

Modifications épigénétiques

Jean Mosser, Master UE13

Modifications épigénétiques

I-Définition - concepts

II-Mécanismes moléculaires

A-dynamique de la chromatine

B-méthylation de l'ADN

C-modification des histones

D-connexion

E-RNA silencing

III-Fonctionnement normal et pathologique

A-expression monoallélique

B-empreinte parentale et P

C-P de remodelage de la chromatine en *trans*

D-P de remodelage de la chromatine en *cis*

E-épigénétique et cancer

IV-Conclusion

I - Définitions

Gènes exprimés -> comportement cellulaire

**Comportement anormal d'une cellule -> changement q et Q
du niveau d'expression du set de gènes**

-q:

Seq ADN : M, InDel

Cell Germinale, somatique

-Q:

Transcriptome, Proteome

**Maintien du comportement normal ou patho suppose
un mécanisme de transmission du profil d'expression
génique**

Ex : expansion clonale tumorale

**Épigénétique = modif de l'expression génique stable
(héritable) au cours des divisions cellulaires (Mi,
Mé) et non codés dans ADN**

Hérédité de l'info au niveau de l'expression

≠ génétique info héritée au niveau de la séquences des gènes

Changements épigénétiques dynamiques, + plastiques

Intérêt particulier -> stratégie thérapeutique

II - Mécanismes moléculaires

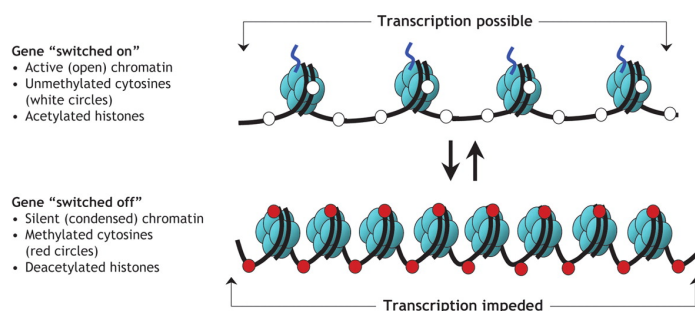
A-Dynamique de la chromatine

ADN - octamère - nucléosome - chromatine

Degré de condensation :

-condensée : ADN inaccessible gene « off »

-Relâchée : ADN accessible gene « on »



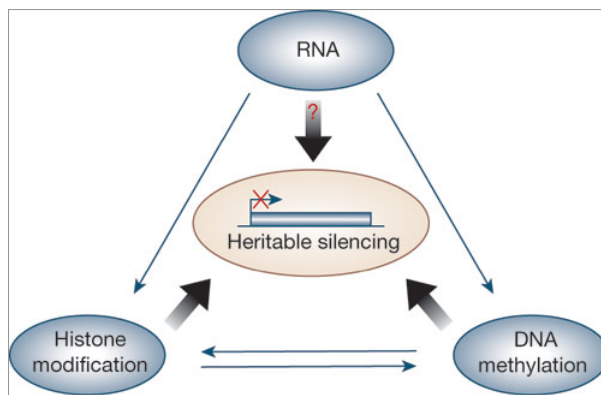
Dynamique de la chromatine sous le contrôle

De 3 processus épigénétiques réversibles :

- DNA méthylation
- Modifications post-T des histones
- RNA non codant

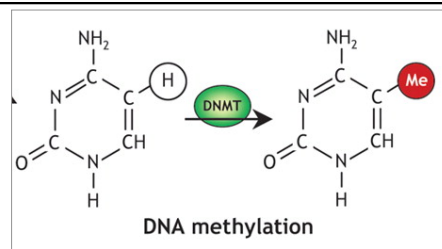
Mécanismes interconnectés :

Interagissent et se stabilisent



B- Méthylation de l'ADN

- dinucléotides CpG
- 4 DNMTs DNAMethyltransferase



CpG méthylés / ADN silencieux (5% des C de l'ADN)
5mC mutagène transition 5mC -> T

CpG non méthylés / îlots CpG en 5' gènes (promoteur)

méthylation des îlots CpG -> repression transcriptionnel
n'empêche pas appariement
interfère interaction Cis-Trans et initiation de la T
recrute les MBP (MeCP2)
Nv de repression corrélé à la densité en CpG et le degré de 5mC

