose qu'un changement de l'environnement provoque des changements dans les besoins des organismes vivants dans ce milieu, ce qui provoque à son tour des changements dans leur comportement. Cette modification du comportement entraîne une utilisation plus ou moins importante d'un organe donné et déterminerait, en conséquence, la taille de cet organe au fil du temps sur plusieurs générations, augmentation ou disparition. Lamarck propose alors quatre lois du vivant, allant du principe vital d'expansion d'un corps (première loi) à l'effet du besoin et de l'usage sur un organe (deuxième et troisième loi), tandis qu'il appelle quatrième loi la transmission héréditaire de ces changements. Élève et longtemps protégé de Buffon, Lamarck est le premier à proposer que des lois déterminent l'adaptation des organismes à leur environnement, ce que Darwin soulignera 60 ans plus tard : « *Le premier, il rendit à la science l'éminent service de déclarer que tout changement dans le monde organique, aussi bien que dans le monde inorganique, est le résultat d'une loi, et non d'une intervention miraculeuse* », écrit celui-ci en introduction à *l'Origine des espèces*.

Fin décembre 2013, une étude [5] a montré que des souris, conditionnées à la peur en associant une odeur (dans cette étude l'acétophénone), et un choc électrique, transmettent à la fois à leur progéniture et à la génération suivante la crainte de cette odeur. Les auteurs décrivent à l'échelle moléculaire le mécanisme épigénétique sous-jacent. Le gène codant pour le récepteur olfactif activé par l'acétophénone (*Olfr151*) est déméthylé à la suite du conditionnement à la peur. Mais, de façon surprenante, il ne l'est pas dans le bulbe olfactif où les glomérules à *Olfr151* sont observés plus développés. Il l'est dans la lignée germinale (sperme). Moshé Szyf, l'un des pionniers de l'analyse des composants épigénétiques du comportement chez la souris, s'en émerveille et s'en étonne : « *Les données alléchantes présentées par Dias et Ressler nous laissent perplexes* » [6]. En effet, les marques épigénétiques sont spécifiques de tissu. Comment la marque de



méthylation de l'ADN dans les spermatozoïdes permet-elle de guider l'expression du phénotype dans les neurones appropriés sans déméthylation de ce gène dans ces cellules ? [5, 6]. Enfin, plus surprenant et inexplicé encore, la transmission de l'association de l'odeur avec la peur : « Quelles sont les marques épigénétiques dans le sperme qui sont transmises aux neurones impliqués dans cette liaison entre la peur et une exposition à une odeur ancestrale ? » [6]. La réponse est probablement que la déméthylation du promoteur du gène codant Olfr151 n'est que la partie émergée de l'iceberg.

Il n'en demeure pas moins que cette hérédité épigénétique suggère un puissant mécanisme de transmission d'information concernant des dangers potentiels vers les générations futures et sans besoin d'un apprentissage long et risqué. Cette transmission est-elle exceptionnelle ou s'agit-il d'un phénomène adaptatif général ? C'est cette seconde réponse que suggèrent de nouveaux travaux chez *C. elegans* [7] qui ont montré un arrêt du développement induit par la restriction calorique et hérité sur plusieurs générations. Le mécanisme implique des siRNA ciblant des gènes impliqués dans la nutrition. L'héritabilité de la réponse dépend de la protéine liant l'ARN double brin RDE4 et de la protéine argonaute HRDE1 (exprimée dans la lignée germinale). L'héritabilité épigénétique des adaptations défie dès lors l'idée établie que « l'évolution n'a aucun projet. » En effet, la persistance transgénérationnelle des modifications épigénétiques serait choisie précisément parce qu'elle produit une descendance plus adaptée à son environnement. Lamarck, dont une statue de bronze accueille le visiteur à l'entrée du Jardin des Plantes à Paris, est donc de retour. Quelles modifications épigénétiques induisent la lecture assidue de *m/s* (et comment les transmettre aux générations futures sera en quelque sorte la question centrale de notre 30^e anniversaire. Pour tenter d'y répondre, notre colloque du 12 mars 2015 se déroulera autour de quatre thèmes : comment lit-on une revue scientifique aujourd'hui ? ; *m/s* face aux nouvelles technologies du vivant (comment une revue rend-elle compte des avancées technologiques ?) ; *m/s* face au temps des complexités (comment une revue rend-elle compte des nouvelles complexités ?) ; publier dans *m/s* aujourd'hui et demain. Ce

sera un colloque résolument participatif : un panel d'invités prestigieux lancera le débat avant qu'un groupe d'étudiants en école doctorale ne propose leur réflexion et leurs questions, puis le débat sera ouvert avec la salle, le tout étant ensuite mis à disposition en ligne en temps réel et en consultation différée. ♦

Lamarck as a special guest of the 30th anniversary of *m/s*

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.




Hervé Chneiweiss
Rédacteur en chef
Équipe Plasticité Gliale et Tumeurs cérébrales
Neuroscience Paris Seine-IBPS
UMR8246 CNRS/U1130 Inserm/UMCR18
Université Pierre et Marie Curie
7, quai Saint Bernard
75005 Paris, France
herve.chneiweiss@inserm.fr

RÉFÉRENCES

1. Mathieu EL, Belhocine M, Dao LTM, et al. Rôle des longs ARN non codants dans le développement normal et pathologique. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 790-6.
2. Polese C, Mottet D. Inhiber HDAC5 : un outil pour couper court à l'immortalité des cellules cancéreuses. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 730-2.
3. Luscan A, Vidaud D, Ortonne N, et al. Altérations du PRC2 au sein des tumeurs malignes associées à la neurofibromatose de type 1 : des cellules de Schwann sans aucun complexe ! *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 733-5.
4. Béliard T, Félix MA. Transmission multigénérationnelle de l'interférence à l'ARN chez le nématode *Caenorhabditis elegans*. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 574-7.
5. Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci* 2014 ; 17 : 89-96.
6. Szyf M. Lamarck revisited: epigenetic inheritance of ancestral odor fear conditioning. *Nat Neurosci* 2014 ; 17 : 2-4.
7. Rechavi O, Houry-Ze'evi L, Anava S, et al. Starvation-induced transgenerational inheritance of small RNAs in *C. elegans*. *Cell* 2014 ; 158 : 277-87.

TIRÉS À PART

H. Chneiweiss



Tarifs d'abonnement *m/s* - 2014

Abonnez-vous

à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 813 dans ce numéro de *m/s*

