
Héritabilité non-génétique : effets de l'environnement sur plusieurs générations

Introduction

L'environnement induit une adaptation comportementale

La capacité à percevoir et à évaluer l'environnement, et à mettre en œuvre les réactions comportementales adéquates en réaction à cet environnement, est cruciale pour tout organisme. Il est essentiel de conserver un souvenir de ces réactions d'adaptation afin d'être en mesure de s'adapter à des conditions similaires lorsqu'elles se présentent à nouveau ultérieurement (Mery, 2013). Bien que l'adaptation comportementale soit généralement bénéfique et permette de s'adapter aux changements de l'environnement, elle peut également être source de mésadaptation lorsque les conditions extérieures et les exigences changent rapidement et fréquemment. Cela peut même donner lieu à un décalage entre l'environnement et la réaction requise, qui peut conduire à des comportements inappropriés et pathologiques, et augmenter la prédisposition à certaines maladies (Daskalakis et coll., 2013). Les mécanismes biologiques qui sous-tendent les comportements adaptatifs sont complexes et impliquent des modifications de l'expression de certains gènes dans plusieurs circuits neuronaux et régions du cerveau (de Kloet et coll., 2005). Il est important de souligner que, ces changements étant modulés par l'environnement, ils n'impliquent pas de changements des séquences du génome mais interviennent par l'intermédiaire de processus non-génomiques, en particulier des mécanismes épigénétiques.

Mécanismes non-génétiques de régulation des gènes et leur contribution à la transmission entre les générations

L'une des principales fonctions des processus épigénétiques consiste à remodeler la chromatine et ainsi à activer ou inactiver les gènes. La chromatine est composée de l'hélice d'ADN et d'octamères d'histones constituant des nucléosomes. Elle peut être structurellement remodelée par la méthylation

de l'ADN et par des modifications post-traductionnelles des histones. Ces modifications constituent un code épigénétique qui est régulé de façon dynamique sur le génome et peut avoir un impact sur l'activité des gènes sans modifier la séquence de l'ADN en elle-même (Kouzarides, 2007). Chez les mammifères, la méthylation de l'ADN est un processus biochimique qui implique l'addition covalente d'un groupement méthyle sur les cytosines de l'ADN, de préférence dans les dinucléotides CpG (cytosine-guanine) (Tost, 2009). Les modifications post-traductionnelles des histones sont également des modifications covalentes, comprenant notamment l'acétylation, la méthylation (mono-, bi- ou tri-), la phosphorylation, l'ubiquitinylation ou encore la sumoylation, qui forment certaines combinaisons sur les histones (Agrawal et coll., 1999 ; Tweedie-Cullen et coll., 2009 et 2012). Ces marques modifient les propriétés électrochimiques locales de la chromatine, agissent sur sa structure et régulent ainsi l'accessibilité des gènes à la machinerie transcriptionnelle (Allis et Reinberg, 2007). En fin de compte, cela modifie la transcription des gènes en réaction à des signaux internes et externes spécifiques. Outre la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones, un nombre croissant d'éléments mettent en avant l'importance des ARN non-codants (ARNnc), en tant qu'autre facteur de régulation du génome. Les ARNnc peuvent être de différentes tailles, et ne sont pas traduits en protéines, à la différence de l'ARN messager (ARNm), mais interviennent dans la régulation de l'expression génique. Ils peuvent induire la dégradation de l'ARNm et ainsi inhiber la traduction en protéines ; ils peuvent également réguler les processus transcriptionnels en jouant le rôle de guides des régulateurs de la machinerie épigénétique (Agrawal et coll., 1999 ; Ghildiyal et Zamore, 2009 ; Di Ruscio et coll., 2013).

Des études menées chez des rongeurs ont démontré que certaines modifications épigénétiques peuvent persister et se maintenir tout au long de la vie (Weaver et coll., 2004 ; Roth et coll., 2009 ; Daskalakis et coll., 2012). Ces modifications peuvent potentiellement être transmises aux générations suivantes si elles sont présentes dans la lignée germinale (Skinner et coll., 2013 ; Bohacek et Mansuy, 2015). La transmission des caractères adaptatifs est un processus biologique essentiel qui peut avoir un impact important sur l'évolution d'une espèce. Néanmoins, bien que ce processus assure une réaction optimisée à un environnement rencontré par la génération précédente, il peut également donner lieu à des comportements mésadaptés si l'environnement change d'une génération à l'autre (Daskalakis et coll., 2013). En termes de mécanismes, bien que l'héritage transgénérationnel de comportements n'implique a priori aucune modification de la séquence d'ADN, la preuve qu'il implique des modifications épigénétiques est difficile à fournir. Cela est dû en partie au fait que la majorité des marques épigénétiques, en

particulier la méthylation de l'ADN, est soumise à une reprogrammation partielle et est effacée de la chromatine au cours du développement des cellules germinales et dans le zygote chez les mammifères. Cependant, on sait à présent que certains gènes, comme les gènes soumis à empreinte et d'autres loci spécifiques (Borgel et coll., 2010), maintiennent ou rétablissent leur profil de méthylation malgré la reprogrammation, et le transmettent à la descendance. Cela laisse à penser que certaines marques épigénétiques peuvent être des vecteurs de transmission entre les générations.

La présente étude expose des éléments récents démontrant que les caractères induits par l'exposition à certains facteurs environnementaux peuvent être acquis au cours du développement, qu'ils peuvent être transmis entre les générations, et qu'ils impliquent probablement des mécanismes non-génétiques.

Comment l'environnement peut affecter le développement

Dans le cerveau, les modifications épigénétiques provoquées par l'exposition à l'environnement dépendent d'une réaction de l'individu à des signaux intrinsèques et extrinsèques (Gapp et coll., 2014). Elles contribuent à divers processus et fonctions du cerveau tels que la formation des souvenirs (Zovkic et coll., 2013), l'addiction aux drogues (Nestler, 2014) et les réactions de stress (Hunter et McEwen, 2013). Dans certains cas, les modifications épigénétiques sont transitoires et régulées de façon dynamique ; dans d'autres en revanche, elles peuvent persister et se perpétuer. Le degré et la persistance des modifications épigénétiques dépendent fortement du stade de développement auquel elles sont établies. La vie prénatale, la petite enfance et l'adolescence constituent des périodes critiques marquées par l'influence des facteurs environnementaux chez les mammifères. Au cours de ces phases du développement, le cerveau subit une croissance importante et un remodelage, et présente une sensibilité particulière aux conditions extérieures et aux interférences. Les environnements impliquant du stress sont particulièrement néfastes. Chez l'Homme, des conditions stressantes au cours de la grossesse augmentent l'incidence de troubles neuro-développementaux tels que la schizophrénie et les troubles du spectre autistique chez l'enfant (van Os et Selten, 1998 ; Khashan et coll., 2008 ; Kinney et coll., 2008). De la même façon, chez les rongeurs, l'exposition de la mère à des facteurs de stress au cours de la gestation affecte la sensibilité au stress, le comportement, la morphologie et l'expression génétique chez la progéniture (Mueller et Bale, 2007 et 2008). Les conditions environnementales au début de la vie post-natale exercent également une influence importante sur le développement, et accroissent la

