

Régulations épigénétiques et plasticité cérébrale : vers de nouvelles thérapies dans les maladies neurodégénératives ?

Karine Merienne et Anne-Laurence Boutillier

Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA), Université de Strasbourg, UMR 7364 CNRS, 12 rue Goethe, 67 000 Strasbourg, France

Auteur correspondant : Anne-Laurence Boutillier, laurette@unistra.fr

Reçu le 15 décembre 2016

Résumé – L'épigénétique, bien qu'apparue dans les années 1950, est une discipline en plein essor. Ses contours ne cessent d'évoluer et de se préciser. En particulier, la « neuroépigénétique », notion émergente qui s'intéresse à l'étude des régulations épigénétiques associées aux processus neuronaux, apparaît très prometteuse. Cette sous-discipline présente un double enjeu. Elle devrait, d'une part, proposer une compréhension moléculaire de processus spécifiques des cellules nerveuses, processus qui s'inscrivent parfois dans le long terme, comme la mémoire. D'autre part, elle est susceptible de proposer de nouvelles solutions thérapeutiques pour certaines maladies du cerveau, par exemple les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (MA) ou la maladie de Huntington (MH).

Mots clés : Mémoire / activité neuronale / acétylation des histones / identité neuronale / Maladies d'Alzheimer et d'Huntington

Abstract – Epigenetic regulations and cerebral plasticity: towards new therapeutic options in neurodegenerative diseases?

Although revealed in the 1950's, epigenetics is still a fast-growing field. Its delineations continuously evolve and become clarified. In particular, "neuroepigenetics", a notion that encompasses epigenetic regulations associated with neuronal processes, appears very promising. Indeed, the challenge to be undertaken in this sub-field is double. On the one hand, it should bring molecular comprehension of specific neuronal processes, some of them falling within the long term regulations, such as learning and memory. On the other hand, it could bring therapeutic options for brain diseases, e.g. neurodegenerative diseases such as Alzheimer's or Huntington's diseases.

Key words: Memory / neuronal activity / histone acetylation / neuronal identity / Alzheimer's and Huntington's diseases

Abréviations

5-hmC	5-hydroxyméthylcytosine	HDAC	histones désacétylase
5-mC	5-méthylcytosine	HDACi	inhibiteur de HDAC
CBP	<i>CREB binding protein</i>	HTT	Huntingtine
ChIP-seq	immunoprécipitation de la chromatine couplée au séquençage à haut débit	IEG	gène précoce immédiat (<i>Immediate Early Gene</i>)
CpG	cytosine suivie de guanine	MA	maladie d'Alzheimer
DNMT	ADN méthyltransférase	MH	maladie de Huntington
HAT	histones acétyltransférase	MND	maladies neurodégénératives
		TET	<i>Ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase</i>

Généralités sur les mécanismes épigénétiques

Une définition aujourd'hui consensuelle est de considérer l'épigénétique comme la discipline qui a pour objet l'étude de phénomènes et de mécanismes induisant des changements d'expression génique héréditaires ou associés à des modifications de la chromatine, et qui ne dépendent pas de changements de séquence de l'ADN (Deans & Maggert, 2015). Les mécanismes épigénétiques régulent les processus impliquant l'ADN ou l'ARN, comme la transcription, la réparation de l'ADN et la réplication de l'ADN. Ils nécessitent un remodelage de la structure de la chromatine, complexe macromoléculaire composé d'ADN, d'ARN et de protéines comme les histones. Deux mécanismes épigénétiques majeurs modulent la structure de la chromatine, la modification des histones et la méthylation de l'ADN (Allis & Jenuwein, 2016).

Dans le noyau, l'ADN est enroulé autour des nucléosomes, particules élémentaires de la chromatine. Les nucléosomes sont constitués d'octamères d'histones, qui subissent des modifications post-traductionnelles telles que l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation, l'ubiquitylation... Ces modifications d'histones influencent le degré de compaction de la chromatine, et ainsi l'accessibilité de la chromatine à des facteurs protéiques, tels que ceux qui régulent la transcription (Korzus, 2010). Les modifications d'histones sont ciblées et réversibles. Ainsi, des complexes protéiques comportant des histones acétyltransférases (HAT) et des histones désacétylases (HDAC) sont respectivement impliquées dans l'acétylation et la désacétylation de résidus précis des histones. De façon comparable, des complexes protéiques spécifiques sont responsables de la méthylation et de la déméthylation des histones. Il faut noter qu'il existe plusieurs familles de chacune de ces enzymes, ayant des cibles particulières sur les différentes histones, amenant ainsi un degré de spécificité/complexité supplémentaire (Day & Sweatt, 2012). Par ailleurs, les modifications d'histones revêtent un caractère combinatoire, plusieurs résidus d'histones pouvant être modifiés simultanément. Ces propriétés de réversibilité, de ciblage et de combinatoire qui caractérisent les modifications d'histones garantissent l'induction de réponses cellulaires spécifiques et contrôlées dans le temps. Elles constituent le fondement de ce qui est appelé le « code des histones » (Jenuwein & Allis, 2001; Bannister & Kouzarides, 2011). La régulation de la transcription est une réponse majeure, soumise à la logique de ce code.

Les règles générales qui régissent le code « transcriptionnel » des histones sont relativement bien définies. Par exemple, l'acétylation des histones est

toujours associée à un relâchement de la structure de la chromatine et à de l'activation transcriptionnelle, quels que soient les histones modifiées ou le résidu d'histone modifié. En revanche, la méthylation des histones est associée à de l'activation ou à de la répression transcriptionnelle, selon le résidu d'histone ciblé. Par exemple, la méthylation de H3K4 est corrélée à de l'activation transcriptionnelle alors que la méthylation de H3K9 est corrélée à de la répression transcriptionnelle. De plus, le génome comprend des régions, telles que les promoteurs et les *enhancers* (régions à distance des promoteurs des gènes), qui jouent des rôles précis et distincts dans la régulation de l'expression de gènes et sont ainsi différemment « marquées ». Ainsi, les promoteurs et les *enhancers* des gènes « actifs » sont respectivement enrichis en H3K4 triméthylée et H3K4 monométhylée (Calo & Wysocka, 2013). Cet exemple illustre la précision de ciblage offerte par le code des histones.

La méthylation de l'ADN, autre mécanisme épigénétique important, consiste en l'ajout d'un groupe méthyle au niveau de la position C5 des cytosines (5-hmC) par une ADN méthyltransférase (DNMT). Les cytosines suivies de guanine (CpG) sont plus particulièrement ciblées. Le mécanisme de méthylation de l'ADN a longtemps été considéré comme un processus stable. Des données récentes indiquent cependant que le phénomène revêt un caractère dynamique. Un mécanisme actif de déméthylation de l'ADN, impliquant les protéines TET, a en effet été mis en évidence à partir de cellules post-mitotiques (Pastor *et al.*, 2013). Les protéines TET permettent une hydroxyméthylation et une oxydation des méthyl-cytosines, qui sont alors prises en charge par des mécanismes de réparation de l'ADN (Guo *et al.*, 2011; Feng *et al.*, 2015). L'hydroxylation des 5-hmC est importante dans les neurones, ce qui suggère une régulation particulièrement dynamique des mécanismes de méthylation de l'ADN dans ces cellules (Song *et al.*, 2011; Szulwach *et al.*, 2011a; 2011b). Les 5-mC sont reconnues par des protéines, comme MeCP2, qui forment des complexes répresseurs de la transcription (Urduingio *et al.*, 2009; Mellen *et al.*, 2012; Du *et al.*, 2015). La méthylation de l'ADN au niveau des régions promotrices est un mécanisme essentiel de répression transcriptionnelle (Deaton & Bird, 2011).

L'ensemble des modifications épigénétiques qui caractérise une cellule donnée à un temps donné, regroupé sous le terme générique d'épigénome, peut aujourd'hui être précisément appréhendé grâce aux méthodes telles que l'immunoprécipitation de la chromatine couplée à du séquençage à haut débit (ChIP-seq), qui permettent une analyse à l'échelle du génome de ces modifications. L'obtention de données épigénomiques et leur intégration avec des données

transcriptomiques et/ou fonctionnelles représente un enjeu actuel majeur dont le succès va dépendre du développement de nouvelles techniques et méthodes d'analyse (Marconett *et al.*, 2013; Shin *et al.*, 2015). En particulier, la mise au point d'outils permettant d'interpréter les signatures épigénomiques et transcriptomiques à l'échelle de cellules uniques fait l'objet d'efforts importants.

