

Fevrier 2016

Les super-enhancers dans le collimateur

Dr. Karine Merienne, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et adaptatives (LNCA, Strasbourg)

La maladie de Huntington conduit à un dysfonctionnement puis à une perte neuronale. Les neurones d'une région du cerveau appelée *striatum* sont plus particulièrement touchés par ce processus. Le dysfonctionnement neuronal s'accompagne d'anomalies de l'expression des gènes et donc de leur activité. Celles-ci s'installent progressivement et concernent surtout des gènes essentiels à la fonction neuronale. S'il est admis que la perturbation de l'expression de ces gènes joue un rôle central dans la progression de la maladie et représente une cible thérapeutique potentielle, le mécanisme à l'œuvre est mal compris.

Les cellules régulent l'activité de leurs gènes grâce à une machinerie sophistiquée, qui permet de décoder et d'utiliser de manière sélective l'information génétique stockée par le génome. En effet, la totalité de cette information n'est pas indispensable à l'activité d'une cellule ; seule une fraction est nécessaire, qui varie en fonction de la nature de la cellule. Ainsi, un neurone n'aura pas besoin des mêmes informations qu'une cellule musculaire. Le système de décodage sélectif de l'information génétique repose sur la capacité des cellules à moduler de façon très précise le degré de compaction de leur ADN, grâce à des modifications chimiques réversibles des histones, protéines associées à l'ADN. En particulier, l'acétylation des histones est un mécanisme majeur, favorisant la dé-compaction de l'ADN et l'activation génique. Ce mécanisme de régulation est comparable à un interrupteur muni d'un variateur, car il permet de moduler très finement l'activité de gènes précis, en fonction des besoins cellulaires. L'idée que ce variateur est endommagé dans les neurones affectés par la maladie de Huntington a été testée par des chercheurs du LNCA et de l'IGBMC à Strasbourg et de l'IBPS à Paris.

Une technique permettant d'établir une cartographie à haute résolution de l'état de la chromatine a été utilisée pour apporter des réponses à cette question. Elle a été mise en œuvre, à partir du *striatum* de souris modélisant la maladie de Huntington, pour identifier les parties du génome enrichies en histones acétylées au niveau de régions régulatrices appelées *enhancers*. Cette étude, associée à une analyse informatique globale de l'activité des gènes, met en évidence une diminution sélective de l'acétylation des histones au niveau des gènes dont l'activité est altérée dans le *striatum* des souris « Huntington ». De plus, les résultats révèlent que ces gènes sont régulés par une catégorie d'*enhancers* appelés *super-enhancers*, en raison de leur grande taille. Concept en lui-même récent, les *super-enhancers* sont des éléments de régulation majeurs du génome, car ils contrôlent l'activité de gènes qui déterminent l'identité et la spécificité fonctionnelle des cellules. Dans les neurones, ces gènes permettent d'assurer le maintien de l'identité des cellules neuronales ainsi que les fonctions qui leurs sont spécifiques. Ainsi, les gènes préférentiellement dérégulés dans le *striatum* des souris « Huntington » sont des gènes essentiels à l'activité neuronale. La baisse d'activité de ces gènes résulte vraisemblablement d'une diminution générale de l'activité des *super-enhancers*. Bien qu'il reste à comprendre pourquoi les *super-enhancers* du *striatum* « Huntington » sont aussi vulnérables et pourquoi l'acétylation des histones diminue au niveau des *super-enhancers* alors qu'elle reste stable au niveau des *enhancers* typiques, ces résultats révèlent une composante essentielle du mécanisme responsable du dysfonctionnement des neurones striataux chez les patients Huntington. Ils suggèrent également que les *super-enhancers* pourraient constituer une cible thérapeutique.

