

## **DIALOGUES GÈNES–NUTRIMENTS D’HIER ET D’AUJOURD’HUI :**

### **COMMENT LA NUTRIGÉNÉTIQUE ET LA NUTRIGÉNOMIQUE POURRAIENT CONTRIBUER À CONTRÔLER L’ÉPIDÉMIE D’OBÉSITÉ**

par Claudine **Junien**<sup>1</sup>

Un des principaux défis pour les nutritionnistes aujourd’hui est de prévenir, de contenir, voire de faire régresser le fléau que représente l’épidémie d’obésité, de plus en plus précoce et de plus en plus sévère. Le surpoids et l’obésité proviennent d’une augmentation de la masse grasse de l’organisme due à un mauvais ajustement entre les apports et la dépense énergétique. Les mécanismes à l’origine de ce déséquilibre restent mal connus mais il semble bien que les mutations récentes et très rapides du niveau et de la nature de l’environnement alimentaire et du niveau d’activité physique des individus jouent un rôle important dans le déterminisme du surpoids. Ces mutations d’environnement qui touchent non seulement les pays développés mais aussi les pays en voie de développement ont actuellement concerné de l’ordre de 2-3 générations et il est difficile de prédire si et comment les générations futures s’adapteront à plus long terme face à ce nouvel environnement.

Dans de très rares cas seulement d’obésité familiale massive, l’obésité peut être considérée comme une maladie héréditaire monogénique où l’atteinte d’un seul gène suffit.

Mais la plupart des cas correspondent à des affections polyfactorielles, chaque individu ayant hérité, lors de sa conception, d’un lot particulier d’allèles de susceptibilité et d’allèles protecteurs d’une batterie de gènes, qui révéleront leurs potentiels (protecteurs ou délétères) par une multitude d’interactions diverses avec des facteurs environnementaux et comportementaux (protecteurs ou délétères).

Il est généralement admis qu’un profil moléculaire particulier “le génotype économe ou génotype d’épargne”, ayant jadis favorisé les réponses d’épargne face aux restrictions alimentaires explique aujourd’hui la flambée de l’obésité, dans un contexte d’excès alimentaires et de sédentarité (J. Neel 1966). Au cours des millénaires, la répétition, l’intensité et la durée de famines ont représenté une puissante pression de sélection darwinienne d’allèles de gènes permettant d’augmenter la survie en cas de malnutrition. Ces pressions ont conduit à la sélection d’individus plus résistants, dotés du fameux génotype d’épargne, ceux qui ont pu survivre. Des assortiments divers de variants de ces gènes, aggravants et protecteurs, propres à chaque individu représentent des facteurs de susceptibilité conditionnels à la maladie et expliquent la variabilité de réponse des individus à différents types de nutriments.

---

<sup>1</sup> Professeur de biologie moléculaire à l’Université Paris V, Directeur de l’Unité INSERM 383 "Génétique, chromosome et cancer" - Hôpital Necker - Clinique M. Lamy – 49, rue de Sèvres – 75 743 Paris cedex 15 - Tél. : 01 44 49 44 84 – Fax : 01 47 83 32 06

Parallèlement, l'influence de l'environnement et en particulier de l'alimentation sur le fonctionnement des gènes et les mécanismes par lesquels ils interagissent sont de mieux en mieux connus et compris. Un nutriment est un constituant complètement caractérisé (physique, chimique ou physiologique) d'un régime naturel ou synthétisé qui sert de substrat pour la production d'énergie (carburant), ou de précurseur pour la synthèse de macromolécules ou d'autres composants nécessaires aux processus normaux de différenciation, de croissance, de renouvellement, de réparation, de défense ou de maintenance ou correspond à une molécule importante de signalisation, à un cofacteur ou à un déterminant de fonctions / structures normales d'une cellule et ou à un promoteur/gardien de l'intégrité de la cellule ou d'un organe (Young, 2002).

Les interactions entre le génotype d'un individu et les nutriments et, plus largement, l'ensemble de ses expériences environnementales déterminent l'historique de son phénotype multidimensionnel, qui démarre depuis la conception, progresse de manière déterminante au cours de sa vie fœtale, et continue tout au long de sa vie d'adulte. On s'intéresse ainsi de plus en plus au rôle programmeur de l'environnement nutritionnel du fœtus, comme une sous-nutrition ou un diabète gestationnel, et à leurs conséquences quant au devenir de l'individu à l'âge adulte (D. Barker 1990). Au décours de la vie fœtale, sous l'influence de l'environnement maternel, et en particulier des apports en nutriments et métabolites à travers le placenta, des mécanismes épigénétiques portant sur l'activation de certains gènes et la mise au silence d'autres gènes permettent de mettre en place le programme d'expression de gènes propre à chaque stade de différenciation et pour chaque lignage de cellules. Ces mécanismes épigénétiques qui assurent la modulation des mécanismes de différenciation et de programmation vont permettre la modulation de processus divers. Les tissus et organes divers seront façonnés, pour certains, par la polyploidisation, ou la multinucléation, ou la sélection clonale ou, pour d'autres, par le remodelage par apoptose, et la différenciation métabolique. Grâce à un développement morphologique harmonieux de l'ensemble des organes, dont les circuits neuronaux, et de leurs fonctions, la masse des tissus ainsi constitués et la bonne marche de l'ensemble de leurs fonctions constitueront à côté de son génotype, le potentiel phénotypique (économe ou gaspilleur) dont un individu est doté à sa naissance. La modulation de ces processus implique nécessairement des mécanismes épigénétiques.