Neuroépigénétique et mémoire

Les mécanismes épigénétiques, en permettant une intégration des facteurs environnementaux aux régulations génomiques, spécifiques de chaque individu, sont essentiels à la régulation de processus biologiques fondamentaux. Historiquement, les mécanismes épigénétiques ont été étudiés dans le contexte du développement, et de ce fait associés aux processus de différenciation cellulaire, c'est-à-dire d'acquisition et de maintenance d'une identité propre à chaque type cellulaire (Holliday, 2006; Roth & Sweatt, 2011; Boland *et al.*, 2014). Les étapes de transitions cellulaires impliquées dans ces processus s'accompagnent de changements épigénétiques massifs, dont la stabilisation assure la maintenance de l'identité cellulaire. La mise en place de programmes transcriptionnels précis est l'une des conséquences de ces transitions épigénétiques. Ainsi, l'épigénome est le gardien de l'identité cellulaire. Cependant, cette vision identitaire des mécanismes épigénétiques a été enrichie par l'accumulation de données montrant que les régulations épigénétiques sont parfois très dynamiques dans certaines cellules différenciées où elles jouent un rôle clé dans le contrôle de leur activité. Ainsi, la « plasticité » des régulations épigénétiques est particulièrement importante dans les neurones. Elle est essentielle à l'activité neuronale. D'où le concept de neuroépigénétique récemment proposé (Sweatt, 2013).

L'excitabilité est une propriété majeure des cellules neuronales. Chez les organismes supérieurs, mammifères en particulier, en réponse à une expérience induite par l'environnement –une situation d'apprentissage, la consommation de drogues, la soumission à un stress psychologique ou physique–, les neurones subissent une transformation cellulaire, les faisant passer d'un état au repos à un état « actif » (ou excité). L'acquisition d'un état « actif » est nécessaire au déclenchement de processus cellulaires, comme la plasticité synaptique, qui déterminent le comportement de l'organisme, lui permettant de s'adapter à la contrainte environnementale. Les mécanismes sous-jacents à la fois sont dynamiques et peuvent s'inscrire sur le long terme. C'est par exemple le cas des processus de mémoire, dont les étapes d'encodage et de stockage font appel à des mécanismes très dynamiques,

mais qui peuvent durer dans le temps. Les preuves d'une implication de mécanismes épigénétiques dans le processus de transition que constitue le passage de l'état de neurone au repos à l'état de neurone « actif » sont croissantes (Korzus, 2010; Landgrave-Gomez *et al.*, 2015; Meadows *et al.*, 2016).

Les processus d'apprentissage et de mémoire nécessitent une plasticité synaptique, permettant la formation de nouvelles synapses et contacts synaptiques, qui sont renforcés ou perdus avec le temps. Cette plasticité synaptique est corrélée à des modifications d'histones importantes. En particulier, des changements de niveau d'acétylation des histones H3 et H4 ont été observés lors de la formation de nouvelles synapses (Chatterjee *et al.*, 2013; Graff & Tsai, 2013; Peixoto & Abel, 2013; Benito *et al.*, 2015). De plus, l'activité neuronale peut conduire au stockage et à la consolidation de la mémoire, processus qui nécessitent un remodelage de réseaux de neurones sur le long terme. Les mécanismes épigénétiques joueraient également un rôle dans ces processus. Lors d'un apprentissage, la chromatine de structures cérébrales impliquées dans la formation, le stockage ou la consolidation de la mémoire (telles que l'hippocampe et le cortex) fait l'objet de transformations importantes. Des augmentations de l'acétylation des histones et des changements de méthylation de l'ADN ont été rapportés (Bousiges *et al.*, 2010, 2013; Day & Sweatt, 2012; Zovkic *et al.*, 2013; Halder *et al.*, 2016). Ces changements épigénétiques doivent contrôler la plasticité synaptique et les processus de mémoire en activant un programme transcriptionnel précis (Bero *et al.*, 2014; Minatohara *et al.*, 2015; Peixoto *et al.*, 2015; Thakurela *et al.*, 2015; Halder *et al.*, 2016). La dynamique temporelle et spatiale d'activation des gènes ciblés par ce programme est encore mal comprise. Si l'on connaît les marqueurs précoces de la plasticité synaptique, les gènes précoces immédiats qui sont pour la plupart des facteurs de transcription (*i.e.* les IEG tels que *Fos*, *Egr1*, *Arc*...), l'identité des marqueurs plus tardifs de la plasticité synaptique, soit les gènes cibles des IEG dans les neurones, est encore à préciser. Néanmoins, des données indiquent que les effets transcriptionnels induits par un apprentissage et impliquant des mécanismes épigénétiques peuvent s'inscrire dans la durée. Ainsi, la persistance de la trace mnésique au niveau neuronal apparaît corrélée au maintien de l'expression d'IEG comme *Fos* (Katche *et al.*, 2010; Lacar *et al.*, 2016) et à une augmentation de l'acétylation des histones et de la méthylation de l'ADN (Lesburguères *et al.*, 2011; Halder *et al.*, 2016). L'activation de voies de signalisation, telles que la voie CREB (AMPC/CREB/CBP) et la voie des MAPK, favorise le couplage des réponses épigénétiques et transcriptionnelles, en permettant un recrutement ciblé de complexes protéiques facilitant la décompaction de la

chromatine et la transcription (Cedar & Bergman, 2009; Alberini & Kandel, 2014; Tie *et al.*, 2014; Ortega-Martinez, 2015).

L'hypothèse d'un couplage étroit entre les modifications épigénétiques et transcriptionnelles induites par l'activité neuronale est aujourd'hui encore privilégiée. Cependant, des données récentes qui intègrent des données épigénomiques et transcriptomiques suggèrent que le lien qui unit les deux types d'événements est plus complexe (Lopez-Atalaya & Barco, 2014; Liu *et al.*, 2015; Halder *et al.*, 2016). Cette question a récemment été explorée par les groupes de Bonn & Fischer, qui ont effectué une analyse spatiotemporelle du degré de corrélation entre les changements épigénétiques et les changements transcriptionnels induits par une tâche de conditionnement de peur contextuel chez la souris (Halder *et al.*, 2016). Dans cette étude, la méthylation de l'ADN ainsi que sept modifications d'histones ont été examinées à l'échelle du génome. Les analyses ont été effectuées à partir de populations de neurones triés provenant de l'hippocampe et du cortex des souris. Afin de préciser les effets temporels, les analyses ont été réalisées à différents temps après la tâche de conditionnement de peur, correspondant à différentes phases du processus mnésique (*i.e.* formation et consolidation), et dans deux structures cérébrales différentes (*i.e.* la région CA1 de l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur du cortex préfrontal médian). Des analyses transcriptomiques ont également été effectuées à partir des mêmes tissus. De manière générale, les résultats indiquent que la formation et le maintien d'une mémoire induisent des changements considérables au niveau des histones et que l'ampleur de ces changements s'oppose à l'envergure limitée et à la sélectivité des changements transcriptionnels. Au contraire des modifications que subissent les histones, les changements de méthylation de l'ADN sont plutôt ciblés et l'analyse intégrée de ces données avec les données transcriptomiques suggère que la méthylation de l'ADN joue un rôle dans la régulation de l'épissage de gènes impliqués dans la plasticité neuronale (Lev Maor *et al.*, 2015; Halder *et al.*, 2016). Ainsi, le degré de couplage entre changements épigénétiques et changements transcriptionnels pourrait dépendre de la modification épigénétique considérée. Par ailleurs, les effets fonctionnels des modifications épigénétiques induites par un apprentissage pourraient ne pas se limiter au contrôle du niveau d'expression de gènes jouant un rôle clé dans la plasticité neuronale, mais pourraient inclure des effets qualitatifs, comme la régulation de variants d'épissage (Benito *et al.*, 2015).

La découverte récente d'ARN non codants transcrits à partir des régions *enhancers*, appelés eARN, a également permis d'améliorer notre compréhension du mécanisme de couplage entre

régulations épigénétiques et régulations transcriptionnelles (Kim *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2014). Les eARN sont transcrits à partir d'*enhancers* « actifs », enrichis en modifications d'histones précises, H3K4me1 et H3K27ac en particulier, et en CBP, enzyme capable d'acétyler H3K27 (Kim *et al.*, 2010; Malik *et al.*, 2014; Tie *et al.*, 2014). La transcription d'eRNA régule positivement celle des ARN messagers ciblés, démontrant ainsi une relation de cause à effet (Schaukowitch & Kim, 2014; Arner *et al.*, 2015). Des données récentes montrent que la transcription d'eRNA est massive après stimulation neuronale, suggérant que cette catégorie d'ARN non codants est un maillon clé du mécanisme qui coordonne les régulations épigénétiques et transcriptionnelles associées à l'activation neuronale (Kim *et al.*, 2010; Malik *et al.*, 2014). Les données de Malik *et al.* suggèrent que FOS joue un rôle critique dans ce processus, en participant à l'activation des *enhancers* après stimulation neuronale. Les résultats des études de Kim *et al.* (2010) et de Malik *et al.* (2014) ont été obtenus à partir de neurones corticaux en culture stimulés par une exposition aiguë à du KCl. L'équipe de Kim a ensuite mis en évidence l'induction de ces eRNA *in vivo* en réponse au BDNF et au kaïnate (Joo *et al.*, 2016). Il reste à les confirmer en utilisant des conditions d'activation neuronale plus physiologiques, comme à l'issue d'une tâche impliquant un apprentissage par exemple.

