

Figure 1. Segments homologues des régions MSY de l'homme et du chimpanzé. (d'après [5] [suppl] © Nature).

une pression de sélection vers une amélioration du pouvoir fécondant chez les chimpanzés. Le séquençage de la région MSY d'autres mammifères doit venir compléter cette étude phylogénétique. Et sans attendre, la grande presse n'a pas manqué de réhabiliter le chromosome de la masculinité: « *L'étrange Monsieur Y* »¹ « *n'est pas pourri* »², au

contraire, il est « *celui qui évolue le plus vite* »³. Bravo pour lui ! ♦

Evolutionary divergence between human and chimpanzee Y chromosomes

RÉFÉRENCES

1. Vogel W, Jainta S, Rau W, et al. Sex determination in *Ellobius lutescens*: the story of an enigma. *Cytogenet Cell Genet* 1998 ; 80 : 214-21.
2. Rozen S, Skaletsky H, Marszalek JD, et al. Abundant gene conversion between arms of palindromes

in human and ape Y chromosomes. *Nature* 2003 ; 423 : 873-6.

3. Gilgenkrantz S. Au cœur de l'Y humain. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 17-8.
4. Hughes JF, Skaletsky H, Pyntikova T, et al. Conservation of Y-linked genes during human evolution revealed by comparative sequencing in chimpanzee. *Nature* 2005 ; 437 : 100-3.
5. Hughes JF, Skaletsky H, Pyntikova T, et al. Chimpanzee and human Y chromosomes are remarkably divergent in structure and gene content. *Nature* 2010 ; 463 : 536-9.

¹ *Le Monde* (29 janvier 2010).

² *Le Temps* (20 janvier 2010).

³ *La Libre Belgique* (14 janvier 2010).

NOUVELLE

Acétylation de la chromatine, régulation des gènes et dépression

Vincent Vialou

Fishberg Department of Neuroscience,
Mount Sinai School of Medicine,
NY 10029, États-Unis.
vincent.vialou@mssm.edu

Chronicité de la dépression et hypothèse d'un mécanisme épigénétique

La dépression, maladie chronique, est caractérisée par une capacité diminuée à éprouver du plaisir, ou anhédonie, associée à d'autres dysfonctionnements cognitifs et neurovégétatifs. Seuls 60 % des patients atteints de dépression, parmi les cas les plus sévères, répondent aux traitements antidépresseurs classiques [1]. En outre, les effets thérapeutiques n'apparaissent qu'au bout

de plusieurs semaines de traitement, ce qui fait penser à des changements moléculaires adaptatifs qui reposent sur une modification de l'expression de gènes. Depuis quelques années, plusieurs études suggèrent que ces changements transcriptionnels sont assurés en partie par des mécanismes épigénétiques qui modifient la structure de la chromatine, en particulier l'acétylation et la méthylation de certains résidus lysine au niveau des histones [2, 3]. L'acétylation des histones est contrôlée par deux

classes d'enzymes. Les histones acétyl transférasas ajoutent un groupement acétyl qui entraîne le relâchement de la chromatine. L'effet est réversible grâce à l'action des histones désacétylases (HDAC). Ces enzymes vont condenser l'ADN et diminuer l'accès de la machinerie transcriptionnelle au niveau des promoteurs de gènes.

HÉ Covington et al. ont analysé l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de l'acétylation des histones dans le noyau *accumbens* par l'action d'inhibiteurs des

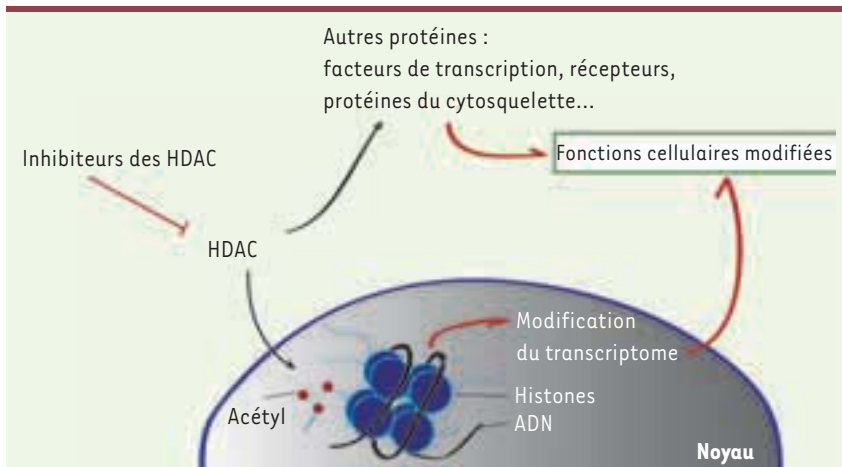


Figure 1. Les inhibiteurs des HDAC modifient les propriétés des cellules. Les inhibiteurs peuvent entraîner une augmentation de l'acétylation des histones, mais aussi de nombreuses autres protéines. L'analyse du transcriptome après utilisation de ces inhibiteurs permet de mieux appréhender le rôle des HDAC dans la régulation de l'expression des gènes.

