

Modifications épigénétiques et RCIU

JM Dupont

Service de Cytogénétique - APHP, HUPC-site Cochin

Faculté de médecine - Université Paris Descartes

INSERM U1016



Epigenèse

Génotype

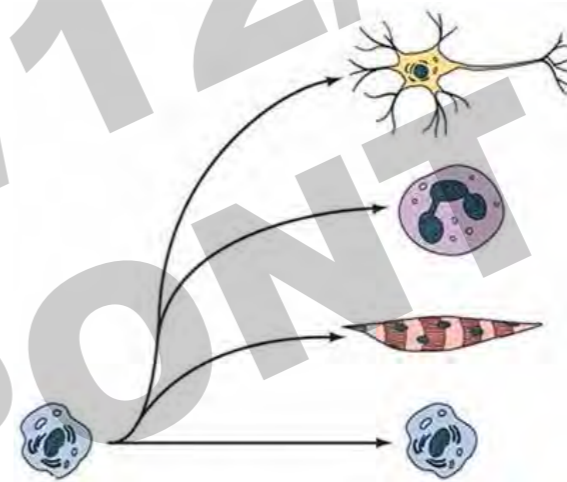


Expression



Epigenèse

Phénotype -
Différenciation



- Pas d'altération de la séquence
- Stable au cours des divisions cellulaires, mais réversible
- Aboutit à une modification de l'expression des gènes
 - Programme développemental
 - Adaptation à un environnement

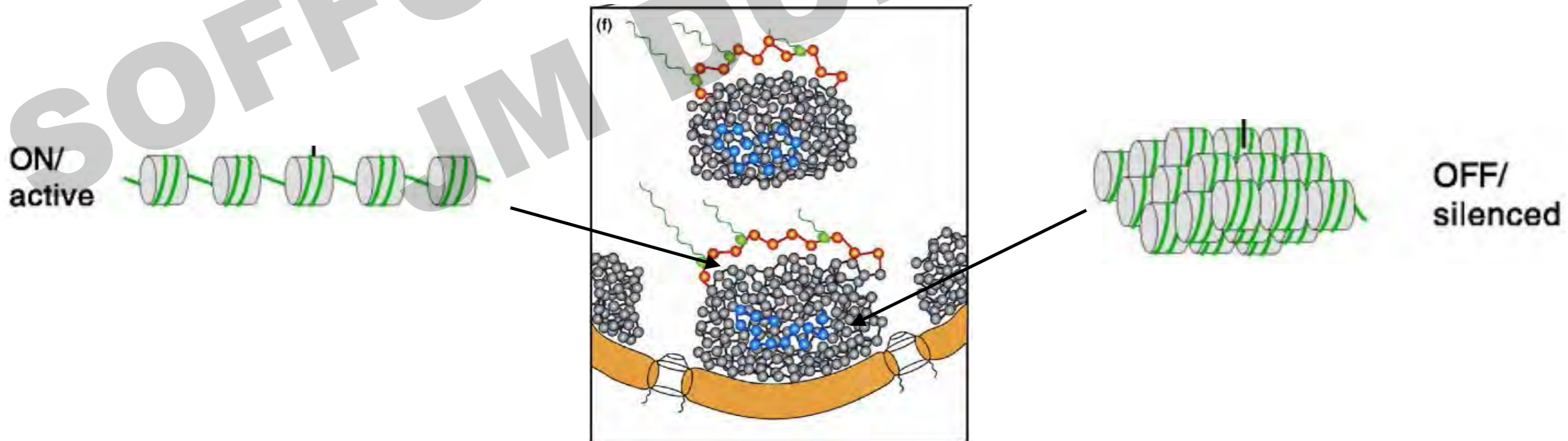
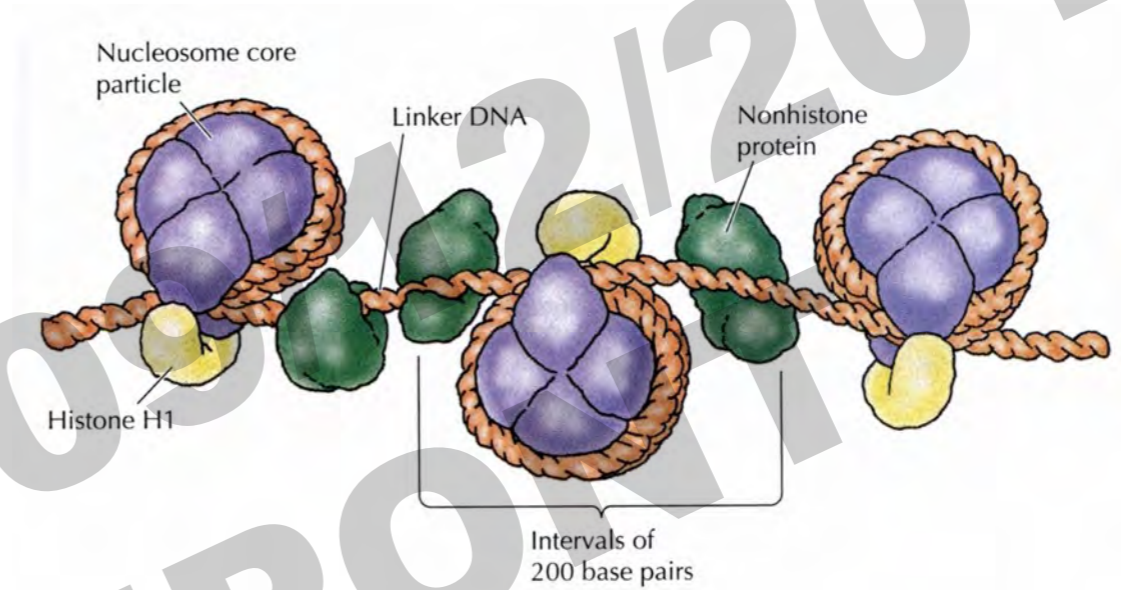
Support des modifications épigénétiques : la chromatine

Chromatine

ADN (1/3)

Histones (1/3)

Prot non histones (1/3)



Support des modifications épigénétiques : la chromatine

- Modifications des histones
- ARN non codants
- Méthylation de l'ADN

SOFFOET 09/12/2016
JM DUPONT

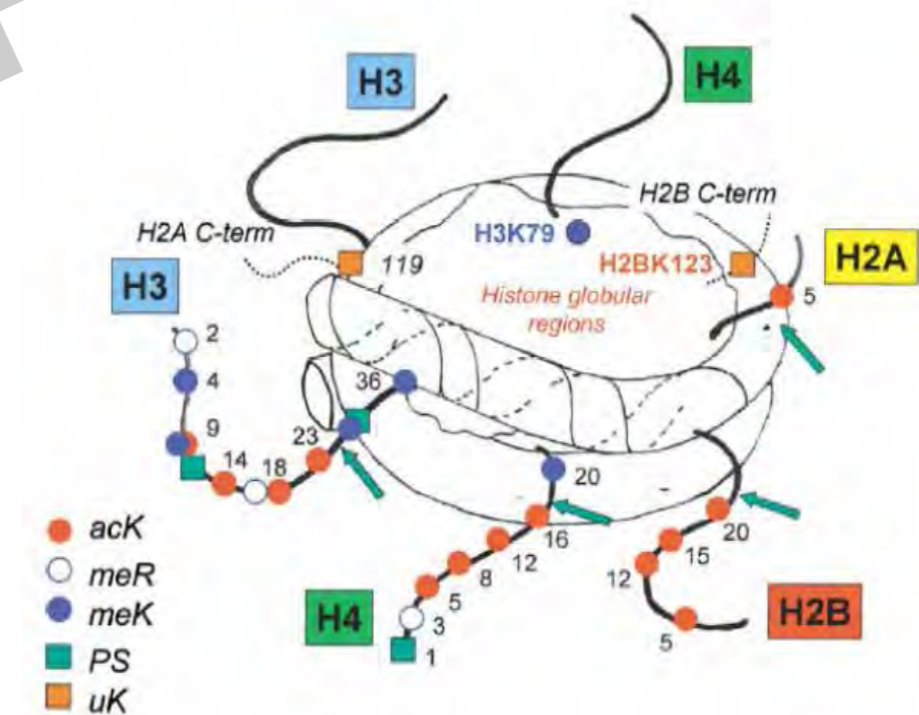
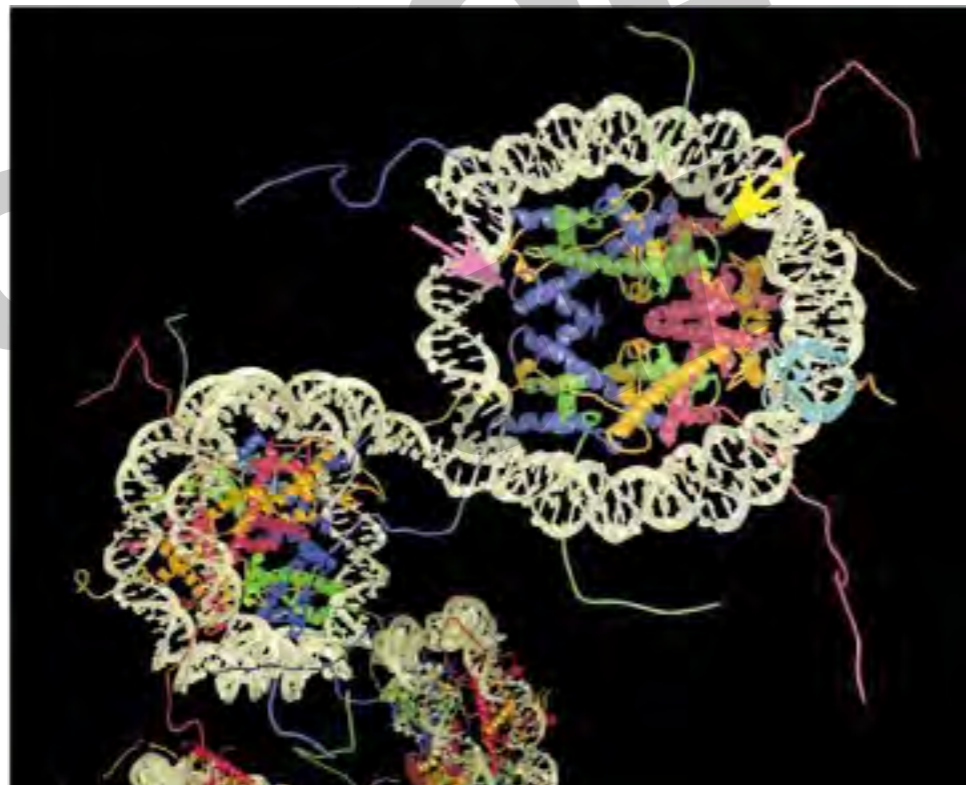
Modifications des histones

- **Modifications des extrêmités N-terminales**

- Acétylation
- Méthylation
- Phosphorylation

Enzymes

- HAT=Histone Acetyl Transferase
- HDAC=Histone Deacetylase
- HMT=Histone Methyl Transferase
- HDM=Histone Demethylase



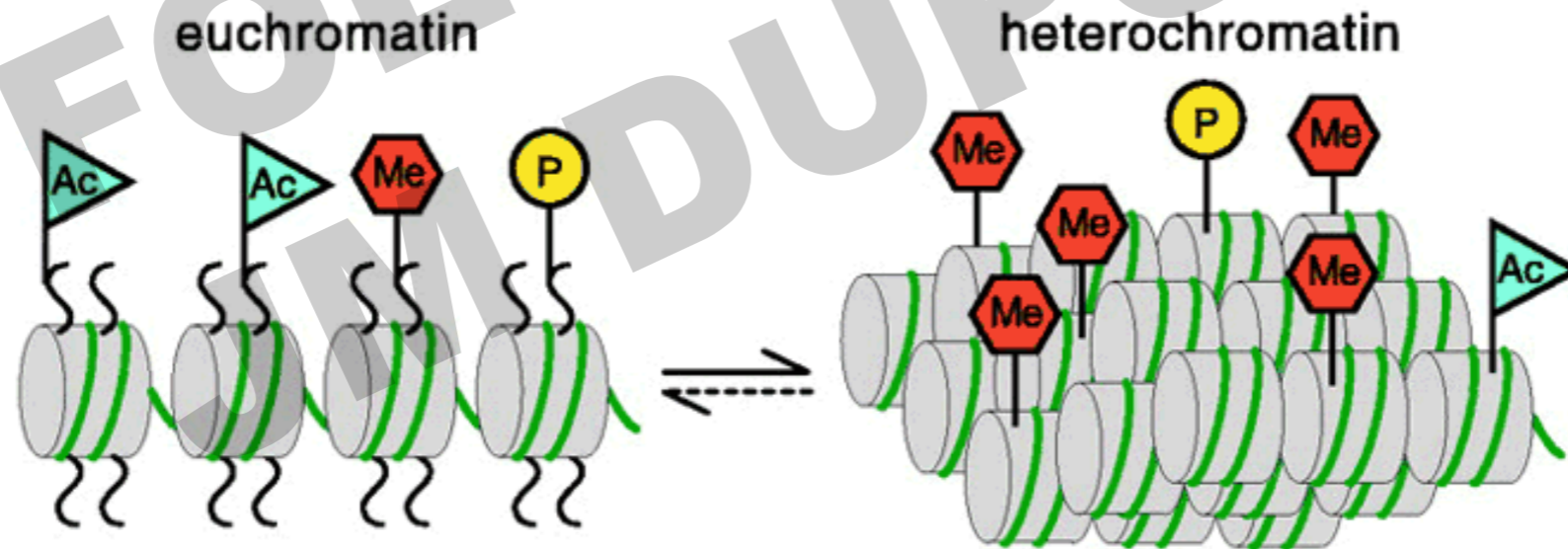
Code des histones -> remodelage de la chromatine