Enfin, les mécanismes épigénétiques influencent l'architecture de la chromatine. Ainsi, l'analyse de la structure tridimensionnelle de la chromatine à partir de méthodes telles que le 3C (*chromosome capture conformation*) ou dérivées du 3C (4C-seq, HiC...) devrait aussi permettre de préciser la relation épigénétique-transcription dans le contexte de l'activation neuronale (Rajarajan *et al.*, 2016). Les travaux pionniers menés dans le groupe de S. Akbarian suggèrent l'importance du remodelage de la structure tridimensionnelle de la chromatine dans la régulation de l'expression de gènes impliqués dans la plasticité neuronale et l'apprentissage (Bharadwaj *et al.*, 2014). Dans leur étude, Bharadwaj *et al.* montrent une réorganisation de la structure tridimensionnelle le locus du gène *Grin2b*, codant pour le récepteur NMDA exprimé dans les neurones hippocampiques, après activation de ces neurones avec un antagoniste des récepteurs GABA. Cette réorganisation des contacts entre promoteurs, régions activatrices (*enhancers*) et régions répressives, se traduit de façon surprenante par une baisse d'expression de *Grin2b*. La généralisation de ce type d'approche à l'ensemble des gènes permettra vraisemblablement d'améliorer notre compréhension des mécanismes impliqués dans l'articulation des régulations épigénétiques et transcriptionnelles dans les neurones.

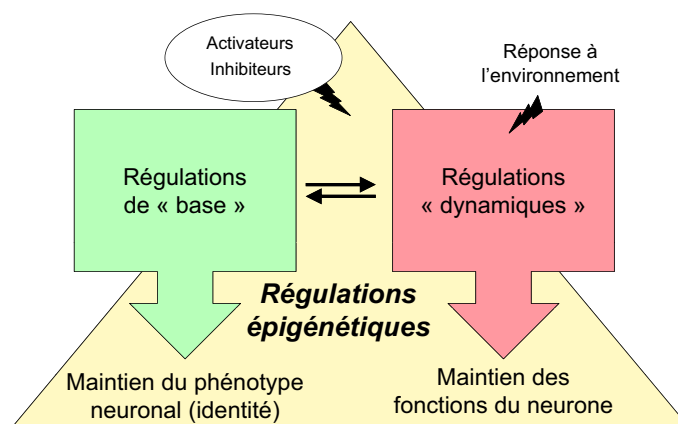


Fig. 1. Les mécanismes épigénétiques dans les neurones (jaune) ne seraient pas seulement garants de leur identité, mais réguleraient aussi l'activité neuronale. D'une part, des régulations de « base » assurent la stabilité du phénotype neuronal, donc de l'identité des cellules neuronales (vert), d'autre part, des régulations « dynamiques » permettent l'activation du neurone en réponse à des facteurs environnementaux (situation d'apprentissage, consommation de drogues, soumission à un stress psychologique ou physique...) (rouge). Des changements épigénétiques majeurs pourraient favoriser la transition neurone « au repos » - neurone « actif ». Les mécanismes épigénétiques qui régulent l'identité et l'activité des neurones peuvent être modulés pharmacologiquement (activateurs, inhibiteurs) et leur caractérisation pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, notamment pour combattre des maladies neurodégénératives.

Ainsi des études complémentaires sont nécessaires pour préciser la relation de cause à effet entre changements épigénétiques et transcriptionnels. D'autres types de cellules neuronales ou de tissus, d'autres paradigmes expérimentaux pourraient aussi être explorés, afin d'étendre la question à d'autres structures et fonctions cérébrales. Quel est le rôle des mécanismes épigénétiques dans la mise en place d'autres réponses comportementales, mettant par exemple en jeu les fonctions motrices, des émotions ou une combinaison des différentes fonctions cérébrales ?

Ainsi, il apparaît que les mécanismes épigénétiques dans les neurones ne sont pas seulement garants de leur identité, mais qu'ils jouent également un rôle clé dans l'activation neuronale (Figure 1). La raison de cette implication remarquable des régulations épigénétiques dans les neurones pourrait être liée au fait que l'activation neuronale implique une transition cellulaire importante conduisant à un changement d'état (repos *vs* actif). La nature et l'ampleur des changements épigénétiques associés à la différenciation neuronale et à l'activation neuronale sont-elles comparables ? La question reste peu explorée. L'étude récente de Thakurela *et al.*, (2015), fondée sur l'utilisation de cellules corticales stimulées au NMDA, apporte cependant des éléments de réponse. Les données suggèrent que l'activation neuronale conduit à une réorganisation massive des *super-enhancers*, catégorie d'*enhancers* régulant les gènes qui définissent l'identité d'une cellule (Hnisz *et al.*, 2013; Whyte *et al.*, 2013). Cette réorganisation s'accompagne de changements transcriptionnels importants, induisant une perte transitoire d'identité neuro-

nale. Paradoxalement cette perte d'identité neuronale est associée à un gain de plasticité neuronale. L'étude suggère que le statut épigénétique et transcriptionnel de neurones « activés » est davantage comparable à celui de précurseurs neuronaux.

Altérations épigénétiques associées aux maladies neurodégénératives

Si une tendance générale se dessine, la nature et le rôle des mécanismes épigénétiques altérés dans la progression des maladies neurodégénératives (MND) restent encore peu caractérisés. Afin de préciser ces questions, les chercheurs en neurobiologie tentent actuellement de décrypter le transcriptome et l'épigénome de tissus ou de neurones affectés par des MND, à l'aide des techniques de séquençage à haut débit (ChIP-seq et RNA-seq en particulier).

Certaines études montrent que les gènes dérégulés au cours d'une MND changent avec le statut chromatinien, mais ce n'est pas toujours le cas. À l'appui de ces résultats, des travaux pionniers ont été réalisés sur les modèles animaux de la maladie de Huntington (MH), maladie génétique causée par une expansion de trinuécléotides CAG dans le gène de la Huntingtine (HTT). Au début des années 2000, le groupe de L. Thompson a montré qu'une des conséquences de l'agrégation de la protéine mutée dans la MH (la HTT-polyQ) est la séquestration nucléaire du modulateur chromatinien CBP (Steffan *et al.*, 2001). Ce résultat est à l'origine des premiers essais précliniques basés sur l'utilisation d'inhibiteurs de HDAC pour

corriger les effets délétères associés aux MND. Des travaux ultérieurs ont par la suite indiqué que l'activité de plusieurs régulateurs transcriptionnels et chromatinien est altérée par la mutation Huntington, ce qui se traduit par une dérégulation transcriptionnelle importante, plus particulièrement dans le striatum, le tissu préférentiellement affecté dans la MH (Seredenina & Luthi-Carter, 2012; Francelle *et al.*, 2014). Il est intéressant de noter que les gènes sous-exprimés dans le striatum de souris modèles de la MH présentent une signature neuronale, c'est à dire qu'ils sont enrichis en gènes qui définissent l'identité neuronale du striatum, tels que les gènes codant pour la sous-unité régulatrice de la protéine phosphatase 1, *Darpp32*, le régulateur de protéine G, *Rgs9*, ou encore les récepteurs dopaminergiques D1, *Drd1* et D2, *Drd2* (Hodges *et al.*, 2006; Kuhn *et al.*, 2007; Vashishtha *et al.*, 2013; Achour *et al.*, 2015; Langfelder *et al.*, 2016). Une étude récente menée par RNA-seq dans le cortex préfrontal de patients MH obtenus *post-mortem* révèle également une signature développementale, associée à la réexpression de gènes Hox et d'autres gènes à homéodomains. Ce résultat suggère que le transcriptome des neurones MH ressemble à celui de neurones immatures (Labadorf *et al.*, 2015). Ainsi, l'ensemble de ces données conforte un modèle où le programme transcriptionnel impliqué dans le maintien de l'identité neuronale est affecté dans les neurones pathologiques.

Sur le plan épigénétique, deux études montrent que les gènes, dont l'expression est diminuée par la mutation Huntington, possèdent une signature épigénétique spécifique (Vashishtha *et al.*, 2013; Achour *et al.*, 2015). La première, qui a consisté à étudier, à partir d'un modèle murin de la maladie, les profils génétiques liés à une modification d'histones associée aux promoteurs transcriptionnellement actifs (H3K4me3), montre que les gènes d'identité neuronale, sous-exprimés dans le striatum et le cortex des souris Huntington, présentent un profil épigénétique particulier : le signal H3K4me3 est étendu au niveau de ces gènes (Vashishtha *et al.*, 2013). Une étude récente menée dans notre laboratoire précise la signature épigénétique des gènes d'identité neuronale dérégulés dans les neurones Huntington, en montrant, à partir d'un modèle murin de la maladie, qu'ils sont sous le contrôle de *super-enhancers* (Achour *et al.*, 2015). Dans les neurones, nombre de ces gènes codent pour des récepteurs neuronaux et des acteurs de la signalisation neuronale. Ils contrôlent les mécanismes plus spécifiquement associés à la fonction neuronale, comme la plasticité synaptique et l'excitabilité neuronale. Nos résultats suggèrent que la diminution d'expression de ces gènes résulte d'une baisse sélective de l'acétylation de l'histone H3 (H3K27ac) au niveau des *super-enhancers*. Ces

découvertes ouvrent des perspectives nouvelles tant sur le plan de la compréhension de mécanismes neuroépigénétiques fondamentaux, que sur le plan du développement de thérapies innovantes. Agir sur les enzymes responsables de la déméthylation de H3K4 ou de l'acétylation de H3K27 pourrait être une option thérapeutique.

