Qu'est ce que l'épigénétique ? Stratégies d'étude et application au cancer

Isabelle van Seuningen

▶ **To cite this version:**

Isabelle van Seuningen. Qu'est ce que l'épigénétique ? Stratégies d'étude et application au cancer. Annales de Pathologie, 2009, 29 (5), pp.S28-S30. 10.1016/j.annpat.2009.07.009 . hal-03313794

HAL Id: hal-03313794
https://hal.science/hal-03313794

Submitted on 4 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Annales de pathologie (2009) **xxx**, xxx—xxx

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

SYMPOSIUM / *Modifications épigénétiques et cancers*

Qu'est ce que l'épigénétique ? Stratégies d'étude et application au cancer☆

Isabelle Van Seuningen

Équipe 5 « Mucines, différenciation et cancérogenèse épithéliales », unité Inserm U837, centre de recherche Jean-Pierre—Aubert, place de Verdun, 59045 Lille cedex, France

Accepté pour publication le 22 juillet 2009

L'épigénétique : définition

Le potentiel codant du génome est écrit dans l'alignement des bases A, T, C et G de l'ADN, cela constitue le code génétique et chacune des cellules d'un organisme détient la même information génique. Néanmoins, chacun des types cellulaires de l'organisme possède des caractéristiques propres en termes de phénotype. L'épigénétique a donc d'abord été définie comme le lien entre génotype et phénotype, le préfixe grec « épi » signifiant « sur, dessus ». D'après cette définition, la génétique serait donc comparable à l'écriture d'un livre et l'épigénétique à son interprétation par le lecteur (Thomas Jenuwein, http://epigenome.eu). Le terme épigénétique regroupe « l'ensemble des modifications de l'expression d'un gène, héritables lors de la division cellulaire (mitose ou méiose), mais ne résultant pas d'altérations de la séquence d'ADN ». Les mécanismes épigénétiques comprennent la méthylation de l'ADN, les modifications covalentes des histones (méthylation, acétylation, phosphorylation...) ainsi que les altérations de l'ARN.

La méthylation

La méthylation de l'ADN est généralement associée à l'hétérochromatine et à l'inhibition de l'expression génique. Elle joue un rôle important notamment dans l'établissement de l'empreinte parentale, l'inactivation du chromosome X chez les mammifères femelles et le maintien de la stabilité chromosomique. Elle s'effectue presque invariablement sur le carbone 5 du cycle pyrimidique des cytosines dans le contexte dinucléotidique particulier CpG, selon un profil spécifique établi au cours du développement par les DNA méthyltransférases DNMT3A et DNMT3B et maintenu au cours des divisions cellulaires successives par la DNMT1 [1,2]. Les dinucléotides CpG sont sous-représentés au sein du génome humain qui ne contient que 20 % du nombre statistiquement attendu. Ces dinucléotides sont toutefois retrouvés concentrés dans des régions riches en G + C (proportion > 50 %) appelés îlots CpG.

☆ Symposium présenté le lundi 16 novembre 2009, de 9 h 30 à 11 h 00 dans le Grand Amphithéâtre.

Adresse e-mail : isabelle.vanseuningen@inserm.fr.

0242-6498/$ — see front matter © 2009 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi:10.1016/j.annpat.2009.07.009

Pour citer cet article : Van Seuningen I. Qu'est ce que l'épigénétique ? Stratégies d'étude et application au cancer. Annales de pathologie (2009), doi:10.1016/j.annpat.2009.07.009

CORRECTED PROOF

Au sein des cellules normales, la plupart des sites CpG isolés sont méthylés. Ils sont situés dans les régions intergéniques constituées de séquences répétées, d'éléments transposables ou de rétrovirus endogènes. Au contraire, les îlots CpG, associés à la région 5′-flanquante et au premier exon de 50 à 60 % des gènes de mammifères transcrits par l'ARN polymérase II, ne sont pas méthylés. Le génome d'une cellule tumorale subit une perte massive et globale de méthylation et présente 20 à 60 % moins de cytosines méthylées qu'une cellule normale [3]. Cette hypométhylation est croissante tout au long de la séquence carcinogénétique et affecte principalement les régions intergéniques. Paradoxalement, cette hypométhylation globale est accompagnée d'une hyperméthylation locale et spécifique de certains promoteurs et particulièrement au sein d'îlots CpG. Cette méthylation aberrante entraîne la répression d'une grande variété de gènes aux fonctions antiprolifératives appartenant à une nouvelle génération de gènes suppresseurs de tumeur [4].

Les modifications de la chromatine

L'inhibition d'un gène par méthylation implique, dans la majorité des cas, la génération d'une structure chromatinienne dont la mobilité restreinte limite l'accessibilité du promoteur à la machinerie transcriptionnelle. Ces modifications locales de la chromatine mettent en jeu différentes familles de protéines qui s'associent en complexes inhibiteurs et permettent la mise en place d'un code histone répresseur [1]. Les *Methyl-CpG-Binding Proteins* (MeCBP) sont capables de se fixer à l'ADN méthylé et recrutent les différents partenaires de complexes répresseurs dont font partie les histone désacétylases (HDAC). Les histone désacétylases éliminent alors les groupements acétyle des résidus de lysine spécifiques des queues protubérantes des histones, générant ainsi un code histone répresseur et une structure chromatinienne fermée. Les DNA méthyltransférases sont également capables de recruter directement les complexes multiprotéiques responsables de l'inhibition transcriptionnelle, incluant les histone désacétylases et les histone méthyltransférases (HMT). Selon ce schéma de régulation, la méthylation de l'ADN semblerait précéder les modifications des histones dans l'établissement de l'hétérochromatine. Néanmoins, des travaux montrent que la méthylation de l'ADN pourrait être un événement secondaire, induit par la chromatine déjà silencieuse. L'ordre des événements est donc encore à déterminer. La coopération des deux mécanismes semble toutefois nécessaire à la répression génique [4].

