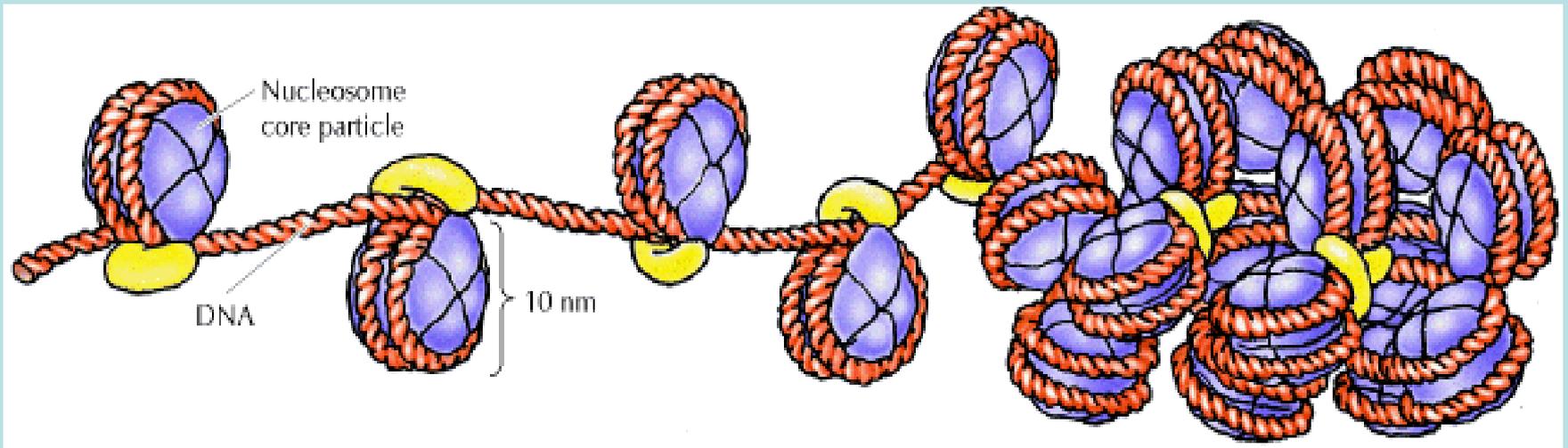


# « *Epigénétique, Empreinte Génomique .....Environnement* »



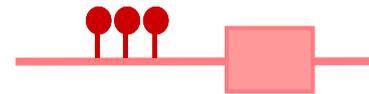
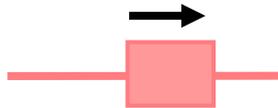
# Epigénétique ?

*« Etude des changements d'expression des gènes  
héritables au niveau somatique ou méïotique  
qui ne peuvent s'expliquer par un changement  
de la séquence de l'ADN »*

Riggs, Martienssen, Russo,

CSHL Press, 1996

# Une « mutation épigénétique » se produisant naturellement sur un gène impliqué dans le maturation des fruits



Manning et al, *Nature Genet* (2006)

***C'EST LA MÊME PLANTE !***



*Linaria ordinaria*

*Peloria*

# ET LES ABEILLES DANS TOUT ÇA !



LARVE

*gelée royale*

REINE  
FÉCONDE

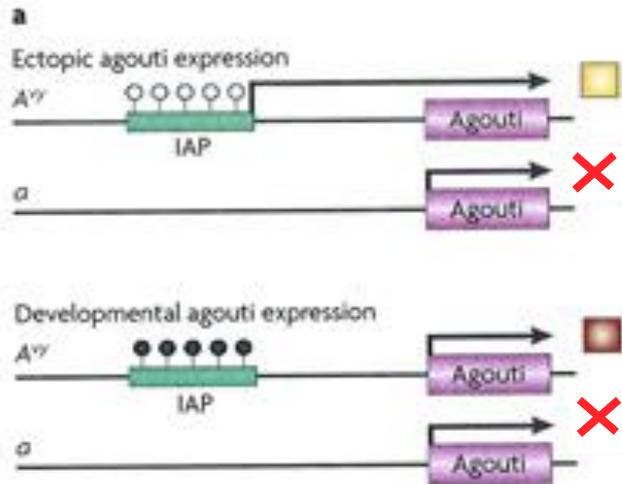


*nourriture  
standard*

OUVRIÈRE  
STÉRILE



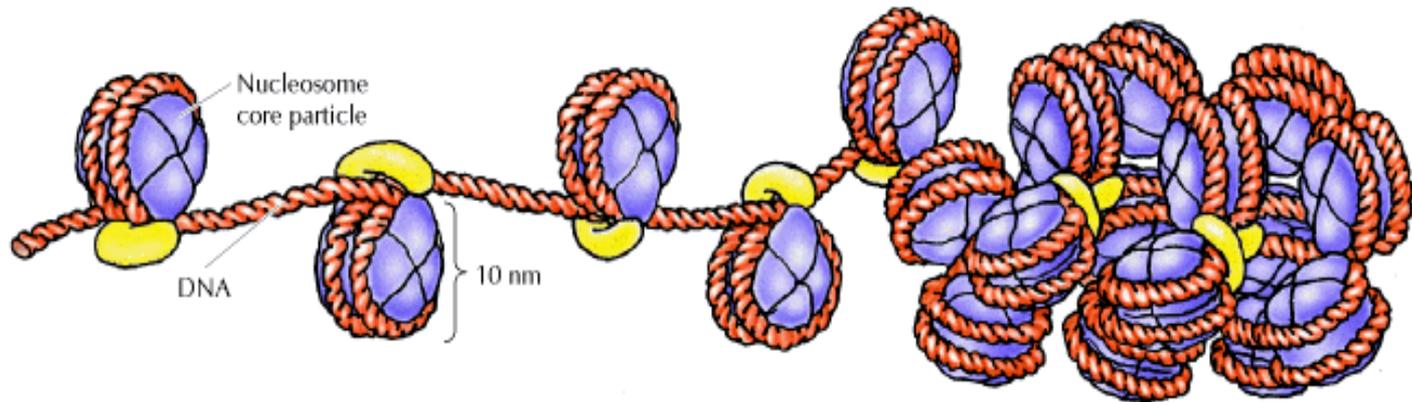
# ÉPIGÉNÉTIQUE ET ENVIRONNEMENT



***Modification de la couleur des poils des souris par le régime alimentaire de la mère (acide folique, vitamine B12...)***

# modifications épigénétiques ?

- \* méthylations de l'ADN  
(mammifères, plantes)

