

JUILLET 2016

DÉVELOPPEMENT DU CERVEAU
ET DE L'ENFANT

L'ADVERSITÉ PENDANT LA PETITE ENFANCE POURRAIT AVOIR DES EFFETS À LONG TERME SUR L'EXPRESSION GÉNIQUE

Des expériences difficiles pendant l'enfance peuvent souvent mener à une mauvaise santé physique et mentale plus tard dans la vie. La signature de la méthylation de l'ADN qui demeure dans le cerveau adolescent suggère que l'adversité pendant la petite enfance entraîne des changements dans les gènes – dans les régions neuronales et développementales – qui peuvent persister pendant des années.

OBJET DE L'ÉTUDE

Cette étude explore les effets des premières expériences sur l'expression génique. Elle compare l'épigénome de cellules immunitaires dans le sang périphérique de deux groupes de sujets : un groupe d'adolescents adoptés pendant l'enfance de foyers présentant des conditions d'adversité importantes et un autre groupe d'adolescents élevés par leurs parents biologiques depuis la naissance dans un environnement sécuritaire et favorable.

CONTEXTE

ADe nombreuses recherches ont démontré que des expériences difficiles pendant l'enfance mènent souvent à une mauvaise santé physique et mentale à long terme. De nombreux processus peuvent expliquer ces répercussions, y compris des modes comportementaux acquis qui influencent la perception qu'ont les enfants de leurs expériences, et des effets sur le développement du cerveau qui limitent la capacité d'apprentissage ou entraînent la création d'un système défensif qui limite l'engagement avec l'environnement.

Pour expliquer ces résultats, des études antérieures ont examiné les hormones de stress, la fonction cérébrale, la structure cérébrale et des processus moléculaires. Des travaux plus récents ont exploré comment les premières expériences influencent les résultats futurs en sculptant l'épigénome.

L'épigénétique se réfère à des modifications du génome qui modifient l'accessibilité de l'ADN et pourraient altérer l'expression génique, mais qui ne changent pas la séquence des paires de base. La méthylation de l'ADN est l'un de ces types de modifications qui se traduit par l'ajout d'un groupe méthyle à la cytosine dans un

dinucléotide C-G (CpG) d'ADN. Les CpG, qui ont une distribution inégale dans le génome, ont tendance à se regrouper dans des régions appelées « îlots CpG ». De nombreux gènes ont un îlot CpG associé à un promoteur, et la méthylation de l'ADN de ces îlots est souvent associée aux niveaux d'expression génique. La méthylation de l'ADN est aussi étroitement liée à la différenciation et à l'identité cellulaires; l'hétérogénéité cellulaire dans un tissu est l'un des facteurs prédictifs clés de la variabilité épigénétique.

Des recherches récentes ont suggéré que la méthylation de l'ADN agit comme mécanisme principal par lequel les premières expériences influencent le développement neurocomportemental chez les mammifères. Chez l'humain, on a associé diverses expériences de l'enfance, comme un statut socioéconomique faible et la maltraitance, à une altération de la méthylation de l'ADN et de l'expression génique plus tard dans la vie.

Une étude mettant en jeu des enfants dans un orphelinat russe a comparé leurs modes de méthylation de l'ADN pangénomique dans le sang

complet périphérique à ceux d'enfants élevés dans la pauvreté dans leurs familles russes biologiques. Les chercheurs ont découvert une augmentation de la méthylation de l'ADN dans un certain nombre de loci CpG chez les orphelins, particulièrement ceux se trouvant dans des gènes associés à la régulation immunitaire et à la signalisation cellulaire.

RÉSULTATS

Le type de cellules immunitaires en circulation était remarquablement différent entre le groupe d'enfants adoptés et le groupe d'enfants non adoptés. Les leucocytes des adolescents adoptés présentaient moins de cellules CD4 β et plus de cellules CD8 β que les jeunes non adoptés, et moins de lymphocytes B. Ce motif suggère une compétence immunitaire réduite qui pourrait découler d'une adaptation à l'environnement où ces enfants ont été conçus et élevés avant l'adoption. Toutefois, il n'y avait aucune différence significative sur le plan de la santé physique.

Trente sites CpG avaient subi une méthylation plus importante dans le groupe des adolescents adoptés. Après avoir pris en compte des différences sur le plan des types cellulaires et restreint l'analyse à des loci CpG variables, les chercheurs ont identifié 30 sites méthylés sur 19 gènes dans le groupe des adolescents adoptés.

MÉTHODES

L'étude d'association pan-épigénomique a comparé les profils de méthylation de l'ADN de 83 adolescents caucasiens, âgés en moyenne de 15 ans, dans environ 416 000 loci CpG individuels de cellules mononucléaires dans le sang périphérique (CMSP).

Parmi ces adolescents, 50 étaient des orphelins russes ou d'Europe de l'Est qui avaient passé leurs toutes premières années dans des orphelinats et qui avaient été adoptés, en moyenne à 22 mois, par des familles du Midwest américain; les 33 autres adolescents sont nés dans le Midwest et y ont été élevés par leur famille biologique. Les deux ensembles de parents étaient très instruits (au moins un baccalauréat) et financièrement à l'aise (revenu annuel de 85 000 \$ à 100 000 \$). Conséquemment, les adolescents ont passé environ 80

Cette étude mise sur ces recherches pour déterminer si l'exposition à des conditions difficiles à partir de la conception et à travers l'enfance laisse derrière elle une signature de méthylation de l'ADN qui demeure jusqu'au milieu de l'adolescence – malgré une grande amélioration de l'environnement des enfants à l'âge de deux ans environ.

Comme la composition cellulaire change avec l'âge, il est essentiel de la prendre en compte dans les études sur la méthylation de l'ADN.

Les différences entre les deux groupes, sur le plan des termes Gene Ontology (GO), se regroupaient dans les régions neuronales et développementales. Une analyse fonctionnelle exploratoire a révélé au total 223 termes GO enrichis chez les adolescents adoptés. Comme un grand nombre des gènes méthylés de haut rang étaient multifonctionnels, ils étaient associés à de nombreux termes GO. Les deux groupes de gènes principaux concernaient les régions neuronales et développementales. Ces résultats sont conséquents avec des différences comportementales et en matière de santé notées précédemment chez des enfants adoptés dans des orphelinats en Europe de l'Est.

pour cent de leur vie dans des circonstances similaires. Les parents et les enfants ont rempli des questionnaires pour sonder leur santé physique et mentale, et évaluer le stress dans les années précédentes.

Les chercheurs ont estimé la composition sous-jacente des leucocytes pour la prendre en compte. Et après avoir pris en compte les différents types cellulaires (rapports CD4T/CD8T) et éliminé les loci CpG invariables, ils ont produit une liste de 8700 sites variables. Dans cette liste, ils ont repéré les sites et les gènes qui avaient été méthylés chez les enfants adoptés. Ils ont aussi utilisé une analyse fonctionnelle exploratoire des termes GO et vérifié s'il y avait enrichissement significatif. Les termes GO ont alors été regroupés en fonction des gènes partagés.

RÉFÉRENCE

Differential DNA methylation in peripheral blood mononuclear cells in adolescents exposed to significant early but not later childhood adversity. Elisa A. Esposito et coll., *Development and Psychopathology*, 1-15 (2016).

ICRA

Centre MaRS, tour Ouest
661, av. University, bureau 505
Toronto (Ontario) M5G 1M1

www.icra.ca