H3K4me3, Acétylation

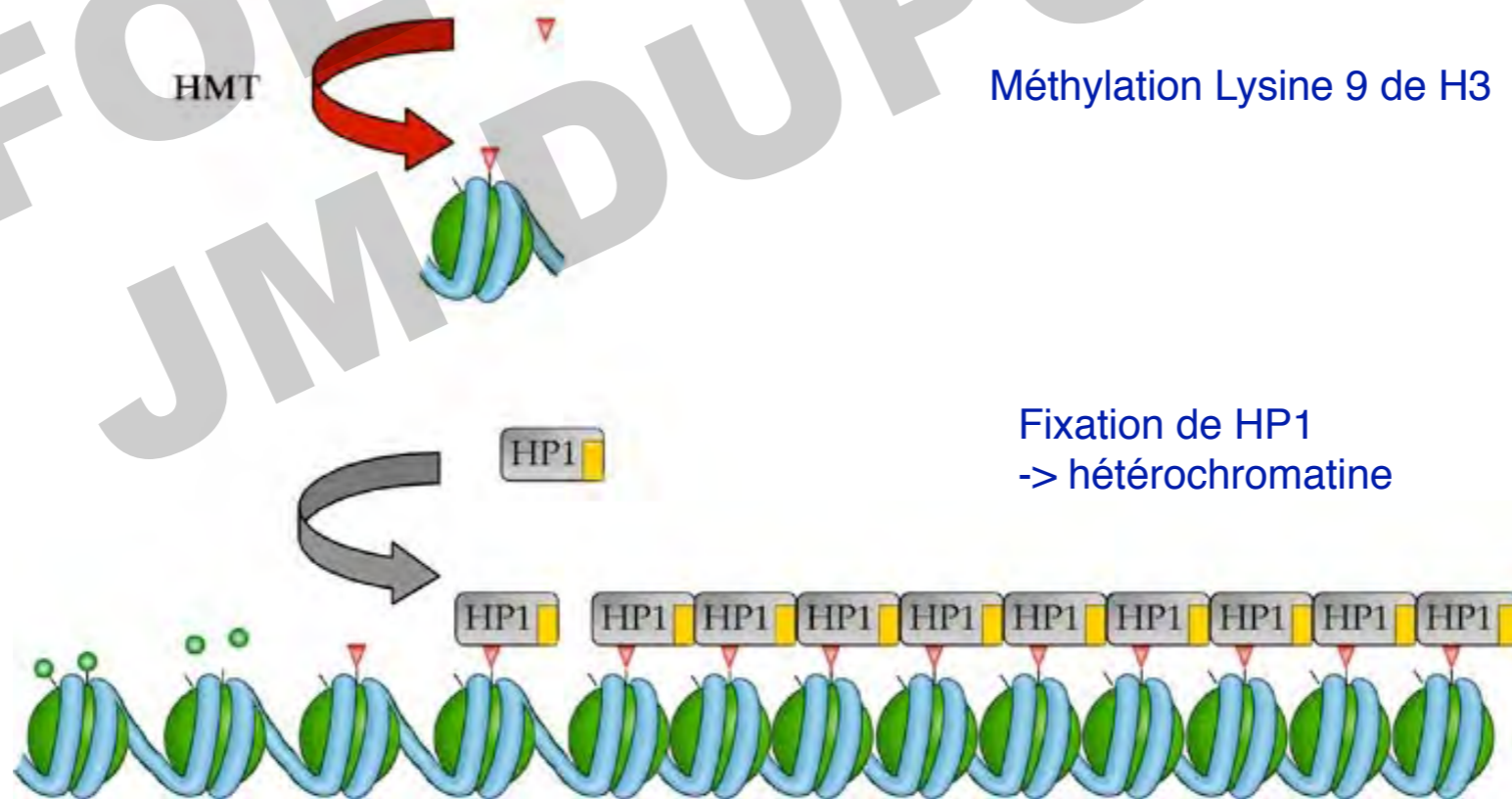
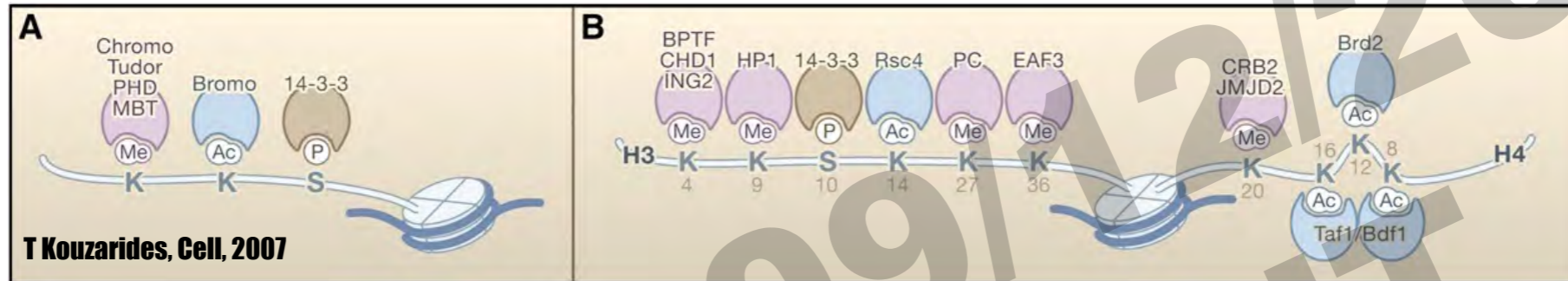
H3K9me3, H3K27me3

Activation

Répression

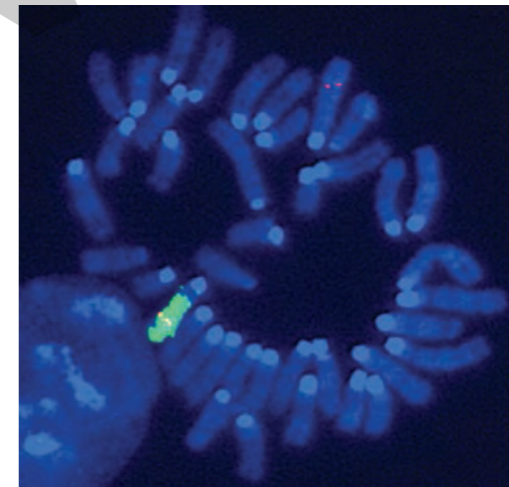
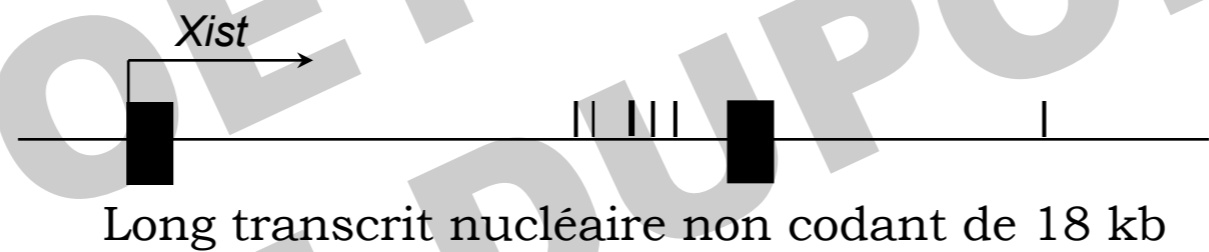


Code des histones -> remodelage de la chromatine

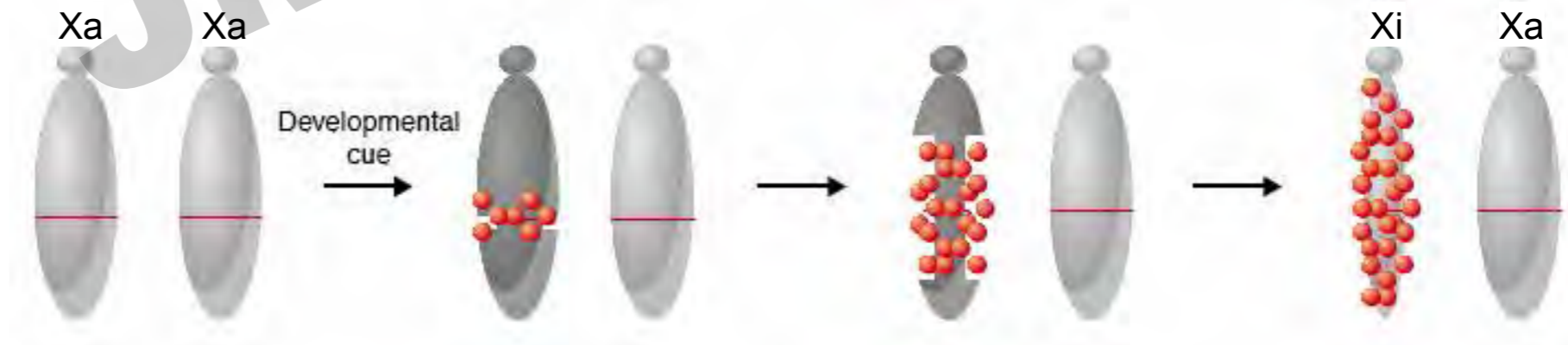


ARN non codants

- snARN, piwiARN, miARN, ncARN...
- Action en cis

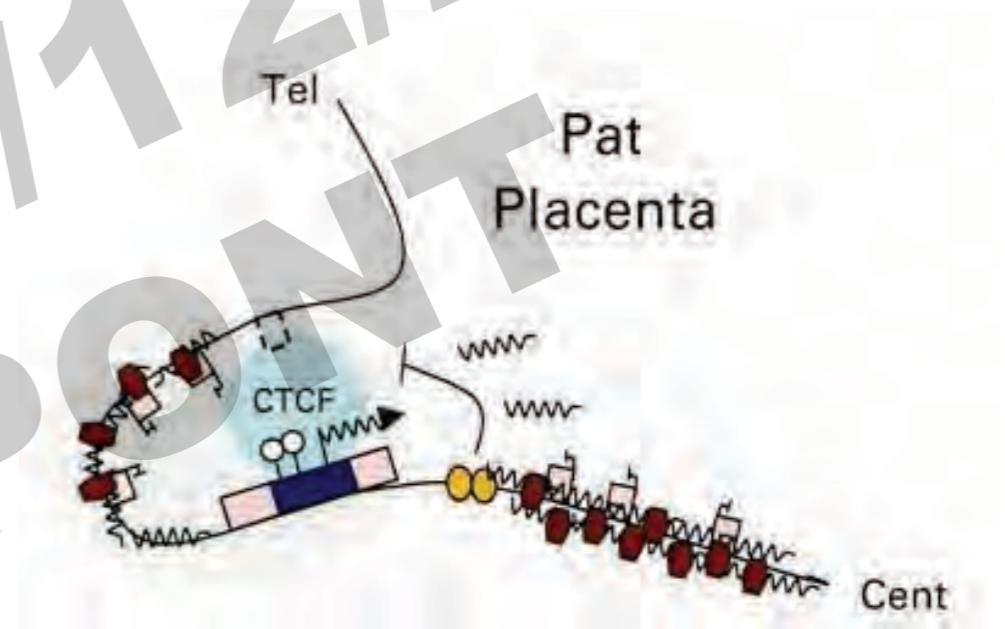


XIST



ARN non codants

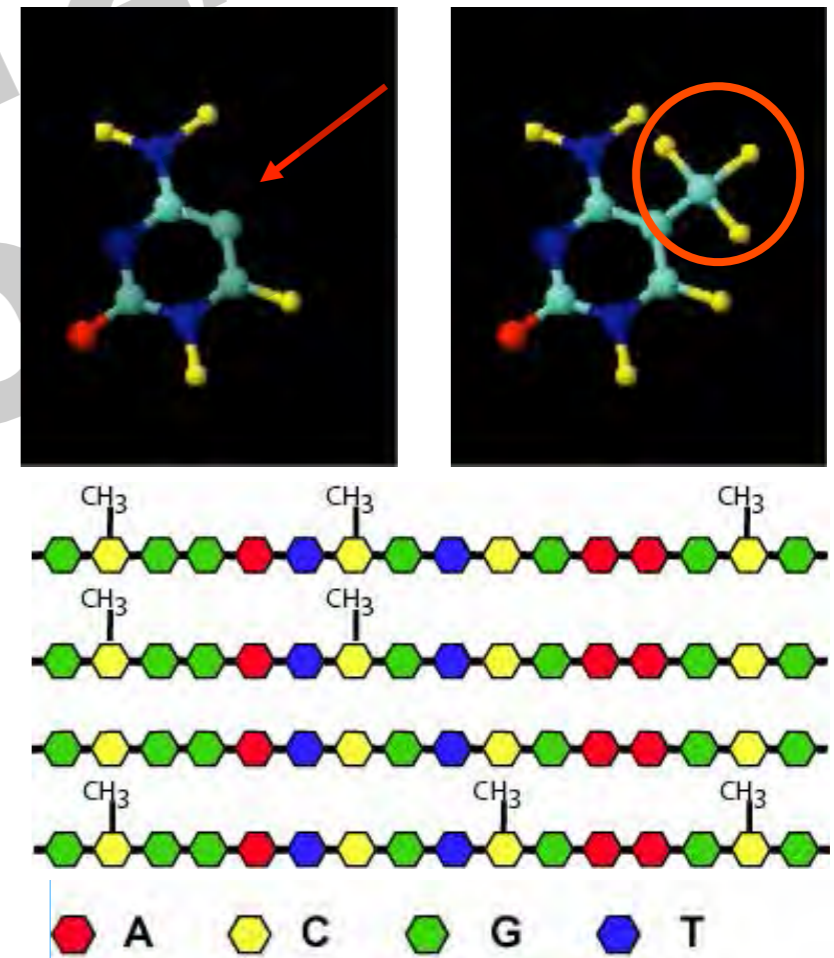
- snARN, piwiARN, ncARN...
- Action en cis
- Action en trans



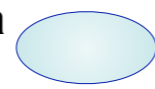
A Lewis and W Reik, Cytogenet Genome Res 113:81-89 (2006)

Méthylation de l'ADN

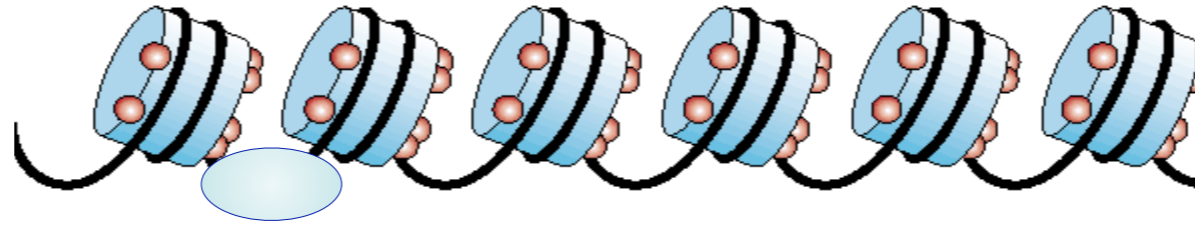
- Au niveau des CG
- Par des méthyltransférases
 - Dnmt3a,b, Dnmt1
- CG rares mais distribution non aléatoire
 - séquences répétées, promoteurs (îlots CpG)
- Méthylation \approx répression
 - Promoteurs hypométhylés,
 - séquences répétées hyperméthylées