Mécanisme de répression épigénétique très important

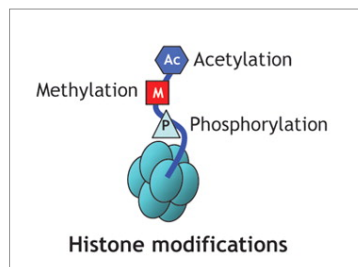
Profil de méthylation de l'ADN du génome est établi et maintenu par les DNMTs

Rôle essentiel ds l'établissement d'un profil d'expression génique d'une cellule

Méthylation *de novo* anormale -> pathologie

C-Modifications des histones

-Histone deacetylase
acétylase
Mét transférase



Modifications / Condensation de la chromatine,
Acétylation

Histone acétylée, ADN non met : ADN actif

Histone deacétylée, ADN met : ADN silencieux

Méthylation

H3-K9 signature du DNA silencieux

(hétérochr, X inactif, promoteur réprimé)

H3-K4 promoteur actif

Multitude de combinaisons = code histone lu et interprété par
différents facteurs cellulaires -> dynamique de la chromatine

Contrôle épigénétique de l'expression des gènes

Phénomène réversible héritable

Permet le glissement des nucléosomes

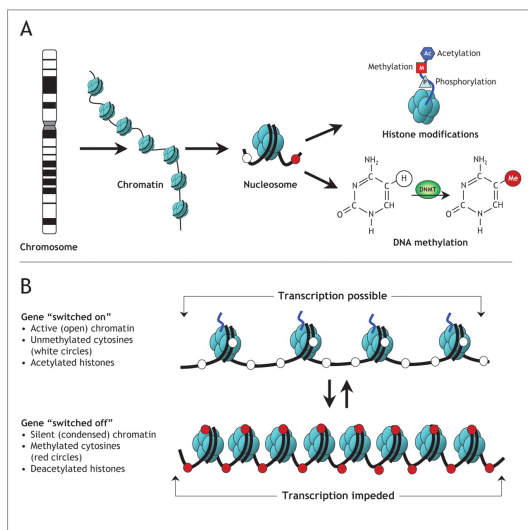
Cible spécifiquement l'ADN

lui confère un état transcriptionnel donné

/type cellulaire,

/developpement,

/environnement



D-Connexion : MBP (MeCP2)

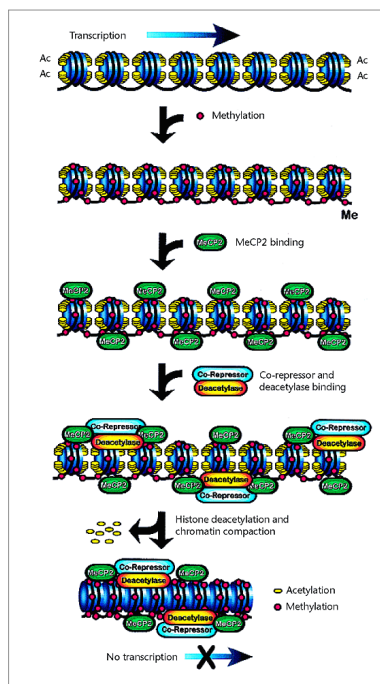
Méthylation
 Ne se limite pas au FT / CpG
 -> répression « globale »

Mécanisme indépendant de la séquence promotrice

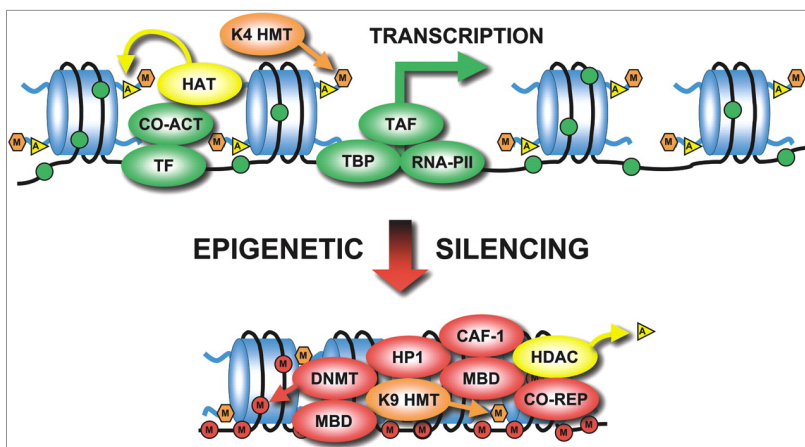
MeCP2 represseur
 Domaine de liaison au gpt Met