prédisposition aux troubles psychiatriques plus tard dans la vie chez l'Homme (Chu et coll., 2013). Cela est également vrai chez les animaux, pour lesquels le niveau et la qualité de soins maternels prodigués sont particulièrement importants. Les soins maternels sont directement associés au développement de réactions comportementales appropriées, et à la prédisposition aux troubles liés au stress à l'âge adulte. Il a été démontré que ce lien implique des mécanismes épigénétiques de régulation des gènes, en particulier des modifications de la méthylation de l'ADN au niveau du gène codant pour un récepteur des glucocorticoïdes (NR3C1) dans l'hippocampe (Weaver et coll., 2004). L'adolescence est une autre période critique au cours de laquelle l'exposition au stress peut avoir des conséquences néfastes sur la santé mentale plus tard dans la vie. Chez l'Homme, la maltraitance au cours de l'adolescence peut induire des comportements antisociaux (Smith et coll., 2005). Chez les rongeurs, l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) du fait du stress au cours de cette période affecte également les réactions comportementales et provoque divers symptômes, notamment un accroissement de l'agressivité et des comportements antisociaux (Marquez et coll., 2013 ; Veenit et coll., 2013).

Influence des soins maternels dans les premiers temps de la vie sur les comportements à l'âge adulte

L'impact et les conséquences à long terme de l'exposition au stress dépendent du type et de la gravité du ou des facteur(s) de stress, et de la durée d'exposition à celui-ci ou ceux-ci. Les facteurs de stress comprennent diverses conditions environnementales telles que les difficultés psychologiques et émotionnelles et la négligence affective. La qualité de l'environnement social et parental dans les premières périodes de la vie est un élément critique pour le développement correct d'un individu. Chez l'Homme, une séparation prolongée de la mère et la négligence maternelle prédisposent un individu à la déviance comportementale au cours de sa vie, comme par exemple la toxicomanie, notamment en affectant le circuit de la récompense (Enoch, 2012). Chez les rongeurs, une séparation prévisible de la mère (au même moment chaque jour) n'a souvent pas d'effets durables sur le comportement des petits du fait de comportements compensatoires de la mère (Macri et coll., 2004). En revanche, l'exposition au stress de façon imprévisible et fragmentaire compromet fortement les signaux sensoriels maternels et provoque des dysfonctionnements cognitifs et émotionnels durables au cours de la vie (Baram et coll., 2012). Chez la souris, il a été démontré que l'association de la séparation imprévisible de la mère et de stress maternel imprévisible donne lieu

à une vaste gamme de symptômes comportementaux, notamment des comportements dépressifs, un retrait social, une atteinte de la reconnaissance sociale et une prise de risques augmentée (Franklin et coll., 2010 et 2011 ; Weiss et coll., 2011). Il est intéressant de noter que cette manipulation augmente en même temps la flexibilité comportementale et rend les animaux plus réactifs dans certaines situations de menace de survie (Gapp et coll., 2014b). Cela laisse à penser que l'exposition au stress de façon imprévisible au cours des premières périodes de la vie pourrait avoir certains effets bénéfiques plus tard dans la vie. Mais dans la plupart des cas, le stress psychologique a des effets négatifs ; néanmoins, dans des conditions favorables comme l'exposition à un environnement hostile, des effets bénéfiques peuvent être observés (Nithianantharajah et Hannan, 2006). Il a été observé que les effets durables des conditions de vie au cours des premiers temps de vie sont différents en fonction du sexe. Bien que les femelles et les mâles puissent être affectés, le degré d'altération du comportement, comme par exemple des comportements dépressifs, peut dépendre du sexe du sujet (Dalla et coll., 2011).

Transmission des effets des facteurs environnementaux

De nombreuses études épidémiologiques et cliniques chez l'Homme ont mis en avant l'existence d'une forte composante héréditaire dans les troubles de l'humeur tels que le trouble dépressif majeur (TDM) (Weissman et coll., 2005), le trouble de stress post-traumatique (Roberts et coll., 2012) et les comportements associés d'extériorisation et d'intériorisation (Kim et coll., 2009). Néanmoins, jusqu'à présent, l'héritabilité de ces troubles n'a pas pu être attribuée uniquement à des facteurs génétiques. Il a été suggéré que les gènes jouant un rôle dans des maladies d'une telle complexité agissent soit en tant que variables fréquentes de faible pénétrance, soit par le biais de mutations héréditaires rares et fortement pénétrantes. Dans le cas du TDM, il a été déterminé que seulement 40 % du risque environ sont de nature génétique (Sullivan et coll., 2000), les 60 % restants étant considérés comme relevant de « l'héritabilité manquante ». On a supposé que des facteurs environnementaux seraient responsables de cette « héritabilité manquante ». De tels facteurs pourraient affecter non seulement les individus exposés, mais également leur descendance, ayant ainsi potentiellement un impact sur plusieurs générations. Cela laisse à penser que les modifications épigénétiques provoquées par l'environnement sont probablement à l'origine d'une part de l'héritage des maladies complexes (Kendler, 2001 ; Eichler et coll., 2010 ; Millan et coll., 2012). Cette hypothèse est étayée par une récente étude épidémiologique démontrant que l'obésité paternelle conduit à

l'hypométhylation du facteur de croissance IGF-II chez les nouveau-nés (Soubry et coll., 2013), suggérant ainsi que la malnutrition paternelle a une influence héréditaire sur l'IGF-II. L'IGF-II étant une hormone qui joue un rôle essentiel pour favoriser la croissance au cours de la gestation et qui est nécessaire pour les processus cognitifs tout au long de la vie (Fowden et coll., 2006 ; Chen et coll., 2011), il sera intéressant d'observer si les effets sur l'IGF-II persistent à l'âge adulte et s'ils contribuent au risque de maladie psychiatrique.