Complexe d'initiation de la transcription



Acétylation

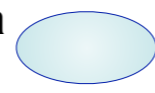


Début de la transcription

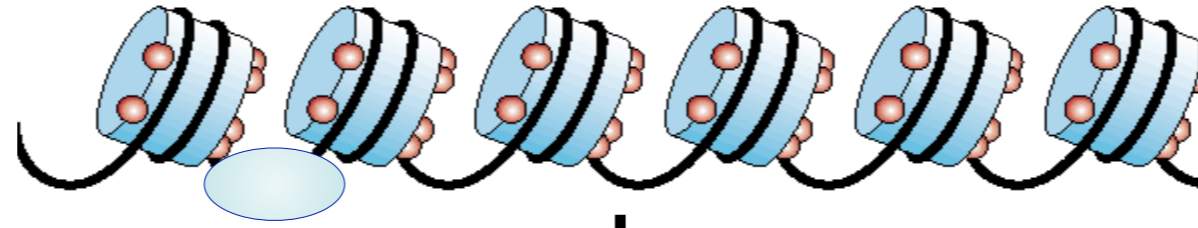


SOFFOET 09/12/2016
JM DUPONT

Complexe d'initiation de la transcription



Acétylation



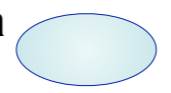
Début de la transcription

Méthylation

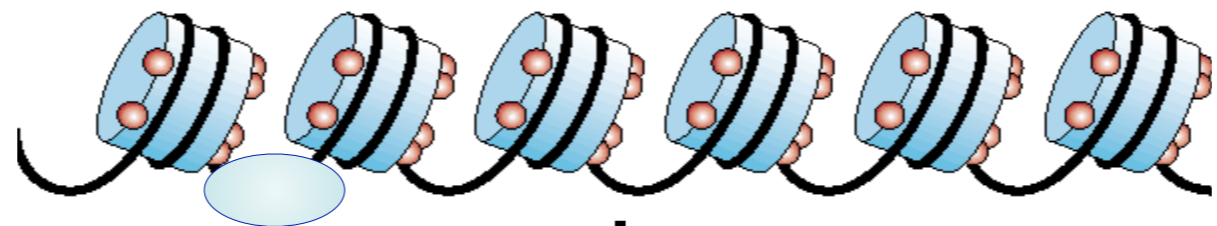


SOFFOET 09/12/2016
JM DUPONT

Complexe d'initiation de la transcription

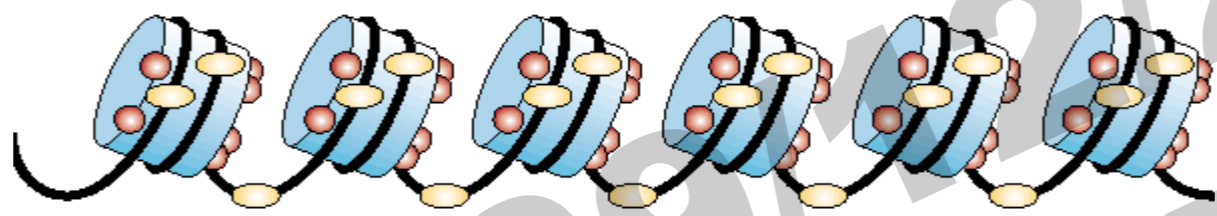


Acétylation



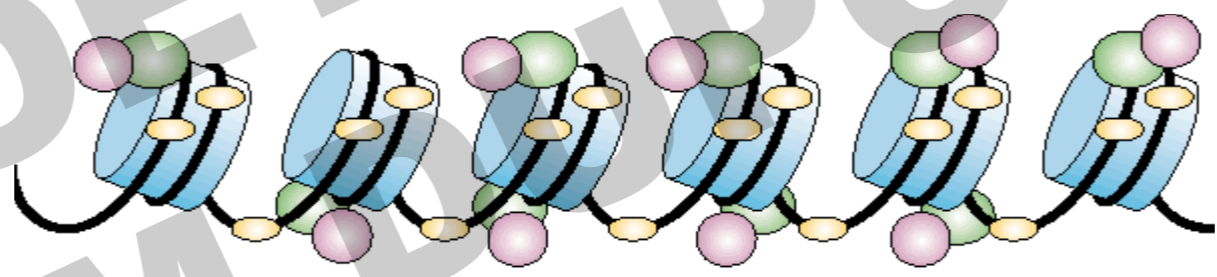
Début de la transcription

Méthylation

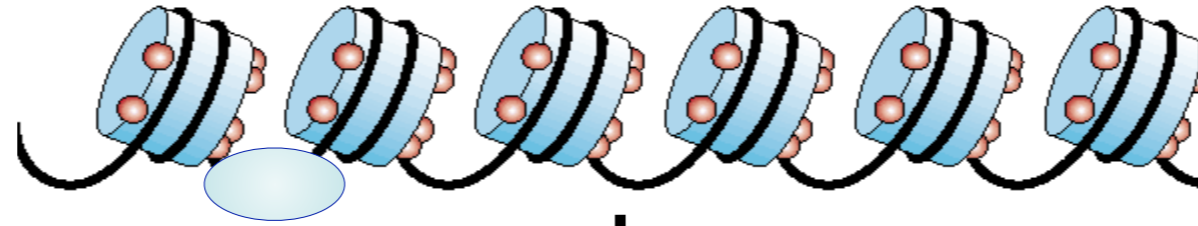
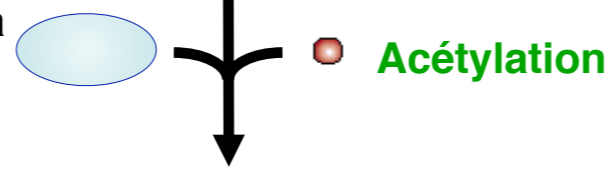


Fixation de protéines sur les CpG méthylés : MeCP2 et autres répresseurs

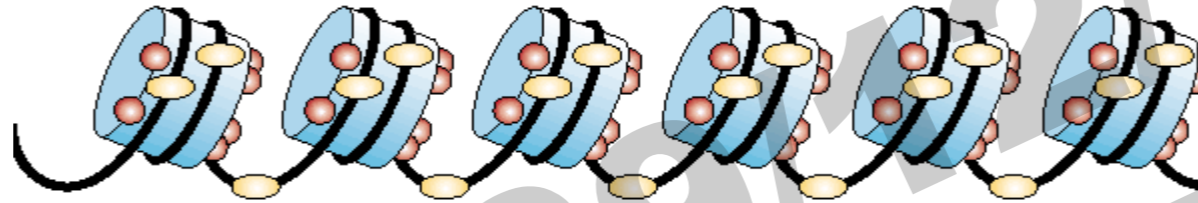
Recrutement de désacétylases



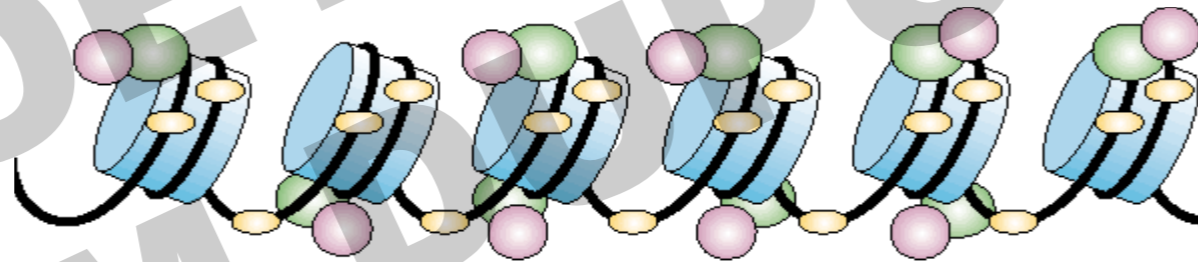
Complexe d'initiation de la transcription



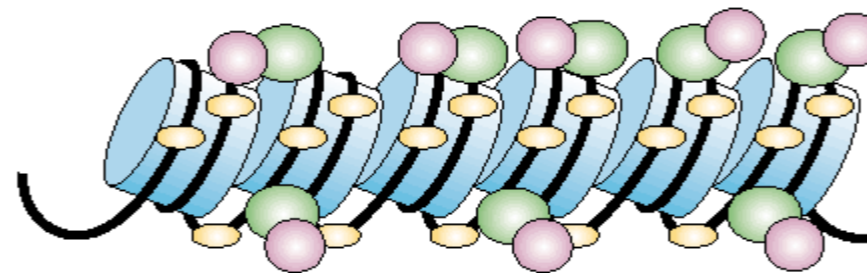
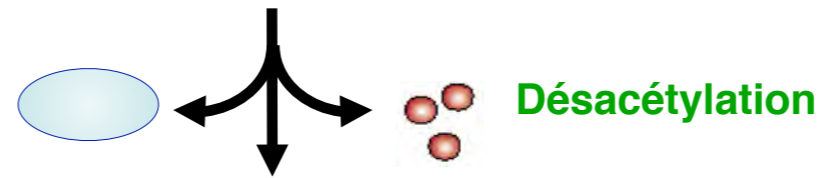
Début de la transcription



Fixation de protéines sur les CpG méthylés : MeCP2 et autres répresseurs



Décrochage du complexe d'initiation de la transcription



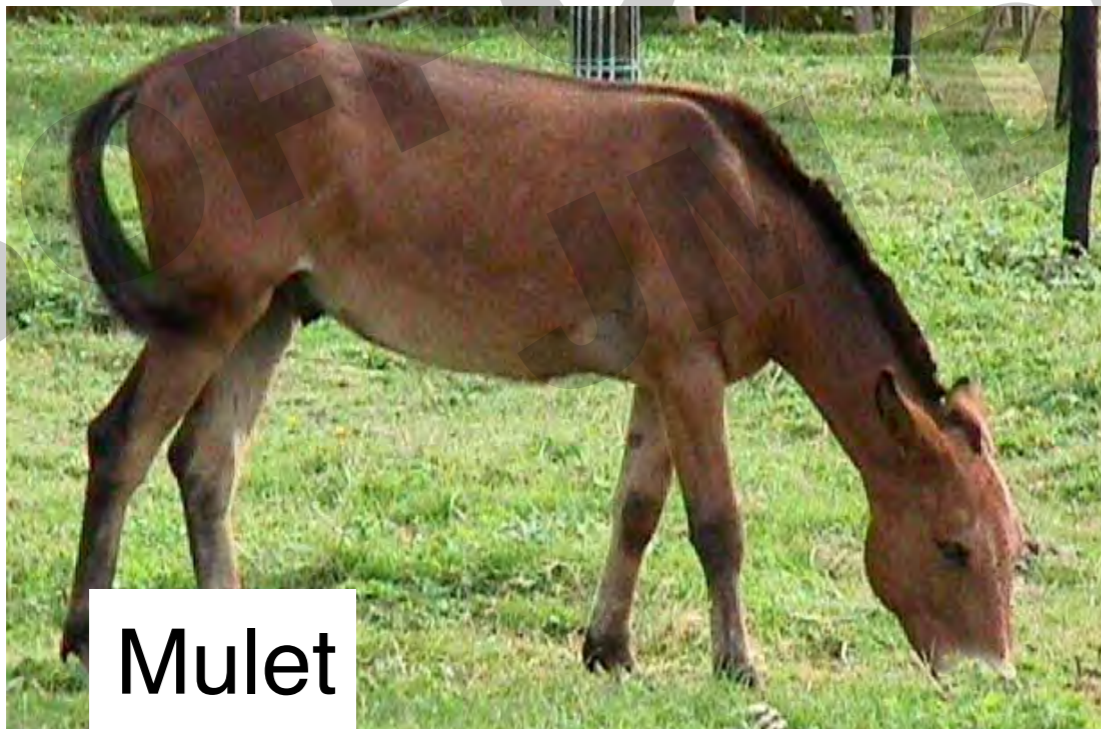
Compaction de la chromatine
Arrêt de la transcription

Le phénomène d'empreinte parentale

Les génomes parentaux ne sont pas fonctionnellement interchangeables !

♂ Ane
♀ Cheval

♂ Cheval
♀ Ane



Parthénogenèse

CONTROLE

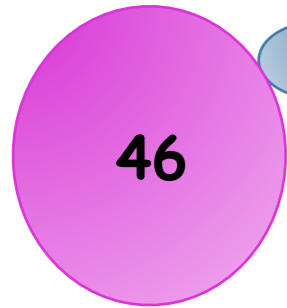
♀/♀

♂/♂



Surani et al, Cell 1986, 45 : 127-136

En clinique humaine : Triploïdies, môles, tératomes



Digynie

25%

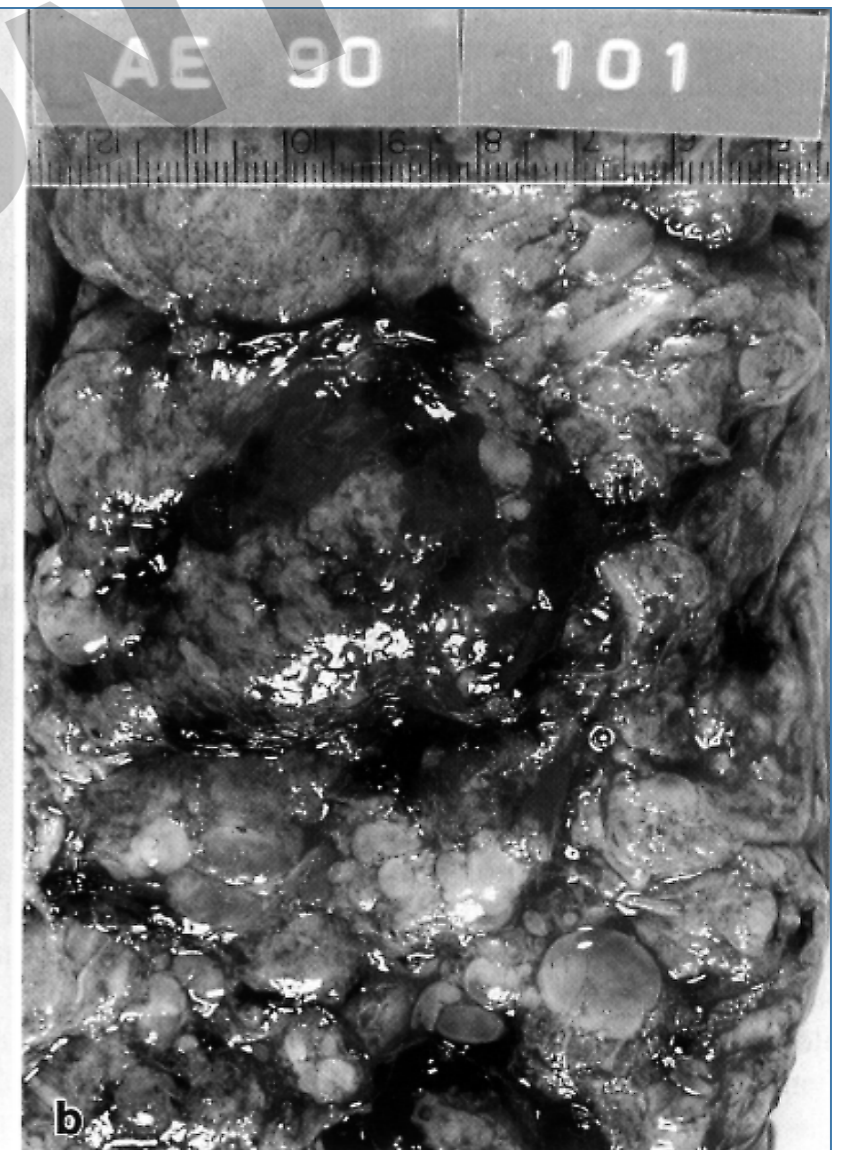


Dispermie



Diandrie

75%



Empreinte parentale => expression différentielle



7

Empreinte parentale => expression différentielle



Empreinte parentale => expression différentielle



Méthylation de l'ADN et empreinte parentale

- Méthylation allèle spécifique
 - Méthylation différentielle des deux allèles parentaux
- Notion de DMR
 - parfois à distance du gène
 - sous le contrôle d'un centre d'empreinte