Recrutement d'un complexe hist deacétylase co-represseur

Condensation de la chromatine



Répression épigénétique d'un promoteur riche en CpG (îlot CpG)



TF : Facteur de Transcription
 TAF : TBP-associated F
 HDAC His deacetylases
 DNMT : DNA Met transferase
 repressur
 HP1 : heterochromatin protein1

CO-ACT : co-activateur
 RNA-Pol II : RNA pol II
 K4 HMT : H3-K4
 MBD : Met-binding P (MeCP2)
 CAF-1 : chromatin assembly factor

E- « RNA silencing »

Nouveau concept : ARN non codant

Micro RNA ou RNA interférent
RNA antisens

Régulation expression des gènes

? Régulation épigénétique stable ou
? Régulation post - transcriptionnelle labile

RNA non codant
Sens / antisens

- inactivation du X
- ciblage des modifications

épigénétiques?

(DNA met et Hist Mod)
(Hétérochr, locus donné, chr X)

III - Fonctionnement normal et pathologique

Rôle du programme épigénétique

Régulation de l'accessibilité tout au long de la vie

Crucial au développement N,
Maintien des fonctions tissulaires et cellulaires

Profil épigénétique propre à chaque cellule

Perturbation -> régulation inappropriée de l'expression du set gène « ON »

-> maladie congénitale
-> syndromes multisystémiques
-> maladies acquises (cancers...)

Box 1: Normal cellular functions regulated in part by epigenetic mechanisms and molecular abnormalities caused by epigenetic errors

Normal functions

- | | |
|--|---|
| • Correct organization of chromatin | Controls active and inactive states of embryonic and somatic cells |
| • Specific DNA methylation and histone modifications | Controls gene- and tissue-specific epigenetic patterns |
| • Silencing repetitive elements | Ensures that chromatin order and proper gene expression patterns are maintained |
| • Genomic imprinting | Is essential for development |
| • X chromosome inactivation | Balances gene expression between males and females |

Abnormalities

- | | |
|-------------------------------------|--|
| • DNA hypermethylation | Results in chromatin condensation and silencing of tumour suppressor and other genes |
| • DNA hypomethylation | Activates oncogenes, results in chromosomal instability, activates transposons |
| • Mutations at methylated cytosines | Results in inappropriate gene expression |
| • Imprinting defects | Results in loss of parental identity |

A-Expression génique monoallélique

Expression d'un seul allèle d'un locus diploïde

Sous contrôle de l'épigénotype (DNA met, Histone)

Rôle

Compensation du dosage génique

ex inactivation du chromosome X

Avantage de l'expression d'une seule molécule

ex récepteurs olfactifs ?

Détermination de l'allèle exprimé

au hasard (inactivation du X)

par l'empreinte parentale

associée à répllication asynchrone des autosomes

B-Empreinte parentale et pathologies associées

Déf :

