

Nouvelles et vues

Biologie du développement

Les dommages causés par les radiations chez les vers mâles sautent une génération

Ronald Cutler & Jan Vijg

On a découvert que l'ADN paternel endommagé par les radiations provoquait la mort des embryons de la deuxième génération de vers nématodes, mais pas de la première. Les mécanismes proposés aident à expliquer l'absence observée d'un tel effet chez l'homme.

L'exposition aux rayonnements cause des dommages à l'ADN qui prédisposent les individus aux mutations et au cancer¹. Cependant, la question de savoir si ces dommages ou leurs effets acquis à l'âge adulte peuvent être transmis aux générations futures reste controversée. Il y a un manque de preuves chez l'homme des effets transgénérationnels du rayonnement des bombes atomiques des villes japonaises d'Hiroshima et de Nagasaki en 1945 (réf. 2), ou de l'accident nucléaire de 1986 à Tchernobyl, en Ukraine³. Dans Nature, Wang et al.⁴ montrent que l'exposition des vers nématodes mâles (*Caenorhabditis elegans*), mais pas des femelles, aux rayonnements ionisants entraîne la mort des embryons produits par les générations suivantes. Le mécanisme proposé pour ces effets transgénérationnels pourrait expliquer pourquoi des résultats similaires ne sont pas observés chez les humains exposés aux rayonnements.

Les dommages à l'ADN sont omniprésents dans la physiologie

conditions et est une cause probable du vieillissement⁵. La plupart de ces dommages sont soit réparés avec précision par l'une des multiples voies de réparation de l'ADN entrelacées, soit incitent les cellules gravement endommagées à subir une forme de mort cellulaire programmée connue sous le nom d'apoptose. Cependant, la réparation de l'ADN est parfois erronée, favorisant la survie cellulaire mais entraînant la formation de mutations. Les mutations dans les cellules germinales (ovules et spermatozoïdes) sont à l'origine de variations évolutives, mais elles sont également responsables de la létalité embryonnaire et de maladies génétiques⁶.

Il est maintenant bien documenté que le principal la source de variation génétique chez l'homme est la mutation du sperme⁶. La fréquence des mutations germinales augmente avec l'âge du père, et l'âge paternel à la reproduction a été associé à un risque accru de maladie génétique et à une diminution de la durée de vie des filles^{6,7}. On s'attendait donc à ce que l'exposition des adultes aux rayonnements

ou d'autres agents connus endommageant l'ADN augmenteraient le nombre de mutations et produiraient des effets indésirables dans les générations suivantes. Mais, comme indiqué précédemment, il existe peu de preuves de tels effets transgénérationnels du rayonnement chez les humains^{2,3}.

Wang et ses collègues ont utilisé des nématodes pour étudier comment l'exposition des parents aux rayonnements ionisants affecte la première (F1) et la deuxième (F2) générations de descendants. *Caenorhabditis elegans* a deux sexes, hermaphrodite et mâle. Dans les expériences, des *C. elegans* mâles ou «femelles» (hermaphrodites mutants qui ne produisent que des œufs) ont été irradiés puis immédiatement accouplés avec des vers sains du sexe opposé. Chez les femelles, ce traitement a provoqué une létalité embryonnaire élevée dans la génération F1 mais a eu peu d'effet sur la génération F2, qui a été obtenue en croisant les vers F1 survivants avec des vers sains.

En revanche, la létalité embryonnaire était faible dans la génération F1 issue de mâles irradiés, mais fortement élevée dans la génération F2 (Fig. 1). Cette observation frappante de létalité embryonnaire qui saute une génération (présente principalement en F2) chez les mâles irradiés fournit la preuve de l'effet transgénérationnel attendu chez les personnes exposées aux rayonnements à Hiroshima, Nagasaki² et Tchernobyl³. Cependant, ces effets transgénérationnels chez les vers n'ont été observés que lorsque les mâles irradiés étaient immédiatement accouplés avec des femelles saines, et non lorsque l'accouplement était retardé. Les spermatozoïdes sont produits en continu chez *C. elegans*, donc cette découverte indique que seuls les spermatozoïdes matures sont affectés par l'irradiation.