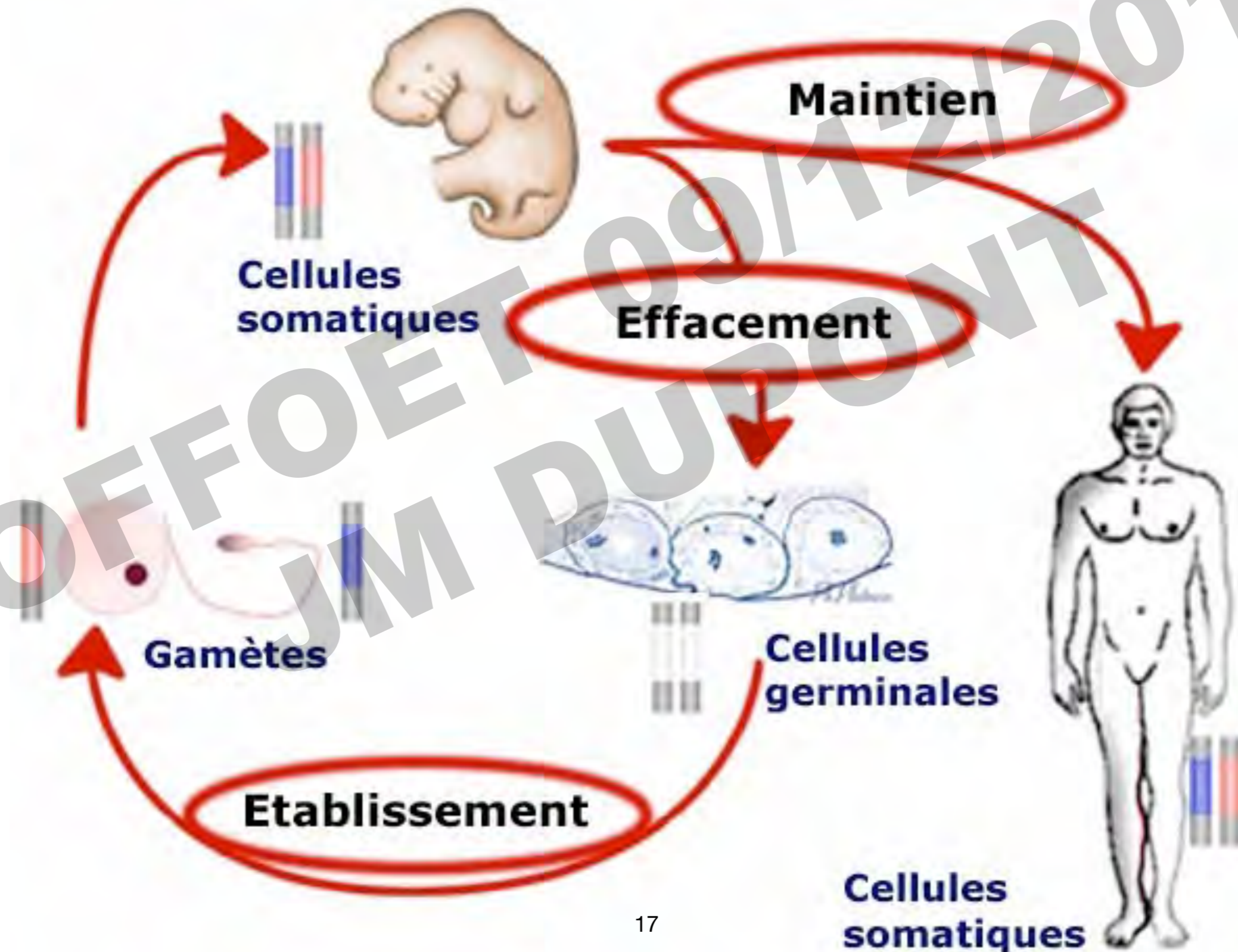
Pat

TCTAAAGTCCT^MCGCTCACCCACC^MCGACTCATTCTCCCCAGAC^MCGCCAAGGATGGTGGTCA

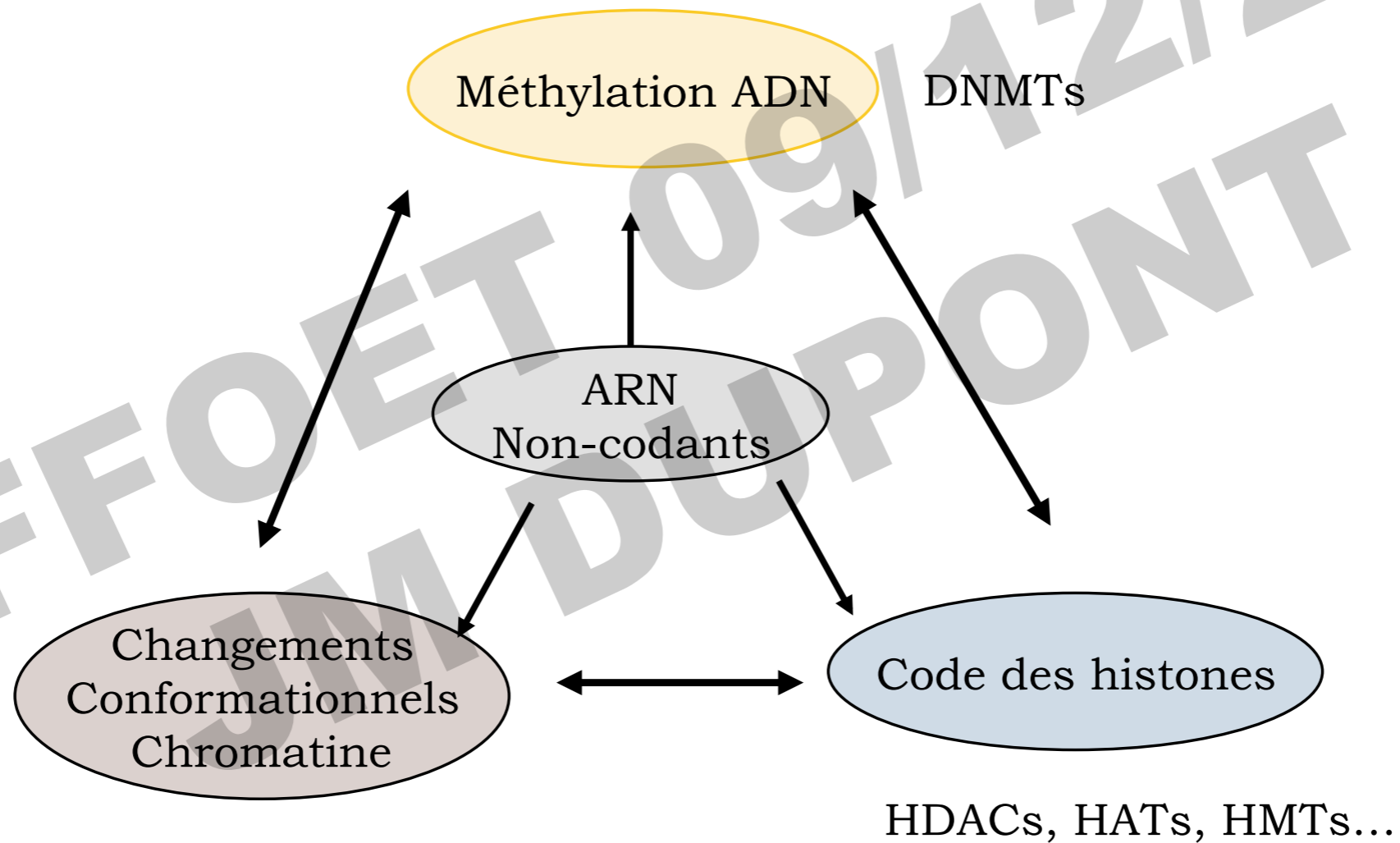
Mat

TCTAAAGTCCTCGCTCACCCACC^MCGACTCATTCTCCCCAGACCGCCAAGGATGGTGGTCA

Cycle de l'Empreinte



Support des modifications épigénétiques : la chromatine



Epigenèse et RCIU

- Développement / Croissance fœtale et placentaire
- Nutrition / échanges fœto maternels

SOFFOET 09/12/2016
JM DUPONT

Croissance foetale : syndrome de Silver Russel (SRS)

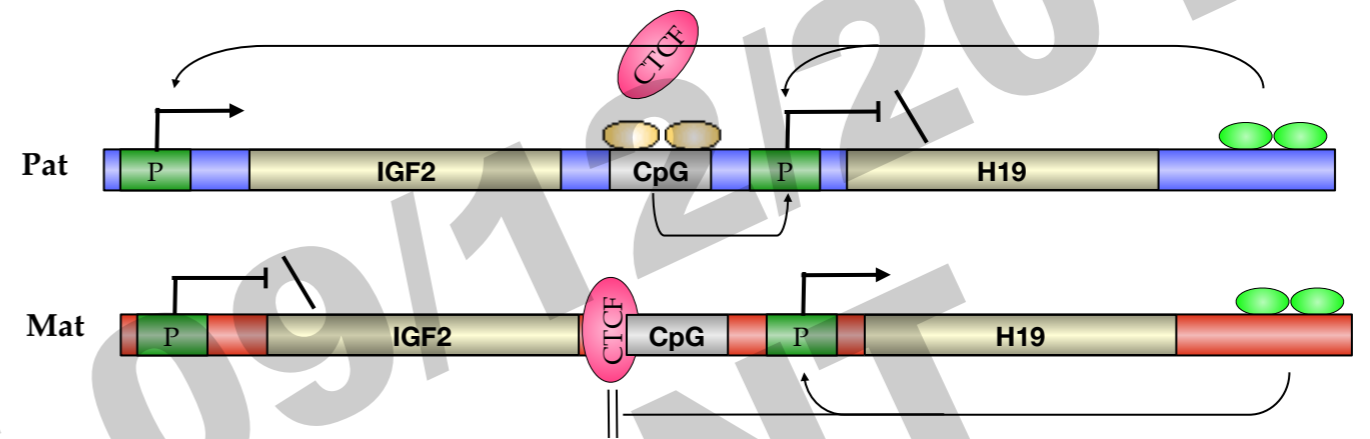
- Incidence : 1-30/100.000
- Clinique
 - RCIU sévère
 - Retard de croissance postnatal
 - Dysmorphie
 - Visage triangulaire
 - Front large
 - ± malformations mineures
 - Asymétrie corporelle
 - Difficultés alimentaires
- Etiologie
 - 60 % Anomalie d'empreinte



Croissance foétale : syndrome de Silver Russel (SRS)

- Région 11p15

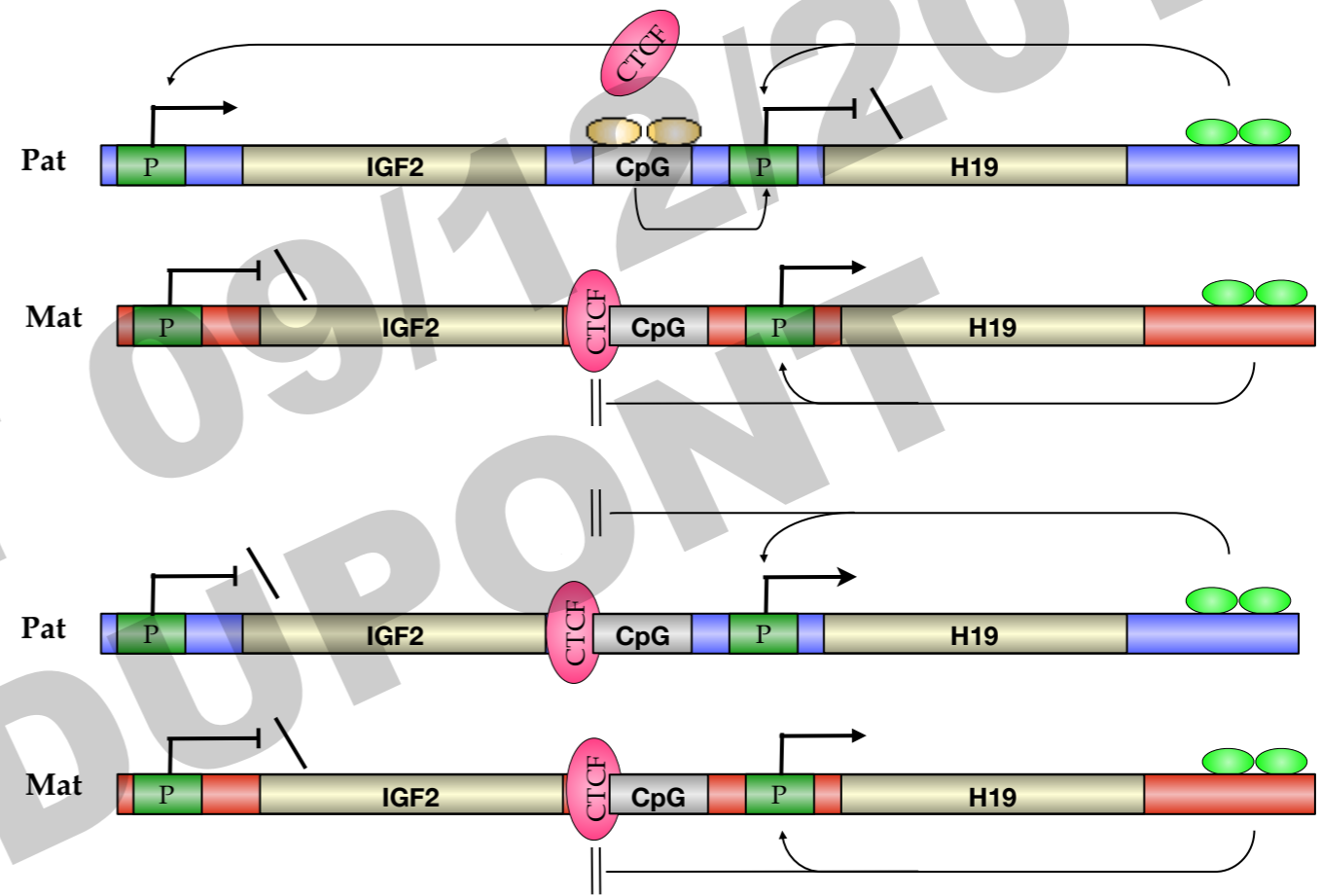
- IGF2 - H19
- Empreinte parentale



Croissance foetale : syndrome de Silver Russel (SRS)

- Région 11p15

- IGF2 - H19
- Empreinte parentale



- Perte d'empreinte paternelle

- Perte d'expression IGF2
- RCIU - SRS

Croissance foetale : syndrome de Silver Russel (SRS)