Mécanisme de reconnaissance de l'origine parentale des 2 allèles

Expression d'un seul allèle d'une origine parentale donnée

Mécanisme régulé au nv épigénétique

Erreur dans ce mécanisme -> expression anormale des gènes

soumis à l'empreinte -> maladies de l'empreinte génomique

Chromosome d'une origine parentale / épigénotype anormal

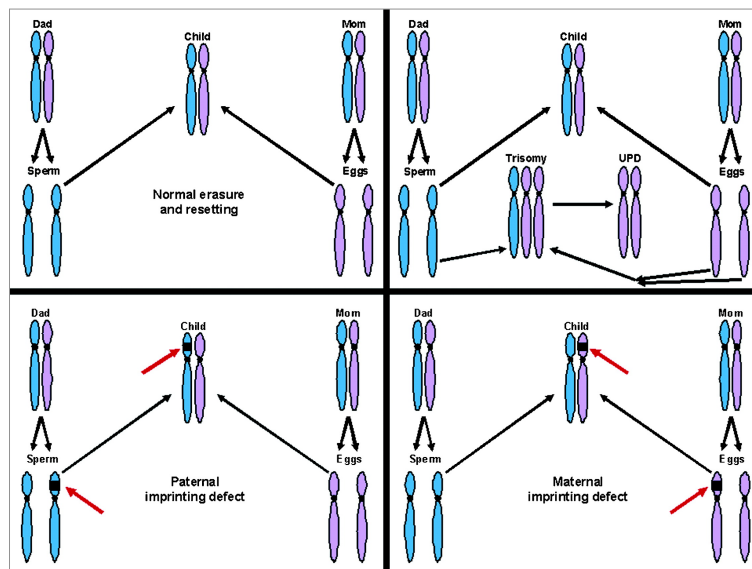
Causes :

-UPD

-Mutations ou del du centre de l'empreinte

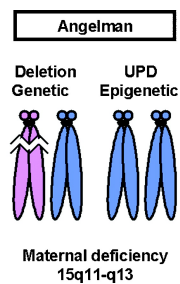
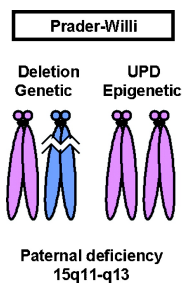
-Défaut épigénétique sans mutation

Épigénotype anormal lié à une erreur de l'empreinte parentale



Syndrome de Prader-Willi / Angelman

Centre de l'empreinte 15q11-q13 locus ou UDP du chr15



Unidisomie maternelle
Hypotonie
Obésité
Hypogonadisme
RM modéré

Unidisomie paternelle
Convulsions
Rire paradoxal
Faciès particulier
Retard mental

C - Maladie génétique de la structure et du remodelage en trans

Gène essentiel à la régulation épigénétique normale
 Affecte l'expression de locus ou gènes soumis ou non à EP
 Maladies Mendéliennes qui affectent la chromatine en trans

Présentation clinique pléiotropique
 Nombreux organes
 Souvent RM avec altérations chromosomiques

Protéines de la méthylation de l'ADN
 ou de la structure de la chromatine
 Locus soumis ou non à l'empreinte
 Effet large sur la dynamique de la chromatine

Rôle central dans le maintien de l'architecture chromosomique

-DNMT3B

Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome
 (ICF)

Rare AR RM instabilité de l'hétérochromatine pericentromérique

Hypométhylation de satellites centromériques

Chr X inactif moins méthylé

Méthylation des séquences répétées altérées

Part de l'expression anormal des gènes subissant ou non l'empreinte ??

-MeCP2 (CO-REP - MBP)

Syndrome de Rett

Anomalie du binding au gpt methyl

Dépression de gènes à activité neuronale

Nombreux signes cliniques dont RM, épilepsie, ataxie...

-DNMT3B

Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome (ICF)

Rare AR RM instabilité de l'hétérochromatine pericentromérique

Hypométhylation de satellites centromériques

Chr X inactif moins méthylé

Méthylation des séquences répétées altérées

Part de l'expression anormal des gènes subissant ou non l'empreinte ??

-MeCP2 (CO-REP - MBP)

Syndrome de Rett

Anomalie du binding au gpt methyl

Dépression de gènes à activité neuronale

Nombreux signes cliniques dont RM

D - Maladie génétique de la structure et du remodelage en cis

Ces maladies ne touche que un ou qq gènes localement

Anomalie génétique I -> altération mét / chromatine -transcription

Ex Syndrome du X fragile

Gène FMR1, Xq28

Prémuation amplification du triplet CGG 5'UTR

Mutation complète hyperméthylation

Répression de FMR1 et site fragile

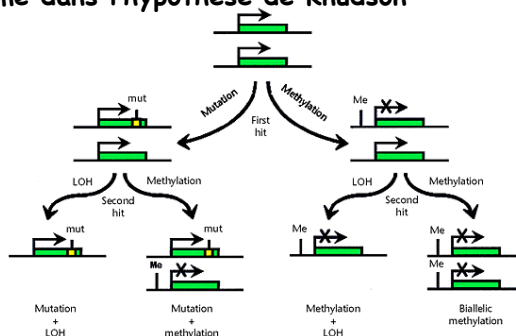
E-Épigénétique et cancer

Cancer = processus de +s étapes - accumulation d'erreurs génétiques et/ou épigénétiques -> transformation cellulaire
Dérive épigénétique / age : hypoM / hyperM -> csq