Des travaux analogues sont menés avec d'autres MND, par exemple par les groupes de Li-Huei Tsai et Manolis Kellis, qui ont mis en évidence des signatures épigénétiques et transcriptionnelles associées à la maladie d'Alzheimer (MA) en étudiant l'hippocampe de souris modèles (Gjoneska *et al.*, 2015). Ils identifient des signatures moléculaires (ciblant les processus de plasticité neuronale et de neuroinflammation) en corrélation avec la progression de la pathologie. Ces signatures apparaissent conservées chez les patients. Plus précisément, en utilisant H3K4me3 et H3K27ac pour marquer respectivement les promoteurs et les *enhancers*, ils montrent que la baisse d'expression de gènes impliqués dans la plasticité synaptique et l'apprentissage dans l'hippocampe des souris modèles de la MA est corrélée à une diminution des signaux H3K4me3 et H3K27ac et que les régions régulatrices associées à la diminution de signal H3K4me3 et H3K27ac sont enrichies en motifs ADN reconnus par CREB et SRF, deux facteurs de transcription jouant un rôle clé dans la plasticité synaptique et l'apprentissage (Lyons & West, 2011), et liant CBP (Kim *et al.*, 2010). À l'inverse, les gènes surexprimés dans l'hippocampe des souris modèles de la MA sont enrichis en gènes impliqués dans l'inflammation et présentent une augmentation de H3K4me3 et H3K27ac au niveau de leurs régions régulatrices, qui comportent plus de motifs reconnus par des facteurs de transcription régulant l'expression de gènes de l'inflammation, comme ETS et PU.1. Ces données suggèrent que les signatures neuronale et inflammatoire que révèle cette étude sont la conséquence de réponses distinctes des neurones et des cellules gliales « Alzheimer ». Des différences comparables ont été mises en évidence à partir du modèle murin de la MA, APP-PS1, dans lequel la signature neuronale est par ailleurs associée à une baisse d'acétylation de l'histone H4 (H4K12) et à une dérégulation de l'épissage alternatif dans les cellules neuronales (Benito *et al.*, 2015).

Fait remarquable, les gènes surexprimés dans le striatum de patients MH sont également enrichis en gènes impliqués dans les processus d'inflammation (Hodges *et al.*, 2006; Labadorf *et al.*, 2015), bien que cette signature neuroinflammatoire n'apparaisse pas clairement dans les modèles murins de la maladie, pour des raisons qui ne sont pas encore comprises (Achour *et al.*, 2015; Langfelder *et al.*, 2016). Ainsi, il reste à démontrer si des mécanismes épigénétiques convergents entre la MH et la MA,

voire d'autres MND, sont à l'origine de l'établissement de signatures neuronale et inflammatoire. En particulier, il serait intéressant d'examiner le statut des *super-enhancers* dans les neurones « Alzheimer ». Si des mécanismes convergents sont à l'œuvre, l'identification de cibles épigénétiques communes, avec un potentiel thérapeutique, pourrait devenir un enjeu majeur.

Enfin, des altérations du méthylome ont été observées chez des patients Alzheimer et dans des modèles murins de la maladie. L'étude de Bernstein *et al.* (2016) (analyse du 5hydroxyméthylome) chez des patients Alzheimer complète deux études explorant le méthylome dans des modèles murins de la MA (De Jager *et al.*, 2014; Lunnon *et al.*, 2014). Si certains gènes associés à des changements de méthylation et d'hydroxyméthylation sont en partie communs (tel que *Ankyrin 1* et *Disco interacting protein 2 homolog A*), l'analyse des gènes sélectivement associés à des changements de 5-hmC révèle une signature neuronale, avec un enrichissement fonctionnel en gènes de développement, des projections neuronales et de la neurogenèse, signature partiellement retrouvée en transcriptomique sur les gènes dérégulés (Bernstein *et al.*, 2016).

L'ensemble de ces résultats suggère que de multiples régulations épigénétiques (acétylation/méthylation des histones, 5-hmC/5-mC de l'ADN) sont altérées dans les maladies neurodégénératives (du moins dans la MH et la MA), ce qui conduit à une modification profonde du programme transcriptionnel des neurones et des cellules gliales dans les tissus affectés. Etant donné la nature et l'ampleur des dérégulations transcriptionnelles, il est vraisemblable qu'elles contribuent au dysfonctionnement neuronal et aux symptômes cognitifs et comportementaux qui caractérisent ces pathologies. Néanmoins, le rôle causal des altérations épigénétiques et transcriptionnelles dans les maladies neurodégénératives (MH et MA en particulier) reste à démontrer.

Quelles thérapies épigénétiques pour les maladies neurodégénératives ?

Du point de vue thérapeutique, cibler les modifications épigénétiques est intéressant car ces modifications sont réversibles. Jusqu'à présent, des petites molécules inhibitrices des HDAC, molécules qui empêchent la dé-acétylation des histones, ont surtout été utilisées. Ces molécules ont été largement développées en cancérologie, et certaines possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM). De plus, elles présentent l'avantage, pour la plupart, de passer la barrière hémato-encéphalique.

Les inhibiteurs de HDAC (HDACi) ont été testés en premier et avec succès dans les modèles de

MH (souris et drosophile). De fait, les stratégies thérapeutiques épigénétiques visant à augmenter les niveaux d'acétylation avec des HDACi, ont été considérées très tôt pour cette pathologie. Plusieurs études pré-cliniques ont été réalisées en utilisant des HDACi à large spectre (*e.g. suberoylanilide hydroxamic acid* (SAHA), Trichostatine A (TSA), phénylbutyrate, sodium butyrate (NaB)) qui ciblent de façon non spécifique les HDAC des classes I et II (Hockly *et al.*, 2003; Ryu *et al.*, 2003; Gardian *et al.*, 2005; Sadri-Vakili *et al.*, 2007; Sharma & Taliyan, 2015b). Ces molécules améliorent partiellement le phénotype des souris Huntington. De nombreuses études pré-cliniques ont ensuite été menées à partir de modèles animaux de la MA, de la maladie de Parkinson (PD) et de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) (Lazo-Gomez *et al.*, 2013; Coppede, 2014; Cacabelos & Torrellas, 2015; Sharma & Taliyan, 2015a). Si des effets bénéfiques ont souvent été rapportés, les effets des HDACi apparaissent néanmoins limités et les mécanismes sous-jacents sont encore obscurs (Benito *et al.*, 2015; Harrison *et al.*, 2015).

En effet, il n'est pas clair qu'une augmentation de l'acétylation d'histones puisse expliquer les effets bénéfiques des HDACi. Des études suggèrent que la modification du niveau d'acétylation de protéines non histones pourrait contribuer aux effets bénéfiques des HDACi (Mielcarek *et al.*, 2011; Lopez-Atalaya *et al.*, 2013). Les effets transcriptionnels, en réponse aux HDACi dans le cerveau, sont en fait plutôt restreints (Lopez-Atalaya *et al.*, 2013) et aucun lien n'a été établi à ce jour entre le niveau d'expression des gènes d'identité neuronale et l'effet des HDACi. Les travaux récents de l'équipe de Fischer montrent un effet des HDACi sur l'acétylation de H4K12 au niveau des jonctions intron-exon de certains gènes, favorisant leur épissage alternatif (Benito *et al.*, 2015). Finalement, il faut noter que les cibles des HDAC restent mal connues et la fonction spécifique de chacune d'entre elles (on en compte 12, réparties en 4 classes) ne l'est pas moins (Fischer *et al.*, 2010). De nouveaux composés ont été synthétisés car les HDACi classiques manquent de sélectivité et l'utilisation prolongée de ces molécules à large spectre comporte des risques liés à leurs effets secondaires et à leur toxicité (Herman *et al.*, 2006; Thomas *et al.*, 2008). Des essais cliniques fondés sur l'utilisation d'HDACi possédant des Autorisations de Mise sur le Marché (valproate, SAHA...) sont néanmoins en cours (disponibles sur « clinicaltrials.gov ») et les résultats sont attendus. Pour le moment, on sait des études de Phase I que plusieurs composés (dont le phénylbutyrate) sont bien tolérés (Coppede, 2014; Wang *et al.*, 2014; Glajch & Sadri-Vakili, 2015; Sharma & Taliyan, 2015b; Valor, 2015).

