

Carence précoce en donneurs de méthyles dans le cervelet : mécanismes moléculaires et épigénétiques

Par Jérèmy Willekens,

Encadré par : Pr. B. Leininger-Muller et Dr. N. Dreumont

INSERM, UMRS954, Nutrition-Génétique et Exposition aux Risques Environnementaux, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-Lès-Nancy

Les carences précoces en donneurs de méthyles (vitamines B9 et B12 notamment) sont à l'origine de malformations congénitales. Elles exercent un effet délétère sur le développement du cerveau et sont associées à une augmentation de l'incidence de pathologies neurologiques et neurodégénératives à l'âge adulte. Un modèle murin de carence en donneurs de méthyles, le modèle MDD, a été développé au laboratoire et a permis d'étudier la réponse à cette carence, et de mettre en évidence des altérations de la structure cérébrale et des défauts de locomotion chez les rats issus de mères carencées. Ce comportement est contrôlé par le cervelet, dont on sait que le développement est altéré chez les MDD. En revanche, les mécanismes moléculaires mis en jeu dans la réponse à la carence dans le cervelet restent peu compris.

Afin d'étudier les gènes et voies de signalisation dérégulés chez les MDD, nous avons réalisé l'étude du transcriptome du cervelet des rats carencés. Puis, nous nous sommes intéressés aux modifications épigénomiques engendrées par la carence en analysant leur miRnome et les modifications des protéines histones dans leur cervelet.

Nous avons mis en évidence des altérations des voies wnt, dans le cervelet des femelles carencées, qui n'ont pas été retrouvées chez les mâles. De même, de nombreux gènes impliqués dans le développement et les fonctions synaptiques sont dérégulés chez les femelles. Nous avons aussi montré des variations de plusieurs marques d'acétylation et de méthylation des histones chez les MDD. Enfin, de manière plus ciblée, nous avons mis en évidence un miARN dont l'expression diminue dans le cervelet des rats carencés : miR-344-5p. Nos premiers résultats semblent indiquer qu'il est impliqué dans le contrôle de la mort cellulaire.

Ces résultats montrent l'implication de dérégulations globales dépendantes du sexe mais aussi d'altérations ciblées dans la réponse à la carence. Une amélioration de la compréhension de ces mécanismes moléculaires nous permettra de mieux appréhender le lien qui existe entre

carence précoce en donneurs de méthyles, développement cérébral et incidence de pathologies à l'âge adulte.

Mots-clés : Vitamines B9 et B12, Cervelet, miARN, Voies de signalisation wnt, Epigénétique