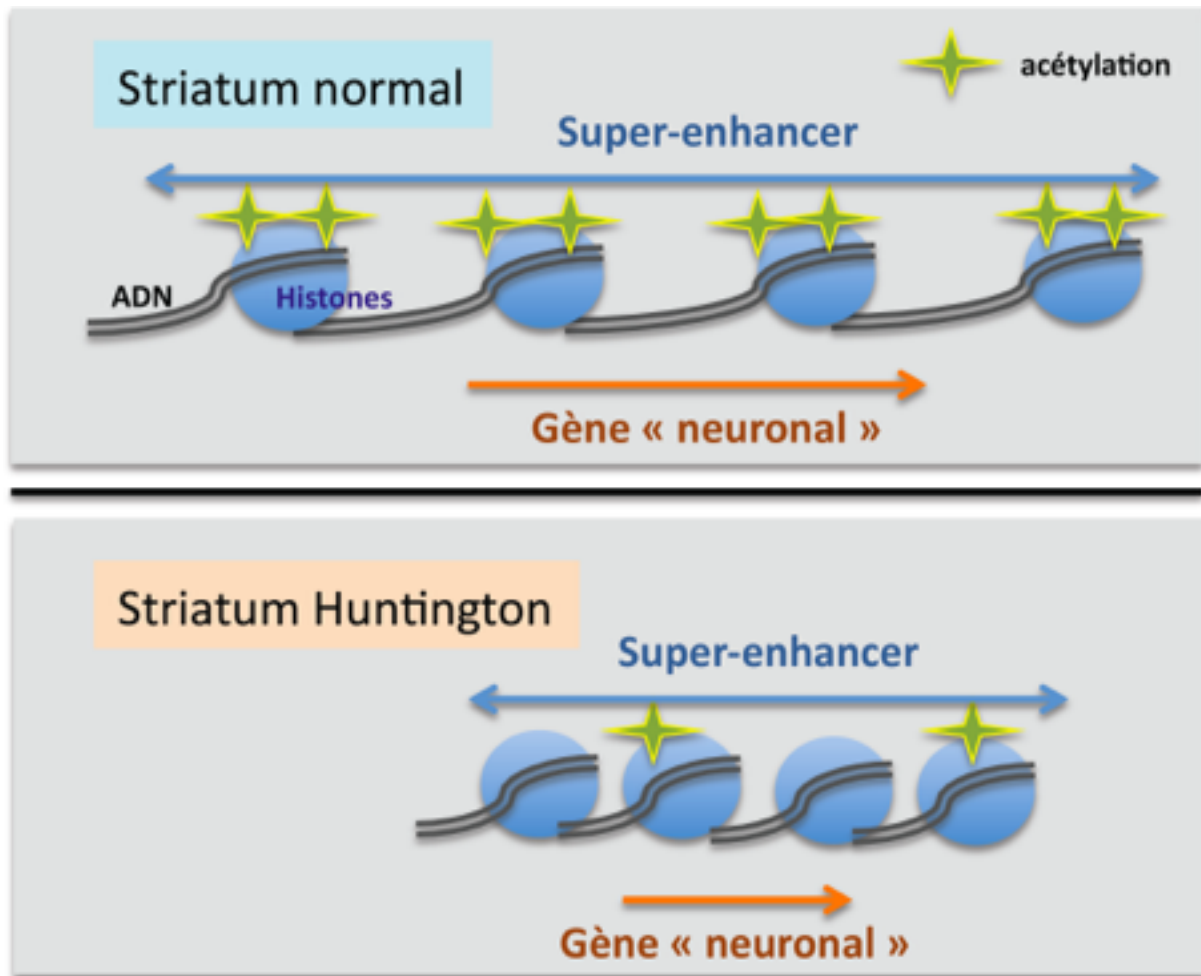


Figure : Dans un striatum normal (en haut), l'hyperacétylation au niveau du *super-enhancer* provoquant un relâchement de la chromatine, le gène est très « actif ». Dans le striatum Huntington (en bas), la chromatine est moins acétylée au niveau du *super-enhancer*, ce qui entraîne une baisse d'activité du gène associé.