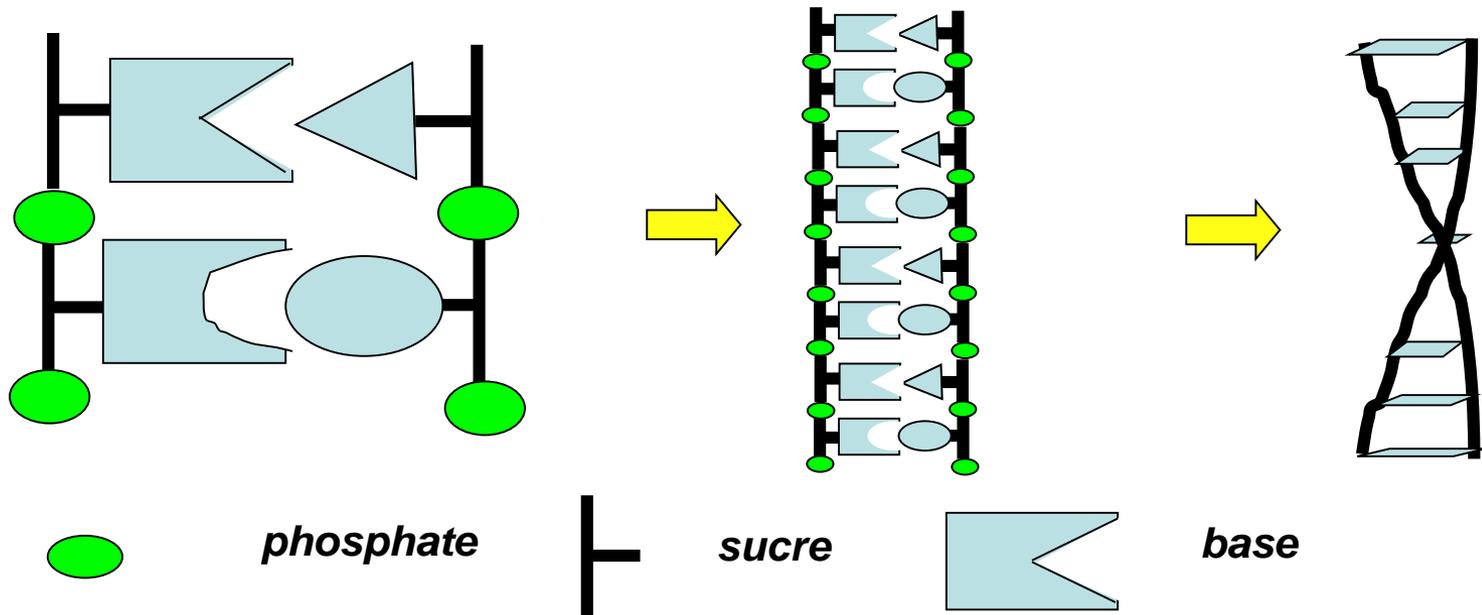


- \* modifications des histones

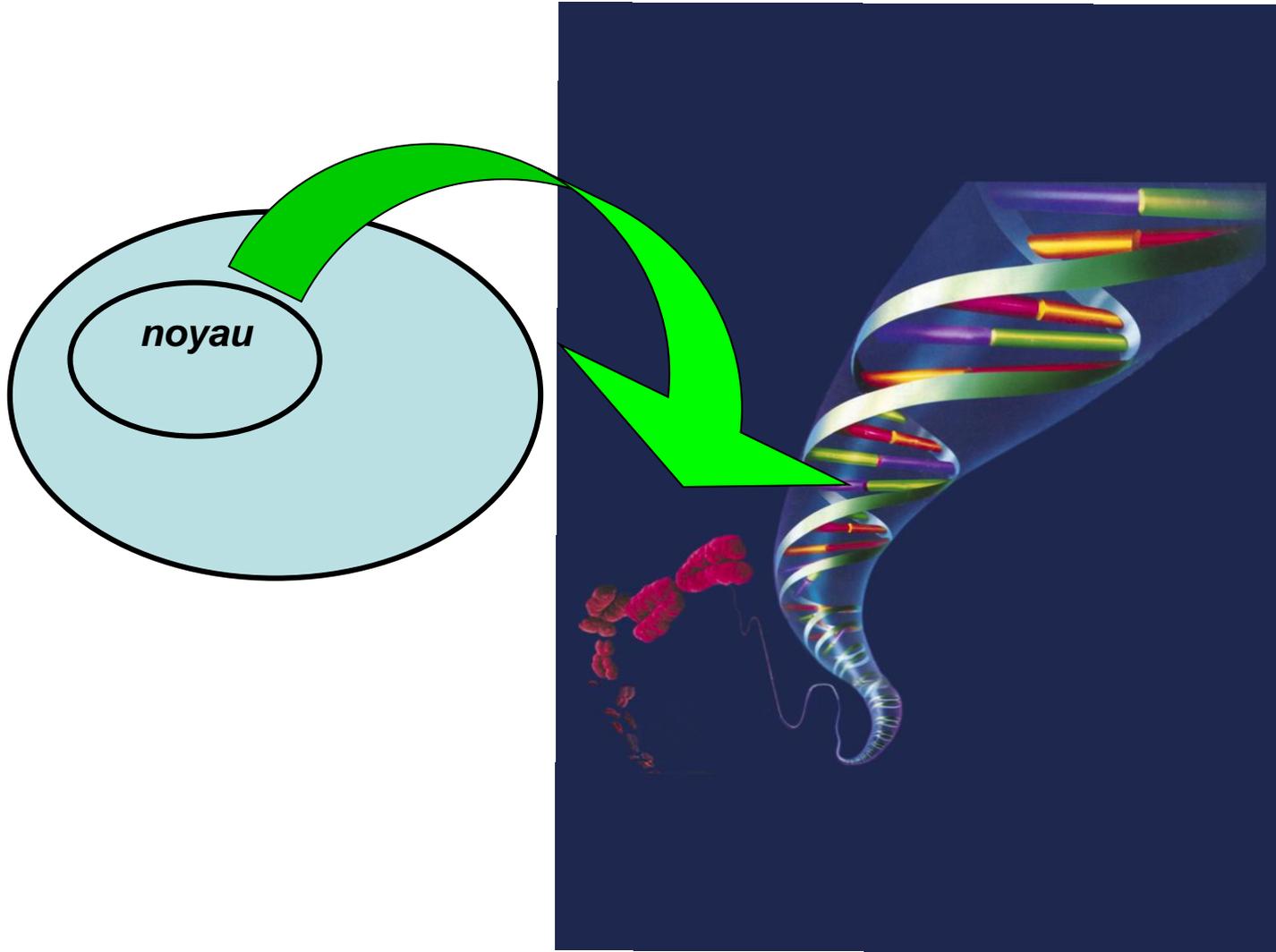
# ***LE GÉNOME HUMAIN EN CHIFFRES***

***3 000 000 000 PAIRES DE BASES***

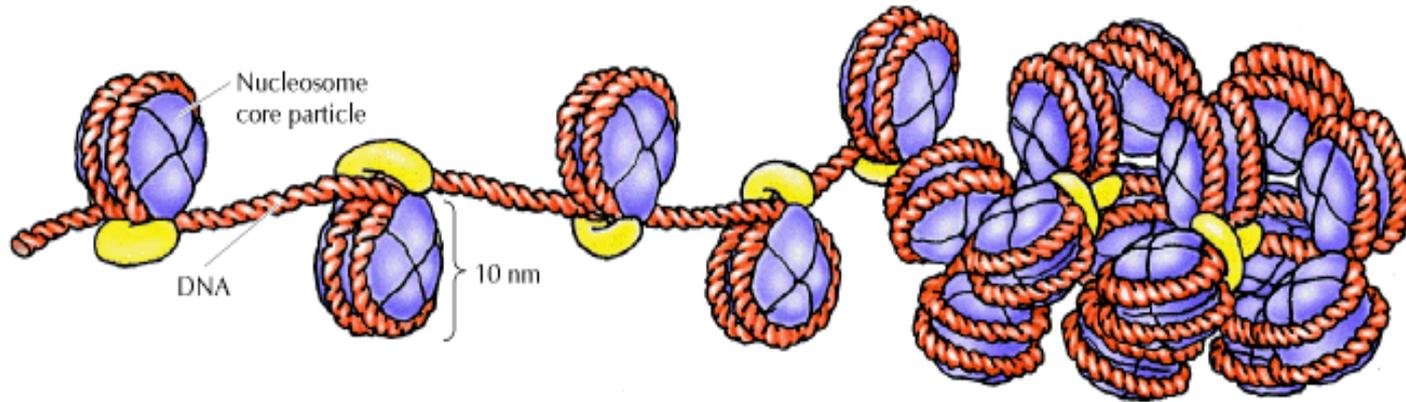
***23 000 GÈNES***



***NOTRE PATRIMOINE GÉNÉTIQUE (GÉNOME)  
DE L'ADN LOCALISÉ DANS LE NOYAU :  
STOCKAGE DE L'INFORMATION***



# ***NOTRE PATRIMOINE GÉNÉTIQUE (GÉNOME) DE L'ADN EMPAQUETÉ DANS DES PROTÉINES (LA CHROMATINE): ORGANISATION DE L'INFORMATION***

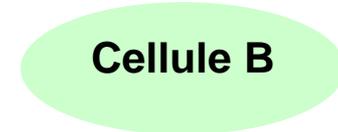
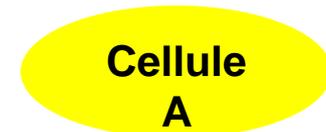
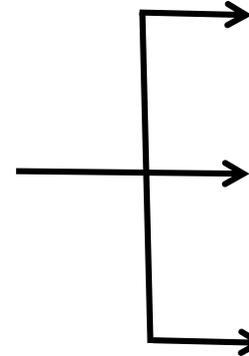


# ***PASSAGE DU GÉNOTYPE AU PHÉNOTYPE: LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE OU LA MATÉRIALISATION DE L'INFORMATION***