Les modèles animaux se sont révélés utiles pour étudier cette question et les mécanismes sous-jacents. L'exposition à un traumatisme chronique au cours des deux premières semaines de vie affecte de façon durable les réactions comportementales sur plusieurs générations chez la souris. L'association de la séparation imprévisible de la mère et de stress maternel imprévisible formant une forme de stress traumatique intense provoque chez les jeunes souriceaux des comportements dépressifs et des troubles en matière de réaction à la nouveauté, d'évaluation des risques et de comportements sociaux à l'âge adulte (Franklin et Mansuy, 2010 ; Franklin et coll., 2011 ; Weiss et coll., 2011 ; Gapp et coll., 2014a ; Bohacek et coll., 2015). Ces éléments peuvent également avoir des effets positifs sur le comportement (Gapp et coll., 2014b). Ces symptômes comportementaux sont transmis à la génération suivante à la fois par les femelles et par les mâles (jusqu'à 3 générations pour les mâles) et sont indépendants des soins maternels. Ils sont associés à des modifications de la méthylation de l'ADN dans plusieurs gènes liés au stress dans le cerveau adulte, et dans le sperme chez les animaux de la première et de la deuxième génération, ainsi qu'à l'altération de l'expression de ces gènes dans le cerveau. De la même façon chez le rat, le stress à l'adolescence a un impact sur plusieurs générations. La progéniture de rates stressées présente une anxiété accrue, mais se montre également d'une plus grande sociabilité et plus performante en matière d'apprentissage par évitement (Leshem et Schulkin, 2012). Il est intéressant de souligner que l'exposition à un environnement stimulant avant la gestation a un effet sur la progéniture, contrairement à celle réalisée après l'exposition au stress. La progéniture des rates stimulées présente des différences du niveau d'anxiété en fonction du sexe et un moins bon apprentissage par évitement par rapport à la progéniture des rates stressées (Leshem et Schulkin, 2012). En outre, chez les jeunes souris (15 à 30 jours après la naissance), l'exposition à des conditions stimulantes peut remédier à un déficit de plasticité synaptique à l'âge adulte. La stimulation corrige un défaut de la potentialisation à long terme (PLT) dans l'hippocampe, une forme de plasticité synaptique liée aux processus mnémoniques, chez les animaux exposés et également chez la progéniture adolescente de ces animaux (Arai et coll., 2009). Ainsi, les caractères acquis par

l'exposition à l'environnement peuvent potentiellement être transmis entre les générations. La transmission pourrait survenir par différentes voies potentielles.

Mécanismes potentiels de transmission entre les générations

Les caractères acquis par l'exposition à l'environnement peuvent perdurer et être transmis d'une génération à la suivante de différentes façons. Certaines voies dépendent de la présence du déclencheur initial, comme par exemple le manque de soins maternels, qui est requis à chaque génération pour établir les caractères altérés. Ces voies de transmission sont fondées sur le transfert comportemental et social, et n'impliquent pas de processus d'hérédité proprement dit. D'autres voies impliquent des mécanismes plus stables qui deviennent indépendants du déclencheur initial, et reflètent une transmission moléculaire impliquant les cellules germinales et donc contribuant à l'hérédité.

Transfert comportemental et social

De nombreux caractères acquis suite à l'exposition à des facteurs environnementaux sont transmis d'une génération à la suivante par le biais d'interactions comportementales et sociales au début de la vie ou à l'âge adulte. Chez les mammifères, la qualité et le niveau des soins maternels au début de la vie post-natale exercent une influence importante sur le développement de la progéniture, et déterminent ses réactions physiologiques et comportementales plus tard dans la vie. Chez le rat, les comportements maternels chez la mère conditionnent les comportements maternels chez la progéniture femelle. Ainsi, la progéniture femelle des rates prodiguant des soins maternels insuffisants devient à son tour de mauvaises mères. En termes de mécanismes, ce type de transfert comportemental est associé à de vastes modifications épigénétiques sur le génome touchant plusieurs gènes dans le cerveau (McGowan et coll., 2011). En outre, chez le rat, l'exposition de jeunes mâles à des expériences antisociales stressantes provoque une augmentation de l'agressivité envers les femelles à l'âge adulte, effet également observé chez la progéniture de ces mâles. Ce transfert implique des comportements dépressifs des mères soumises à de mauvais traitements par leur partenaire, et également des comportements agressifs chez la progéniture mâle (Cordero et coll., 2012).

Transfert par des mécanismes non-génétiques

Des travaux précurseurs menés sur des plantes et des invertébrés ont permis de donner un premier aperçu des mécanismes potentiels impliqués dans l'héritage épigénétique. Ils ont démontré que les ARNnc peuvent véhiculer l'information entre les générations et contribuer au transfert de caractères acquis (Rechavi et coll., 2011 ; Ashe et coll., 2012 ; Buckley et coll., 2012 ; Grentzinger et coll., 2012 ; Gapp et coll., 2014a). Chez les mammifères en revanche, les mécanismes mis en jeu ne sont que partiellement élucidés. On pense qu'il existe plusieurs mécanismes et qu'ils dépendent du stade de développement lors de l'induction. Ils déterminent la pénétrance des effets et leur perpétuation chez les générations suivantes. À cet égard, une notion essentielle concernant l'héritage transgénérationnel est le fait que l'héritage ne peut être considéré comme réellement transgénérationnel et épigénétique que si les caractères induits par l'environnement ne nécessitent pas le déclencheur initial à chaque génération, et s'ils sont observés chez des individus de la troisième génération, dont les cellules germinales fondatrices n'ont à aucun moment été exposées au déclencheur (Skinner, 2008 ; Bohacek et Mansuy, 2015). L'expression des caractères chez ces individus est un signe indiquant que des mécanismes épigénétiques dans les cellules germinales sont impliqués (Grossniklaus et coll., 2013 ; Gapp et coll., 2014a). Cependant, il est difficile d'étudier ces mécanismes chez les mammifères, car les cellules germinales ne sont pas faciles à analyser. En outre, il faut idéalement examiner à la fois la lignée maternelle et la lignée paternelle. Néanmoins, la lignée paternelle présente l'avantage d'exclure les biais liés aux soins maternels, les éventuels transferts sociaux et/ou comportementaux, et d'éviter les interférences provoquées par des composants somatiques des ovocytes et par l'environnement *in utero*. Les spermatozoïdes sont également plus abondants que les ovocytes et plus faciles à utiliser pour des analyses moléculaires. Cela étant, comme un véritable héritage épigénétique survient aussi dans les lignées maternelles (Weiss et coll., 2011), les résultats obtenus concernant les cellules germinales mâles doivent être validés pour les cellules femelles. La section suivante traite de l'importance du stade de développement pour l'induction de caractères persistants et présente diverses observations de la transmission de caractères acquis. Bien que ces résultats se fondent sur des études menées chez des rongeurs, une transposition mécanique à l'Homme peut être envisagée étant donné que la fenêtre temporelle de reprogrammation épigénétique dans les cellules germinales mâles par rapport à la naissance (exposition pré- *versus* post-natale) est comparable chez la souris et chez l'Homme (De Felici, 2013).