- **Région 11p15**

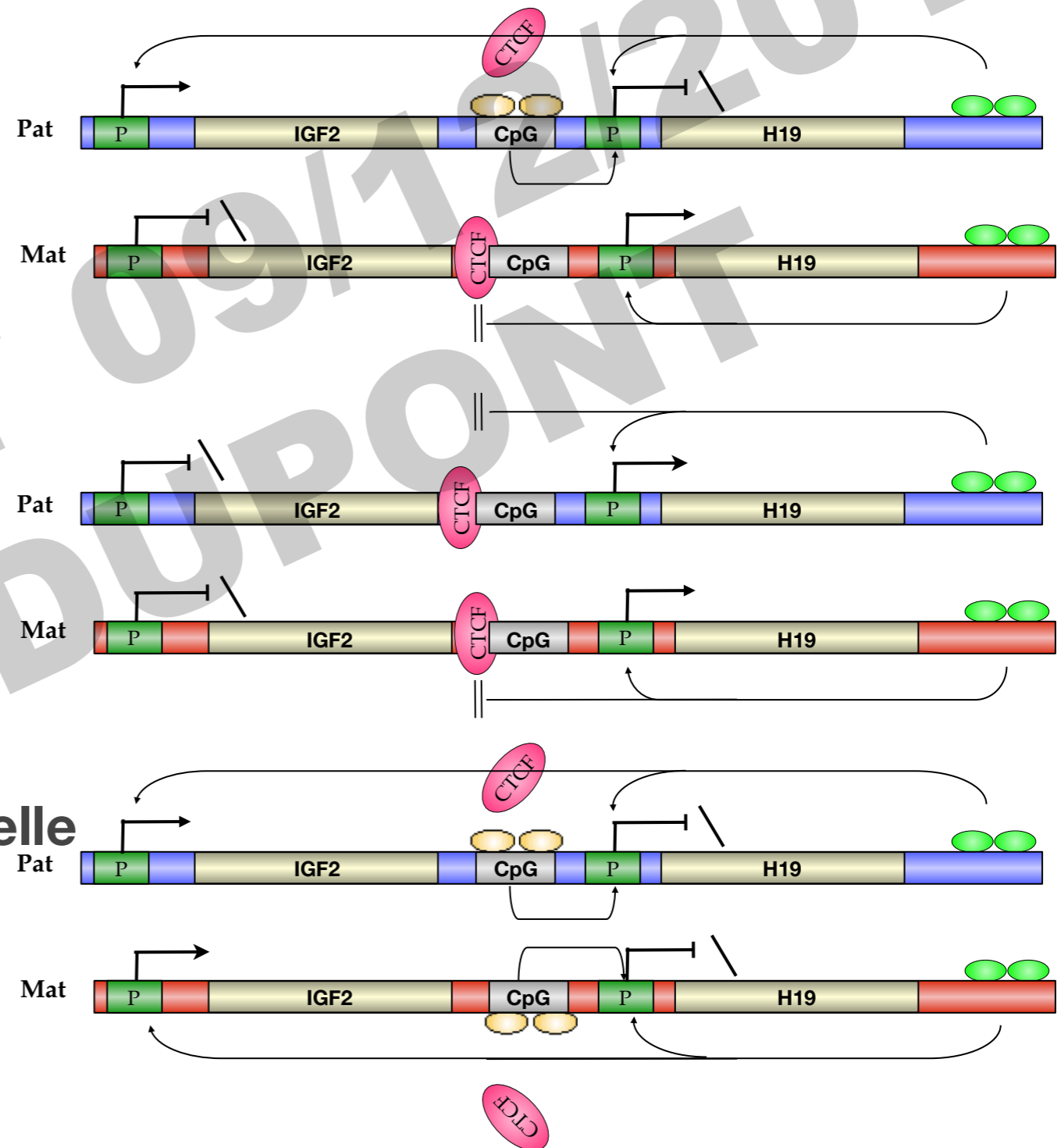
- IGF2 - H19
- Empreinte parentale

- **Perte d'empreinte paternelle**

- Perte d'expression IGF2
- RCIU - SRS

- **Duplication empreinte paternelle**

- Surexpression IGF2
- Macrosomie - BWS



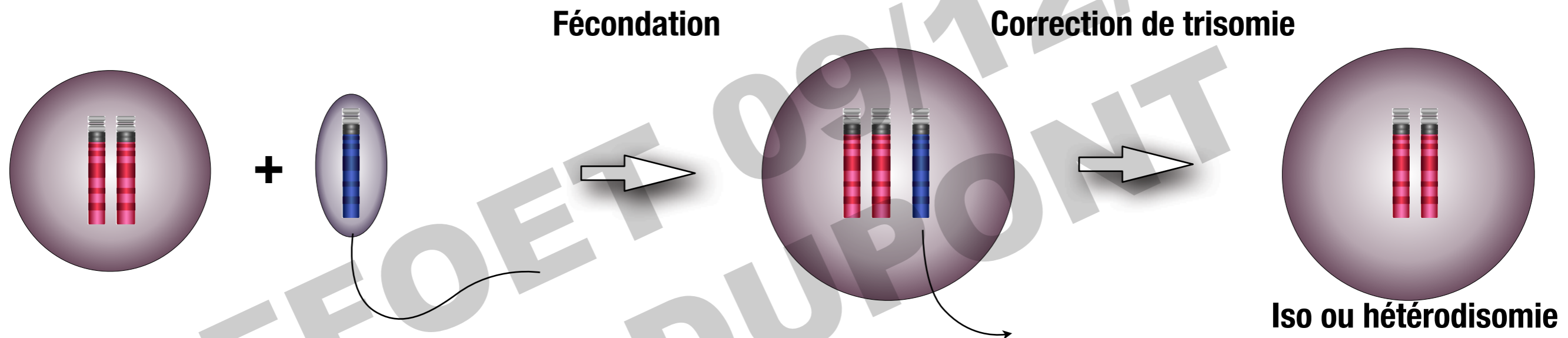
Croissance foetale : syndrome de Silver Russel (SRS)

- Incidence : 1-30/100.000
- Clinique
 - RCIU sévère
 - Retard de croissance postnatal
 - Dysmorphie
 - Visage triangulaire
 - Front large
 - ± malformations mineures
 - Asymétrie corporelle
 - Difficultés alimentaires
- Etiologie
 - 60 % Anomalie d'empreinte
 - 10% : DUP(7)mat



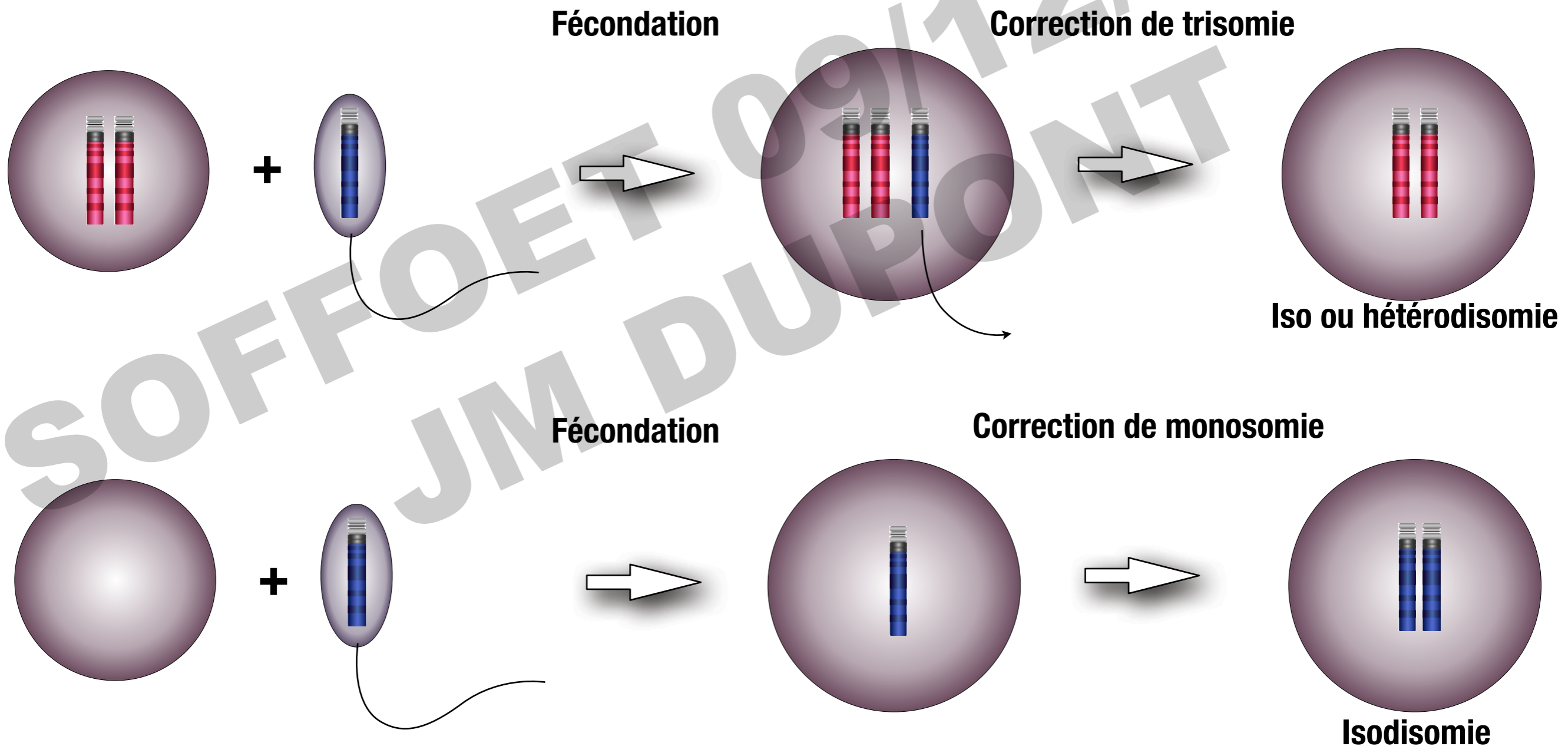
DUP : Mécanisme de survenue

Correction d'aneuploïdie



DUP : Mécanisme de survenue

Correction d'aneuploïdie



Nutrition / échanges fœtaux maternels : placentation et conflit d'intérêt parental

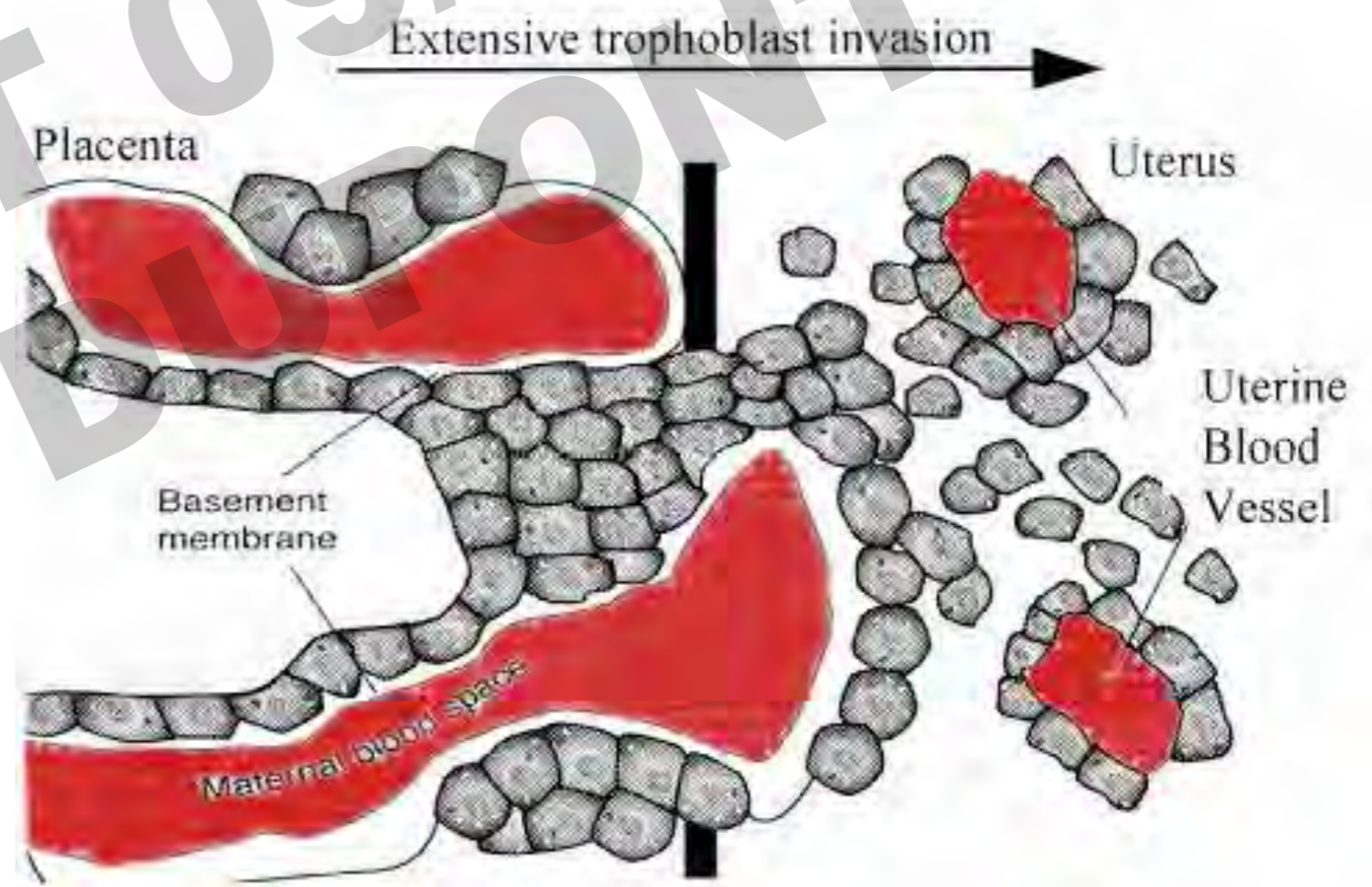
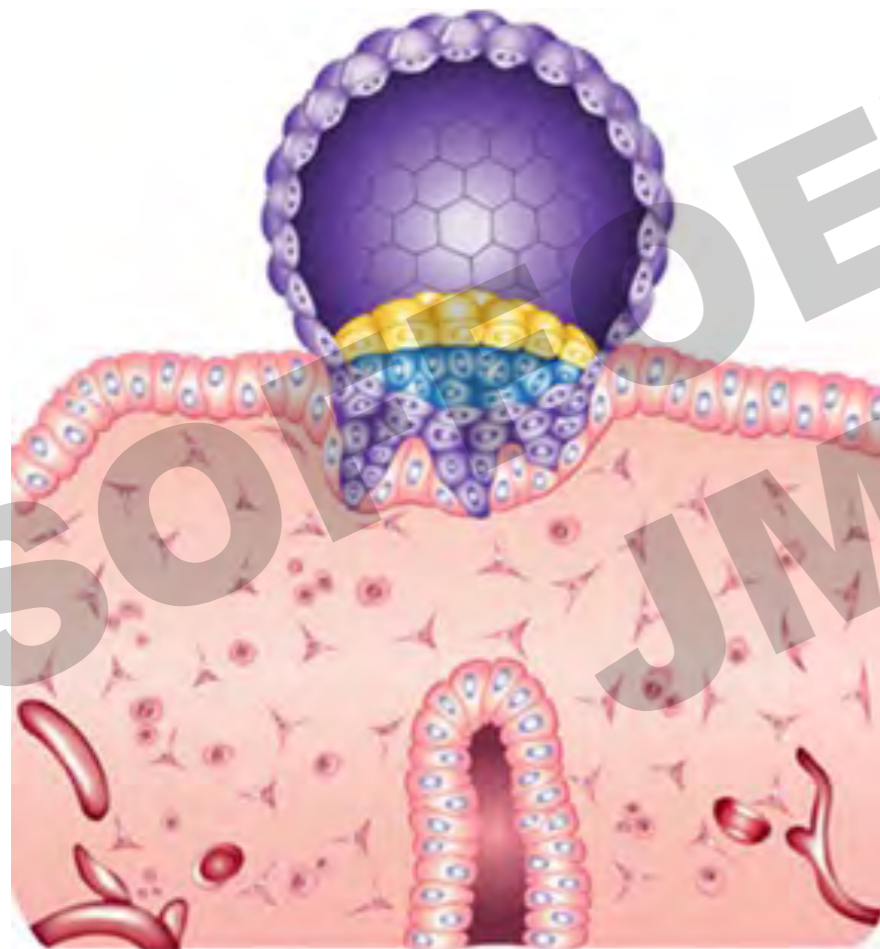
- Nombreux gènes de développement et de croissance soumis à empreinte
- Rôle dans le développement du placenta
 - KO d'IGF2 -> Réduction de taille du placenta