***Premières étapes  
stochastiques***

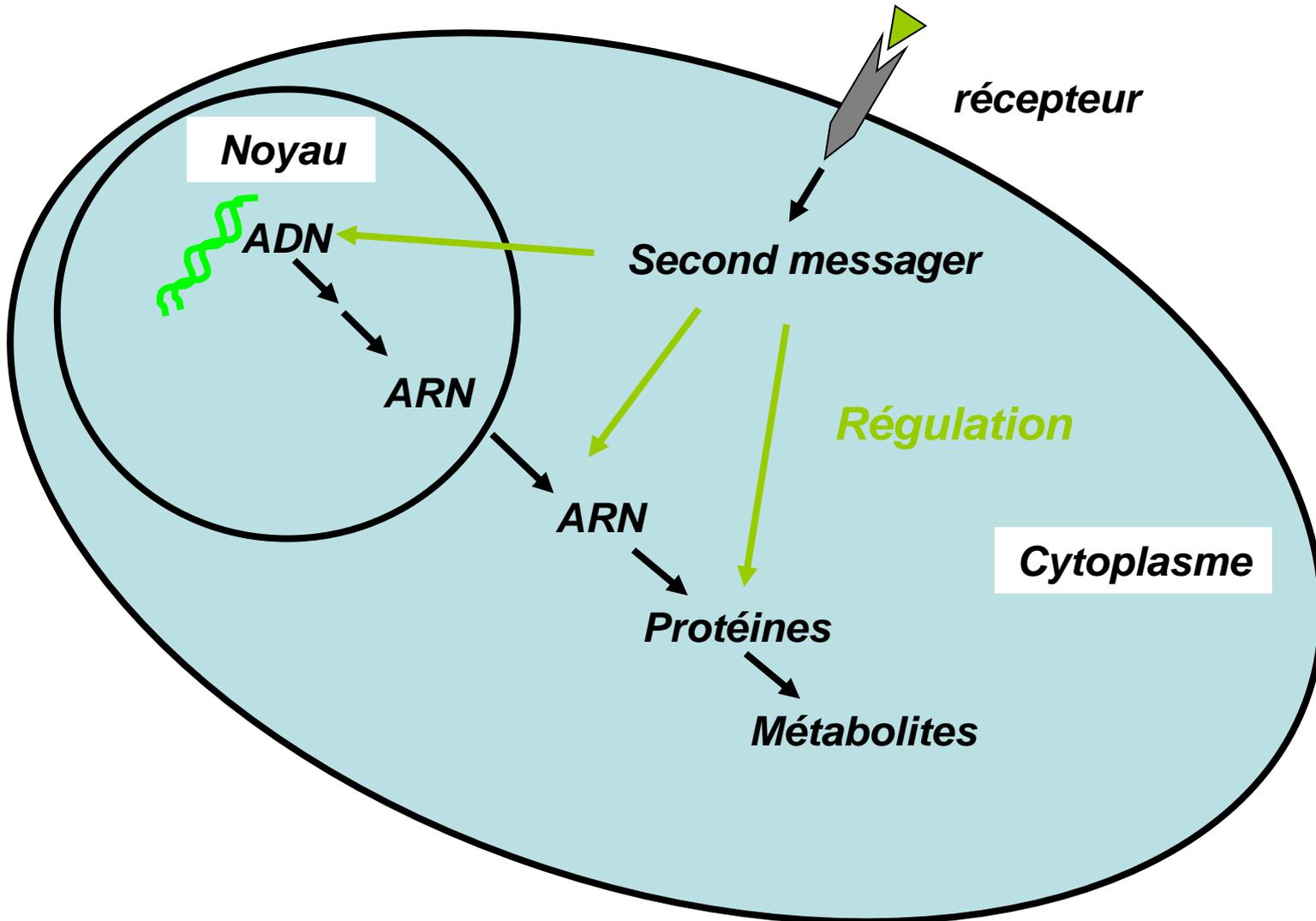


***Acquisition d'un  
déterminisme***

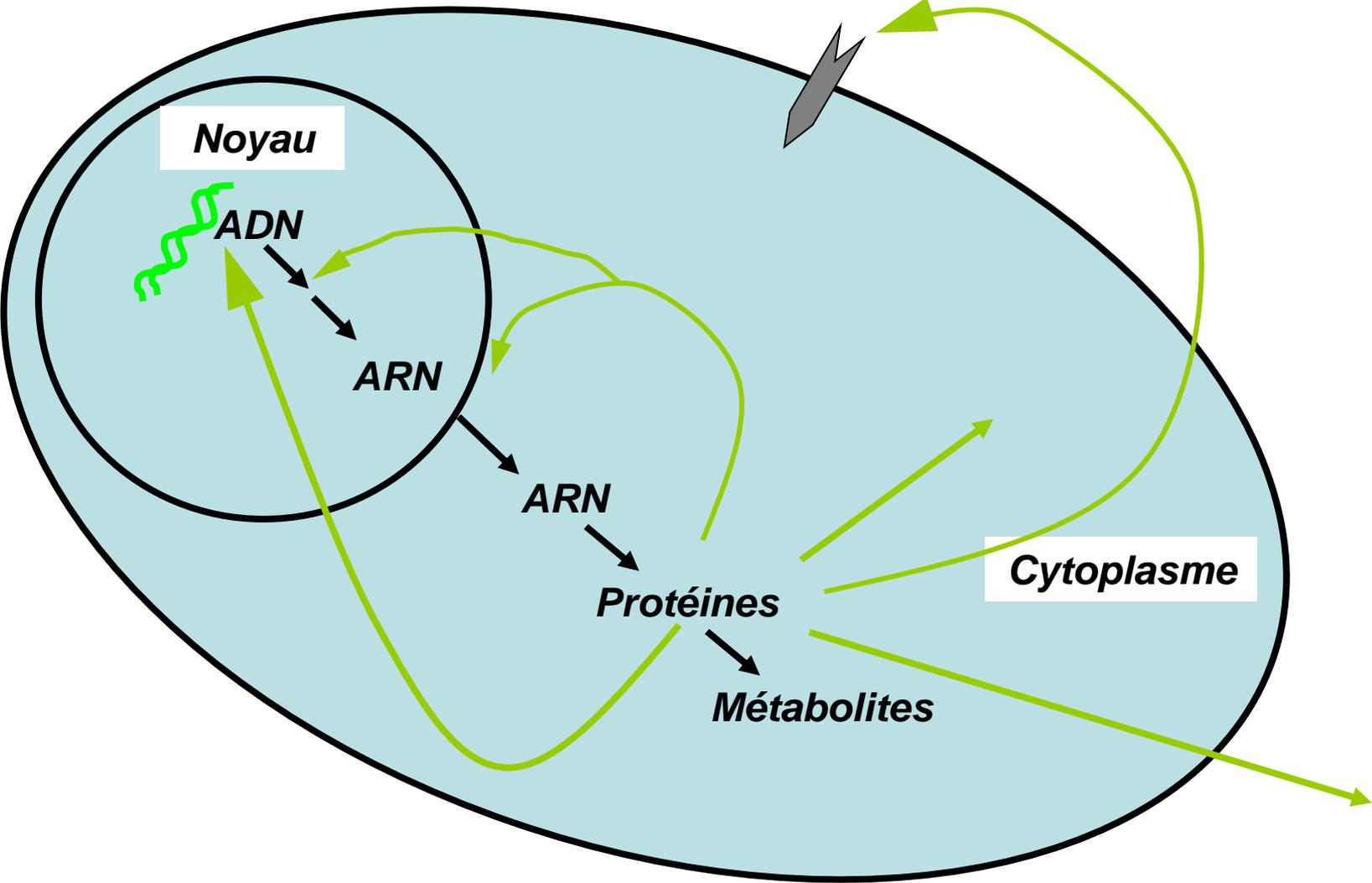


***~200 types cellulaires  
différents  
ÉPIGÉNOMES***

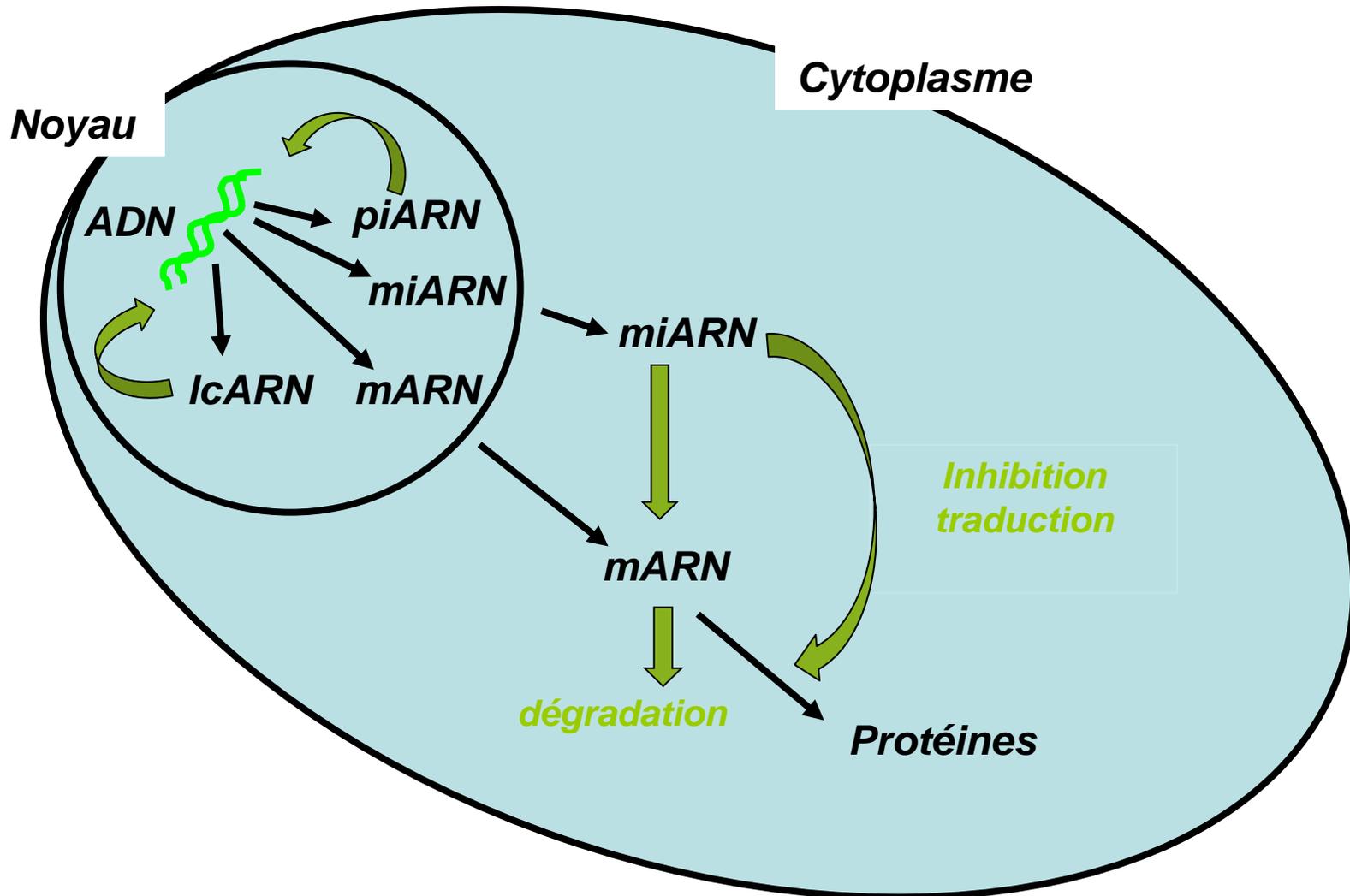
# LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES SOUS-JACENTS



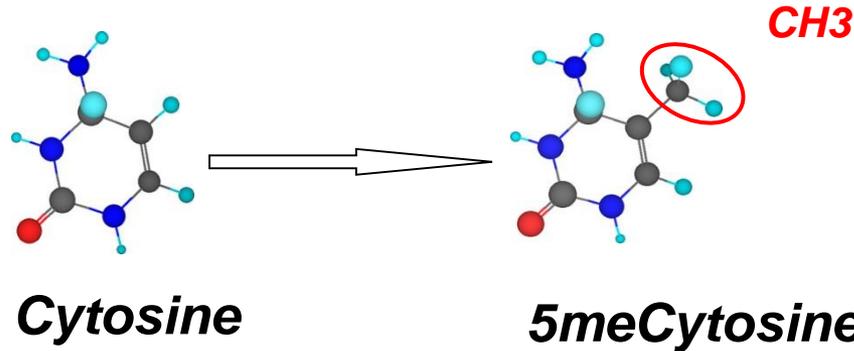
**LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES SOUS-JACENTS**



# DU