1-De novo methylation des îlots CpG

rare ds C somatique, méthylation progressive des îlots CpG

3^e mécanisme dans l'hypothèse de Knudson



-> inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs

- Cancers sporadiques
- Dépend du gène et du type de tumeurs

9-49 % P16 -> 15 types de cancers

10-20 % BRCA1 - cancers sporadiques sein, ovaire

84 % MLH1 - CCR IM

VHL....

Mécanisme de novo Met ? (DNMT3A, 3B / microRNA famille 29
élément primaire , état préneoplasique

Rôle causal dans tumorigenèse

2-DNA hypométhylation

Globale au cours du vieillissement

-> activation oncogène

-> instabilité chromosomique

Prise en compte dans démarche diagnostique

Table 1: Associations between epigenetic modifications and human diseases and conditions					
Disease/condition	Gene	Biological process	Disease/condition	Gene	Biological process
Cancer			Neurologic		
Bladder	Multiple genes	Hypermethylation ²⁰	Schizophrenia	<i>RELN</i>	Hypermethylation ^{46,47}
Brain (glioma)	<i>RASSF1A</i>	Hypermethylation ^{28,29}	Bipolar disorder	<i>11p?</i>	Unknown ⁴⁸
Brain (glioblast)	<i>MGMT</i>	Hypermethylation ³⁰	Memory formation	Multiple genes	Hypo-, hypermethylation ⁴⁹
Breast	<i>BRCA1</i>	Hypermethylation ³¹	Lupus	Retroviral DNA	Hypomethylation ⁵⁰
Breast	Multiple genes	Hypermethylation ^{32,33}	Cardiovascular		
Cervix	<i>p16</i>	Hypermethylation ³⁴	Atherosclerosis	Multiple genes	Hypo-, hypermethylation ^{50,51}
Colon	Multiple genes	Hypermethylation ³⁰	Homocysteinemia	Multiple genes	Hypomethylation ⁵²
Colorectal	L1 repeats	Hypomethylation ³⁵	Vascular endothelium	<i>eNOS</i>	Hypomethylation ⁵³
Esophagus	<i>CDH1</i>	Hypermethylation ³⁰	Imprinting and pediatric syndromes		
Head/neck	<i>p16, MGMT</i>	Hypermethylation ³⁰	PWS or AS	15q11-q13	Imprinting ⁵⁴
Kidney	<i>TIMP-3</i>	Hypermethylation ³⁰	BWS	11p15	Imprinting ⁵⁵
Leukemia	<i>p15</i>	Hypermethylation ³⁰	SRS	Chromosome 7	Imprinting ⁵⁶
Liver	Multiple genes	Hypermethylation ³⁶	UPD14	14q23-q32	Imprinting ⁵⁷
Lung	<i>p16, p73</i>	Hypermethylation ³⁰	PHP, AHO, MAS	20q13.2	Imprinting ⁵⁸
Lymphoma	<i>DAPK</i>	Hypermethylation ³⁰	Rett syndrome	<i>MECP2</i>	Mutation ⁵⁹
Myeloma	<i>DAPK</i>	Hypermethylation ³⁷	ICF syndrome	<i>DNMT3B</i>	Mutation ⁶⁰
Ovary	<i>BRCA1</i>	Hypermethylation ³⁸	ATRX	<i>ATRX</i>	Chromatin structure ⁶¹
Ovary	<i>Sat2</i>	Hypomethylation ³⁹	FraX	Triplet repeat	Silencing ⁶²
Pancreas	<i>APC</i>	Hypermethylation ³⁰	FSHD	3.3 kb repeat	Chromatin structure ⁶³
Pancreas	Multiple genes	Hypomethylation ⁴⁰	Reproductive		
Prostate	<i>BRCA2</i>	Hypermethylation ^{30,41}	Ovarian teratoma	No paternal genome	Imprinting ⁶⁴
Rhabdomyosarcoma	<i>PAX3</i>	Hypermethylation ⁴²	CHM	No maternal genome	Imprinting ⁶⁵
Stomach	<i>Cyclin D2</i>	Hypomethylation ⁴³	BICHM	Maternal genome	Imprinting ⁶⁵
Thymus	<i>POMC</i>	Hypomethylation ⁴⁴	Aging	Chromatin	Hypo-, hypermethylation ⁶⁶
Urothelial	Satellite DNA	Hypomethylation ⁴⁵			
Uterus	<i>hMLH1</i>	Hypermethylation ³⁰			