La récente découverte d'une molécule perméante activatrice des histone-acétyltransférases (CSPTTK21) pourrait constituer une alternative séduisante aux HDACi pour le traitement des MND (Chatterjee *et al.*, 2013). Jusqu'à ce jour, peu de molécules activatrices des HAT avaient été synthétisées et elles sont peu, voire non perméantes (Balasubramanyam *et al.*, 2003; Selvi *et al.*, 2010; Souto *et al.*, 2010). L'activateur CSPTTK21 cible plus particulièrement la famille CBP/P300, dont le contrôle de l'activité neuronale, avec entre autres son partenaire CREB, est documenté depuis plus de 15 ans (Hardingham *et al.*, 1999; Lonze & Ginty, 2002; Benito & Barco, 2010; Kim *et al.*, 2010). De plus, CBP et sa fonction acétyltransférase constituent un composant critique des mécanismes régulant la mémoire à long terme (Aларcon *et al.*, 2004; Korzus *et al.*, 2004; Bousiges *et al.*, 2010; Barrett *et al.*, 2011; Chatterjee *et al.*, 2013; Maddox *et al.*, 2013). Une étude récente de notre laboratoire montre que le traitement de souris adultes avec CSPTTK21, permet de promouvoir la persistance de la mémoire spatiale à long terme, et conduit à une augmentation de l'arborisation dendritique des neurones nouvellement générés (Chatterjee *et al.*, 2013). La protéine CBP est impliquée dans la différenciation neuronale (Wang *et al.*, 2010; Fatt *et al.*, 2015). Elle peut également spécifier le type neuronal au cours de la différenciation, comme elle le fait par exemple par sa liaison avec le facteur de transcription maître *T-cell leukemia 3* (Tlx3), pour des neurones excitateurs glutamatergiques (Shimomura *et al.*, 2015). Finalement, les études portant sur la compréhension des mécanismes pathogéniques associés aux MND montrent de façon convergente que l'activité de CBP, de même que celle des signalisations associées, sont altérées (Selvi *et al.*, 2010). La réactivation directe de ces HAT pourrait donc constituer une option thérapeutique plus spécifique et moins toxique que celle fondée sur l'utilisation des HDACi, car dans ce cas, la fonction des HDAC est préservée (Schneider *et al.*, 2013; Valor *et al.*, 2013). Les potentialités de cette approche sont explorées à l'heure actuelle dans notre laboratoire à partir de différents modèles murins de MND (MA, MH). Il sera intéressant d'établir dans quelle mesure les signatures épigénétiques/transcriptomiques d'une MND peuvent être modulées par la stimulation pharmacologique de CBP.

Conclusion

Dans un futur proche, il sera important de répondre à des questions d'ordre conceptuel et technique. Au cours des MND, si les régulations épigénétiques

altérées dans les neurones pathologiques provoquent une baisse d'identité neuronale, il est alors probable que cela modifie l'activité neuronale, et en conséquence les processus de plasticité synaptique et d'excitabilité cellulaire. Ces mécanismes contrôlent la communication entre neurones et sont donc à la base de fonctions cognitives complexes comme par exemple la formation de la mémoire. Il sera également important d'établir le décours des changements épigénétiques, comme l'établissement de la signature « *super-enhancers* » dans le cas de la MH afin de déterminer la précocité de ce mécanisme. La relation de cause à effet, entre mécanismes épigénétiques et dysfonctionnement neuronal/altérations cognitives ou comportementales, pourra être précisée en tentant de moduler les effets épigénétiques des MND avec les nouvelles drogues épigénétiques. Il est essentiel d'établir ces liens, dans une perspective fondamentale et thérapeutique.

Au niveau technique, il est essentiel de considérer le problème de spécificité tissulaire lorsque l'on s'adresse à une structure cérébrale (hippocampe, striatum...). Même si les structures peuvent être sous-disséquées (*e.g.* CA1, gyrus denté... pour l'hippocampe), il reste que le tissu neural est un mélange de nombreux types cellulaires différents. Par exemple, dans la MH, on ne sait toujours pas si la HTT mutée induit les mêmes changements épigénétiques dans les différents types cellulaires (neurones *vs* glie). L'étude est encore plus difficile lorsque les régions proviennent de cerveaux affectés par une MND, car la réponse neuro-inflammatoire conduit à une diminution de la proportion de neurones par rapport aux cellules gliales, voire à la mort neuronale. Quelques laboratoires commencent à travailler sur des cellules triées par FACS (*e.g.* neuronal *vs* non neuronal, Benito *et al.*, 2015, Halder *et al.*, 2016; ou encore les sous-populations de neurones dopaminergiques D1 et D2 du striatum, Jordi *et al.*, 2013). La mise au point de ces techniques et leurs analyses sur cellules isolées commence également à émerger (Lacar *et al.*, 2016).

La réponse à ces questions apportera des connaissances sur les mécanismes qui provoquent des changements épigénétiques et transcriptionnels dans les MND, ce qui devrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour ces maladies encore incurables.

Références

- Achour, M., Le Gras, S., Keime, C., Parmentier, F., Lejeune, F.X., Boutillier, A.L., Neri, C., Davidson, I. Merienne, K. (2015). Neuronal identity genes regulated by super-enhancers are preferentially down-regulated in the striatum of Huntington's disease mice. *Hum Mol Genet*, 24, 3481-3496.

- Alarcon, J.M., Malleret, G., Touzani, K., Vronskaya, S., Ishii, S., Kandel, E.R. Barco, A. (2004). Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP^{+/-} mice : a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron*, 42, 947-959.
- Alberini, C.M., Kandel, E.R. (2014). The regulation of transcription in memory consolidation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7, a021741.
- Allis, C.D., Jenuwein, T. (2016). The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet*, 17, 487-500.
- Arner, E., Daub, C.O., Vitting-Seerup, K., Andersson, R., Lilje, B., Drablos, F., Lennartsson, A., Ronnerblad, M., Hrydziuszko, O., Vitezic, M., Freeman T.C., Alhendj A.M., Arner P., Axton R., Baillie J.K., Beckhouse A., Bodega B., Briggs J., Brombacher F., Davis M., Detmar M., Ehrlund A., Endoh M., Eslami A., Fagiolini M., Fairbairn L., Faulkner G.J., Ferrai C., Fisher M.E., Forrester L., Goldowitz D., Guler R., Ha T., Hara M., Herlyn M., Ikawa T., Kai C., Kawamoto H., Khachigian L.M., Klinken S.P., Kojima S., Koseki H., Klein S., Mejhert N., Miyaguchi K., Mizuno Y., Morimoto M., Morris K.J., Mummery C., Nakachi Y., Ogishima S., Okada-Hatakeyama M., Okazaki Y., Orlando V., Ovchinnikov D., Passier R., Patrikakis M, Pombo A., Qin X.Y., Roy S., Sato H., Savvi S., Saxena A., Schwegmann A., Sugiyama D., Swoboda R., Tanaka H., Tomoiu A., Winteringham L.N., Wolvetang E., Yanagi-Mizuochi C., Yoneda M., Zabierowski S., Zhang P., Abugessaisa I., Bertin N., Diehl A.D., Fukuda S., Furuno M., Harshbarger J., Hasegawa A., Hori F., Ishikawa-Kato S., Ishizu Y., Itoh M., Kawashima T., Kojima M., Kondo N., Lizio M., Meehan T.F., Mungall C.J., Murata M., Nishiyori-Sueki H., Sahin S., Nagao-Sato S., Severin J., de Hoon M.J., Kawai J., Kasukawa T., Lassmann T., Suzuki H., Kawaji H., Summers K.M., Wells C., FANTOM Consortium, Hume D.A., Forrest A.R., Sandelin A., Carninci P., Hayashizaki Y. (2015). Transcribed enhancers lead waves of coordinated transcription in transitioning mammalian cells. *Science*, 347, 1010-1014.
- Balasubramanyam, K., Swaminathan, V., Ranganathan, A., Kundu, T.K. (2003). Small molecule modulators of histone acetyltransferase p300. *J Biol Chem*, 278, 19134-19140.
- Bannister, A.J., Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res*, 21, 381-395.
- Barrett, R.M., Malvaez, M., Kramar, E., Matheos, D.P., Arrizon, A., Cabrera, S.M., Lynch, G., Greene, R.W., Wood, M.A. (2011). Hippocampal focal knockout of CBP affects specific histone modifications, long-term potentiation, and long-term memory. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1545-1556.
- Benito, E., Barco, A. (2010). CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity : implications for CREB-dependent memory models. *Trends Neurosci*, 33, 230-240.
- Benito, E., Urbanke, H., Ramachandran, B., Barth, J., Halder, R., Awasthi, A., Jain, G., Capece, V., Burkhardt, S., Navarro-Sala, M., Nagarajan S., Schütz A.L., Johnsen S.A., Bonn S., Lührmann R., Dean C., Fischer A. (2015). HDAC inhibitor-dependent transcriptome and memory reinstatement in cognitive decline models. *J Clin Invest*, 125, 3572-3584.
- Bernstein, A.I., Lin, Y., Street, R.C., Lin, L., Dai, Q., Yu, L., Bao, H., Gearing, M., Lah, J.J., Nelson, P.T., He, C., Levey, A.I., Mullé, J.G., Duan, R., Jin, P. (2016). 5-Hydroxy-methylation-associated epigenetic modifiers of Alzheimer's disease modulate Tau-induced neurotoxicity. *Hum Mol Genet*, 25, 2437-2450.
- Bero, A.W., Meng, J., Cho, S., Shen, A.H., Canter, R.G., Ericsson, M., Tsai, L.H. (2014). Early remodeling of the neocortex upon episodic memory encoding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111, 11852-11857.
- Bharadwaj, R., Peter, C.J., Jiang, Y., Roussos, P., Vogel-Ciernia, A., Shen, E.Y., Mitchell, A.C., Mao, W., Whittle, C., Dincer, A., Jakovcevski, M., Pothula, V., Rasmussen T.P., Giakoumaki S.G., Bitsios, P., Sherif, A., Gardner, P.D., Ernst, P., Ghose, S., Sklar, P., Haroutunian, V., Tamminga, C., Myers, R.H., Futai, K., Wood, M.A., Akbarian, S. (2014). Conserved higher-order chromatin regulates NMDA receptor gene expression and cognition. *Neuron*, 84, 997-1008.
- Boland, M.J., Nazor, K.L., Loring, J.F. (2014). Epigenetic regulation of pluripotency and differentiation. *Circ Res*, 115, 311-324.
- Bousiges, O., Neidl, R., Majchrzak, M., Muller, M.A., Barbelivien, A., Pereira de Vasconcelos, A., Schneider, A., Loeffler, J.P., Cassel, J.C., Boutillier, A.L. (2013). Detection of Histone Acetylation Levels in the Dorsal Hippocampus Reveals Early Tagging on Specific Residues of H2B and H4 Histones in Response to Learning. *PLoS one*, 8, e57816.
- Bousiges, O., Vasconcelos, A.P., Neidl, R., Cosquer, B., Herbeaux, K., Panteleeva, I., Loeffler, J.P., Cassel, J.C., Boutillier, A.L. (2010). Spatial memory consolidation is associated with induction of several lysine-acetyltransferase (histone acetyltransferase) expression levels and H2B/H4 acetylation-dependent transcriptional events in the rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 35, 2521-2537.
- Cacabelos, R., Torrellas, C. (2015). Epigenetics of Aging and Alzheimer's Disease : Implications for Pharmacogenomics and Drug Response. *Int J Mol Sci*, 16, 30483-30543.
- Calo, E., Wysocka, J. (2013). Modification of enhancer chromatin : what, how, and why? *Mol Cell*, 49, 825-837.
- Cedar, H., Bergman, Y. (2009). Linking DNA methylation and histone modification : patterns and paradigms. *Nat Rev Genet*, 10, 295-304.
- Chatterjee, S., Mizar, P., Cassel, R., Neidl, R., Selvi, B.R., Mohankrishna, D.V., Vedamurthy, B.M., Schneider, A., Bousiges, O., Mathis, C., Cassel J.C., Eswaramoorthy M., Kundu T.K., Boutillier A.L. (2013). A novel activator of CBP/p300 acetyltransferases promotes neurogenesis and extends memory duration in adult mice. *J Neurosci*, 33, 10698-10712.