CONTRÔLE DE L'ORGANISATION DE LA CHROMATINE À CELUI DE LA PRODUCTION DES PROTÉINES



# RÔLE MÉTHYLATION DE L'ADN



**\* Stabilité des chromosomes**

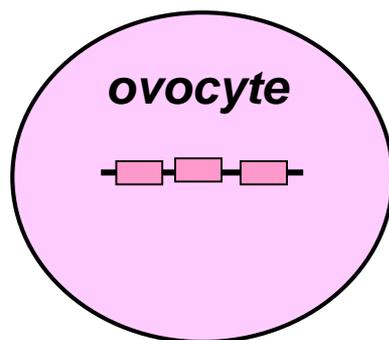
**\* Répression de l'ADN étranger**

**\* Expression héritable & tissu-spécifique des gènes**

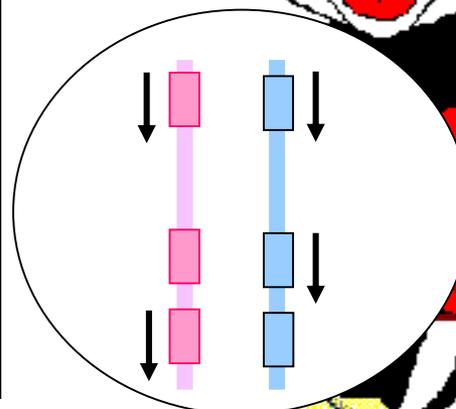
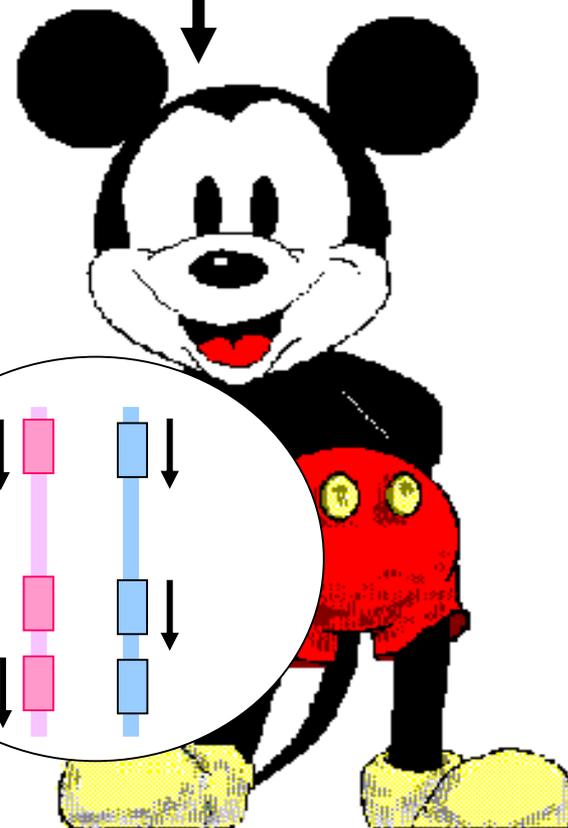
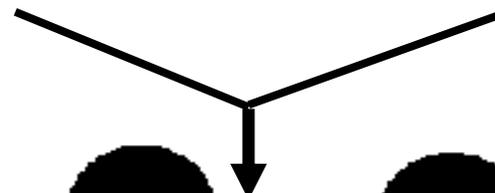
**\* Inactivation du chromosome X chez la femelle**