Note: PWS = Prader-Willi syndrome; AS = Angelman syndrome; BWS = Beckwith-Weidemann syndrome; SRS = Silver-Russell syndrome; UPD14 = uniparental disomy 14; PHP = pseudohypoparathyroidism; AHO = Albright hereditary osteodystrophy; MAS = McCune-Albright syndrome; ICF = immunodeficiency, centromeric instability and facial anomalies; ATRX = α -thalassaemia/mental retardation syndrome, X-linked; FraX = Fragile X syndrome; FSHD = facioscapulohumeral muscular dystrophy, CHM = complete hydatidiform mole, BICHM = familial biparental CHM.

4-stratégie thérapeutique

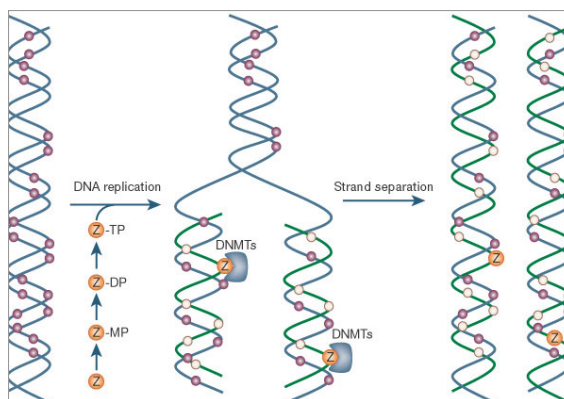
Nb pathologies (dt cancer) repression épigénétique

-> réactivation de gènes réprimés

•Thérapie épigénétique en cours d'évaluation en essais cliniques dans certains types de cancers caractérisés hyperMe (c leucémies)
Stratégie = analogue de nucléosides (5-azacitidine)

Recrutement des DNMTs
démethylation
Cytotoxique...

•Inhibiteurs HDAC
•synergie



III-Conclusion

Rôle majeur de l'épigénétique reconnu

Nb pathologies associées (iceberg)

Schizophrénie / réarrangement, surexpression DNMT

Effet de l'environnement

Voie du folate et de la methionine

(Methionine, folate, métaux)

Mécanisme plus plastique que le génotype

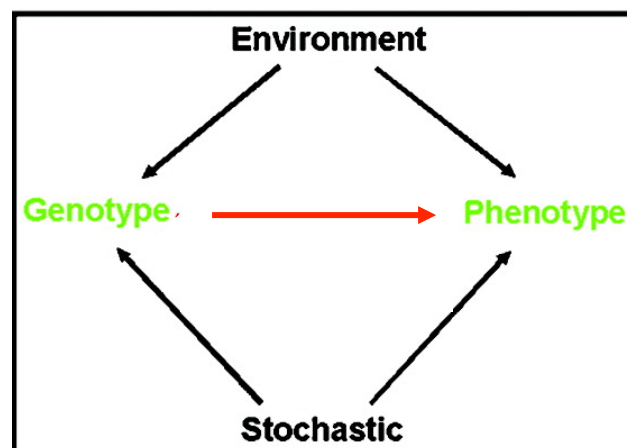
Viellissement Accumulation de changement de méthylation

-> maladies neurologiques, autoimmune

HypoMe (gal) instabilité, réarrangement, neoplasie

hyperMe (reostat, crypte de l'intestin), cancer...

Maladies mono - oligogéniques, multifactorielles



Maladies mono - oligogéniques, multifactorielles
Modèle mixte génétique et épigénétique

