

Le rôle de l'épigénétique dans l'asthme

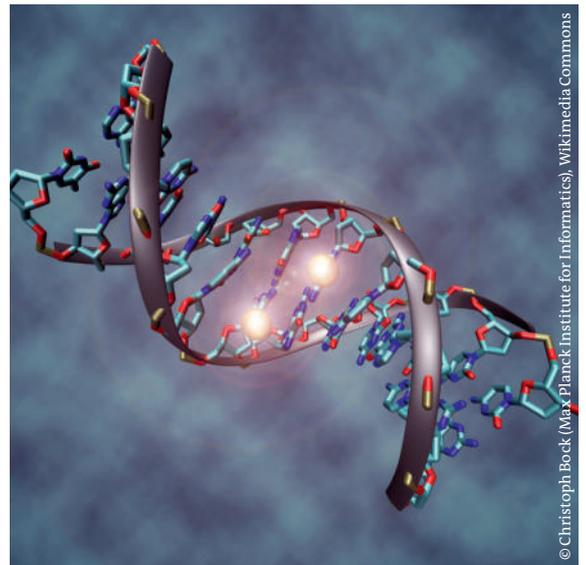
David Spoerl, Yannick D. Muller, Thomas Harr, Jörg D. Seebach

Depuis ces dernières années, il existe un intérêt croissant au sein de la communauté scientifique concernant les phénomènes de l'épigénétique. L'épigénétique se définit par l'ensemble des mécanismes moléculaires qui régulent l'expression des gènes sans altération de la séquence des nucléotides au niveau de l'ADN. Ces processus moléculaires peuvent être directement influencés par l'environnement et notre histoire individuelle et sont potentiellement transmissibles d'une génération à l'autre. Actuellement, les principaux mécanismes décrits responsables de phénomènes épigénétiques sont

1. la méthylation de l'ADN,
2. la modification des histones ainsi que
3. la régulation de la transcription des gènes par des micro-ARN [1].

La méthylation de l'ADN consiste en l'adjonction d'un groupement méthyle sur le promoteur des paires de base C-G de l'ADN, ce qui régule la transcription du gène. Les histones sont des protéines qui permettent de compacter l'ADN. Certains facteurs épigénétiques modifient la structure des histones et permettent ainsi de libérer des gènes d'ADN qui peuvent être alors transcrits en ARN messager. Finalement, les micro-ARN (contrairement au ARN messager ou ribosomique) sont des ARN très courts (en moyenne 22 nucléotides) qui s'apparient à une séquence complémentaire de l'ARN messager. Ils peuvent ainsi réguler la traduction de l'ARN messager ou alternativement mener à la dégradation de ce dernier [2].

L'épigénétique joue probablement un rôle très important dans de nombreux domaines. La pathogenèse de certaines maladies métaboliques comme le diabète ou l'obésité est associée à des phénomènes épigénétiques qui sont en lien avec notre alimentation. L'oncologie est un large domaine où les mécanismes décrits précédemment sont impliqués dans la genèse de cellules tumorales. Les maladies auto-immunes ne font pas d'exceptions. En effet, notre système immunitaire doit constamment s'adapter aux différents stimuli environnementaux et est donc sujet à des phénomènes épigénétiques. Le nombre croissant de



© Christoph Bock (Max Planck Institute for Informatics), Wikimedia Commons

publications dans ce domaine démontre l'intérêt de la communauté scientifique à mieux comprendre la relation entre le système immunitaire et les effets de l'environnement au travers de phénomènes épigénétiques (fig. 1). En effet, l'étude des phénomènes épigénétiques semble expliquer une partie des différentes présentations phénotypiques d'une même maladie (fig. 2).

Concernant l'asthme, nous avons un nombre croissant d'éléments qui soutiennent une causalité entre l'exposition à des facteurs de stress au niveau individuel ou communautaire et la morbidité liée à l'asthme. Une étude récente a pu montrer que l'exposition à la violence parmi certains groupes ethniques défavorisés est associée avec une méthylation au sein d'un promoteur (ADCYAP1R1), qui est corrélée à la présence d'un asthme chez cette même population [3]. Les données en littérature nous indiquent que la relation entre le stress et l'asthme est complexe (facteurs génétiques, hormonales, immunitaires ou du système nerveux) et partiellement modifiée par l'exposition à différentes substances [4]. Il a par exemple été montré récemment que l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (présents dans l'air pollué par le trafic routier) influence le degré de méthylation du gène ACLS3, ce qui est corrélé au dé-