HDAC exercerait un effet antidépresseur [4]. Cet effet serait assuré par la capacité des inhibiteurs à promouvoir l'expression de gènes impliqués dans la plasticité synaptique. L'utilisation des inhibiteurs des HDAC permet donc de tester empiriquement le rôle d'une augmentation de l'acétylation des histones dans le traitement de la dépression. L'étude s'est concentrée sur le noyau *accumbens* en raison de son rôle essentiel dans l'élaboration de comportements importants pour la survie de l'individu. Siège du circuit de la récompense, le noyau *accumbens* est impliqué dans la régulation des émotions et dans certains troubles de l'humeur, comme la dépression [5]. Parmi les nombreux modèles murins de la dépression, celui qui crée une défaite sociale chronique est une approche éthologiquement valide (voir Encadré) qui induit chez l'animal des altérations physiologiques et comportementales persistantes comme l'aversion sociale, l'anhédonie et les symptômes de type anxieux [6]. Le fait que l'aversion sociale puisse être corrigée par la seule administration à long terme d'antidépresseurs en fait un modèle particulièrement pertinent pour étudier la pathophysiologie de la dépression chez l'homme.

Inhibition des HDAC et dépression

Nous avons montré par immunohistochimie une forte diminution des taux globaux d'acétylation (au niveau de la

lysine 14 de l'histone 3) une heure après le dernier épisode de défaite sociale suivi d'une augmentation persistante pendant 24 heures puis 10 jours après la défaite sociale chronique. L'augmentation est accompagnée d'une diminution de l'expression de HDAC2 qui pourrait expliquer les changements des taux d'acétylation. De même, on retrouve une augmentation des taux globaux

d'acétylation ainsi qu'une diminution des taux de HDAC2 dans des échantillons de noyau *accumbens* chez des patients déprimés, ce qui renforce la validité du modèle murin de défaite sociale dans le développement chez l'animal de certains symptômes de type dépressif. Pour comprendre le rôle joué par les modifications d'acétylation dans le noyau *accumbens* lors de l'émergence des

Le modèle de défaite sociale chronique

Les modèles de dépression expérimentalement induite chez les animaux reposent, pour la plupart, sur une exposition répétée ou continue à un stress, dont on sait que c'est un facteur de prédisposition chez l'homme à un épisode dépressif. Une exposition chronique au stress réduit les mécanismes adaptatifs positifs (*coping*), ce qui a été décrit comme le *fight or flight responses* par Cannon dans les années 1930. Elle produit un état ressemblant à la dépression, immobilité, manque de motivation... En plus, cet état est associé à une augmentation prolongée des taux de corticostérone qui affecte la physiologie générale de l'individu (croissance, reproduction, réponses immunologiques). Le processus de mise en évidence d'une défaite sociale chronique consiste à introduire une souris mâle dans la cage d'une autre souris mâle, préalablement sélectionnée pour son agressivité naturelle. Après cinq minutes de confrontation, la souris-test est placée dans un autre compartiment de la même cage contenant un séparateur transparent et percé permettant l'exposition aux autres stimulus (olfactifs et visuels de l'agresseur) pendant 24 heures. Le lendemain et les 9 jours suivants, la souris est placée avec un nouvel agresseur. Cette exposition continue au stress entraîne une diminution de l'intérêt (ou anhédonie) pour les stimulus agréables comme une solution sucrée, une *avolition* (apathie se caractérisant par un manque d'énergie et d'intérêt) pour se débattre dans le test de nage forcée (résignation) ou pour interagir avec une autre souris, ainsi qu'une augmentation générale du niveau d'anxiété. Ce test d'interaction sociale est particulièrement intéressant car il met en jeu une réponse à la fois émotionnelle et cognitive naturelle chez les rongeurs. Enfin, contrairement à d'autres types de stress chronique, la défaite sociale chronique est basée sur une approche naturaliste qui entraîne des altérations comportementales et moléculaires qui perdurent plusieurs semaines après exposition au stress. Pour toutes ces raisons, le modèle de défaite sociale représente un modèle pertinent pour l'étude des aspects émotionnels et motivationnels altérés dans la pathophysiologie de la dépression.