**\* Empreinte génomique**

# L'OVOCYTE ET LE SPERMATOZOÏDE SONT TOUS DEUX REQUIS POUR UN DÉVELOPPEMENT NORMAL DU MAMMIFÈRE



spermatozoïde



*Empreinte parentale*

**Empreinte génomique:**

**~120 gènes codant des protéines**

**-des centaines d'ARN non codants  
(lncRNAs, miRNAs, snoRNAs)**

**Embryon**

**Sac vitellin**

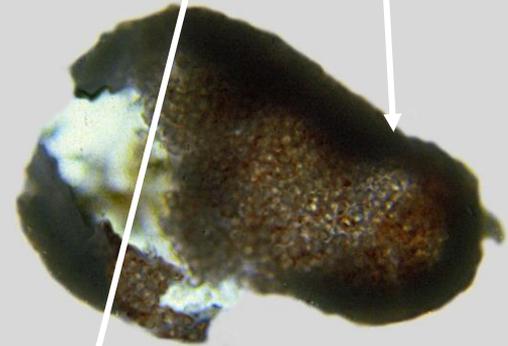
**Trophoblaste**



**Normal**

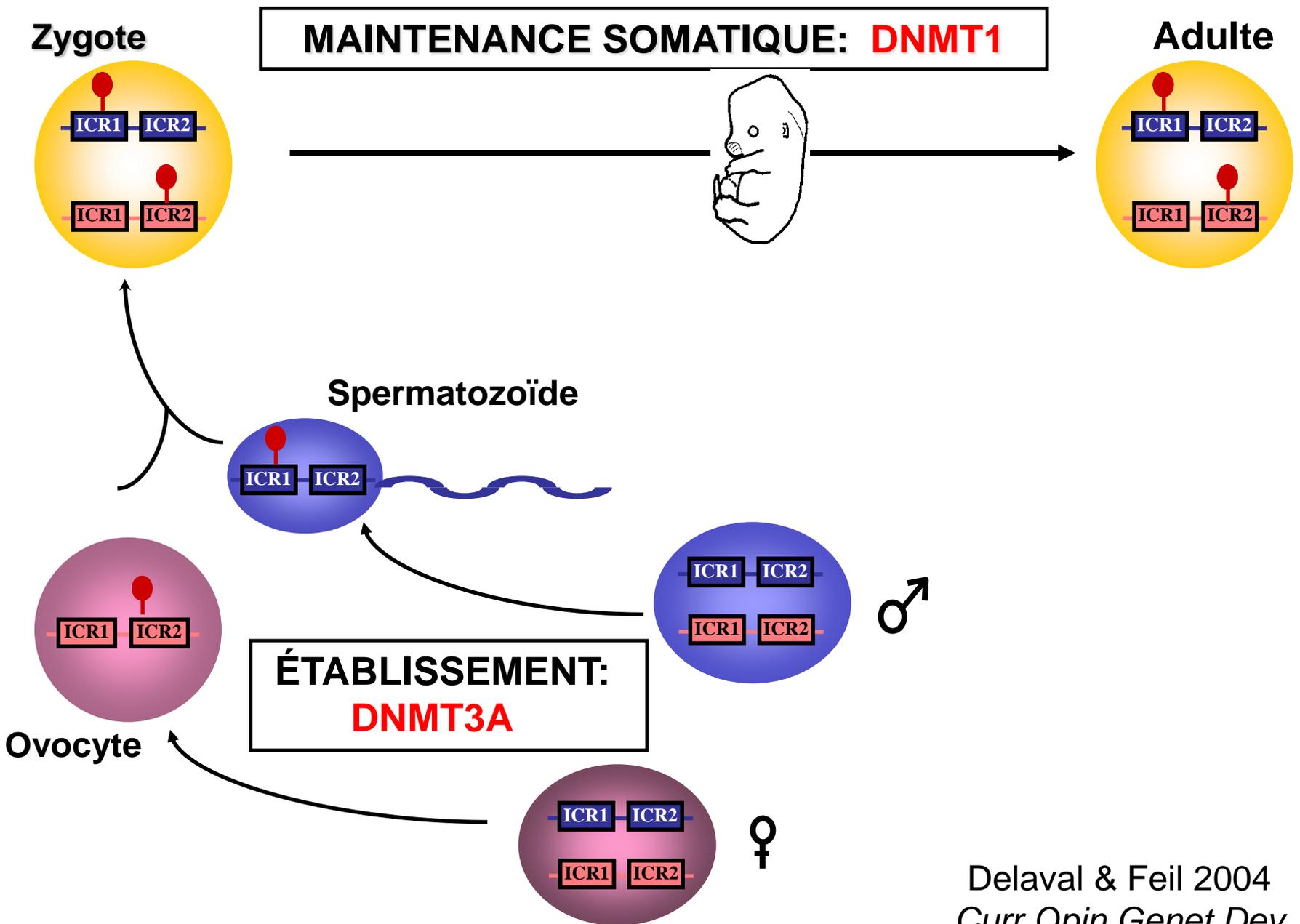


**Androgénote**



**Gynogénote,  
Parthénogénétique**





Delaval & Feil 2004  
*Curr Opin Genet Dev*  
 Kota & Feil, *Dev Cell* 2010

# Régions de Contrôle de l'empreinte (ICRs)

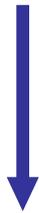
Les empreintes parentales acquises sous forme de méthylation de l'ADN sont maintenues durant tout le développement



Kelsey & Feil *Phil. Trans. R. Soc. B* (2013)  
Kota and Feil, *Dev Cell* (2010)

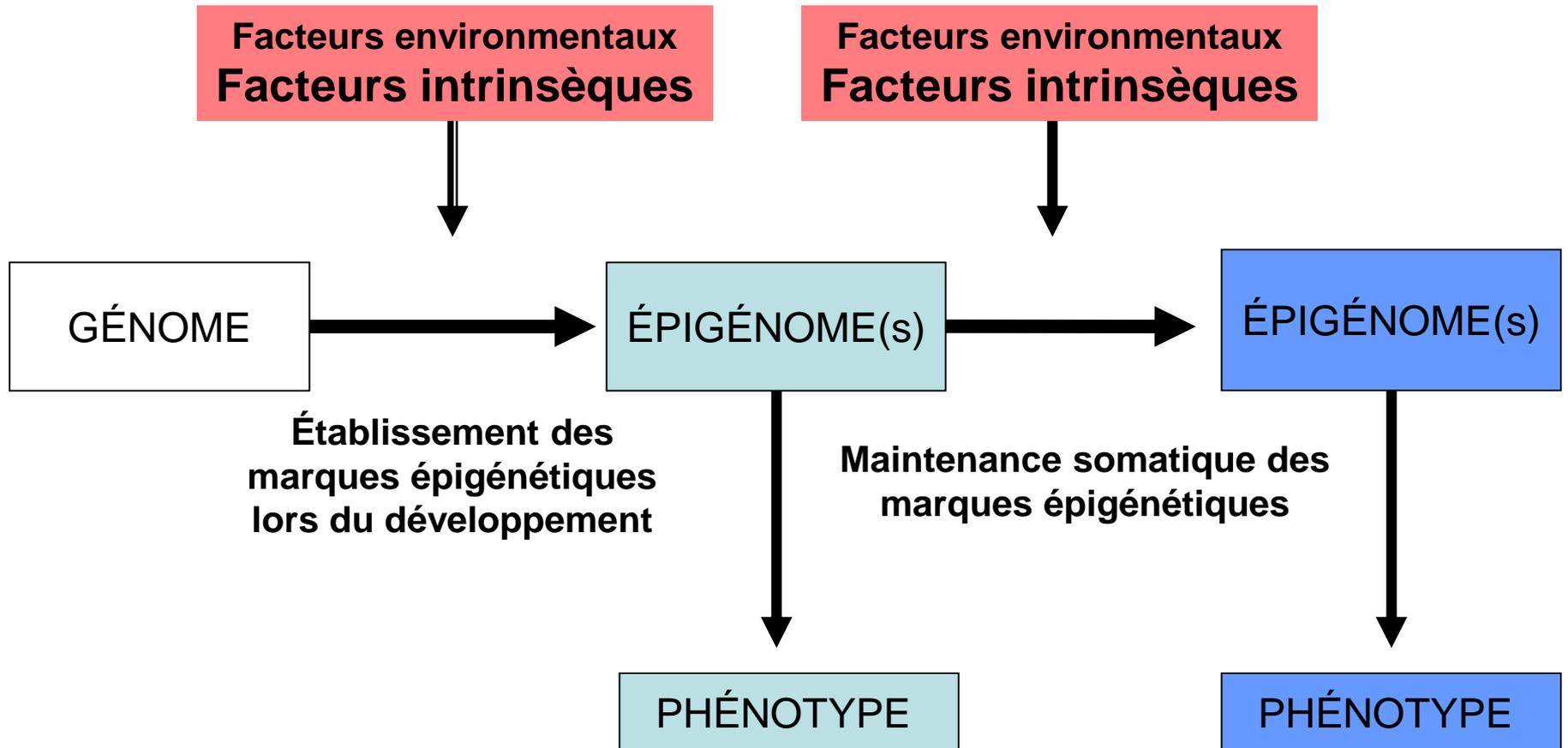
# **l'épigénome change durant le développement et la vie post natale**