Effets de l'environnement au cours du développement

Plusieurs études ont été consacrées à l'effet de l'exposition à l'environnement au cours du développement fœtal sur plusieurs générations. Le tableau I synthétise les éléments obtenus lors d'études sur des rongeurs suggérant l'existence d'un impact transgénérationnel sur le cerveau et le comportement, et indique les mécanismes supposés intervenir dans cet héritage (Anway et coll., 2005 ; Skinner et coll., 2008 ; Guerrero-Bosagna et coll., 2010 ; Stouder et Paoloni-Giacobino, 2010 ; Morgan et Bale, 2011 ; Crews et coll., 2012 ; Wolstenholme et coll., 2012 ; Skinner et coll., 2013). Un grand nombre de ces études utilisent l'exposition à un perturbateur endocrinien comme déclencheur. Il est concevable que le(s) mécanisme(s) d'héritage induit(s) ne diffère(nt) pas par rapport à d'autres expositions préjudiciables, et que dans les deux cas le système lié au stress dans le cerveau finisse par être touché, affectant ainsi le comportement. De ce fait, les effets transgénérationnels des perturbateurs endocriniens peuvent être considérés comme un exemple représentatif pour notre propos.

L'héritage des caractères acquis par l'exposition à l'environnement peu après la naissance, à l'adolescence ou à l'âge adulte, a été observé dans différentes conditions, certaines impliquant à la fois une transmission par la lignée paternelle et par la lignée maternelle (synthétisées dans le tableau II, indiquant le mécanisme de transmission potentiel : Arai et coll., 2009 ; Roth et coll., 2009 ; Franklin et coll., 2010 ; Dietz et coll., 2011 ; Franklin et coll., 2011 ; Weiss et coll., 2011 ; Guerrero-Bosagna et coll., 2012 ; Leshem et Schulkin, 2012 ; Rodgers et coll., 2013 ; Vassoler et coll., 2013). La méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones et les ARNnc ont tous été suggérés en tant que potentiels vecteurs d'information transgénérationnels, mais celui qui a fait l'objet des études les plus approfondies est la méthylation de l'ADN (Anway et coll., 2005 ; Franklin et coll., 2010 ; Guerrero-Bosagna et coll., 2010 ; Stouder et Paoloni-Giacobino, 2010 ; Skinner et coll., 2013) (voir tableaux I et II). L'exposition à l'environnement ayant un impact sur les gènes soumis à empreinte est particulièrement intéressante puisque les mécanismes œuvrant pour protéger ces gènes de la reprogrammation (Hirasawa et coll., 2008 ; Ciccone et coll., 2009) pourraient intervenir dans l'héritage non-génomique des caractères acquis. Des études menées sur la vinclozoline ou sur l'exposition au stress ont en effet démontré que les gènes soumis à empreinte peuvent être affectés (Stouder et Paoloni-Giacobino, 2010), suggérant une sensibilité de ces gènes aux changements de l'environnement. Néanmoins, la sensibilité diminue lorsque l'exposition est après l'établissement de l'empreinte dans les cellules germinales progénitrices (Radford et coll., 2012). Des études plus étendues devraient déterminer si ces gènes pourraient

prédisposer à une sensibilité accrue des cellules progénitrices aux changements de l'environnement lors de l'empreinte. En outre, bien qu'il n'y ait pas de reprogrammation substantielle dans la lignée germinale mâle au cours de la vie post-natale, des marques épigénétiques continuent à être établies lors de cette période (Sasaki et Matsui, 2008), faisant de celles-ci une cible d'interférence. Allant dans le même sens, des études menées dans notre laboratoire ont démontré que de nombreux gènes non soumis à empreinte peuvent être affectés après la naissance (Franklin et coll., 2010). Il a été suggéré que l'exposition à l'environnement peut placer les modifications épigénétiques sur des gènes non-soumis à empreinte dans un état « pseudo-soumis à empreinte » et ainsi permettre leur transmission (Oswald et coll., 2000 ; Lane et coll., 2003 ; Borgel et coll., 2010 ; Hackett et coll., 2013).

En termes de mécanismes, l'héritage des caractères acquis après la naissance (tableau I) pourrait également impliquer des voies différentes par rapport à ceux acquis lors de l'embryogénèse (tableau II). Alors que les études portant sur l'exposition au stade embryonnaire fournissent uniquement des éléments à l'appui de l'implication de la méthylation de l'ADN dans la transmission, une exposition plus tardive pourrait impliquer d'autres modifications épigénétiques telles que les modifications post-traductionnelles des histones et les ARNnc (voir tableaux I et II). Ainsi, les histones et les protamines portent toutes deux des modifications post-traductionnelles, et les histones ont récemment été associées à l'héritage des effets de l'auto-administration de cocaïne chez le rat mâle (Vassoler et coll., 2013). L'identification de modifications post-traductionnelles des histones et des protamines du sperme aide à mieux comprendre le phénomène (Brunner et coll., 2014). En outre, les ARNnc sont abondants dans les spermatozoïdes et peuvent être affectés par des facteurs externes. Ainsi, les premiers éléments orientent vers l'implication potentielle de petits ARNnc dans la transmission de caractères induits par le stress. Par exemple, l'exposition à un stress chronique pendant 6 semaines au cours de la puberté ou à l'âge adulte affecte un ensemble de miARN (micro-ARN) dans le sperme, et réduit la réactivité de l'axe HHS chez la descendance. L'exposition à un stress traumatique imprévisible au début de la vie post-natale affecte également le contenu en miARN du sperme chez la souris (Rodgers et coll., 2013), et a des effets sur plusieurs générations qui sont associés aux ARN du sperme (Gapp et coll., 2014a). Cependant, il reste à déterminer comment les ARN du sperme sont impliqués dans la transmission des effets du stress. Ces résultats corroborent des éléments existants démontrant que les ARN du sperme peuvent sous-tendre la transmission d'un phénotype induit génétiquement (Rassoulzadegan et coll., 2006).