David Spoerl

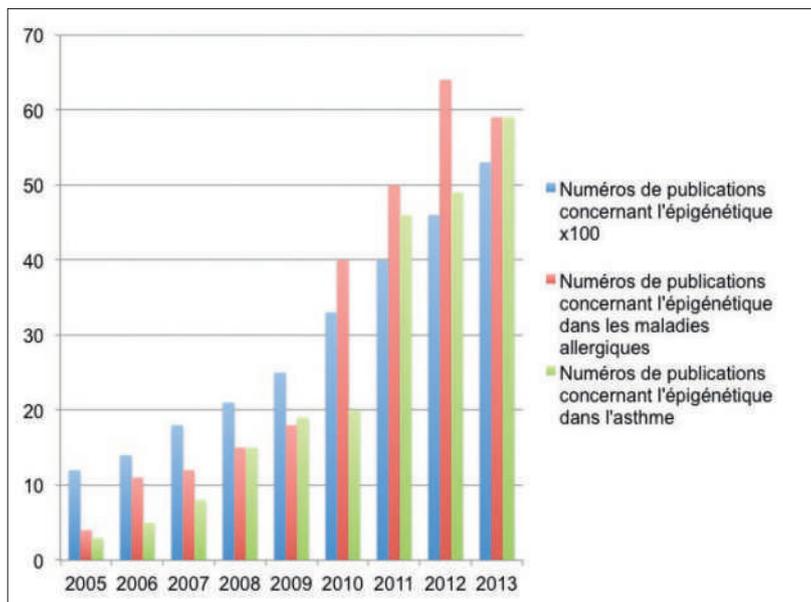


Figure 1: Augmentation du nombre de publications dans les domaines de l'épigénétique en général, de l'épigénétique en cas de maladies allergiques et d'asthme depuis 2005.

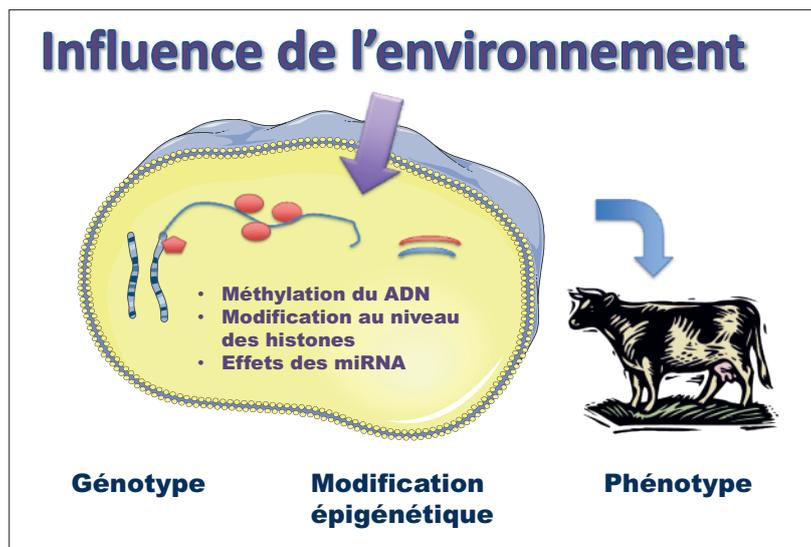


Figure 2: L'épigénétique module l'expression du génotype et influence le phénotype.

veloppement de l'asthme [5]. D'autres études récentes semblent montrer que la méthylation est influencée par des facteurs environnementaux tel que l'exposition prénatale à la fumée ou l'hygiène, reconnus comme des facteurs de risque pour le développement d'une atopie [6]. Egalement, il a été montré que des altérations au niveau des micro-ARN sont associées à l'hyperréactivité bronchique chez les asthmatiques. Le profil d'expression de certains micro-ARN retrouvé

dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire est corrélié au volume expiratoire maximal par seconde (VEMS, FEV₁), et est significativement différent ($p = 0,000014$) comparé à des patients non asthmatiques [7]. Ces micro-ARN régulent les voies de signalisation responsables de l'inflammation (via MAPK et JAK-STAT), et l'expression de cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, IL-13) directement impliqué dans la pathogenèse de l'asthme [7]. Dans la même étude, l'exposition à l'air d'une «subway station» semblait aussi modifier l'expression de certains micro-ARN impliqué dans la pathogenèse de l'asthme. Ces résultats suggèrent donc qu'il existe un lien entre l'environnement et la dérégulation de l'inflammation chez les patients asthmatiques [7].

Il est néanmoins important de relever que la plupart des études montrent pour le moment des associations entre les phénomènes épigénétiques et la maladie sans pouvoir en prouver la causalité [8]. La recherche des mécanismes épigénétiques est un premier pas vers la compréhension moléculaire des influences de l'environnement sur le développement des maladies du système immunitaire. Finalement, des approches thérapeutiques au niveau épigénétique sont en cours de développement. En particulier, la génération de micro-ARN impliqués dans la régulation de l'inflammation pourrait permettre d'offrir de nouveaux traitements dans un avenir proche [9].

Conflits d'intérêts

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- Martino D, Kesper DA, Amarasekera M, et al. Epigenetics in immune development and in allergic and autoimmune diseases. *J Reprod Immunol* 2014; 104-105: 43-8.
- Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell* 2001; 107: 823-6.
- Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, et al. ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 584-8.
- Rosenberg SL, Miller GE, Brehm JM, et al. Stress and asthma: Novel insights on genetic, epigenetic and immunologic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2014.
- Perera F, Tang WY, Herbstman J, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One* 2009; 4: e4488.
- Kabesch M. Epigenetics in asthma and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 62-8.
- Levanen B, Bhakta NR, Torregrosa Paredes P, et al. Altered microRNA profiles in bronchoalveolar lavage fluid exosomes in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 894-903.
- Begin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 27.
- Rebane A, Akdis CA. MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 15-26.

Correspondance:
Dr David Spoerl
HUG Immunologie
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève
David.Spoerl[at]hucge.ch