

Transmission non mendélienne relayée par l'ARN, ou le gène revisité...

Hélène Gilgenkrantz, Minoou Rassoulzadegan

> On pourrait dire que l'histoire a commencé par le maïs dans les années mille neuf cent cinquante. Alexander Brink découvrait alors un mode d'hérédité échappant aux lois de Mendel [1]. Était-ce la mémoire des chromosomes ? C'était en tout cas les prémisses de l'épigénétique. Tel un phénomène « paranormal », cette capacité d'un allèle non transmis de continuer à s'exprimer dans la descendance avait alors été appelée « paramutation ». Il fut suggéré bien plus tard que ce phénomène pourrait aussi exister chez l'homme, notamment dans certaines formes de diabète. L'équipe de Minoou Rassoulzadegan et de François Cuzin (Nice, France) vient de démontrer ce phénomène chez la souris, ouvrant des perspectives qui se révéleront peut-être essentielles pour la compréhension de l'épigénétique [2]. La protéine kit, parmi différents rôles, contrôle la coloration du poil de la souris. Lorsqu'une souris porte un gène *kit* intact et un gène muté (par insertion d'un gène traceur), l'animal hétérozygote présente un phénotype tacheté

blanc au niveau des pattes et de la queue (Figure 1). Ce phénotype est associé à une réduction d'expression du récepteur kit. Si une souris hétérozygote est croisée avec un animal sauvage, la descendance portant deux allèles sauvages peut néanmoins présenter un pelage tacheté blanc. Élément plus étonnant encore, ce phénotype est transmis au cours des générations successives. Les auteurs ont tout d'abord constaté que les animaux paramutés, qui sont donc porteurs de deux allèles sauvages mais du phénotype muté, présentaient également une baisse de la protéine kit. Pour comprendre la nature du signal permettant de transférer ce phénotype, les auteurs ont étudié la transcription du gène *kit* au cours de la spermatogenèse, révélant ainsi une expression plus importante chez les hétérozygotes. Cette expression correspond en réalité à l'accumulation de molécules non poly-adenylées, de taille anormale et maintenue à des stades tardifs de la spermatogenèse où le gène est normalement éteint. Restait à démontrer que ces transcrits anormaux étaient responsables du phénotype héréditaire observé. Les auteurs ont alors micro-injecté dans des œufs fécondés normaux des ARN préparés à partir de sperme ou de cerveau d'hétérozygotes. Environ 50 % de la descendance présente alors des extrémités blanches. Il faut néanmoins souligner qu'une petite proportion d'animaux a le même phénotype après injection d'ARN non pertinents, le phénotype n'étant alors pas transmissible. Enfin, l'injection dans des œufs murins fécondés de deux micro-ARN, connus pour cibler l'ARN messager du gène *kit*, est suffisante pour retrouver un phénotype transmissible.

Ainsi, l'exposition du génome embryonnaire à des micro-ARN suffit-elle à induire une modi-

H. Gilgenkrantz : Inserm U567, CNRSUMR 81-04, Institut Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

Rassoulzadegan : Inserm U636, Faculté des Sciences, Université de Nice, 06108 Nice Cedex 2, France. minoo@unice.fr

fication épigénétique héréditaire et transmissible. L'hypothèse du rôle de différents ARN (dont des micro-ARN) d'origine paternelle dans la modulation de l'expression génique de l'embryon a été émise récemment [3]. Certes, ces résultats étonnants soulèvent de nombreuses questions : quel est le mécanisme par lequel ces micro-ARN induisent le phénotype ? Une empreinte est-elle induite au niveau de l'allèle sauvage ? Peut-on généraliser ce mécanisme à d'autres modes de transmission non mendélienne observés chez les mammifères ?

Le XX^e siècle avait été celui de la génétique et de la découverte du code secret à quatre lettres de l'ADN. On pensait alors, naïvement, que le séquençage des parties codantes nous apporterait la connaissance universelle. Puis, avec le rôle joué par le *junk* ADN et surtout l'implication récente, mais de plus en plus prégnante, des siARN et des micro-ARN dans notre quotidien, vint le temps du doute... Le XXI^e siècle sera donc celui de l'ARN, qui devrait nous contraindre à redéfinir le concept de gène dans toute sa complexité, mais aussi nous émerveiller puisque « *La plus belle chose que nous puissions éprouver, c'est le mystère des choses* » (A. Einstein).

