L'Encéphale (2014) 40, 380—386

L'ENCÉPHALE
Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

PSYCHIATRIE BIOLOGIQUE

Hypothèse épigénétique de la schizophrénie : revue de la littérature

Epigenetics of schizophrenia: A review

F. Rivollier[a,b], **L. Lotersztajn**[a,b], **B. Chaumette**[a,b], **M.-O. Krebs**[a,b], **O. Kebir**[a,b,*]

[a] *Service hospitalo-universiaire, centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, France*
[b] *Inserm U894, laboratoire « physiopathologie des maladies psychiatriques », université Paris Descartes, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France*

Reçu le 16 septembre 2013 ; accepté le 30 janvier 2014
Disponible sur Internet le 12 août 2014

MOTS CLÉS
Épigénétique ;
Schizophrenie ;
Facteurs de risque ;
Gène x environnement ;
Méthylation ADN

KEYWORDS
Epigenetics;
Schizophrenia;
Risk-factors;

Résumé La schizophrénie est une maladie complexe qui semblerait résulter d'interactions entre gène et environnement. Cet article présente l'état des connaissances actuelles sur le rôle des mécanismes épigénétiques dans la schizophrénie. L'épigénétique est l'étude des changements de l'expression génique, secondaires à des mécanismes transmis par la mitose, mais réversibles, sans qu'il n'y ait de modification de la séquence d'ADN génomique sous-jacente. Ces changements pourraient être secondaires à un facteur environnemental. Ils sont le résultat notamment de la méthylation de l'ADN (au niveau de gènes impliqués dans le neurodéveloppement ou dans les voies de neurotransmission glutamatergique et GABAergique) ou de la modification des histones (au niveau de la signalisation GABAergique). Se pose cependant le problème de biais de réalisation des études et d'une absence de généralisation des résultats, les processus sous-tendant cette interaction restant mal connus. Ces facteurs de régulation épigénétique peuvent eux-mêmes être le siège d'une vulnérabilité génétique fragilisant la régulation épigénétique, en interaction ou non avec des facteurs d'environnement à risque.
© L'Encéphale, Paris, 2014.

Summary
Background. — Schizophrenia is a frequent and disabling disease associated with heterogeneous psychiatric phenotypes. It emerges during childhood, adolescence or young adulthood and has dramatic consequences for the affected individuals, causing considerable familial and social burden, as well as increasing health expenses. Although some progress has been made in the

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : oussama.kebir@inserm.fr (O. Kebir).

http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2014.06.005
0013-7006/© L'Encéphale, Paris, 2014.

Gene x environment;
DNA methylation

understanding of their physiopathology, many questions remain unsolved, and the disease is still poorly understood. The prevailing hypothesis regarding psychotic disorders proposes that a combination of genetic and/or environmental factors, during critical periods of brain development increases the risk for these illnesses. Epigenetic regulations, such as DNA methylation, can mediate gene x environment interactions at the level of the genome and may provide a potential substrate to explain the variability in symptom severity and family heritability. Initially, epigenetics was used to design mitotic and meiotic changes in gene transcription that could not be attributed to genetic mutations. It referred later to changes in the epigenome not transmitted through the germline. Thus, epigenetics refers to a wide range of molecular mechanisms including DNA methylation of cytosine residues in CpG dinucleotides and post-translational histone modifications. These mechanisms alter the way the transcriptional factors bind the DNA, modulating its expression. Prenatal and postnatal environmental factors may affect these epigenetics factors, having responsability in long-term DNA transcription, and influencing the development of psychiatric disorders.

Object. — The object of this review is to present the state of knowledge in epigenetics of schizophrenia, outlining the most recent findings in the matter.

Methods. — We did so using Pubmed, researching words such as 'epigenetics', 'epigenetic', 'schizophrenia', 'psychosis', 'psychiatric'. This review summarizes evidences mostly for two epigenetic mechanisms: DNA methylation and post-translational histone modifications.

Results. — First, in terms of epidemiology and transmission, the theoretical model of epigenetics applies to schizophrenia. Then, most environmental factors that have proved a link with this disease, may generate epigenetic mechanisms. Next, mutations have been found in regions implied in epigenetic mechanism among populations with schizophrenia. Some epigenetic alterations in DNA regions have been previously linked with neurodevelopmental abnormalities. In psychosis, some authors have found methylation differences in COMT gene, in reelin gene and in some genes implicated in dopaminergic, serotoninergic, GABAergic and glutamatergic pathways. Histone modifications have been described, in particular the H3L4 histone methylation. Finally, we tried to underline the difficulties in epigenetic research, notably in psychiatry, and the limits in this matter.

Conclusion. — The epigenetic field may explain a lot of questions around the physiopathology of the complex psychiatric disease that is schizophrenia. It may be a substratum to the prevailing hypothesis of gene x environment interaction. The research in the matter is definitely expanding. It justifies easily the need to improve the effort in the domain to overpass some limits inherent to the matter.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

Introduction

La schizophrénie est une maladie complexe dont la compréhension physiopathologique reste très incomplète. Si son épidémiologie suggère la participation indéniable de facteurs génétiques, ceux-ci n'ont pu être précisément identifiés en dépit d'un effort de recherche important. En parallèle, des facteurs environnementaux paraissent également avoir un rôle dans l'apparition de la maladie. Un modèle actuel largement reconnu est celui d'une interaction gène x environnement, où une vulnérabilité génétique précipitée par un facteur environnemental révèle la maladie. Encore une fois, les processus sous-tendant cette interaction restent mal connus. La théorie épigénétique a été étudiée comme substratum moléculaire de ce mécanisme d'interaction gène x environnement notamment dans les pathologies psychiatriques [1]. Dans cette revue, nous présenterons un état synthétique des connaissances actuelles sur la théorie épigénétique de la schizophrénie.

Interactions gènes x environnement dans la schizophrénie

La participation de facteurs génétiques dans l'apparition des troubles schizophréniques paraît aujourd'hui reconnue. Les études d'adoption montrent que le risque de troubles schizophréniques est le même chez des enfants nés de mères atteintes qu'ils soient élevés par leurs mères biologiques ou adoptives [2]. Ces données confirment que le risque de schizophrénie est transmis biologiquement plutôt que par le contexte familial d'adoption. Les recherches se sont alors orientées vers la détermination des bases génétiques de cette transmission.

Les études de liaison cherchent à identifier des régions polymorphiques du génome se transmettant avec la maladie dans les familles dont un membre au moins est atteint. Elles permettent ainsi de localiser un gène responsable sur un locus spécifique. Elles sont particulièrement puissantes pour les maladies monogéniques. Une vingtaine d'études dites

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/4181694

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/4181694

Daneshyari.com