En conclusion, l'exposition à certains facteurs environnementaux peut avoir des effets durables sur le cerveau et sur le comportement, qui peuvent persister sur plusieurs générations. Les mécanismes sous-jacents de ce type de transmission transgénérationnelle mettent en jeu des processus épigénétiques, qui permettent le transfert stable de la base moléculaire des caractères acquis. Bien que certains cas de transfert moléculaire ou de véritable héritage transgénérationnel de caractères acquis aient été décrits, ces mécanismes restent largement méconnus. Cela est dû en partie à leur complexité et à la difficulté de les étudier chez des modèles animaux, et a fortiori chez l'Homme. De ce fait, l'analyse de ces mécanismes requiert tout d'abord l'établissement de caractères phénotypiques robustes, cohérents et transmis de façon fiable dans un système modèle. Ensuite, il est nécessaire de procéder à une évaluation opportune et ciblée des marques épigénétiques dans les tissus ou cellules appropriés, et sur les gènes ou loci spécifiques, avec un délai adéquat d'exposition à l'environnement. Jusqu'ici, la plupart des études ont utilisé des modèles présentant un long délai d'exposition (plusieurs jours à plusieurs semaines) et un point unique de relevé des altérations épigénétiques. Ces études n'ont donc pas permis de déterminer la période d'induction la plus critique, ni la chronologie des modifications épigénétiques. De plus, outre la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones et les petits ARNnc, il serait également intéressant d'examiner d'autres processus non-génomiques tels que la 5-hydroxyméthylation de l'ADN, la méthylation de l'ARN et les longs ARNnc. Il est clair que de tels processus et mécanismes sont probablement entremêlés avec des facteurs génétiques, et des études considérant les interactions entre le génome et l'épigénome seront nécessaires. Le recours à des techniques et des méthodologies innovantes telles que le criblage épigénétique à haut débit et l'imagerie moléculaire devraient permettre de mieux comprendre ces mécanismes, leur impact fonctionnel et évolutif (Wan et coll., 2013).

Isabelle M. Mansuy

Faculté de médecine de l'Université de Zurich et Département des Sciences et Technologies de la Santé de l'EPFZ (École polytechnique fédérale de Zurich), Institut de recherche sur le cerveau et Centre des neurosciences de Zurich (ZNZ), Suisse

Remerciements

Le laboratoire d'IMM est financé par l'Université de Zurich, l'École polytechnique fédérale de Zurich, le Fonds national suisse de la recherche scientifique, Roche, le Pôle de recherche national « Neuro-Plasticité et réparation du système nerveux », le programme autrichien DOC fFORTE. Merci à Katharina Gapp pour son aide lors de la préparation de cet article. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Tableau I : Effets de l'exposition à l'environnement avant la naissance sur les générations suivantes

Étude	Organisme modèle	Facteur environnemental	Moment d'exposition	Modifications comportementales	Modifications physiologiques	Mécanisme épigénétique impliqué	Modalité de reproduction	Génération étudiées	Transmission épigénétique
Anway et coll., 2005	Rat	Vinclozoline	E8-E15		Méthylation de l'ADN dans les testicules des mâles F1, diminution de la spermatogénèse	Méthylation de l'ADN	Croisement des descendants	1, 2, 3, 4	Oui
Skinner et coll., 2008	Rat	Vinclozoline	E8-E14	Comportement d'anxiété dépendant du sexe en F3	Modification dépendant du sexe de l'expression génétique dans l'hippocampe		Croisement éloigné, croisement des descendants	3	Oui
Guerrero-Bosagna et coll., 2010	Rat	Vinclozoline	E8-E14		Méthylation de l'ADN du promoteur de la plupart des gènes présentant une séquence consensus spécifique dans la lignée germinale	Méthylation de l'ADN	Croisement éloigné, croisement des descendants	3	Oui
Stouder et Paoloni-Giaccino, 2010	Rat	Vinclozoline	E10-E18		Modification de la méthylation de l'ADN sur des gènes soumis à empreinte dans la queue, le sperme, le foie, le muscle squelettique, diminution des spermatozoïdes mobiles en F1	Méthylation de l'ADN	Lignée mâle	1, 2, 3	Oui

Étude	Organisme modèle	Facteur environnemental	Moment d'exposition	Modifications comportementales	Modifications physiologiques	Mécanisme épigénétique impliqué	Modalité de reproduction	Génération étudiées	Transmission épigénétique
Morgan et coll., 2011	Souris	Stress chronique	E1-E7	Accroissement de la sensibilité au stress en F1, augmentation des comportements dépressifs et diminution de la distance ano-génitale chez les mâles F2	Régulation hormonale, démasculinisation de l'expression génétique neuro-développementale et de l'expression de miARN en F2		Lignée mâle	1, 2	Non
Crews et coll., 2012	Rat	Vinclozoline	E8-14	Modification de l'anxiété en réaction au stress en F3	Altération globale de l'activité métabolique dans le cerveau, modification du taux de testostérone en réaction au stress, modification de l'expression génétique dans l'hippocampe		Croisement des descendants ne faisant pas partie d'une même portée	3	Oui
Wolstenholme et coll., 2012	Rat	Bisphénol A	Gestation	Modification de la sociabilité jusqu'en F4	Expression du récepteur des œstrogènes, de l'oxytocine et de la vasopressine		Croisement éloigné pour F1, adoption croisée pour contrôler les mères, pour F2, appariement frère-sœur	1, 2, 3, 4	Oui

Étude	Organisme modèle	Facteur environnemental	Moment d'exposition	Modifications comportementales	Modifications physiologiques	Mécanisme épigénétique impliqué	Modalité de reproduction	Génération étudiées	Transmission épigénétique
Guerrero-Bosagna et coll., 2012	Souris	Vinclozoline	E7-E13		Défaillances des cellules spermatogènes, anomalies au niveau des testicules, de la prostate et des reins, syndrome des ovaires polykystiques uniquement chez les descendants non-consanguins		Lignée non-consanguine et consanguine, pas de croisement entre les petits d'une même portée	3	Oui
Skinner et coll., 2013	Rat	Vinclozoline	E8-E14		Lignée germinale	Méthylation de l'ADN	Lignée non-consanguine, croisement des descendants	3	Oui

Tableau II : Effets de l'exposition à l'environnement après la naissance sur les générations suivantes