La découverte pourrait également expliquer l'absence de rayonnements chez les humains exposés aux rayonnements^{2,3}.

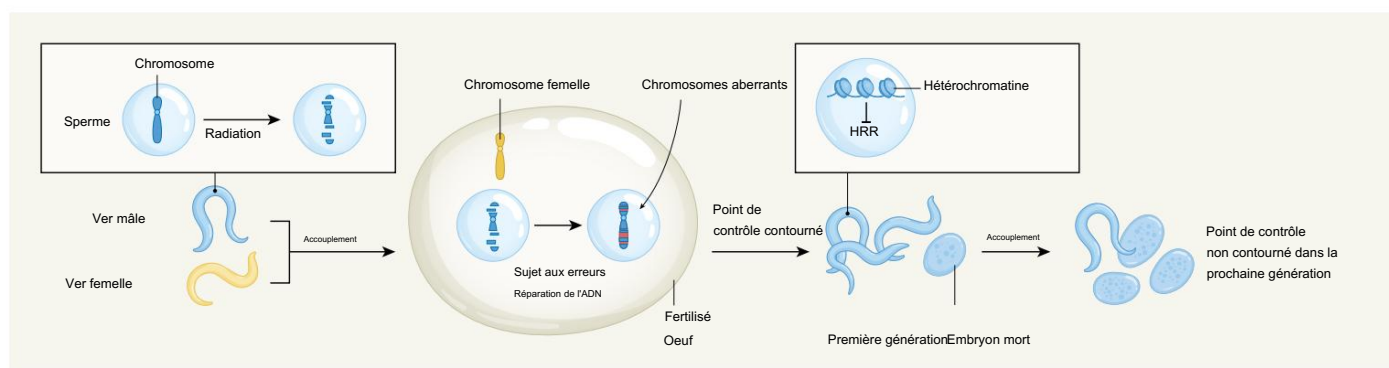


Figure 1 | Héritage transgénérationnel des dommages à l'ADN induits par les rayonnements des vers nématodes mâles. Wang et al.⁴ nématodes mâles exposés (*Caenorhabditis elegans*) aux rayonnements ionisants, endommageant l'ADN des spermatozoïdes des animaux. Les vers ont été immédiatement accouplés avec des «femelles» saines (des vers hermaphrodites mutants qui ne produisent que des œufs). Les auteurs ont découvert que l'ADN paternel endommagé est réparé par un mécanisme sujet aux erreurs dans les ovules fécondés. Il en résulte la formation de chromosomes aberrants qui néanmoins

contourner les points de contrôle biologiques dans l'embryon résultant - permettant ainsi à la plupart des embryons de se développer en vers adultes. Cependant, l'ADN des cellules de la chaux germinale (ovules et spermatozoïdes) de cette première génération de vers adopte une forme compactée (appelée hétérochromatine), qui bloque la réparation ultérieure de l'ADN par une voie sans erreur (réparation par recombinaison homologues ; HRR). Lorsque ces vers s'accouplent avec des vers sains, leur ADN ne contourne pas les points de contrôle dans les embryons résultants, dont la plupart meurent donc.

Nouvelles et vues

étant donné que les humains mâles produisent également du sperme en continu.

Pour mieux comprendre comment la létalité embryonnaire saute la génération F1, Wang et al. ont étudié la descendance des mâles irradiés. Les auteurs ont trouvé des défauts chromosomiques

dans les embryons et dans les cellules intestinales adultes de ces vers, indiquant que les dommages à l'ADN dans la lignée germinale paternelle avaient en quelque sorte contourné les points de contrôle biologiques qui auraient normalement arrêté le développement embryonnaire compacté (hétérochromatine), notamment la protéine

Habituellement, les dommages à l'ADN causés par les rayonnements ionisants sont fixés par l'une des deux principales voies de réparation de l'ADN : la réparation par recombinaison homologue (HRR) et la jonction d'extrémités non homologues. Cependant, lorsque ces voies ne sont pas disponibles, une voie très sujette aux erreurs connue sous le nom de jonction d'extrémité médiée par l'ADN polymérase θ (TMEJ) est utilisée à la place. Cette voie aboutit à la formation de mutations, y compris la variation structurelle du génome causée par l'échange de sections d'ADN entre les chromosomes.