Plus tard, le phénotype d'un individu placé dans un environnement particulier, à un moment donné, sera influencé, d'une part, par le phénotype produit par les précédentes interactions génotype-environnement et, d'autre part, par le potentiel à réagir de la combinaison génotype-phénotype face à l'environnement contemporain. Ce potentiel à réagir change constamment au cours de l'existence depuis la conception jusqu'à la mort.

Pourtant ni le modèle génétique (assortiment de gènes) ni le modèle programmeur au cours de la vie fœtale n'expliquent le phénomène d'"anticipation", une plus grande sévérité et une apparition de plus en plus précoce de l'obésité. L'existence d'une composante génétique dans le développement de ces désordres, bien qu'indiscutable, n'explique pas la rapidité d'adaptation de l'espèce. Des mécanismes d'adaptation rapide de type épigénétique pourraient être mis en cause. L'épidémie actuelle d'obésité pourrait ainsi être la résultante non seulement d'interactions entre le génotype – et l'environnement, alimentation, dépense énergétique et effets maternels – mais aussi de modifications épigénétiques qui seraient apparues chez les grands-parents et auraient été transmises tout en étant accentuées, aux générations actuelles (effet progressif, transgénérationnel). Une abondante littérature, pourtant largement ignorée, fait état d'effets transgénérationnels n'impliquant pas nécessairement les gènes du "génotype d'épargne". Ainsi des données chez l'homme et chez l'animal montrent que les conséquences d'une sous-nutrition subie par des individus peuvent être transmises aux générations suivantes (Famine Hollandaise 1944-45). Par ailleurs, la qualité des récoltes, en Suède de 1890 à 1920 aurait pu influencer, par un mécanisme agissant au cours de la gamétogénèse pendant la période prépubertaire le risque pour les petits enfants de devenir

diabétiques ou de présenter des défauts métaboliques associés à un risque cardiovasculaire. Il ne s'agirait donc pas uniquement d'un effet direct touchant les individus atteints eux-mêmes d'obésité ou de syndrome métabolique mais également d'un effet progressif, transgénérationnel.

Longtemps considérée comme impossible, la transmission de caractères acquis à la descendance, pourrait passer par un support épigénétique. Sans altérer la séquence de l'ADN, des modifications épigénétiques non effacées lors du passage par la lignée germinale sont maintenant décrites chez plusieurs espèces. En effet il existe une corrélation entre le niveau d'expression d'un gène et sa méthylation (plantes) ou bien la méthylation d'une séquence transposable insérée à proximité d'un gène (mammifères). Effectivement le degré de méthylation d'un transposon peut moduler l'expression d'un gène dans lequel il s'est inséré (mutants de souris viable *yellow* au locus *Agouti*). De plus on peut maintenant trouver à propos du locus *Agouti* et d'un deuxième locus, celui de l'*Axine*, la démonstration irréfutable que des modifications épigénétiques au niveau d'un transposon peuvent être transmises aux générations suivantes. Les processus d'effaçage du marquage épigénétique pourraient donc être incomplets. De plus l'apport au cours de la gestation d'une alimentation riche en donneurs de méthyle est capable de moduler le phénotype de ces individus.

Cependant, les sauts au hasard de transposons ne permettent pas d'expliquer les observations de plus en plus nombreuses d'effets transgénérationnels auxquels sont souvent associés des biais de transmission parentale. Les gènes soumis à empreinte (100 à 200 gènes dans notre génome) ne s'expriment qu'à partir d'un seul allèle, l'allèle paternel ou l'allèle maternel ; l'autre allèle est éteint par un processus épigénétique apposé au cours de la gamétogénèse. Pourtant cette expression monoallélique varie d'un individu, d'un tissu, d'une espèce ou d'un moment à l'autre. L'empreinte génomique ou parentale, grâce à la flexibilité de modifications épigénétiques rapides et réversibles, pourrait représenter le support logistique nécessaire aux adaptations de l'espèce à son environnement, pour répondre rapidement à un stimulus donné. Ces altérations de l'expression de gènes soumis à empreinte permettraient à l'espèce de répondre rapidement à une pression de sélection, sans avoir à attendre la sélection Darwinienne, salvatrice mais beaucoup trop lente. La transmission des effets transgénérationnels sur plusieurs générations, remettrait ainsi au goût du jour le débat sur l'héritabilité des caractères acquis, une sorte de "pseudo-lamarckisme".

Grâce aux développements et aux retombées du programme de séquençage du génome on dispose aujourd'hui d'approches et d'outils pour comprendre quels sont, parmi nos 30 000 gènes, les gènes dont la modulation par les aliments et leurs métabolites participent à ces processus. Ceci constitue le champ d'exploration de la "nutrigénomique". Par ailleurs du fait de l'existence de millions de polymorphismes, dont certains altèrent le fonctionnement ou le niveau d'expression de nos gènes, chaque individu réagira non seulement en fonction de son phénotype mais aussi en fonction du terrain génétique qui est le sien. La "nutrigénétique" étudie la variabilité individuelle de réponse aux nutriments en fonction du terrain génétique.

Du fait de leur nombre et de la complexité des interactions avec l'environnement, des tests génétiques (nutrigénétique) ne pourront pas, à eux seuls, servir d'outil de prévention mais ils devraient permettre de préciser le risque d'un sujet à risque et donc de compléter les éléments de l'histoire familiale. De plus, grâce aux puces à ADN, il devrait être possible de prendre des séries de photographies instantanées des panoramas que constituent à un instant donné l'expression de centaines de gènes dans un tissu accessible (nutrigénomique). Il sera alors possible de déduire de l'ensemble de ces données et selon l'étiologie, le potentiel à réagir d'un individu à tel ou tel type de régime/traitement/exercice pour ralentir voire prévenir l'apparition de la maladie chez les personnes à risque et pour traiter plus efficacement les patients.