En attendant, voici une découverte stimulante d'une équipe française qui, à l'heure où les étudiants de ce pays désertent la recherche, aurait sûrement poussé Johann Mendel à sortir de son jardin monastique pour venir sur les bancs de la Faculté apprendre les nouvelles lois de l'hérédité ! ♦

Non-mendelian inheritance take over from RNA or revisited gene

RÉFÉRENCES

1. Brink RA. A genetic change associated with the R locus in maize which is directed and potentially reversible. *Genetics* 1956 ; 41 : 872-9.
2. Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, et al. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 2006 ; 441 : 469-74.
3. Krawetz SA. Paternal contribution : new insights and future challenges. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 633-42.



Figure 1. Phénotype des souris mutées et de leur descendance paramutée. Les souris hétérozygotes (*kit*^{tm1Alf/+}) et paramutée (*kit*^{*}) sont reconnues par leur queue et leurs pattes blanches. En fond d'image, technique de marquage des complexes ARN-protéine en microscopie électronique dans les spermatozoïdes.

Ateliers de formation 2006

Renseignements et inscriptions :
Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 03 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

■ Atelier de formation n° 172

Nouvelles approches en pharmacoépidémiologie

Organisateurs : Bernard Bégaud (Inserm U657, Bordeaux), Pascale Tubert-Bitter (Inserm U780, Villejuif)

Phase I • Le point sur...
12-13 octobre 2006 • La Londe-Les-Maures (Toulon)

Objectifs • Les nouveaux médicaments sont évalués avant leur mise sur le marché, dans des conditions nécessairement restrictives. A ce stade, l'efficacité et la sécurité ne sont que potentielles. Après la mise sur le marché, la taille de la population exposée ainsi que les conditions de prescription et d'utilisation changent radicalement, et l'impact du nouveau médicament sur la santé publique, principalement ses risques, reste à évaluer. Les enjeux de cette évaluation, majeurs au regard des risques potentiels, ont conduit la plupart des pays à développer des systèmes de pharmacovigilance plus ou moins performants et des études de terrain ou sur bases de données, avec des approches et des contraintes méthodologiques actualisées. Les objectifs de l'Atelier sont de présenter le contexte et les enjeux de l'évaluation des médicaments en conditions réelles d'utilisation. Les développements méthodologiques récents pour la surveillance et l'analyse quantitative du risque seront décrits et discutés, ainsi que leurs applications à des cas concrets exemplaires. L'exploitation des bases de prescriptions médicales à des fins scientifiques sera également abordée.

Public • Epidémiologistes, biostatisticiens, médecins, pharmaciens, chercheurs, post-doctorants, doctorants, ingénieurs et techniciens travaillant dans le domaine de la veille sanitaire, de la pharmacoépidémiologie, de l'épidémiologie clinique, ou de la pharmacovigilance et ayant une maîtrise des techniques statistiques utilisées en santé publique.

Les conférences seront données en français ou en anglais.

Nombre maximum de participants : 60.

Programme • Nouvelles problématiques en pharmacoépidémiologie et pharmacovigilance. Méthodes d'intervention en antibio-résistance. Les biais d'analyse. Analyse des notifications spontanées. Méthodes de fouille de données et de génération de signaux. Méthode de capture/recapture. La situation française. Les études sur bases de données et croisements de fichiers. Exemple de l'étude CADEUS sur l'utilisation des médicaments anti-inflammatoires. Analyse de série de cas. Analyse du risque attribuable.

Avec la participation de (conférenciers pressentis) • Jacques Bénichou (Rouen, France), Dominique Costagliola (Paris, France), William DuMouchel (Waltham, Etats-Unis), Stephan Evans (London, Grande-Bretagne), Patrick Farrington (Milton Keynes, Grande-Bretagne), Annie Fourier (Bordeaux, France), Didier Guillemot (Paris, France), Nicholas Moore (Bordeaux, France), Frantz Thiessard (Bordeaux, France).

Phase II • Maîtrise technique
6-7 novembre 2006 • Villejuif

Programme • Cette partie sera consacrée à la mise en œuvre pratique des méthodes et approches présentées dans la phase I.

Sélection • 10 candidats seront sélectionnés parmi les participants de la phase I pour mettre en œuvre les techniques proposées.

Date limite d'inscription : 11 août 2006