

Épigénétique et auto-immunité

Christelle Le Dantec^a, Alain Chevailler^b, Yves Renaudineau^{a,c,*}

RÉSUMÉ

Les preuves s'accumulent pour considérer que l'épigénétique, et son principal bras armé, la méthylation de l'ADN, joue un rôle déterminant pour promouvoir l'auto-immunité chez des patients génétiquement prédestinés. En effet, l'inhibition des DNA méthyles transférases (DNMTs) qui sont chargées d'assurer la méthylation de l'ADN s'accompagne du développement d'un lupus érythémateux systémique (LES) associé à un syndrome de Gougerot Sjögren (SGS). De plus, au cours des maladies auto-immunes, il a été constaté que les défauts de méthylation de l'ADN étaient spécifiques d'un type cellulaire donné. Ainsi, ce sont les lymphocytes qui sont les cibles préférentielles de ces modifications dans le LES, les cellules épithéliales dans le SGS, les synoviocytes dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), et la substance blanche des fibres nerveuses dans la sclérose en plaques (SEP). Le principal mécanisme incriminé est lié à l'obstruction de la voie ERK/DNMT1, anomalie qui peut être amplifiée par d'autres mécanismes tels que les micro-ARNs, les médicaments ou les rayonnements ultraviolets. En outre, les mécanismes épigénétiques sont réversibles. Citons deux exemples, *in vitro* l'anticorps monoclonal (Acm) anti-IL6 récepteur (tocilizumab) permet de rétablir la méthylation de l'ADN dans les lymphocytes B de LES, et *in vivo* l'Acm anti-CD20 (rituximab) permet la re-méthylation des cellules épithéliales en détruisant les lymphocytes B infiltrant les glandes salivaires des patients SGS. Ces découvertes ouvrent donc de nouvelles perspectives diagnostiques, préventives et thérapeutiques dans les maladies auto-immunes.

Épigénétique – maladies auto-immunes – lymphocytes B – cellules épithéliales.

1. Introduction

La séquence des événements qui aboutissent à l'émergence d'une pathologie auto-immune demeure inconnue. Pour mieux comprendre cette complexité, de nombreux facteurs de risques ont été identifiés tels que les facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux. Force est de constater que les facteurs environnementaux comme les médicaments, les rayonnements ultraviolets, les infections

a EA2216 Immunologie et pathologie – Labex IGO – SFR ScInBioS

Université de Brest et Université européenne de Bretagne – Brest

b Laboratoire d'immunologie et allergologie

Centre hospitalier universitaire d'Angers

c Laboratoire d'immunologie et immunothérapie

Hôpital universitaire de Brest – CHRU Morvan

B.P. 824

29609 Brest cedex

* Correspondance

yves.renaudineau@univ-brest.fr

article reçu le 30 août, accepté le 12 septembre 2013.

© 2013 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Epigenetic and autoimmunity

Evidences are accumulating to consider that epigenetic mechanisms, and its main process DNA methylation, play a key role in promoting autoimmunity in genetically predestined patients. Indeed, inhibition of DNA methyl transferases (DNMTs) that are responsible for providing DNA methylation is associated by the development of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with Sjögren's syndrome (SS). In addition, defects in DNA methylation are specific to a given cell type and related to an autoimmune disease. Indeed, lymphocytes are demethylated in SLE, epithelial cells in SGS, synoviocytes in rheumatoid arthritis (RA), and the white substance in multiple sclerosis (MS). Obstruction of the ERK/DNMT1 pathway is the main mechanism leading to DNA demethylation and this abnormality can be amplified by other mechanisms such as micro-RNAs, drugs or sun lights. Finally, epigenetic mechanisms are reversible. Two examples can be mentioned: *in vitro* monoclonal antibody (mAb) anti-IL6 receptor (tocilizumab) restores DNA methylation in SLE B cells, and *in vivo* anti-CD20 mAb (rituximab) allows re-methylation of epithelial cells by killing B cells of the salivary glands of patients with SS. These findings therefore provide new diagnostic, prevention and treatment opportunities in autoimmune diseases.

Epigenetics – autoimmune diseases – lymphocytes T – epithelial cells.

et l'alimentation sont prépondérants, y compris chez les jumeaux homozygotes, pour expliquer la ségrégation sexuelle et géographique qui prédispose au développement des maladies auto-immunes [1, 2]. Cette forte implication des facteurs environnementaux nous amène donc à nous interroger sur les mécanismes, sensibles aux facteurs externes, qui gouvernent la transcription des gènes en aval du code génétique et que l'on regroupe sous le terme générique d'épigénétique.

À la différence des mutations génétiques qui sont permanentes, reliées à des altérations de l'ADN, et que l'on retrouve dans toutes les cellules, les modifications épigénétiques sont responsables des modifications stables de la transcription pour un type cellulaire donné. Plusieurs mécanismes épigénétiques sont nécessaires pour réguler l'expression de nos 30 000 gènes au cours du cycle cellulaire de l'ontogenèse, et en relation avec les sollicitations de l'environnement. Le système immunitaire est tout particulièrement sensible aux modifications épigénétiques.