SOFFOET 09/12/2016
J.M. DUPONT

IGF2 et développement placentaire

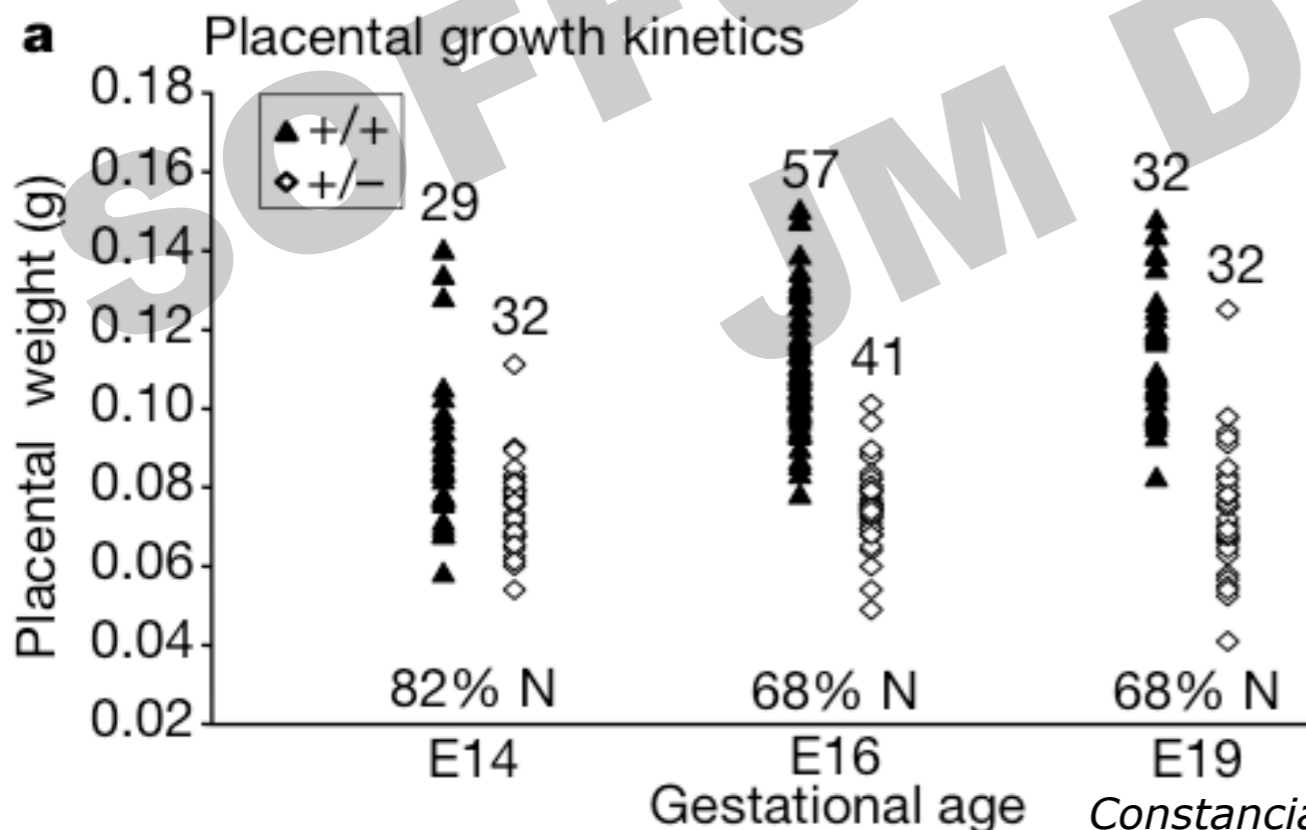
- Invasion trophoblastique

- Mise en place d'une circulation materno-foetale efficace



KO promoteur P0 d'IGF2 chez la souris

- Réduction de taille du placenta
 - Environ 30% de la normale (Idem au KO complet IGF2)
 - Cinétique identique



Philogénie de l'empreinte : placentation et conflit d'intérêt parental

- **Nombreux gènes de développement et de croissance soumis à empreinte**
- **Rôle dans le développement du placenta**
 - KO d'IGF2 -> Réduction de taille du placenta
- **Rôle dans la croissance fœtale**
 - Réduction de croissance fœtale $\approx 30\%$

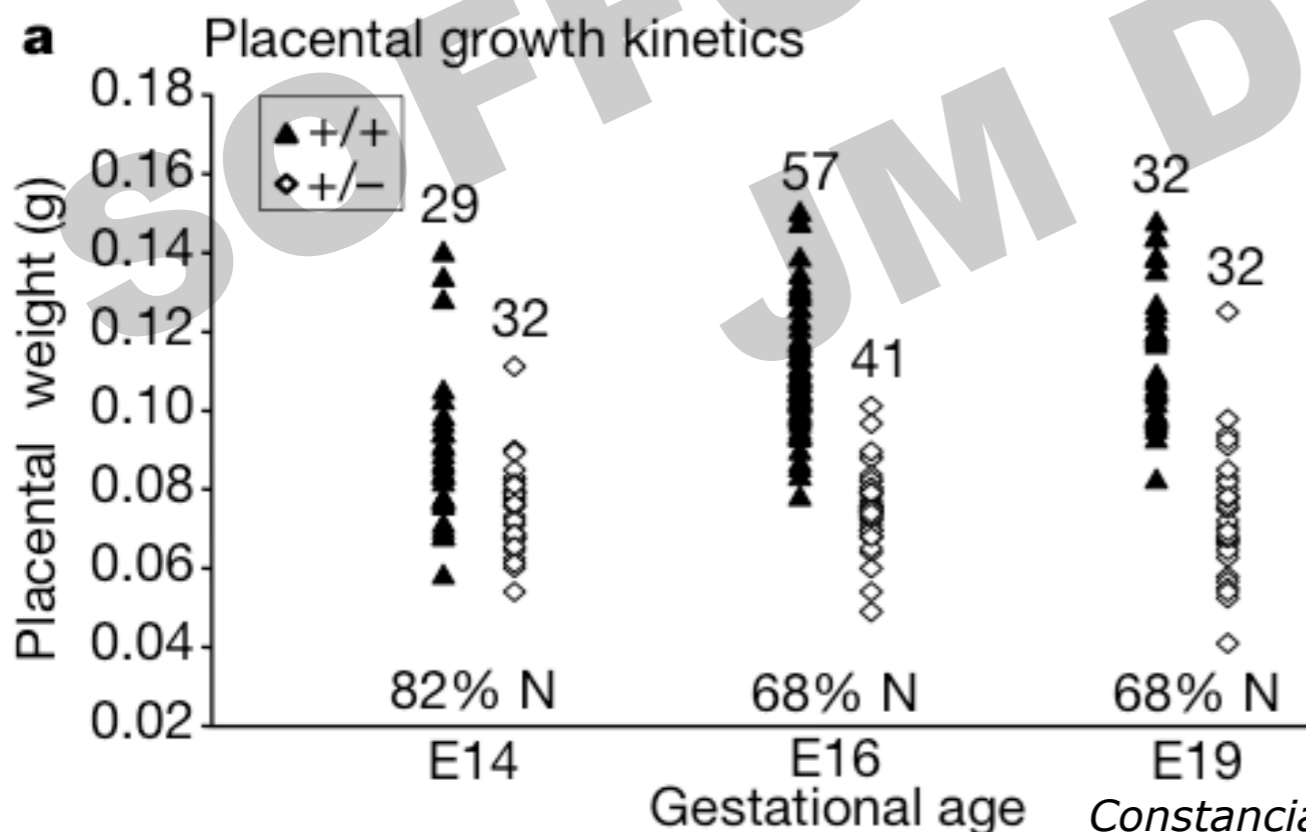
KO promoteur P0 d'IGF2 chez la souris

- Réduction de taille du placenta

- Environ 30% de la normale (Idem au KO complet IGF2)
- Cinétique identique

- Réduction taille du fœtus

- Idem que KO complet d'IGFII Rattrapage de poids après la naissance
- Cinétique différente : survient plus tard dans la gestation



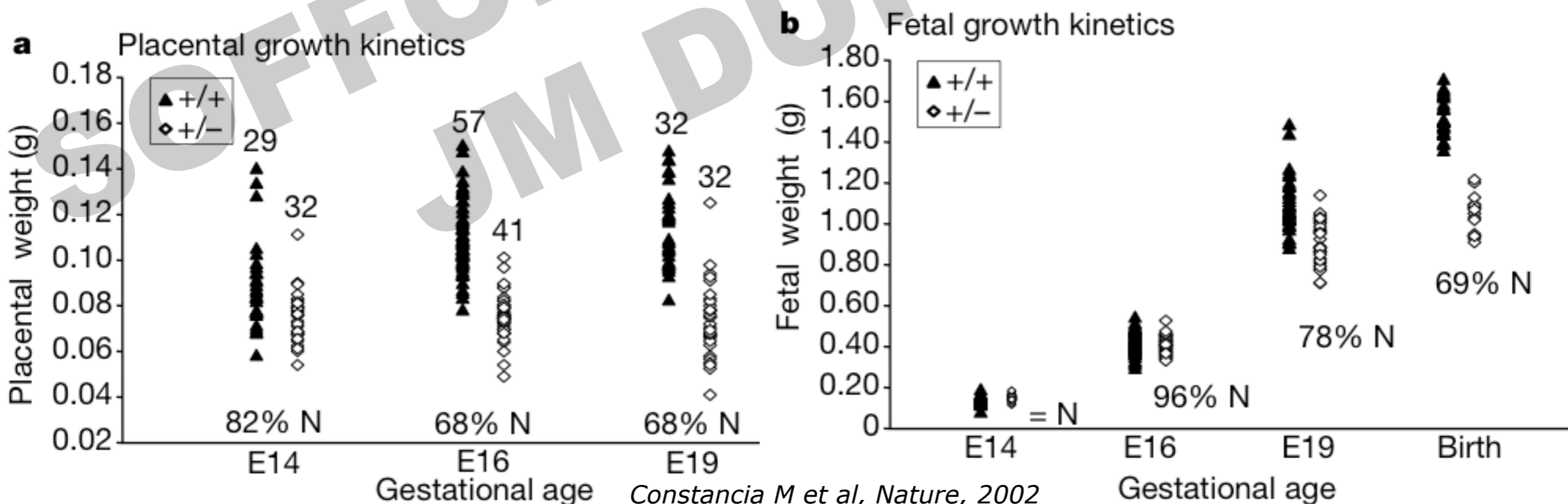
KO promoteur P0 d'IGF2 chez la souris

- Réduction de taille du placenta

- Environ 30% de la normale (Idem au KO complet IGF2)
- Cinétique identique

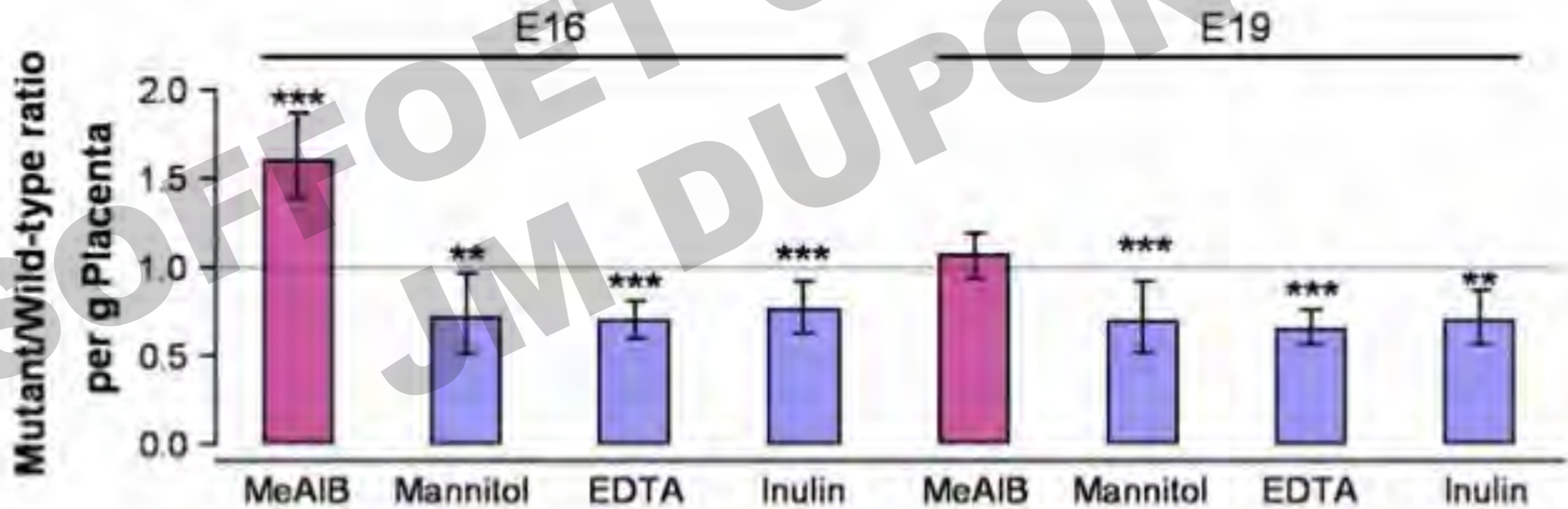
- Réduction taille du fœtus

- Idem que KO complet d'IGFII
- Rattrapage de poids après la naissance
- Cinétique différente : survient plus tard dans la gestation