- Coppede, F. (2014). The potential of epigenetic therapies in neurodegenerative diseases. *Front Genet*, 5, 220.
- Day, J.J., Sweatt, J.D. (2012). Epigenetic treatments for cognitive impairments. *Neuropsychopharmacology*, 37, 247-260.
- De Jager, P.L., Srivastava, G., Lunnon, K., Burgess, J., Schalkwyk, L.C., Yu, L., Eaton, M.L., Keenan, B.T., Ernst, J., McCabe, C., Tang, A., Raj, T., Replogle, J., Brodeur, W., Gabriel, S., Chai, H.S., Younkin, C., Younkin, S.G., Zou, F., Szyf, M., Epstein, C.B., Schneider, J.A., Bernstein, B.E., Meissner, A., Ertekin-Taner, N., Chibnik, L.B., Kellis, M., Mill, J., Bennett, D.A. (2014). Alzheimer's disease : early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci. *Nat Neurosci*, 17, 1156-1163.
- Deans, C., Maggert, K.A. (2015). What do you mean, "epigenetic" ? *Genetics*, 199, 887-896.
- Deaton, A.M., Bird, A. (2011). CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev*, 25, 1010-1022.
- Du, Q., Luu, P.L., Stirzaker, C., Clark, S.J. (2015). Methyl-CpG-binding domain proteins : readers of the epigenome. *Epigenomics*, 7, 1051-1073.
- Fatt, M., Hsu, K., He, L., Wondisford, F., Miller, F.D., Kaplan, D.R., Wang, J. (2015). Metformin Acts on Two Different Molecular Pathways to Enhance Adult Neural Precursor Proliferation/Self-Renewal and Differentiation. *Stem Cell Reports*, 5, 988-995.
- Feng, J., Shao, N., Szulwach, K.E., Vialou, V., Huynh, J., Zhong, C., Le, T., Ferguson, D., Cahill, M.E., Li, Y., Koo, J.W., Ribeiro, E., Labonte, B., Laitman, B.M., Estey, D., Stockman, V., Kennedy, P., Couroussé, T., Mensah, I., Turecki, G., Faull, K.F., Ming, G.L., Song, H., Fan, G., Casaccia, P., Shen, L., Jin, P., Nestler, E.J. (2015). Role of Tet1 and 5-hydroxymethylcytosine in cocaine action. *Nat Neurosci*, 18, 536-544.
- Fischer, A., Sananbenesi, F., Mungenast, A., Tsai, L.H. (2010). Targeting the correct HDAC(s) to treat cognitive disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 31, 605-617.
- Francelle, L., Galvan, L., Brouillet, E. (2014). Possible involvement of self-defense mechanisms in the preferential vulnerability of the striatum in Huntington's disease. *Front Cell Neurosci*, 8, 295.
- Gardian, G., Browne, S.E., Choi, D.K., Klivenyi, P., Gregorio, J., Kubilus, J.K., Ryu, H., Langley, B., Ratan, R.R., Ferrante, R.J., Beal, M.F. (2005). Neuroprotective effects of phenylbutyrate in the N171-82Q transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Biol Chem*, 280, 556-563.
- Gjoneska, E., Pfenning, A.R., Mathys, H., Quon, G., Kundaje, A., Tsai, L.H., Kellis, M. (2015). Conserved epigenomic signals in mice and humans reveal immune basis of Alzheimer's disease. *Nature*, 518, 365-369.
- Glajch, K.E., Sadri-Vakili, G. (2015). Epigenetic Mechanisms Involved in Huntington's Disease Pathogenesis. *J Huntingtons Dis*, 4, 1-15.
- Graff, J., Tsai, L.H. (2013). Histone acetylation : molecular mnemonics on the chromatin. *Nat Rev Neurosci*, 14, 97-111.
- Guo, J.U., Su, Y., Zhong, C., Ming, G.L., Song, H. (2011). Hydroxylation of 5-methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain. *Cell*, 145, 423-434.
- Halder, R., Hennion, M., Vidal, R.O., Shomroni, O., Rahman, R.U., Rajput, A., Centeno, T.P., van Bebber, F., Capece, V., Garcia Vizcaino, J.C., Schuetz, A.L., Burkhardt, S., Benito, E., Navarro Sala, M., Javan, S.B., Haass, C., Schmid, B., Fischer, A., Bonn, S. (2016). DNA methylation changes in plasticity genes accompany the formation and maintenance of memory. *Nat Neurosci*, 19, 102-110.
- Hardingham, G.E., Chawla, S., Cruzalegui, F.H., Bading, H. (1999). Control of recruitment and transcription-activating function of CBP determines gene regulation by NMDA receptors and L-type calcium channels. *Neuron*, 22, 789-798.
- Harrison, I.F., Crum, W.R., Vernon, A.C., Dexter, D.T. (2015). Neurorestoration induced by the HDAC inhibitor sodium valproate in the lactacystin model of Parkinson's is associated with histone acetylation and up-regulation of neurotrophic factors. *Br J Pharmacol*, 172, 4200-4215.
- Herman, D., Janssen, K., Burnett, R., Soragni, E., Perlman, S.L., Gottesfeld, J.M. (2006). Histone deacetylase inhibitors reverse gene silencing in Friedreich's ataxia. *Nat Chem Biol*, 2, 551-558.
- Hnisz, D., Abraham, B.J., Lee, T.I., Lau, A., Saint-André, V., Sigova, A.A., Hoke, H.A., Young, R.A. (2013). Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell*, 155, 934-947.
- Hockly, E., Richon, V.M., Woodman, B., Smith, D.L., Zhou, X., Rosa, E., Sathasivam, K., Ghazi-Noori, S., Mahal, A., Lowden, P.A., Steffan, J.S., Marsh, J.L., Thompson, L.M., Lewis, C.M., Marks, P.A., Bates, G.P. (2003). Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, ameliorates motor deficits in a mouse model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 2041-2046.
- Hodges, A., Strand, A.D., Aragaki, A.K., Kuhn, A., Sengstag, T., Hughes, G., Elliston, L.A., Hartog, C., Goldstein, D.R., Thu, D., Hollingsworth, Z.R., Collin, F., Synek, B., Holmans, P.A., Young, A.B., Wexler, N.S., Delorenzi, M., Kooperberg, C., Augood, S.J., Faull, R.L., Olson, J.M., Jones, L., Luthi-Carter, R. (2006). Regional and cellular gene expression changes in human Huntington's disease brain. *Hum Mol Genet*, 15, 965-977.
- Holliday, R. (2006). Epigenetics : a historical overview. *Epigenetics*, 1, 76-80.
- Jenuwein, T., Allis, C.D. (2001). Translating the histone code. *Science*, 293, 1074-1080.
- Joo, J.Y., Schaukowitz, K., Farbiak, L., Kilaru, G., Kim, T.K. (2016). Stimulus-specific combinatorial functionality of neuronal c-fos enhancers. *Nat Neurosci*, 19, 75-83.
- Jordi, E., Heiman, M., Marion-Poll, L., Guermonprez, P., Cheng, S.K., Nairn, A.C., Greengard, P., Girault, J.A. (2013). Differential effects of cocaine on histone post-translational modifications in identified populations of striatal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110, 9511-9516.