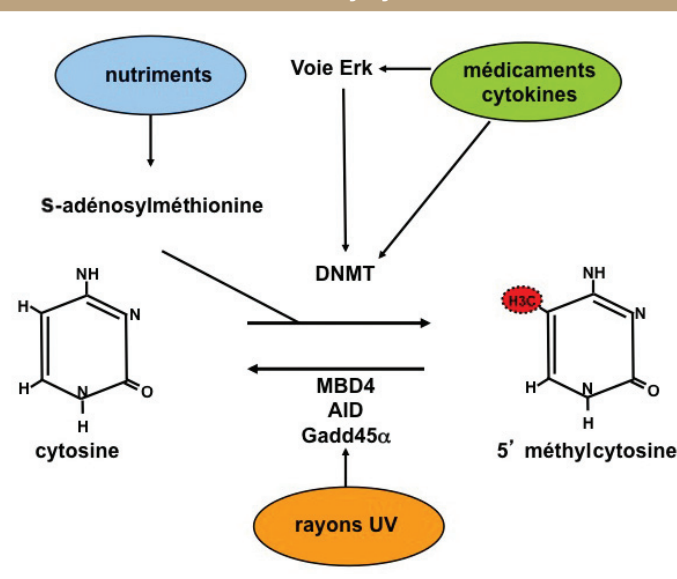
Liste des abréviations utilisées.

NOM

Ac	Anticorps
AID	Activation-induced cytidine deaminase
BCR	Récepteur à l'antigène des LB
CpG	Cytosine-phosphate-guanine
DNMT	DNA méthyl transférase
ERK	Extracellular-signal regulated kinase
Gadd-45alpha	Growth arrest and DNA damage induced gene-45
GWAS	Genome-wide association study
HDAC	Histone deacetylase
HERV	Rétrovirus endogène humain
HLA	Human leucocyte antigen
HTLV	Human T-lymphotropic virus
IL	Interleukine
LES	Lupus érythémateux systémique
LINE1	Long interspersed nuclear element 1
LT/LB	Lymphocytes T et lymphocytes B
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MBD	Méthyl-CpG-binding protein
miARN	microARN
MMP	Métalloprotéinase
PR	Polyarthrite rhumatoïde
SAM	5'-adénosylméthionine
SEP	Sclérose en plaque
SGS	Syndrome de Gougerot Sjögren
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
Xi	Chromosome X inactivé chez la femme

Des modifications épigénétiques ont été décrites dans de très nombreuses pathologies telles que le cancer, l'insuffisance cardiaque, les affections de la peau... et les maladies auto-immunes. Dans un contexte d'auto-immunité, il est intéressant de noter que les modifications épigénétiques

Figure 1 – La DNA méthyltransférase (DNMT) est responsable de la méthylation des cytosines en 5-méthylcytosine.



Cette modification épigénétique est contrôlée par des facteurs environnementaux.

sont spécifiques d'un type cellulaire particulier, qu'elles interviennent avant l'émergence de la pathologie, avant l'apparition des auto-anticorps, et que l'effet est plus marqué chez des individus prédisposés génétiquement. Enfin, ces anomalies ne sont pas limitées aux maladies auto-immunes idiopathiques puisqu'on les retrouve également dans les formes induites par des médicaments ou par les polluants de l'environnement.

2. Champ d'application des mécanismes épigénétiques

2.1. Principaux processus épigénétiques

2.1.1. Méthylation de l'ADN

Parmi les trois principaux points de contrôles épigénétiques étudiés dans les maladies auto-immunes, c'est le défaut de méthylation de l'ADN qui joue le rôle principal. En effet, pour promouvoir l'expression des gènes, les facteurs de transcription doivent subir des modifications post-traductionnelles qui sont destinées à leur permettre de gagner le noyau des cellules pour se fixer sur les zones de régulation de l'ADN. En conséquence, le moyen le plus efficace pour réduire au silence la transcription d'un gène consiste à empêcher la liaison du facteur de transcription au niveau des régions régulatrices de ce gène. Pour atteindre cet objectif, les ADN méthyles transférase ou DNMTs ont pour mission d'ajouter un groupement méthyle, apporté par la S-adénosylméthionine, au niveau de la position 5' du carbone des cytosines présentes au sein des couples cytosine-phosphate-guanine (CpG) (figure 1). Suite à cette addition, la charge électrostatique des cytosines est modifiée ce qui repousse les facteurs de transcription de l'ADN. On estime que la méthylation de l'ADN pourrait réguler la moitié des gènes chez l'homme.

La plupart des motifs CpG sont rassemblés à l'intérieur de régions spécifiques, désignées îlots CpG, qui prédominent dans les régions régulatrices des gènes. Cette surreprésentation s'explique par un taux de mutation des 5-méthylcytosines en thymidine plus élevé dans les régions génomiques inactives. Huit pour cent du génome humain dérivent de l'intégration de rétrovirus incorporés dans notre ADN pour la majorité d'entre eux il y a plus de 25 millions d'années [3]. Ces séquences rétrovirales sont regroupées sous la dénomination de rétrovirus endogènes humains (HERV). L'expression des séquences HERV est réprimée par la méthylation de l'ADN d'où l'utilisation des éléments HERV comme senseurs de la méthylation des cellules. Notons que les éléments HERV sont incapables de former des particules virales complètes du fait de nombreuses mutations et délétions.

La méthylation de l'ADN est assurée par la famille des DNMTs qui comporte 5 membres. Parmi ces méthylases, ce sont les enzymes DNMT3a et DNMT3b qui assurent la méthylation *de novo* de l'ADN non méthylé, et l'enzyme DNMT1 qui contribue à maintenir la méthylation de l'ADN au cours des divisions cellulaires. Du fait du rôle important exercé par les DNMTs, ces dernières sont finement régulées au cours du cycle cellulaire, par la voie

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7650685>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7650685>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)