**ENVIRONNEMENT**



**ÉVÈNEMENTS  
STOCHASTIQUES**



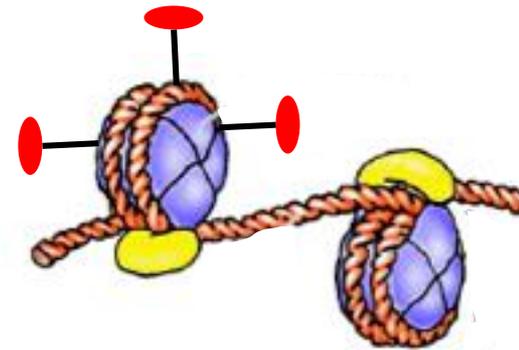


# Les régions de contrôle de l'empreinte (ICRs): Un lieu de rencontre pour les histones et leurs modifications

**HP1 $\gamma$**   
**ESET / SETDB1**  
**ZFP57**  
**KAP1/TRIM28**  
**PRSET7**  
**SUV4-20H1/H2**  
**PRMT5**



**H3K9me3**  
**H3K64me3**  
**H4K20me3**  
**H4R3me2s**



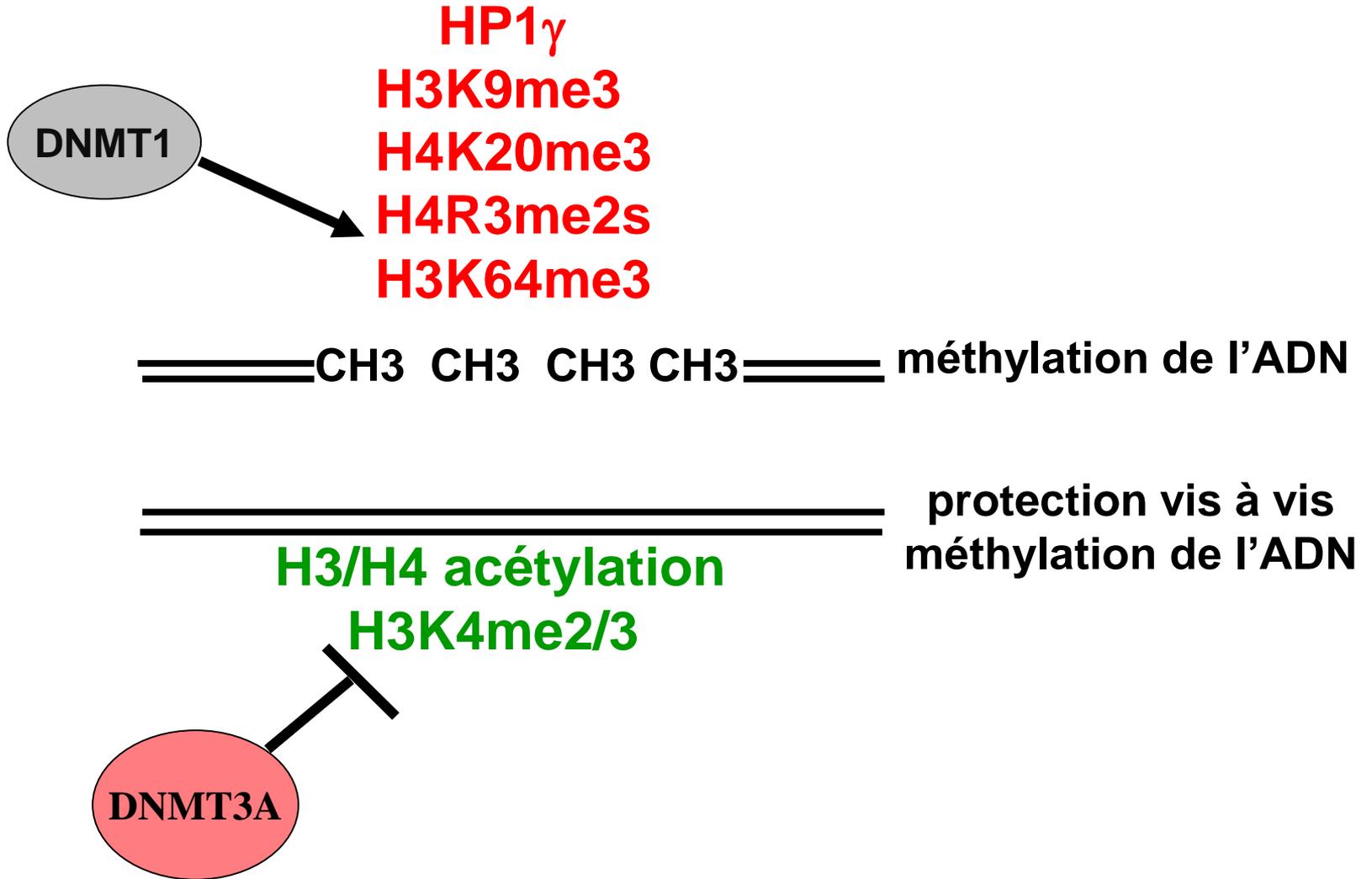
**CH3 CH3 CH3 CH3**

*allèle parental avec  
méthylation de l'ADN*

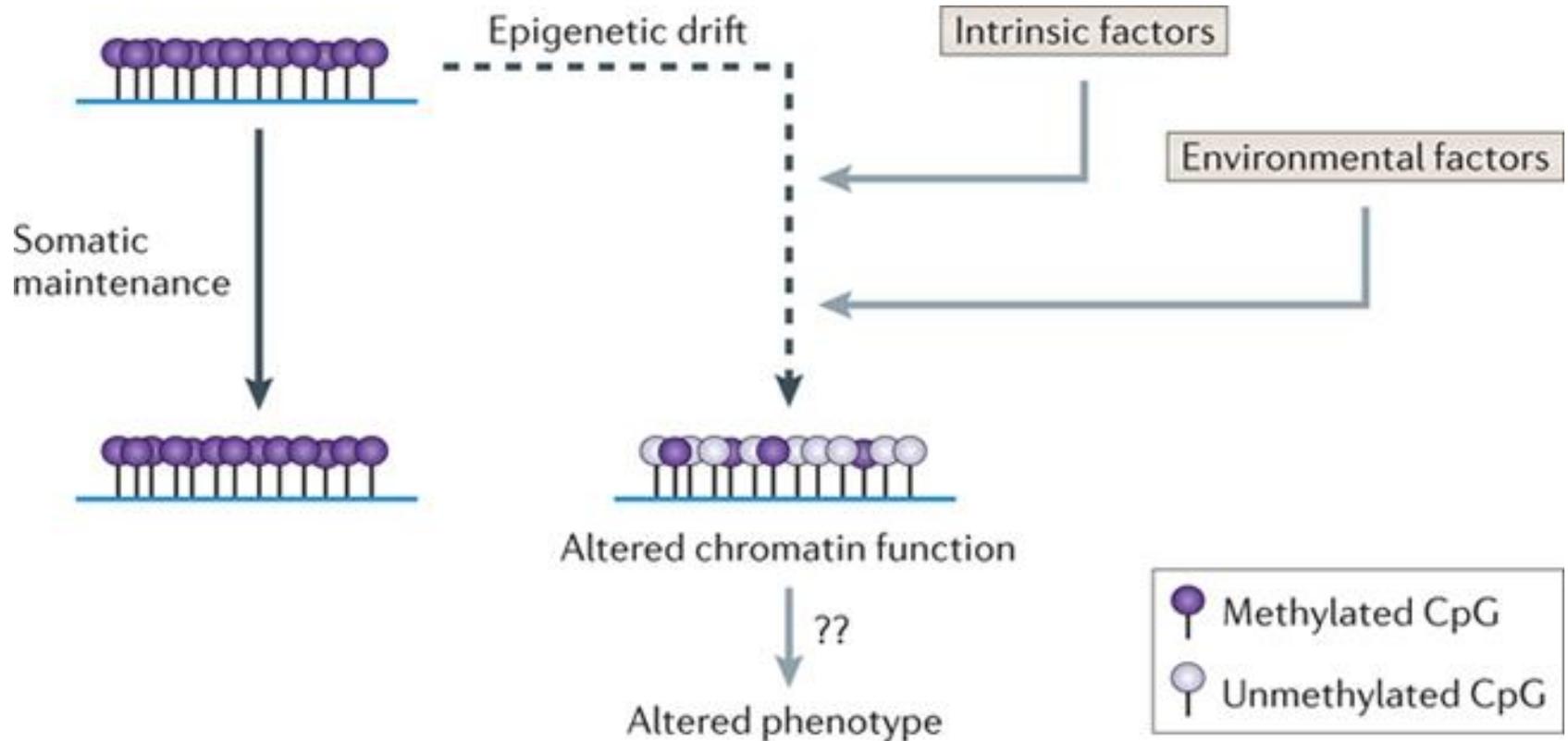
—————

**H3K4me2/3**  
**H3/H4 acetylation**

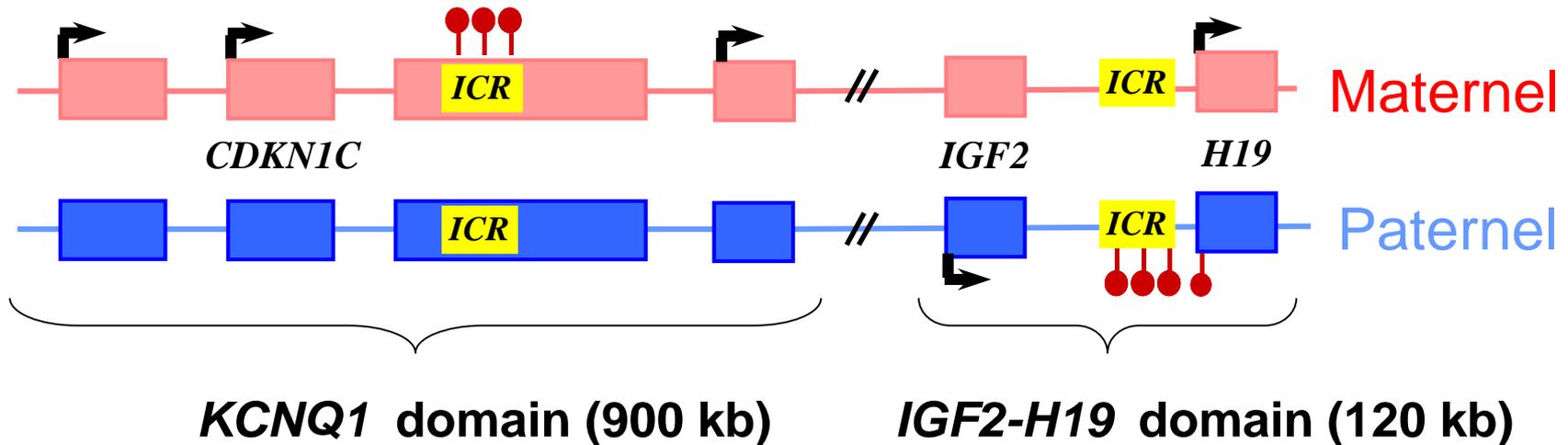
*allèle parental sans  
méthylation de l'ADN*



# La « dérive épigénétique » au niveau des ICRs est à l'origine de nombreuses pathologies liées à l'empreinte chez les humains.