- Katche, C., Bekinschtein, P., Slipczuk, L., Goldin, A., Izquierdo, I.A., Cammarota, M., Medina, J.H. (2010). Delayed wave of c-Fos expression in the dorsal hippocampus involved specifically in persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 349-354.
- Kazantsev, A., Walker, H.A., Slepko, N., Bear, J.E., Preisinger, E., Steffan, J.S., Zhu, Y.Z., Gertler, F.B., Housman, D.E., Marsh, J.L., Thompson, L.M. (2002). A bivalent Huntingtin binding peptide suppresses polyglutamine aggregation and pathogenesis in *Drosophila*. *Nat Genet*, 30, 367-376.
- Kim, T.K., Hemberg, M., Gray, J.M., Costa, A.M., Bear, D.M., Wu, J., Harmin, D.A., Laptewicz, M., Barbara-Haley, K., Kuersten, S., Markenscoff-Papadimitriou, E., Kuhl, D., Bito, H., Worley, P.F., Kreiman, G., Greenberg, M.E. (2010). Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. *Nature*, 465, 182-187.
- Korzus, E. (2010). Manipulating the brain with epigenetics. *Nat Neurosci*, 13, 405-406.
- Korzus, E., Rosenfeld, M.G., Mayford, M. (2004). CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron*, 42, 961-972.
- Kuhn, A., Goldstein, D.R., Hodges, A., Strand, A.D., Sengstag, T., Kooperberg, C., Becanovic, K., Pouladi, M.A., Sathasivam, K., Cha, J.H., Hannan A.J., Hayden, M.R., Leavitt, B.R., Dunnett, S.B, Ferrante, R.J., Albin, R., Shelbourne, P., Delorenzi, M., Augood, S.J., Faull, R.L, Olson, J.M., Bates, G.P., Jones, L., Luthi-Carter, R. (2007). Mutant huntingtin's effects on striatal gene expression in mice recapitulate changes observed in human Huntington's disease brain and do not differ with mutant huntingtin length or wild-type huntingtin dosage. *Hum Mol Genet*, 16, 1845-1861.
- Labadorf, A., Hoss, A.G., Lagomarsino, V., Latourelle, J.C., Hadzi, T.C., Bregu, J., MacDonald, M.E., Gusella, J.F., Chen, J.F., Akbarian, S., Weng, Z., Myers R.H. (2015). RNA Sequence Analysis of Human Huntington Disease Brain Reveals an Extensive Increase in Inflammatory and Developmental Gene Expression. *PLoS one*, 10, e0143563.
- Lacar, B., Linker, S.B., Jaeger, B.N., Krishnaswami, S., Barron, J., Kelder, M., Parylak, S., Paquola, A., Venepally, P., Novotny, M., O'Connor, C., Fitzpatrick, C., Erwin, J., Hsu, J.Y., Husband, D., McConnell, M.J., Lasken, R., Gage, F.H. (2016). Nuclear RNA-seq of single neurons reveals molecular signatures of activation. *Nat Commun*, 7, 11022.
- Landgrave-Gomez, J., Mercado-Gomez, O., Guevara-Guzman, R. (2015). Epigenetic mechanisms in neurological and neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*, 9, 58.
- Langfelder, P., Cantle, J.P., Chatzopoulou, D., Wang, N., Gao, F., Al-Ramahi, I., Lu, X.H., Ramos, E.M., El-Zein, K., Zhao, Y., Deverasetty, S., Tebbe, A., Schaab, C., Lavery, D.J., Howland, D., Kwak, S., Botas, J., Aaronson, J.S., Rosinski, J., Coppola, G., Horvath, S., Yang, X.W. (2016). Integrated genomics and proteomics define huntingtin CAG length-dependent networks in mice. *Nat Neurosci*, 19, 623-633.
- Lazo-Gomez, R., Ramirez-Jarquin, U.N., Tovar, Y.R.L.B., Tapia, R. (2013). Histone deacetylases and their role in motor neuron degeneration. *Front Cell Neurosci*, 7, 243.
- Lesburguères, E., Gobbo, O.L., Alaux-Cantin, S., Hambucken, A., Trifilieff, P., Bontempi, B. (2011). Early tagging of cortical networks is required for the formation of enduring associative memory. *Science*, 331, 924-928.
- Lev Maor, G., Yearim, A., Ast, G. (2015). The alternative role of DNA methylation in splicing regulation. *Trends Genet*, 31, 274-280.
- Liu, L., Jin, G., Zhou, X. (2015). Modeling the relationship of epigenetic modifications to transcription factor binding. *Nucleic Acids Res*, 43, 3873-3885.
- Lonze, B.E., Ginty, D.D. (2002). Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*, 35, 605-623.
- Lopez-Atalaya, J.P., Barco, A. (2014). Can changes in histone acetylation contribute to memory formation? *Trends Genet*, 30, 529-539.
- Lopez-Atalaya, J.P., Ito, S., Valor, L.M., Benito, E., Barco, A. (2013). Genomic targets, and histone acetylation and gene expression profiling of neural HDAC inhibition. *Nucleic Acids Res*, 41, 8072-8084.
- Lunnon, K., Smith, R., Hannon, E., De Jager, P.L., Srivastava, G., Volta, M., Troakes, C., Al-Sarraj, S., Burrage, J., Macdonald, R., Condliffe, D., Harries, L.W., Katsel, P., Haroutunian, V., Kaminsky, Z., Joachim, C., Powell, J., Lovestone, S., Bennett, D.A., Schalkwyk, L.C., Mill, J. (2014). Methylomic profiling implicates cortical deregulation of ANK1 in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 17, 1164-1170.
- Lyons, M.R., West, A.E. (2011). Mechanisms of specificity in neuronal activity-regulated gene transcription. *Prog Neurobiol*, 94, 259-295.
- Maddox, S.A., Watts, C.S., Schafe, G.E. (2013). p300/CBP histone acetyltransferase activity is required for newly acquired and reactivated fear memories in the lateral amygdala. *Learn Mem*, 20, 109-119.
- Malik, A.N., Vierbuchen, T., Hemberg, M., Rubin, A.A., Ling, E., Couch, C.H., Stroud, H., Spiegel, I., Farh, K.K., Harmin, D.A., Greenberg, M.E. (2014). Genome-wide identification and characterization of functional neuronal activity-dependent enhancers. *Nat Neurosci*, 17, 1330-1339.
- Marconett, C.N., Zhou, B., Rieger, M.E., Selamat, S.A., Dubourd, M., Fang, X., Lynch, S.K., Stueve, T.R., Siegmund, K.D., Berman, B.P., Borok, Z., Laird-Offringa, I.A. (2013). Integrated transcriptomic and epigenomic analysis of primary human lung epithelial cell differentiation. *PLoS Genet*, 9, e1003513.
- Meadows, J.P., Guzman-Karlsson, M.C., Phillips, S., Brown, J.A., Strange, S.K., Sweatt, J.D., Hablitz, J.J. (2016). Dynamic DNA methylation regulates neuronal intrinsic membrane excitability. *Sci Signal*, 9, ra83.