Étude	Organisme modèle	Facteur environnemental	Moment d'exposition	Modifications comportementales	Modifications physiologiques	Mécanisme épigénétique impliqué	Modalité de reproduction	Génération étudiée	Véritable héritage épigénétique
Arai et coll., 2009	Souris	Stimulation environnementale avec/sans origine mutante	Semaine post-natale 2-4	Accroissement de la neuroplasticité, accroissement de l'apprentissage			Lignée femelle avec adoption croisée pour l'origine mutante	1, 2	Non
Roth et coll., 2009	Rat	Maltraitance maternelle	JPN1-JPN7		Altération de la méthylation du gène du BDNF et de son expression dans le cortex préfrontal		Lignée femelle avec adoption croisée	1, 2	Non
Franklin et coll., 2010	Souris	Séparation imprévisible de la mère associée à un stress maternel imprévisible	JPN1-JPN14	Comportement dépressif, modification du comportement d'approche et d'évitement	Altération de l'expression génétique et de la méthylation de l'ADN du promoteur des gènes liés au stress et du MeCP2 dans l'hippocampe de F2, et dans le sperme de F1 et F2	Méthylation de l'ADN	Lignée mâle	1, 2, 3	Oui
Franklin et coll., 2011	Souris	Séparation imprévisible de la mère associée à un stress maternel imprévisible	JPN1-JPN14	Altération de la sociabilité en F2 et F3, de la reconnaissance sociale en F1, F2 et F3, et de la réaction à l'échec social en F2	Altération de la liaison du récepteur de la 5HT _{1A} et du taux de sérotonine dans le cerveau		Lignée mâle	1, 2, 3	Oui

Étude	Organisme modèle	Facteur environnemental	Moment d'exposition	Modifications comportementales	Modifications physiologiques	Mécanisme épigénétique impliqué	Modalité de reproduction	Génération étudiées	Véritable héritage épigénétique
Weiss et coll., 2011	Souris	Séparation imprévisible de la mère, seule ou associée à un stress maternel imprévisible	JPN1-JPN14	Comportement dépressif en F1, modification du comportement d'approche et d'évitement en F1 et F2	Altération de la liaison du récepteur de la corticolibérine de type 2 dans le cerveau en F1		Lignée femelle avec adoption croisée	1, 2	Nd
Gapp et coll., 2014a	Souris	Séparation imprévisible de la mère associée à un stress maternel imprévisible	JPN1-JPN14	Comportement dépressif, modification du comportement d'approche et d'évitement, altération du métabolisme en F1 et F2	Modification d'ARN non-codants dans le sperme, le cerveau et le sérum	ARNnc	Injection d'ARN du sperme dans des ovocytes fécondés	1, 2	Oui
Gapp et coll., 2014b	Souris	Séparation imprévisible de la mère associée à un stress maternel imprévisible	JPN1-JPN14	Flexibilité comportementale en F1 et F2	Altération de l'expression du récepteur des minéralocorticoïdes (MR), méthylation de l'ADN et modifications post-traductionnelles des histones	Modifications post-traductionnelles des histones	Lignée mâle	1, 2	Oui
Bohacek et coll., 2015	Souris	Séparation imprévisible de la mère associée à un stress maternel imprévisible	JPN1-JPN14	Fonctions cognitives, plasticité synaptique	Altération de l'expression de la PKC		Lignée mâle	1, 2	Oui

Étude	Organisme modèle	Facteur environnemental	Moment d'exposition	Modifications comportementales	Modifications physiologiques	Mécanisme épigénétique impliqué	Modalité de reproduction	Génération étudiées	Véritable héritage épigénétique
Dietz et coll., 2011	Souris	Échec social chronique	Jours à l'âge adulte	Comportement dépressif et anxiété	Augmentation de la corticostérone dépendant du sexe, diminution du facteur de croissance endothéliale vasculaire en F2		Lignée mâle et FIV en utilisant des ovocytes naïfs	1, 2	Non
Leshem et Schulkin, 2012	Rat	Stimulation environnementale et/ou stress modéré	Stress : JPN27-29 ; Stimulation : JPN21-JPN60	Anxiété de l'apprentissage par évitement, effet dépendant du sexe sur le test de réflexe acoustique, diminution des interactions sociales chez les mâles			Lignée femelle	2	Non
Rodgers et coll., 2013	Souris	Stress chronique	6 semaines au cours de l'adolescence		Diminution de la réactivité de l'axe HHS	Modifications de miARN dans le sperme	Lignée mâle	2	Non
Vassoler et coll., 2013	Rat	Auto-administration de cocaïne	60 jours à l'âge adulte	Résistance à la cocaïne dépendant du sexe	Augmentation de l'expression du gène du BDNF et de son acétylation dans le cortex préfrontal médian, altération de l'acétylation des H3 dans la lignée germinale des pères	Maintien des modifications post-traductionnelles des histones	Lignée mâle	1, 2	Non

BIBLIOGRAPHIE

- AGRAWAL AA, LAFORSCH C, TOLLRIAN R. Transgenerational induction of defences in animals and plants. *Nature* 1999, **401** : 60-63
- ALLIS CDJ, REINBERG D. Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007
- ANWAY MD, CUPP AS, UZUMCU M, SKINNER MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005, **308** : 1466-1469
- ARAI JA, LI S, HARTLEY DM, FEIG LA. Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory formation by juvenile enrichment. *J Neurosci* 2009, **29** : 1496-1502
- ASHE A, SAPETSCHNIG A, WEICK EM, MITCHELL J, BAGIJN MP, et coll. piRNAs can trigger a multigenerational epigenetic memory in the germline of *C. elegans*. *Cell* 2012, **150** : 88-99
- BARAM TZ, DAVIS EP, OBENAU A, SANDMAN CA, SMALL SL, et coll. Fragmentation and unpredictability of early-life experience in mental disorders. *Am J Psychiatry* 2012, **169** : 907-915
- BOHACEK J, FARINELLI L, MIRANTE O, STEINER G, GAPP K, et coll. Pathological brain plasticity and cognition in the offspring of males subjected to postnatal traumatic stress. *Mol Psychiatry* 2015, **20** : 621-631
- BOHACEK J, MANSUY IM. Emerging insight into non-genetic transgenerational inheritance of acquired behaviors. *Nat Rev Genet* 2015, **16** : 641-652
- BORGEL J, GUIBERT S, LI Y, CHIBA H, SCHUBELER D, et coll. Targets and dynamics of promoter DNA methylation during early mouse development. *Nat Genet* 2010, **42** : 1093-1100
- BRUNNER A, NANNI P, MANSUY IM. Epigenetic marking of sperm by posttranslational modification of histones and protamines. *Epigenetics Chromatin* 2014, **7** : 2-12
- BUCKLEY BA, BURKHART KB, GU SG, SPRACKLIN G, KERSHNER A, et coll. A nuclear Argonaute promotes multigenerational epigenetic inheritance and germline immortality. *Nature* 2012, **489** : 447-451
- CHEN DY, STERN SA, GARCIA-OSTA A, SAUNIER-REBORI B, POLLONINI G, et coll. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement. *Nature* 2011, **469** : 491-497
- CHU DA, WILLIAMS LM, HARRIS AW, BRYANT RA, GATT JM. Early life trauma predicts self-reported levels of depressive and anxiety symptoms in nonclinical community adults: Relative contributions of early life stressor types and adult trauma exposure. *J Psychiatr Res* 2013, **47** : 23-32