phénotypes dépressifs, nous avons infusé de manière continue des inhibiteurs des HDAC (MS-275 ou SAHA) directement au niveau du noyau *accumbens* de souris soumises au stress créant une défaite sociale chronique. L'infusion de ces inhibiteurs engendre une augmentation des taux d'acétylation des histones et suffit à inverser l'aversion sociale ainsi que l'anhédonie pour le sucre et l'immobilité observée dans le test de nage forcée. Afin d'identifier les acteurs de ces effets antidépresseurs, nous avons comparé par hybridation sur *microarrays* l'expression ou l'inhibition des gènes après infusion directe de MS-275 ou de fluoxétine dans le noyau *accumbens*. Plus d'un tiers des gènes significativement régulés par ces deux traitements par rapport aux souris non traitées sont induits à la fois par la fluoxétine et par MS-275. Parmi ces gènes, se trouvent ceux codant la cortistatine, neuropeptide impliqué dans le sommeil et qui réduit l'excitabilité neuronale, ou encore VGLUT1, le transporteur vésiculaire du glutamate suggérant une altération de l'homéostasie glutamatergique dans la genèse des symptômes dépressifs. Par ailleurs, la mise en évidence de la régulation de certains gènes par MS-275 et non par la fluoxétine nous a permis d'identifier de nouvelles cibles potentielles dans le traitement de la dépression, en particulier *gja5* (*gap junction membrane channel protein alpha 5*) impliqué dans la formation des jonctions *gap*, *dlgap1* (*discs, large homolog-associated protein 1*) impliqué dans l'assemblage des densités post-synaptiques ou encore le récepteur adrénergique alpha 1a.

Limites pratiques et théoriques

L'ensemble de ces résultats montre que l'inhibition des HDAC peut induire l'expression

de gènes qui sont spécifiquement inhibés après le déclenchement du protocole de défaite sociale. Cet effet serait potentiellement dû à une acétylation des promoteurs de certains gènes permettant le relâchement de la chromatine. Ainsi l'implication des modifications épigénétiques dans la pathophysiologie de la dépression [7], et plus généralement dans les maladies psychiatriques, est mieux comprise. En effet, il semble possible que les inhibiteurs des HDAC permettent la « remise à jour » de l'état transcriptionnel des cellules dont le fonctionnement devient pathologique. Cependant, il existe plusieurs limites à l'utilisation des inhibiteurs des HDAC dans le traitement des maladies psychiatriques. Tout d'abord, les HDAC agissent sur un très grand nombre de protéines impliquées dans la cytoarchitecture, la signalisation intracellulaire ou encore la dégradation des protéines [8, 9]. Par conséquent, l'inhibition des HDAC affecte toute une variété de fonctions cellulaires au-delà de la régulation épigénétique des gènes (Figure 1). On sait par ailleurs que les inhibiteurs des HDAC ne sont pas spécifiques d'un HDAC mais d'une classe de HDAC, élargissant davantage les effets de ceux-ci à d'autres fonctions cellulaires [10]. Pour ces raisons, l'utilisation prolongée de ces composés pourrait entraîner des effets secondaires nocifs. Enfin, on ne sait pas si ces inhibiteurs traversent efficacement la barrière hémato-encéphalique. Cependant lorsqu'ils sont injectés en périphérie, certains sont capables de modifier les taux d'acétylation dans le système nerveux central [11].

L'acétylation des histones ne représente qu'une partie de l'ensemble des modifications épigénétiques des histones régulant la transcription des gènes. À mesure que les connaissances sur le rôle de ces marqueurs épigénétiques dans les différentes régions du cerveau s'affinent, la possibilité de manipuler ces modifications en clinique pourrait devenir envisageable. ♦

Histone acetylation, gene regulation and depression

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

RÉFÉRENCES

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163 : 1905-17.
2. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8 : 355-67.
3. Ray-Gallet D, Gérard A, Polo S, Almouzni G. Variations sur le thème du code histone. *Med Sci (Paris)* 2005; 21 : 384-9.
4. Covington HE 3rd, Maze I, LaPlant QC, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci* 2009; 29 : 11451-60.
5. Nestler EJ, Carlezon WA Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59 : 1151-9.
6. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 2006; 311 : 864-8.
7. Covington HE 3rd, Vialou V, Nestler EJ. From synapse to nucleus: Novel targets for treating depression. *Neuropharmacology* 2010; 58 : 683-93.
8. Buchwald M, Kramer OH, Heinzel T. HDACi: targets beyond chromatin. *Cancer Lett* 2009; 280 : 160-7.
9. Renthal W, Kumar A, Xiao G, et al. Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role for sirtuins. *Neuron* 2009; 62 : 335-48.
10. Grayson DR, Kundakovic M, Sharma RP. Is there a future for histone deacetylase inhibitors in the pharmacotherapy of psychiatric disorders? *Mol Pharmacol* 2010; 77 : 126-35.
11. Simonini MV, Camargo LM, Dong E, et al. The benzamide MS-275 is a potent, long-lasting brain region-selective inhibitor of histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 : 1587-92.



Tarifs d'abonnement M/S - 2010

**Abonnez-vous
à Médecine/Sciences**

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

Bulletin d'abonnement
page 474 dans ce numéro de m/s