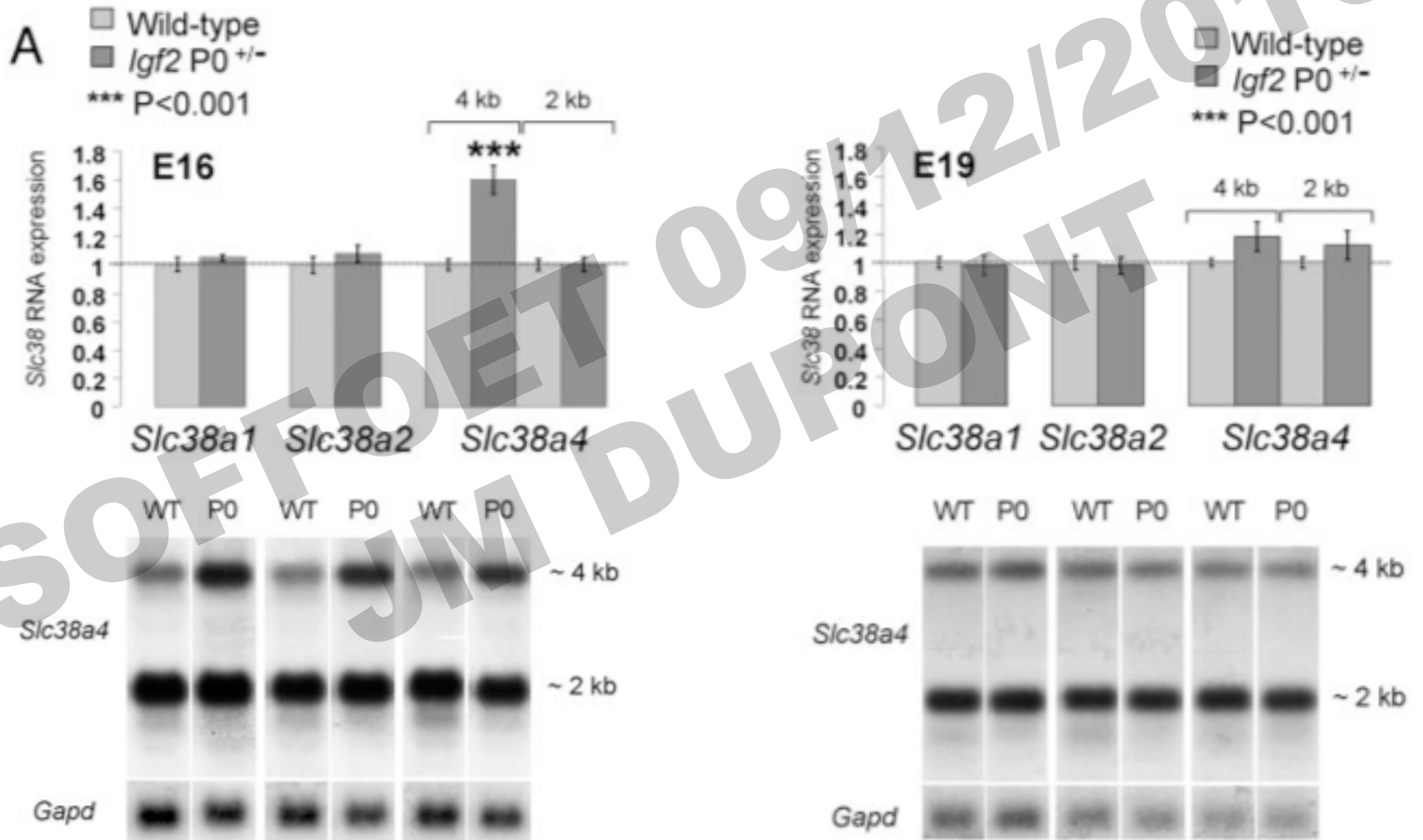
IGF2 et fonctionnement placentaire

- Diminution de la diffusion
- Augmentation du transfert actif d'a.a.

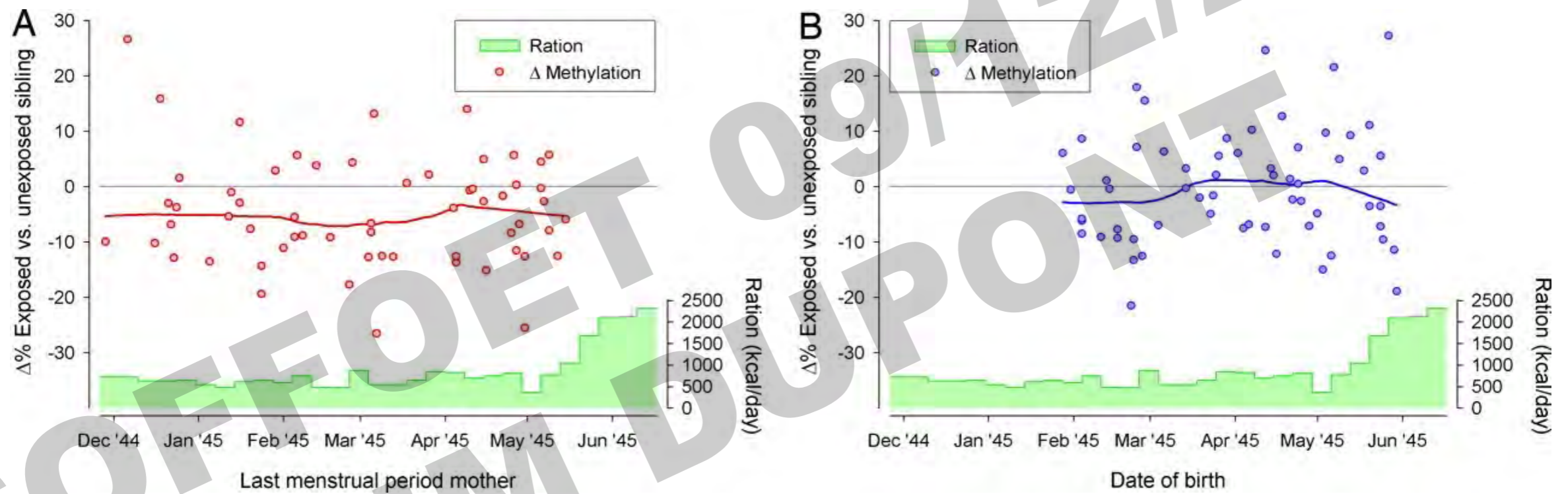


Angiolini E et al, Placenta, 2006

Augmentation du transfert de nutriments



Difference in IGF2 DMR methylation between individuals prenatally exposed to famine and their same-sex sibling.

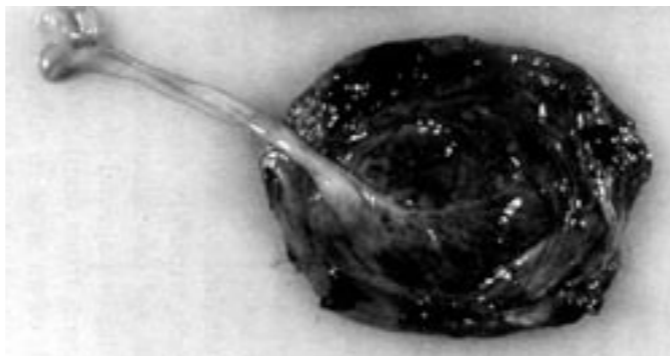


Bastiaan T. Heijmans et al. PNAS 2008;105:17046-17049

Régulation de la croissance foétale



Régulation de la croissance foetale



Régulation de la croissance foetale



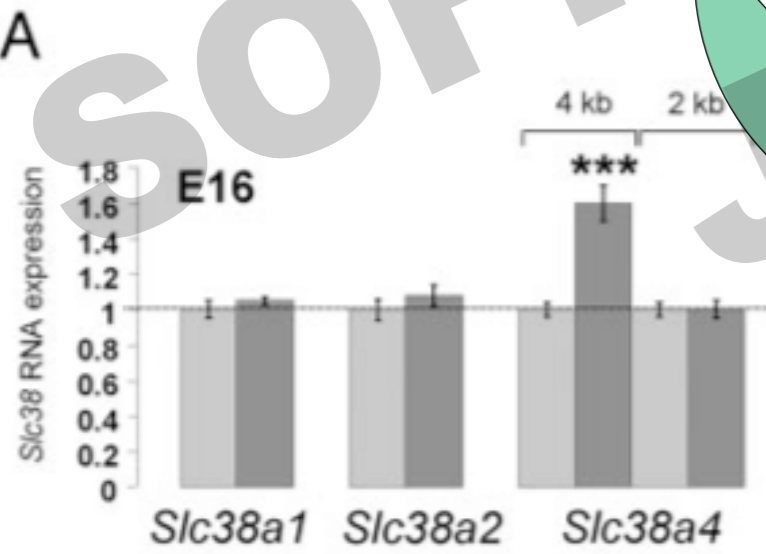
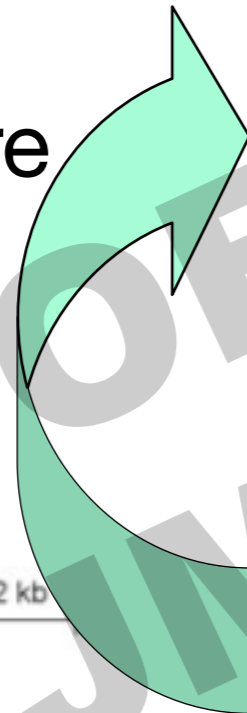
Régulation de la croissance foetale