Épigénétique et cancer

De nombreux travaux ont déjà montré que les changements précoces (jusque dans l'hyperplasie et l'adénome) du profil de méthylation de l'ADN pourraient constituer de bons marqueurs prédictifs tumoraux aussi bien en termes de diagnostic que de pronostic [5—7]. Par ailleurs, les travaux de Issa et collaborateurs ont mené au concept de *CpG Island Methylator Phenotype* (CIMP) basé sur l'hyperméthylation d'un panel de gènes bien particulier dans certaines tumeurs menant à la classification dichotomique des carcinomes CIMP+ ou CIMP—. Ce concept est toutefois toujours controversé à l'heure actuelle [4]. Pour les cliniciens, la détection de l'ADN méthylé présente plusieurs avantages. Elle constitue un marqueur tumoral spécifique et sensible permettant des analyses quantitatives à haut débit [3,8] et la détection de cancers à partir de liquides biologiques (sang, selles, urine, lavage bronchio-alvéolaire, suc pancréatique, liquide d'aspiration mamelonnaire, éjaculat...) prélevés de manière non invasive [6].

Méthodologies

Les méthodes d'étude de l'épigénétique peuvent se faire in vitro, in vivo de manière ciblée ou globale [3,9]. L'étude de la méthylation est surtout basée sur la possibilité de convertir les résidus cytosines non méthylées en résidu uracile par le bisulfite de sodium alors que les cytosines non méthylées ne seront pas modifiées. L'analyse de la séquence ADN se fait soit par séquençage classique, par pyroséquençage (rapide et quantitatif) ou sur puces à ADN (génome complet). In vitro de nombreuses techniques sont utilisées : inhibiteurs pharmacologiques (5-aza-2′-désoxycytidine, trichostatine A, bisulfite de sodium...), *single nucleotide polymorphism* (SNP), immunoprécipitation de chromatine (ChIP) couplée ou non à des études sur puces à ADN (*meDIP-on-chip*, *ChIP-on-chip*), modification de l'ADN par le bisulfite de sodium suivi de différentes méthodes d'analyse de la méthylation (methylation-specific PCR [MSP], MS-SNuPE, COBRA, QAMA [analyse quantitative des allèles méthylés], séquençage classique [méthode de Sanger], pyroséquençage, spectrométrie de masse, HPLC), microdissection laser suivie d'immunodétection grâce à des anticorps spécifiques de la 5-méthylcytosine. In vivo sont déjà utilisés en essai clinique des inhibiteurs de la méthylation en combinaison ou non avec des inhibiteurs des histone désacétylases [10,11]. Par ailleurs, la réversibilité du processus épigénétique permet au clinicien de moduler/varier le traitement donné au patient en fonction de la réponse. Des approches d'ARN interférence sont aussi utilisées pour cibler la DNA méthyltransférase 1 [10,11].

Les méthodes d'approche vont invariablement tendre vers l'étude du génome complet (épigénome) et de l'établissement de la carte de méthylation à l'échelle du chromosome. Le développement de puces à ADN extrêmement performantes permet déjà l'obtention de nombreuses données. Il faudra à l'avenir coupler ces informations aux données de modifications géniques (mutations, perte d'hétérozygotie, instabilité chromosomique), d'histologie et de morphologie, d'expression protéique (immunhistochimie), ce qui apportera un élément supplémentaire à la caractérisation de la tumeur (différenciation, stade), dans l'orientation thérapeutique et la prise en charge du patient.

Références

[1] Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. Nat Rev Cancer 2004;4:143—53.
[2] Robertson KD. DNA methylation and human disease. Nat Rev Genet 2005;6:597—610.
[3] Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. Nat Rev Genet 2007;8:286—98.
[4] Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. N Engl J Med 2003;349:2042—54.
[5] Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer — a mechanism for early oncogenic pathway addiction? Nat Rev Cancer 2006;6:107—16.

Pour citer cet article : Van Seuningen I. Qu'est ce que l'épigénétique ? Stratégies d'étude et application au cancer. Annales de pathologie (2009), doi:10.1016/j.annpat.2009.07.009

CORRECTED PROOF

[6] Laird PW. The power and the promise of DNA methylation markers. Nat Rev Cancer 2003;3:253—66.
[7] Van Seuningen I, Vincent, A. Mucins: a new family of epigenetic biomarkers in epithelial cancers. Exp Opin Med Diagn, 2009;3 (sous presse).
[8] Shames DS, Minna JD, Gazdar AF. Methods for detecting DNA methylation in tumors: from bench to bedside. Cancer Lett 2007;251:187—98.
[9] Tost J. Methods for the genome-wide and gene-specific analysis of DNA methylation levels and patterns. In: Tost J, editor. Epigenetics. Norfolk: Caister Academic Press; 2008.
[10] Santini V, Kantarjian HM, Issa JP. Changes in DNA methylation in neoplasia: pathophysiology and therapeutic implications. Ann Intern Med 2001;134:573—86.
[11] Brown R, Strathdee G. Epigenomics and epigenetic therapy of cancer. Trends Mol Med 2002;8:S43—8.

CORRECTED PROOF

Pour citer cet article : Van Seuningen I. Qu'est ce que l'épigénétique ? Stratégies d'étude et application au cancer. Annales de pathologie (2009), doi:10.1016/j.annpat.2009.07.009