CICCONE DN, SU H, HEVI S, GAY F, LEI H, et coll. KDM1B is a histone H3K4 demethylase required to establish maternal genomic imprints. *Nature* 2009, **461** : 415-418

CORDERO MI, POIRIER GL, MARQUEZ C, VEENIT V, FONTANA X, et coll. Evidence for biological roots in the transgenerational transmission of intimate partner violence. *Transl Psychiatry* 2012, **2** : e106

CREWS D, GILLETTE R, SCARPINO SV, MANIKKAM M, SAVENKOVA MI, SKINNER MK. Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, **109** : 9143-9148

DALLA C, PITYCHOUTIS PM, KOKRAS N, PAPADOPOULOU-DAIFOTI Z. Sex differences in response to stress and expression of depressive-like behaviours in the rat. *Curr Top Behav Neurosci* 2011, **8** : 97-118

DASKALAKIS NP, OITZL MS, SCHACHINGER H, CHAMPAGNE DL, DE KLOET ER. Testing the cumulative stress and mismatch hypotheses of psychopathology in a rat model of early-life adversity. *Physiol Behav* 2012, **106** : 707-721

DASKALAKIS NP, BAGOT RC, PARKER KJ, VINKERS CH, DE KLOET ER. The three-hit concept of vulnerability and resilience: Toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology* 2013, **38** : 1858-1873

DE FELICI M. Oogenesis, origin, migration and proliferation of human primordial germ cells. Springer-Verlag-London, 2013

DE KLOET ER, JOELS M, HOLSBOER F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005, **6** : 463-475

DI RUSCIO A, EBRALIDZE AK, BENOUKRAF T, AMABILE G, GOFF LA, et coll. DNMT1-interacting RNAs block gene-specific DNA methylation. *Nature* 2013, **503** : 371-376

DIETZ DM, LAPLANT Q, WATTS EL, HODES GE, RUSSO SJ, et coll. Paternal transmission of stress-induced pathologies. *Biol Psychiatry* 2011, **70** : 408-414

EICHLER EE, FLINT J, GIBSON G, KONG A, LEAL SM, et coll. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet* 2010, **11** : 446-450

ENOCH MA. The influence of gene-environment interactions on the development of alcoholism and drug dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2012, **14** : 150-158

FOWDEN AL, SIBLEY C, REIK W, CONSTANCIA M. Imprinted genes, placental development and fetal growth. *Horm Res* 2006, **65** (suppl 3) : 50-58

FRANKLIN TB, MANSUY IM. Epigenetic inheritance in mammals: Evidence for the impact of adverse environmental effects. *Neurobiology of Disease* 2010, **39** : 61-65

FRANKLIN TB, RUSSIG H, WEISS IC, GRAFF J, LINDER N, et coll. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry* 2010, **68** : 408-415

FRANKLIN TB, LINDER N, RUSSIG H, THÖNY B, MANSUY IM. Influence of Early Stress on Social Abilities and Serotonergic Functions across Generations in Mice. *PLoS One* 2011, **6** : e21842

GAPP K, WOLDEMICHAEL BT, BOHACEK J, MANSUY IM. Epigenetic regulation in neurodevelopment and neurodegenerative diseases. *Neuroscience* 2014, **264** : 99-111

GAPP K, JAWAID A, SARKIES P, BOHACEK J, PELCZAR P, et coll. Implication of sperm RNAs in the transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014a, **17** : 667-669

GAPP K, SOLDADO-MAGRANER S, ALVAREZ-SÁNCHEZ M, BOHACEK J, VERNAZ G, et coll. Early life stress in fathers improves behavioral flexibility in the offspring. *Nat Commun* 2014b, **5** : 5466

GHILDIYAL M, ZAMORE PD. Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nat Rev Genet* 2009, **10** : 94-108

GRENTZINGER T, ARMENISE C, BRUN C, MUGAT B, SERRANO V, et coll. piRNA-mediated transgenerational inheritance of an acquired trait. *Genome Res* 2012, **22** : 1877-1888

GROSSNIKLAUS U, KELLY B, FERGUSON-SMITH AC, PEMBREY M, LINDQUIST S. Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it? *Nat Rev Genet* 2013, **14** : 228-235

GUERRERO-BOSAGNA C, SETTLES M, LUCKER B, SKINNER MK. Epigenetic transgenerational actions of vinclozolin on promoter regions of the sperm epigenome. *PLoS One* 2010, **5** : e13100

GUERRERO-BOSAGNA C, COVERT TR, HAQUE MM, SETTLES M, NILSSON EE, et coll. Epigenetic transgenerational inheritance of vinclozolin induced mouse adult onset disease and associated sperm epigenome biomarkers. *Reprod Toxicol* 2012, **34** : 694-707

HACKETT JA, SENGUPTA R, ZYLICZ JJ, MURAKAMI K, LEE C, et coll. Germline DNA demethylation dynamics and imprint erasure through 5-hydroxymethylcytosine. *Science* 2013, **339** : 448-452

HIRASAWA R, CHIBA H, KANEDA M, TAJIMA S, LI E, et coll. Maternal and zygotic Dnmt1 are necessary and sufficient for the maintenance of DNA methylation imprints during preimplantation development. *Genes Dev* 2008, **22** : 1607-1616

HUNTER RG, MCEWEN BS. Stress and anxiety across the lifespan: structural plasticity and epigenetic regulation. *Epigenomics* 2013, **5** : 177-194

KENDLER KS. Twin studies of psychiatric illness: an update. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 1005-1014

KHASHAN AS, ABEL KM, MCNAMEE R, PEDERSEN MG, WEBB RT, et coll. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry* 2008, **65** : 146-152

KIM HK, CAPALDI DM, PEARS KC, KERR DC, OWEN LD. Intergenerational transmission of internalising and externalising behaviours across three generations: gender-specific pathways. *Crim Behav Ment Health* 2009, **19** : 125-141

KINNEY DK, MILLER AM, CROWLEY DJ, HUANG E, GERBER E. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord* 2008, **38** : 481-488

KOUZARIDES T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007, **128** : 693-705