~~IGF2 placentaire~~
~~Apports~~

KO P0 IGF2

IGF2 Foetal
Besoins



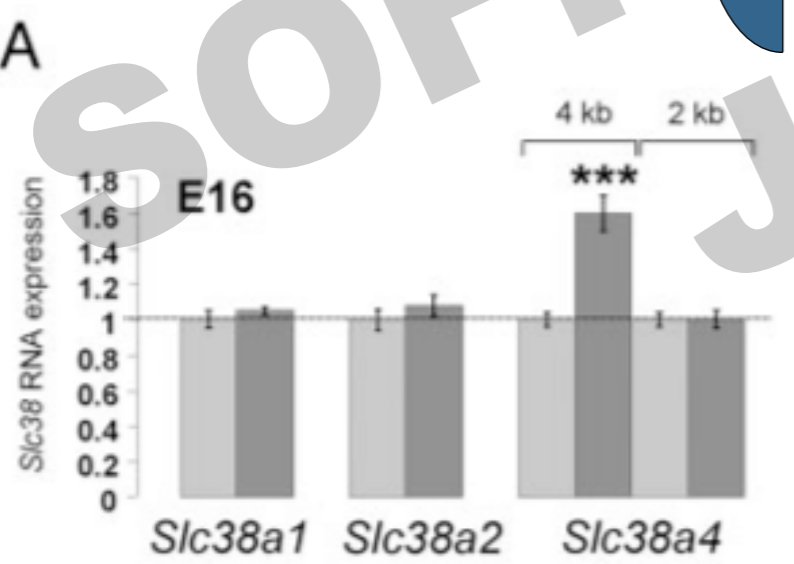
Régulation de la croissance foétale



~~IGF2 placentaire~~
~~Apports~~

KO P0 IGF2

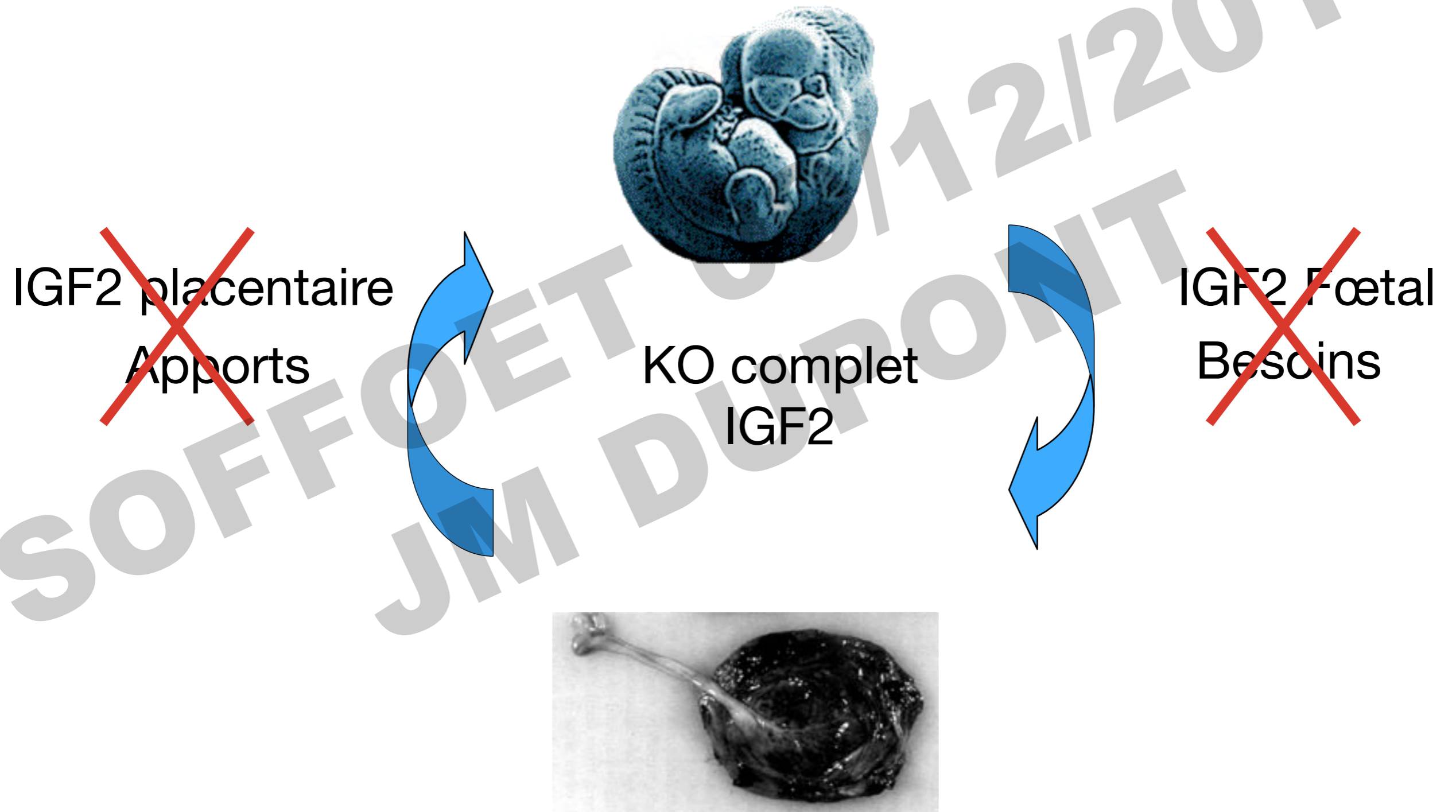
IGF2 Foetal
Besoins



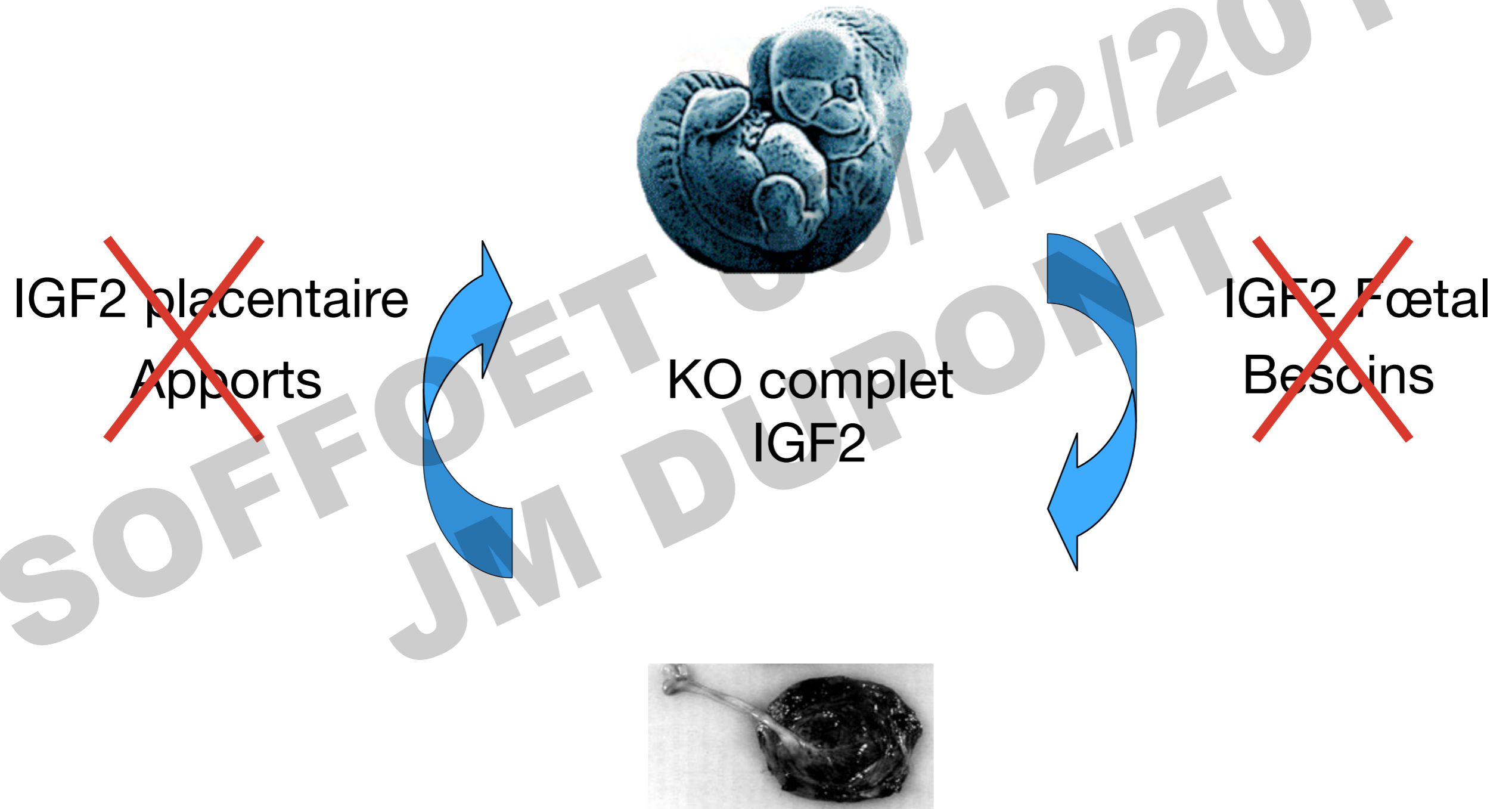
Régulation de la croissance foétale



Régulation de la croissance foetale



Régulation de la croissance foétale



Régulation de la croissance foetale



~~IGF2 placentaire~~
~~Apports~~

KO complet
IGF2

~~IGF2 Foetal~~
~~Besoins~~



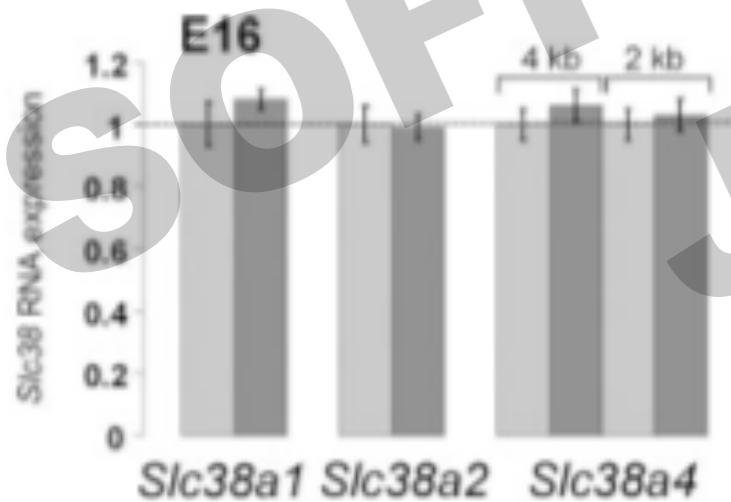
Régulation de la croissance foétale



~~IGF2 placentaire~~
~~Apports~~

KO complet
IGF2

~~IGF2 Foetal~~
~~Besoins~~



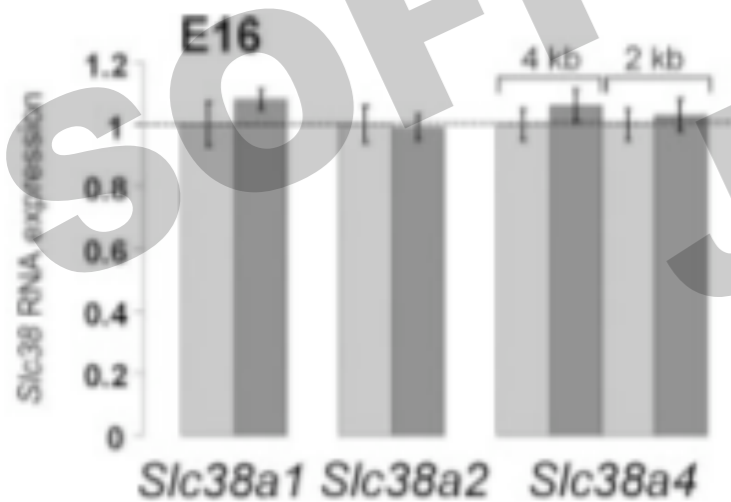
Régulation de la croissance foetale



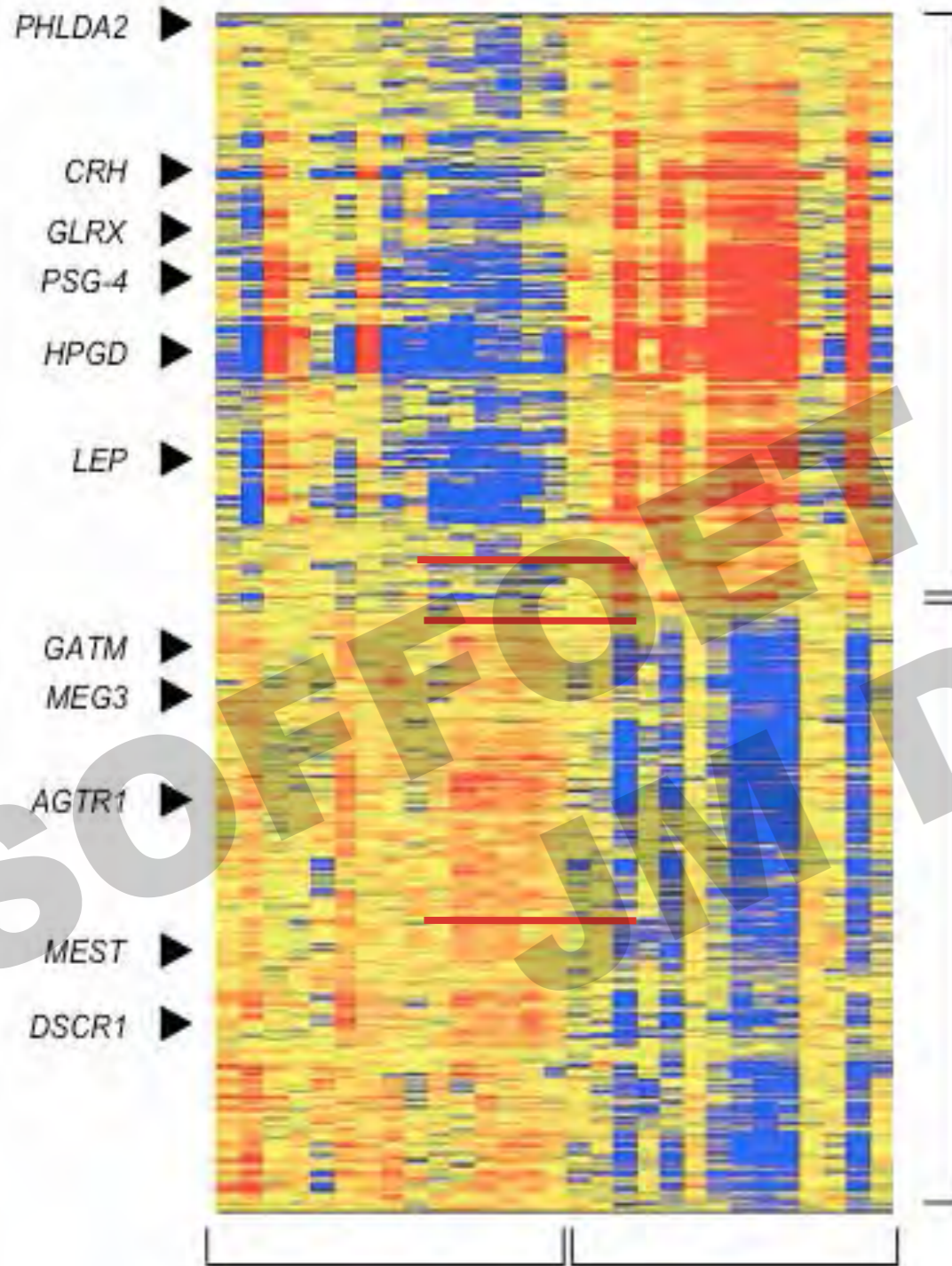
~~IGF2 placentaire~~
~~Apports~~

KO complet
IGF2

~~IGF2 Foetal~~
~~Besoins~~



RCIU non syndromique



non-IUGR (n=15) IUGR (n=14)
McMinn J et al, Placenta, 2006

↑
in IUGR
↓
in IUGR

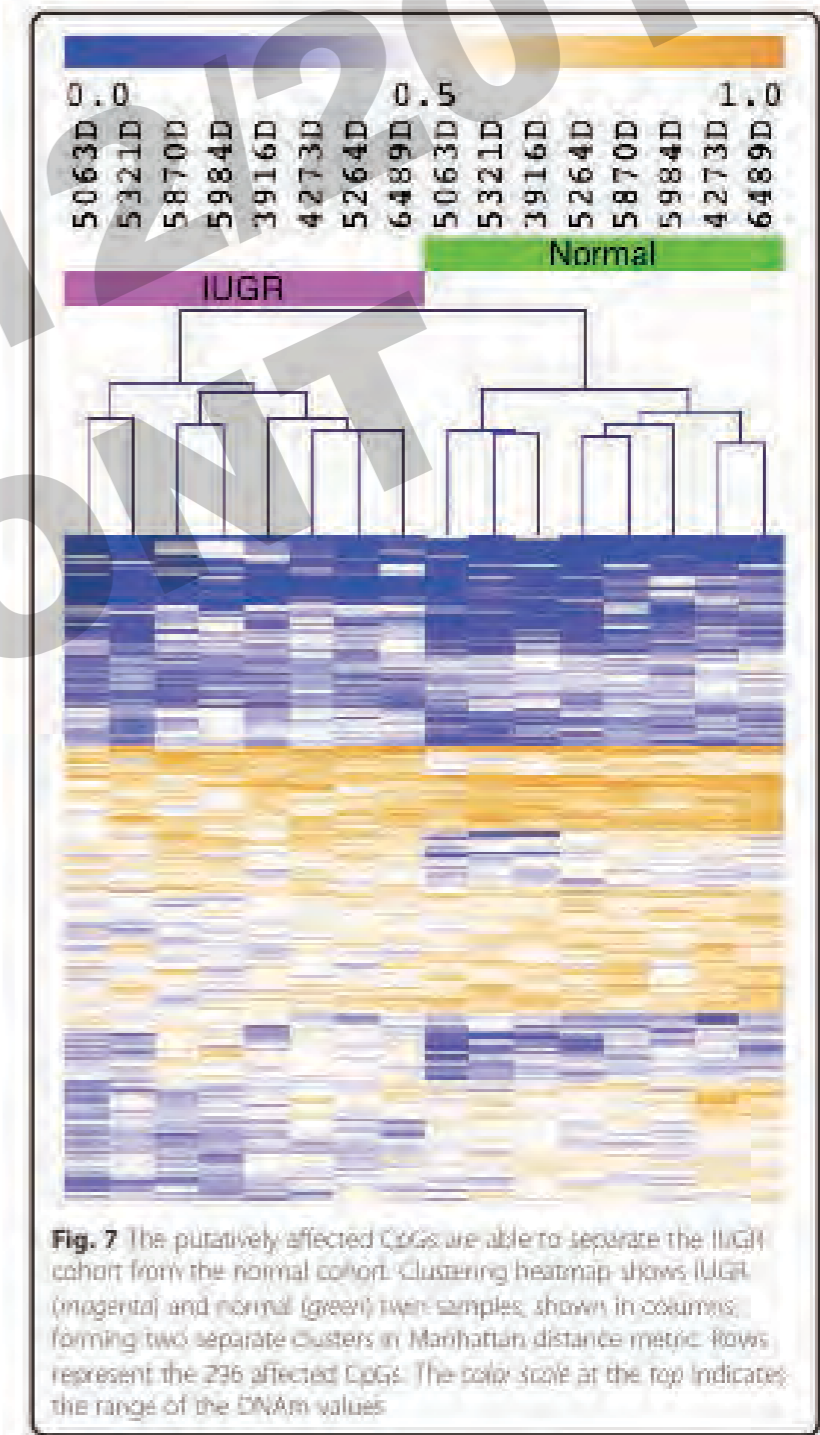


Fig. 7 The putatively affected CpGs are able to separate the IUGR cohort from the normal cohort. Clustering heatmap shows IUGR (magenta) and normal (green) twin samples, shown in columns, forming two separate clusters in Manhattan distance metric. Rows represent the 296 affected CpGs. The color scale at the top indicates the range of the DNAm values

Conclusion

- Rôle prépondérant de l'épigénétique
- Médiateur de nombreuses perturbations intrinsèques ou extrinsèques pouvant aboutir à un RCIU