# Deux pathologies associées à des modifications de régions contrôlant la croissance et le développement fœtal

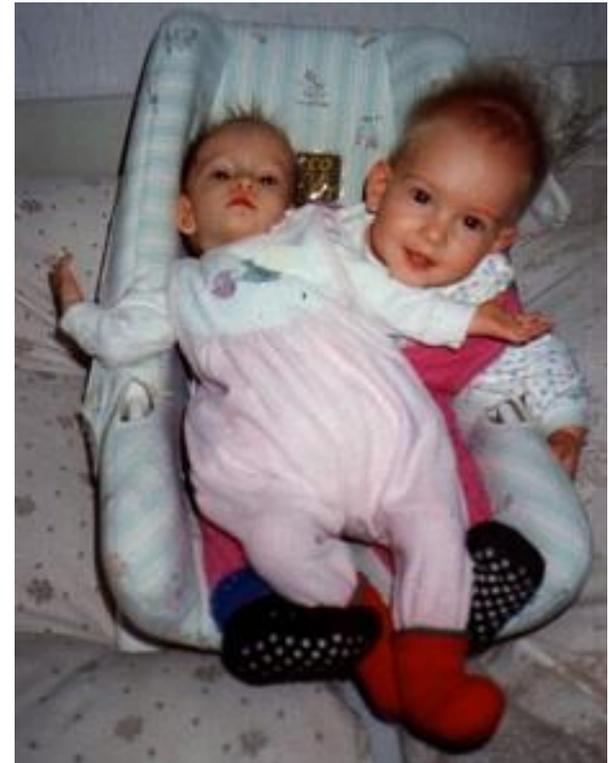


**ICR** = 'Imprinting Control Region'

 = méthylation de l'ADN

# Syndrome de Silver-Russell (SRS)

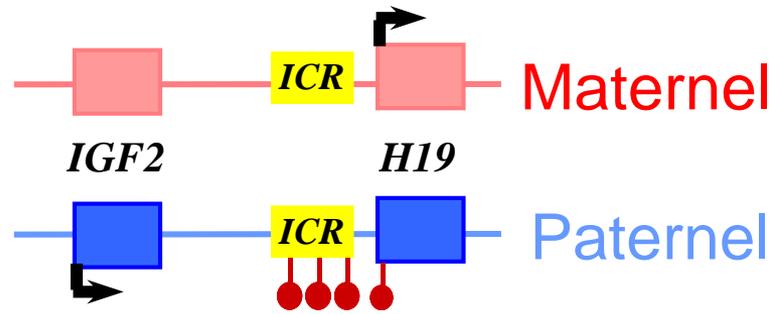
- Restriction du développement intra-utérin
- Croissance post natale déficiente
- Problèmes d'apprentissage
- Sporadique



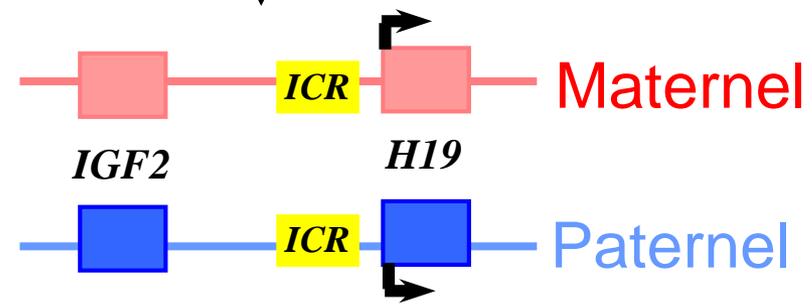
# Syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS)

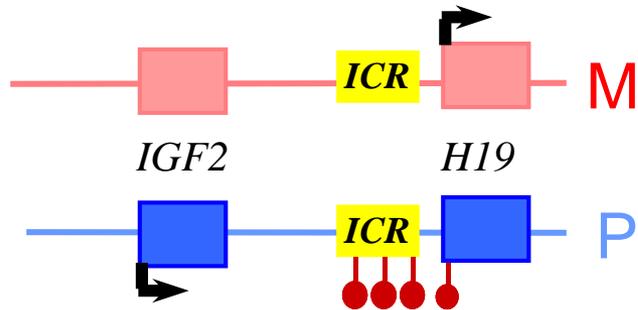
- Croissance foetale anormale
- Taille accrue des organes internes, idem langue
- Prédisposition aux tumeurs de Wilms (rein)
- Sporadique



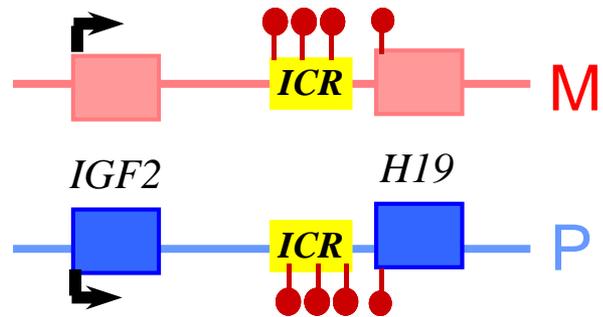
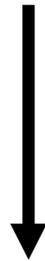