LANE N, DEAN W, ERHARDT S, HAJKOVA P, SURANI A, et coll. Resistance of IAPs to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse. *Genesis* 2003, **35** : 88-93

LESHEM M, SCHULKIN J. Transgenerational effects of infantile adversity and enrichment in male and female rats. *Dev Psychobiol* 2012, **54** : 169-186

MACRI S, MASON GJ, WURBEL H. Dissociation in the effects of neonatal maternal separations on maternal care and the offspring's HPA and fear responses in rats. *Eur J Neurosci* 2004, **20** : 1017-1024

MARQUEZ C, POIRIER GL, CORDERO MI, LARSEN MH, GRONER A, et coll. Peripuberty stress leads to abnormal aggression, altered amygdala and orbitofrontal reactivity and increased prefrontal MAOA gene expression. *Transl Psychiatry* 2013, **3** : e216

MCGOWAN PO, SUDERMAN M, SASAKI A, HUANG TC, HALLETT M, et coll. Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS One* 2011, **6** : e14739

MERY F. Natural variation in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol* 2013, **23** : 52-56

MILLAN MJ, AGID Y, BRÜNE M, BULLMORE ET, CARTER CS, et coll. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012, **11** : 141-168

MORGAN CP, BALE TL. Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *J Neurosci* 2011, **31** : 11748-11755

MUELLER BR, BALE TL. Early prenatal stress impact on coping strategies and learning performance is sex dependent. *Physiol Behav* 2007, **91** : 55-65

MUELLER BR, BALE TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 2008, **28** : 9055-9065

NESTLER EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2014, **76** (Pt B) : 259-268

NITHIANANTHARAJAH J, HANNAN AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2006, **7** : 697-709

OSWALD J, ENGEMANN S, LANE N, MAYER W, OLEK A, et coll. Active demethylation of the paternal genome in the mouse zygote. *Curr Biol* 2000, **10** : 475-478

RADFORD EJ, ISGANAITIS E, JIMENEZ-CHILLARON J, SCHROEDER J, MOLLA M, et coll. An unbiased assessment of the role of imprinted genes in an intergenerational model of developmental programming. *PLoS Genet* 2012, **8** : e1002605

RASSOULZADEGAN M, GRANDJEAN V, GOUNON P, VINCENT S, GILLOT I, CUZIN F. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature* 2006, **441** : 469-474

RECHAVI O, MINEVICH G, HOBERT O. Transgenerational inheritance of an acquired small RNA-based antiviral response in *C. elegans*. *Cell* 2011, **147** : 1248-1256

ROBERTS AL, GALEA S, AUSTIN SB, CERDA M, WRIGHT RJ, et coll. Posttraumatic stress disorder across two generations: concordance and mechanisms in a population-based sample. *Biol Psychiatry* 2012, **72** : 505-511

RODGERS AB, MORGAN CP, BRONSON SL, REVELLO S, BALE TL. Paternal stress exposure alters sperm MicroRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci* 2013, **33** : 9003-9012

ROTH TL, LUBIN FD, FUNK AJ, SWEATT JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry* 2009, **65** : 760-769

SASAKI H, MATSUI Y. Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. *Nat Rev Genet* 2008, **9** : 129-140

SKINNER MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod Toxicol* 2008, **25** : 2-6

SKINNER MK, ANWAY MD, SAVENKOVA MI, GORE AC, CREWS D. Transgenerational epigenetic programming of the brain transcriptome and anxiety behavior. *PLoS One* 2008, **3** : e3745

SKINNER MK, HAQUE CG, NILSSON E, BHANDARI R, MCCARREY JR. Environmentally induced transgenerational epigenetic reprogramming of primordial germ cells and the subsequent germ line. *PLoS One* 2013, **8** : e66318

SMITH CA, IRELAND TO, THORNBERRY TP. Adolescent maltreatment and its impact on young adult antisocial behavior. *Child Abuse Negl* 2005, **29** : 1099-1119

SOUBRY A, SCHILDKRAUT JM, MURTHA A, WANG F, HUANG Z, et coll. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Med* 2013, **11** : 29

STOUDER C, PAOLONI-GIACOBINO A. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the methylation pattern of imprinted genes in the mouse sperm. *Reproduction* 2010, **139** : 373-379

SULLIVAN PF, NEALE MC, KENDLER KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1552-1562

TOST J. DNA methylation: an introduction to the biology and the disease-associated changes of a promising biomarker. *Methods Mol Biol* 2009, **507** : 3-20

TWEEDIE-CULLEN RY, RECK JM, MANSUY IM. Comprehensive mapping of post-translational modifications on synaptic, nuclear, and histone proteins in the adult mouse brain. *J Proteome Res* 2009, **8** : 4966-4982

TWEEDIE-CULLEN RY, BRUNNER AM, GROSSMANN J, MOHANNA S, SICHAU D, et coll. Identification of combinatorial patterns of post-translational modifications on individual histones in the mouse brain. *PLoS One* 2012, **7** : e36980

VAN OS J, SELTEN JP. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Brit J Psychiatry* 1998, **172** : 324-326

VASSOLER FM, WHITE SL, SCHMIDT HD, SADRI-VAKILI G, PIERCE RC. Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. *Nat Neurosci* 2013, **16** : 42-47

VEENIT V, CORDERO MI, TZANOULINO S, SANDI C. Increased corticosterone in periparturient rats leads to long-lasting alterations in social exploration and aggression. *Front Behav Neurosci* 2013, **7** : 26

WAN M, GU H, WANG J, HUANG H, ZHAO J, et coll. Inducible mouse models illuminate parameters influencing epigenetic inheritance. *Development* 2013, **140** : 843-852

WEAVER IC, CERVONI N, CHAMPAGNE FA, D'ALESSIO AC, SHARMA S, et coll. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004, **7** : 847-854

WEISS IC, FRANKLIN TB, VIZI S, MANSUY IM. Inheritable effect of unpredictable maternal separation on behavioral responses in mice. *Front Behav Neurosci* 2011, **5** : 3

WEISSMAN MM, WICKRAMARATNE P, NOMURA Y, WARNER V, VERDELI H, et coll. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study. *Arch Gen Psychiatry* 2005, **62** : 29-36

WOLSTENHOLME JT, EDWARDS M, SHETTY SRJ, GATEWOOD JD, TAYLOR JA, et coll. Gestational exposure to Bisphenol A produces transgenerational changes in behaviors and gene expression. *Endocrinology* 2012, **153** : 3828-3838

ZOVKIC IB, GUZMAN-KARLSSON MC, SWEATT JD. Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learn Mem* 2013, **20** : 61-74