- Mellen, M., Ayata, P., Dewell, S., Kriaucionis, S., Heintz, N. (2012). MeCP2 binds to 5hmC enriched within active genes and accessible chromatin in the nervous system. *Cell*, 151, 1417-1430.
- Mielcarek, M., Benn, C.L., Franklin, S.A., Smith, D.L., Woodman, B., Marks, P.A., Bates, G.P. (2011). SAHA decreases HDAC 2 and 4 levels in vivo and improves molecular phenotypes in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS one*, 6, e27746.
- Minatohara, K., Akiyoshi, M., Okuno, H. (2015). Role of Immediate-Early Genes in Synaptic Plasticity and Neuronal Ensembles Underlying the Memory Trace. *Front Mol Neurosci*, 8, 78.
- Nucifora, F.C. Jr., Sasaki, M., Peters, M.F., Huang, H., Cooper, J.K., Yamada, M., Takahashi, H., Tsuji, S., Troncoso, J., Dawson, V.L., Dawson, T.M., Ross, C.A. (2001). Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science*, 291, 2423-2428.
- Ortega-Martinez, S. (2015). A new perspective on the role of the CREB family of transcription factors in memory consolidation via adult hippocampal neurogenesis. *Front Mol Neurosci*, 8, 46.
- Pastor, W.A., Aravind, L., Rao, A. (2013). TETonic shift : biological roles of TET proteins in DNA demethylation and transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 14, 341-356.
- Peixoto, L., Abel, T. (2013). The role of histone acetylation in memory formation and cognitive impairments. *Neuropsychopharmacology*, 38, 62-76.
- Peixoto, L.L., Wimmer, M.E., Poplawski, S.G., Tudor, J.C., Kenworthy, C.A., Liu, S., Mizuno, K., Garcia, B.A., Zhang, N.R., Giese, K., Abel, T. (2015). Memory acquisition and retrieval impact different epigenetic processes that regulate gene expression. *BMC Genomics*, 16 Suppl 5, S5.
- Rajaraman, P., Gil, S.E., Brennand, K.J., Akbarian, S. (2016). Spatial genome organization and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 17, 681-691.
- Roth, T.L., Sweatt, J.D. (2011). Annual Research Review : Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *J Child Psychol Psychiatry*, 52, 398-408.
- Ryu, H., Lee, J., Olofsson, B.A., Mwidau, A., Dedeoglu, A., Escudero, M., Flemington, E., Azizkhan-Clifford, J., Ferrante, R.J., Ratan, R.R. (2003). Histone deacetylase inhibitors prevent oxidative neuronal death independent of expanded polyglutamine repeats via an Sp1-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 4281-4286.
- Sadri-Vakili, G., Bouzou, B., Benn, C.L., Kim, M.O., Chawla, P., Overland, R.P., Glajch, K.E., Xia, E., Qiu, Z., Hersch, S.M., Clark, T.W., Yohrling, G.J., Cha, J.H. (2007). Histones associated with downregulated genes are hypo-acetylated in Huntington's disease models. *Hum Mol Genet*, 16, 1293-1306.
- Schaukowitch, K., Kim, T.K. (2014). Emerging epigenetic mechanisms of long non-coding RNAs. *Neuroscience*, 264, 25-38.
- Schneider, A., Chatterjee, S., Bousiges, O., Selvi, B.R., Swaminathan, A., Cassel, R., Blanc, F., Kundu, T.K., Boutillier, A.L. (2013). Acetyltransferases (HATs) as targets for neurological therapeutics. *Neurotherapeutics*, 10, 568-588.
- Selvi, B.R., Cassel, J.C., Kundu, T.K. and Boutillier, A.L. (2010). Tuning acetylation levels with HAT activators : therapeutic strategy in neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta*, 1799, 840-853.
- Seredenina, T., Luthi-Carter, R. (2012). What have we learned from gene expression profiles in Huntington's disease? *Neurobiol Dis*, 45, 83-98.
- Sharma, S., Taliyan, R. (2015a). Targeting histone deacetylases : a novel approach in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2015, 303294.
- Sharma, S., Taliyan, R. (2015b). Transcriptional dysregulation in Huntington's disease : The role of histone deacetylases. *Pharmacol Res*, 100, 157-169.
- Shimomura, A., Patel, D., Wilson, S.M., Koehler, K.R., Khanna, R., Hashino, E. (2015). Tlx3 promotes glutamatergic neuronal subtype specification through direct interactions with the chromatin modifier CBP. *PLoS one*, 10, e0135060.
- Shin, J., Ming, G.L., Song, H. (2015). Seeking a roadmap toward neuroepigenetics. *Neuron*, 86, 12-15.
- Song, C.X., Szulwach, K.E., Fu, Y., Dai, Q., Yi, C., Li, X., Li, Y., Chen, C.H., Zhang, W., Jian, X., Wang, J., Zhang, L., Looney, T.J., Zhang, B., Godley, L.A., Hicks, L.M., Lahn, B.T., Jin, P., He, C. (2011). Selective chemical labeling reveals the genome-wide distribution of 5-hydroxymethylcytosine. *Nat Biotechnol*, 29, 68-72.
- Souto, J.A., Benedetti, R., Otto, K., Miceli, M., Alvarez, R., Altucci, L., de Lera, A.R. (2010). New anacardic acid-inspired benzamides : histone lysine acetyltransferase activators. *Chem Med Chem*, 5, 1530-1540.
- Steffan, J.S., Bodai, L., Pallos, J., Poelman, M., McCampbell, A., Apostol, B.L., Kazantsev, A., Schmidt, E., Zhu, Y.Z., Greenwald, M., Kurokawa, R., Housman, D.E., Jackson, G.R., Marsh, J.L., Thompson, L.M. (2001). Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature*, 413, 739-743.
- Sweatt, J.D. (2013). The emerging field of neuroepigenetics. *Neuron*, 80, 624-632.
- Szulwach, K.E., Li, X., Li, Y., Song, C.X., Han, J.W., Kim, S., Namburi, S., Hermetz, K., Kim, J.J., Rudd, M.K., Yoon, Y.S., Ren, B. He, C., Jin, P. (2011a). Integrating 5-hydroxymethylcytosine into the epigenomic landscape of human embryonic stem cells. *PLoS Genet*, 7, e1002154.
- Szulwach, K.E., Li, X., Li, Y., Song, C.X., Wu, H., Dai, Q., Irier, H., Upadhyay, A.K., Gearing, M., Levey, A.I., Vasanthakumar, A., Godley, L.A., Chang, Q., Cheng, X., He, C., Jin, P. (2011b). 5-hmC-mediated epigenetic dynamics during postnatal neurodevelopment and aging. *Nat Neurosci*, 14, 1607-1616.

- Thakurela, S., Sahu, S.K., Garding, A., Tiwari, V.K. (2015). Dynamics and function of distal regulatory elements during neurogenesis and neuroplasticity. *Genome Res*, 25, 1309-1324.
- Thomas, E.A., Coppola, G., Desplats, P.A., Tang, B., Soragni, E., Burnett, R., Gao, F., Fitzgerald, K.M., Borok, J.F., Herman, D., Geschwind, D.H., Gottesfeld, J.M. (2008). The HDAC inhibitor 4b ameliorates the disease phenotype and transcriptional abnormalities in Huntington's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 15564-15569.
- Tie, F., Banerjee, R., Saiakhova, A.R., Howard, B., Monteith, K.E., Scacheri, P.C., Cosgrove, M.S., Harte, P.J. (2014). Trithorax monomethylates histone H3K4 and interacts directly with CBP to promote H3K27 acetylation and antagonize Polycomb silencing. *Development*, 141, 1129-1139.
- Urdinguio, R.G., Sanchez-Mut, J.V., Esteller, M. (2009). Epigenetic mechanisms in neurological diseases : genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol*, 8, 1056-1072.
- Valor, L.M. (2015). Epigenetic-based therapies in the pre-clinical and clinical treatment of Huntington's disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 67, 45-48.
- Valor, L.M., Viosca, J., Lopez-Atalaya, J.P., Barco, A. (2013). Lysine acetyltransferases CBP and p300 as therapeutic targets in cognitive and neurodegenerative disorders. *Curr Pharm Des*, 19, 5051-5064.
- Vashishtha, M., Ng, C.W., Yildirim, F., Gipson, T.A., Kratter, I.H., Bodai, L., Song, W., Lau, A., Labadorf, A., Vogel-Ciernia, A., Troncosco, J., Ross, C.A., Bates, G.P., Krainc, D., Sadri-Vakili, G., Finkbeiner, S., Marsh, J.L., Housman, D.E., Fraenkel, E., Thompson, L.M. (2013). Targeting H3K4 trimethylation in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110, E3027-3036.
- Wang, F., Fischhaber, P.L., Guo, C., Tang, T.S. (2014). Epigenetic modifications as novel therapeutic targets for Huntington's disease. *Epigenomics*, 6, 287-297.
- Wang, J., Weaver, I.C., Gauthier-Fisher, A., Wang, H., He, L., Yeomans, J., Wondisford, F., Kaplan, D.R., Miller, F.D. (2010). CBP histone acetyltransferase activity regulates embryonic neural differentiation in the normal and Rubinstein-Taybi syndrome brain. *Dev Cell*, 18, 114-125.
- Whyte, W.A., Orlando, D.A., Hnisz, D., Abraham, B.J., Lin, C.Y., Kagey, M.H., Rahl, P.B., Lee, T.I., Young, R.A. (2013). Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell*, 153, 307-319.
- Wu, H., Nord, A.S., Akiyama, J.A., Shoukry, M., Afzal, V., Rubin, E.M., Pennacchio, L.A., Visel, A. (2014). Tissue-specific RNA expression marks distant-acting developmental enhancers. *PLoS Genet*, 10, e1004610.
- Zovkic, I.B., Guzman-Karlsson, M.C., Sweatt, J.D. (2013). Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learn Mem*, 20, 61-74.