Syndrrome de Silver-Russell

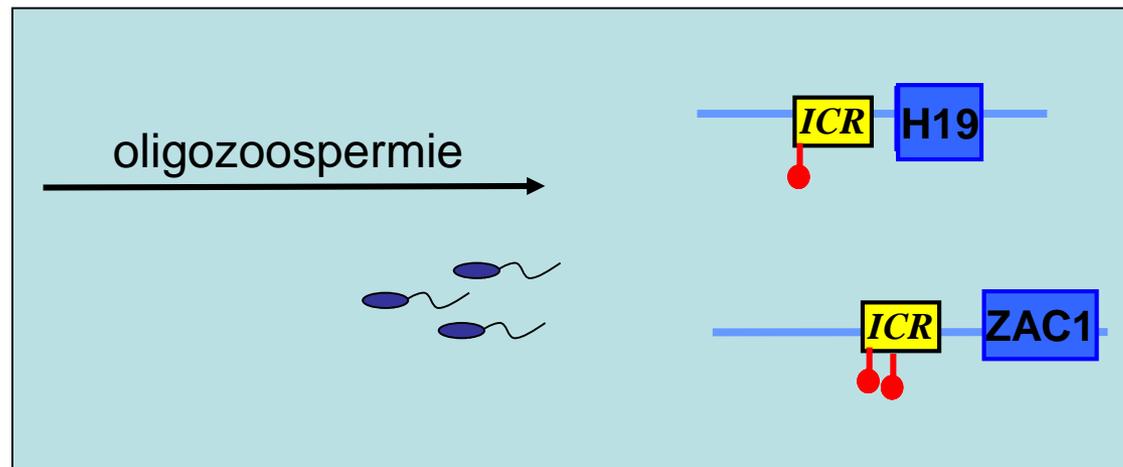
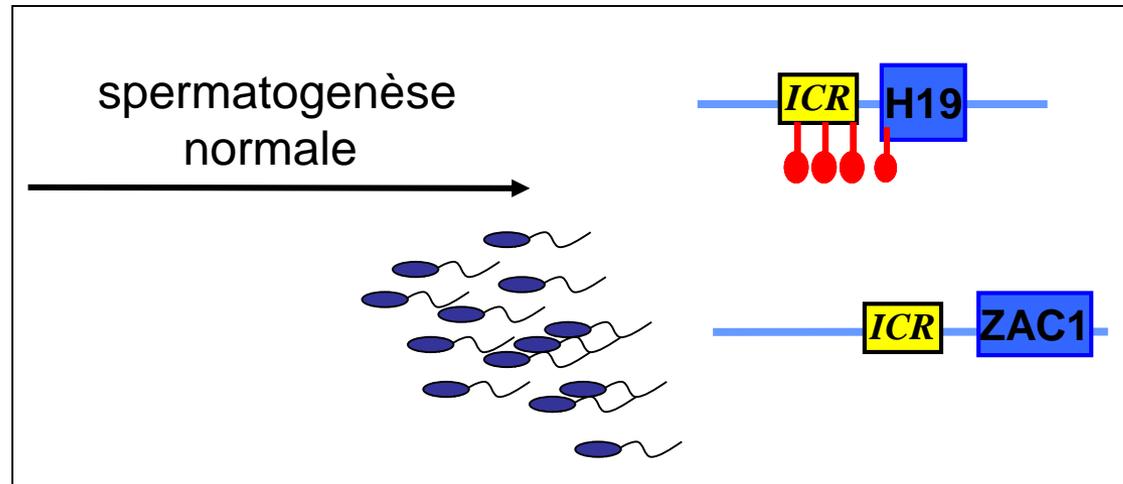




**Syndrme de  
Beckwith-Wiedemann  
(croissance foetale accrue)**



# Un autre exemple: l'oligospermie



Marques *et al.* 2004, 2008, Kobayashi *et al.* 2007, Boissonnas *et al.* 2010

# Méthylation *de novo* au cours de la tumorigenèse

Gènes soumis  
à l'empreinte



Gènes suppresseurs  
de tumeurs



# Perturbations fréquentes de l'empreinte *in vitro*

- \* **Dérivation et culture de cellules ES dans certaines conditions** Dean *et al.* 1998; Humpherys *et al.* 2001
- \* **Reprogrammation des cellules en cellules souches pluripotentes (iPS)** Stadtfeld *et al.* 2010,
- **Culture des embryons avant implantation** Khosla *et al.* 2001; Young *et al.* 2001
- \* **Transfert nucléaire dans les cellules somatiques** Humpherys *et al.* 2001 Young *et al.* 2003
- **Reproduction assistée** DeBaun *et al.* 2003; Cox *et al.* 2003) Maher *et al.* 2003; Örstavik *et al.* 2003; Halliday *et al.* 2004; Fortier *et al.* 2008

# Effets nutritionnels sur la méthylation de l'ADN liée à l'empreinte

- **Famine au cours de la grossesse chez les Hollandaises durant l'hiver 1944** (enfants) :  
méthylation de l'ADN diminuée sur les gènes soumis à l'empreinte.
- **Augmentation du folate/ choline altérée durant la grossesse** (humains, rat):  
méthylation de l'ADN accrue sur locus *IGF2*.
- \* **Régime riche en graisses durant la grossesse** (souris):  
méthylation de l'ADN altérée sur locus *IGF2R* dans le placenta.
- **Consommation d'alcool durant la grossesse** (souris):  
méthylation de l'ADN diminuée sur loci *H19* ICR et *IGF2* des souriceaux.
- **Consommation d'alcool chez males adultes** (souris, humains):  
méthylation ADN aberrante dans le sperme (*H19* ICR, Ig-DMR)

# LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS:

*Effets à long terme sur les marques épigénétiques*

## **Source:**

*Eau, alimentation, médicaments, cosmétiques  
Produits phytosanitaires....*

# LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS:

## *Effets à long terme sur les marques épigénétiques*

- Vinclozolin (50mg/kg, E10-18) and méthoxychlor (10 mg/kg E10-18) administration durant la grossesse:
  - Sperme F1, F2 & F3:
  - Légère réductions de la méthylation de l'ADN sur les ICRs paternels
  - Gains de méthylation de l'ADN sur les ICRs maternels
- PAS de changement apparent de la méthylation de l'ADN dans les tissus somatiques

Stouder *et al*, 2010, 2011;  
Kang *et al*, 2011; Somm *et al.*, 2013

# Agents polluants induisant des modifications épigénétiques

Agent	Espèce	Période	Altération
fumée de tabac	humains	adulte	méthylations site-spécifique, histones chromatine
amiante	humains	adulte	méthylations
bisphénol A	souris	embryon	méthylations site-spécifique
diéthylstilbestrol	souris	embryon	méthylations
Benzène	humains	adulte	méthylations

# **QUELQUES CONSIDÉRATIONS EN FORME DE CONCLUSION**

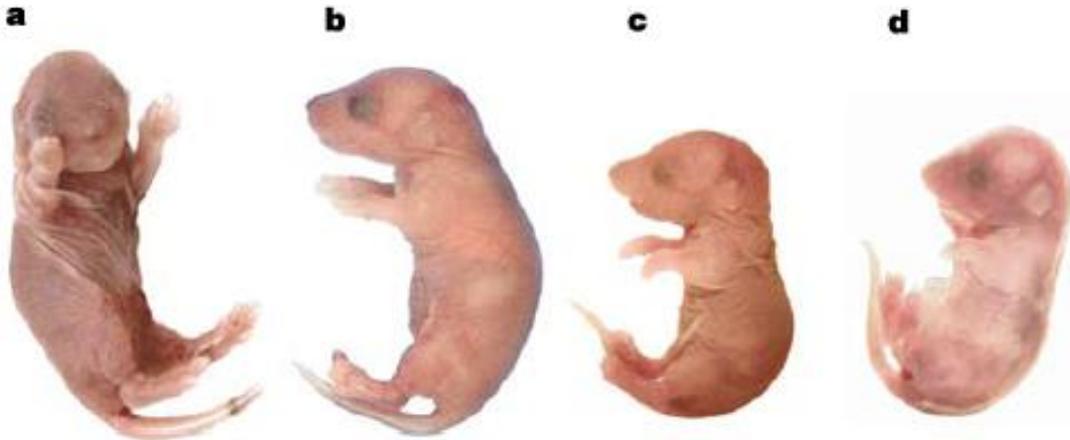
**L'effet des facteurs extrinsèques dépend énormément du stade développemental (fœtus très sensible aux conditions métaboliques qui vont vraisemblablement influencer la santé de l'adulte)**

**Seuls effets trans générationnels dont on soit sûr:  
transmission à la génération F3 des marques  
épigénétiques chez les mammifères**

# Last scoop: possibilité de la parthénogenèse chez les mammifères ?

*naissance d'une souris issue de cellules provenant de deux souris femelles: son génome est composé de deux jeux de chromosomes d'origine maternelle, un jeu prélevé dans un ovule "normal" et un jeu provenant d'un ovule d'une autre souris génétiquement modifiée où l'expression de l'un des loci impliqués dans l'empreinte parentale a été modifiée*

*Fœtus parthénogénétiques*



*souris parthénogénétique féconde*



**MERCI**