Le séquençage du génome entier de Wang et ses collègues de la génération de vers F1 affectée a découvert un nombre inhabituellement élevé de telles variantes structurelles du génome, la nature sig de la réparation du TMEJ. Les auteurs concluent donc que la réparation de TMEJ empêche la létalité embryonnaire des vers F1 en rendant leur ADN résistant aux points de contrôle des dommages qui interrompent le développement embryonnaire de la descendance F1 des femelles irradiées. Remarquablement, les auteurs observent la même signature mutationnelle de la réparation de TMEJ dans les séquences du génome entier humain, indiquant que

les processus identifiés chez *C. elegans* sont conservés au cours de l'évolution et pourraient contribuer à la diversité génétique de l'évolution.

La dernière série d'expériences des auteurs visait à expliquer comment la létalité embryonnaire est nettement augmentée dans la génération F2 issue de mâles irradiés. Wang et al. se sont concentrés sur les modifications moléculaires de la génération F1 et ont observé une forte expression de certaines protéines qui jouent un rôle dans la formation d'ADN hétérochromatine-1 (HPL-1) et certaines protéines «leur d'histone» 8. Étonnamment, lorsque HPL-1 ou la protéine de liaison des histones HIS-24 a été épuisée chez les vers mâles parentaux irradiés, la létalité embryonnaire transgénérationnelle a été empêchée. En revanche, aucune prévention de ce type ne s'est produite lorsque la génération F1 manquait également de la voie de réparation HRR relative. Ces découvertes ont conduit les auteurs à conclure que les dommages à l'ADN hérités du père sont associés à une formation élevée d'hétérochromatine, ce qui empêche les cellules germinales d'utiliser une machinerie précise de réparation de l'ADN (Fig. 1). Ceci, à son tour, conduit à des mutations structurelles du génome qui entraînent une létalité embryonnaire dans la génération F2.

Pris ensemble, les découvertes de Wang et ses collègues établissent un mécanisme pour l'héritage transgénérationnel des dommages à l'ADN. Ils offrent également une explication potentielle de l'absence d'effets transgénérationnels des rayonnements chez l'homme, qui peut désormais s'expliquer par un retard de conception après exposition⁹. Fait intéressant, les travaux soulèvent également la possibilité que la létalité embryonnaire transgénérationnelle puisse

être prévenue en inhibant la formation d'hétérochromatine. Les recherches futures devraient déterminer si des processus similaires se produisent effectivement chez l'homme et si la HRR peut être encouragée pour augmenter la stabilité du génome.

Enfin, Wang et ses collègues ont observé un retard dans le développement embryonnaire de la descendance F1 des mâles irradiés, mais n'ont pas analysé plus en profondeur les traits de ces animaux, par exemple en mesurant leur durée de vie. Une piste intéressante pour les travaux futurs consistera à étudier si l'accumulation de mutations liées au vieillissement et de dommages à l'ADN a d'autres effets sur ces descendants et sur les générations suivantes. Les réponses pourraient avoir des implications pour la santé reproductive masculine chez l'homme.

Ronald Cutler et Jan Vijg travaillent au Département de génétique, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York 10461, États-Unis. courriels : ronald.cutler@einsteinmed.edu ; jan.vijg@einsteinmed.edu

1. Stratton, MR, Campbell, PJ & Futreal, PA Nature 458, 719–724 (2009).
2. Kodaira, M. et al. Radiat. Rés. 173, 205-213 (2010).
3. Yeager, M. et al. Sciences 372, 725–729 (2021).
4. Wang, S., Meyer, MH & Schumacher, B. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05544-w> (2022).
5. Schumacher, B., Pothof, J., Vijg, J. & Hoeijmakers, JHJ Nature 592, 695–703 (2021).
6. Kong, A. et al. Nature 488, 471–475 (2012).
7. Gavrillo, LA et al. Mutat. Rés. 377, 61-62 (1997).
8. Studencka, M. et al. Mol. Cellule. Biol. 32, 251-265 (2012).
9. Kaplanis, J. et al. Nature 605, 503–508 (2022).

Les auteurs déclarent des intérêts concurrents.