

Épigénétique, principes et exemples d'applications

Epigenetics, principles and examples of applications

C. Dion^{1,2,3#}, C. Laberthonnière^{1,4#}, F. Magdinier^{1*}

1. Aix Marseille Univ, INSERM, Marseille Medical Genetics, MMG, Marseille, France
2. MRC London Institute of Medical Sciences (LMS), London, United Kingdom
3. Institute of Clinical Sciences (ICS), Faculty of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom
4. Molecular Developmental Biology, Faculty of Science, Radboud University, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Nijmegen, The Netherlands

Contribution équivalente

*** Auteur correspondant**

Frédérique Magdinier, Laboratoire Marseille Medical Genetics, MMG, U1251, Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales de la Timone, 27, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille France

Tel : 04 91 32 49 08

Email : frederique.magdinier@univ-amu.fr

Résumé

Depuis la découverte de l'ADN comme support de l'information génétique, le challenge pour des générations de chercheurs en sciences du vivant a été de comprendre les mécanismes allant du gène au phénotype. Dans les années 50, le concept d'épigénétique dérivé du terme « épigénèse » est défini par le biologiste britannique Conrad H. Waddington comme discipline d'étude des mécanismes d'interactions gène-environnement gouvernant le développement d'un organisme. Le terme épigénétique qui en découle, désormais défini comme « au-dessus de la séquence d'ADN », détermine la façon dont les gènes déterminent les caractères. L'étude de ces processus a permis de comprendre la régulation du génome et des voies biologiques qu'elle coordonne. Nous discuterons ici les grands principes régulant les processus épigénétiques, leurs rôles en physiologie, leur évolution au cours de la vie et leur implication en médecine.

Mots clés : Epigénétique, chromatine, méthylation de l'ADN, modification des histones, vieillissement, dérives épigénétiques, pathologie.

Abstract

Since the discovery of DNA as the support of genetic information, the challenge for generations of life scientists was to understand the mechanisms underlying the process that translate the sequence of a gene to a phenotype. In the 1950s, the concept of epigenetics was defined by the British biologist Conrad H. Waddington as the study of “epigenesis” that governs the biological processes involved in the development of any organism. The term epigenetics, now best defined as "above the DNA sequence" reflects the gene-environment interactions by which genes determine traits. Since, its first description, studies underlying the mechanisms involved in these processes has led to an increasing understanding of the regulation all genome transactions such as transcription, replication, repair and the biological pathways coordinated by these mechanisms. We will discuss here the main principles regulating epigenetic processes, their roles in physiology, their evolution over the life time and their implications in medicine.

Keywords: epigenetics, chromatin, DNA methylation, histone modifications, epigenetic drift, ageing, pathology

1. Introduction

On estime que la proportion de du génome humain codant pour des protéines correspond à environ 20 000 gènes et est inférieure à 2 % de notre ADN ; la grande majorité de notre génome étant composé de séquences non codantes intercalées entre ces gènes [1]. The Human Genome Project initié en 1990 avec la perspective de séquencer le génome humain s'est achevé en 2003. Il avait pour objectif de comprendre la complexité du génome mais nous laisse aujourd'hui encore avec de nombreuses questions quant aux mécanismes qui contribuent à sa régulation.

La molécule d'ADN est le premier déterminant de notre patrimoine génétique. Contraindre des dizaines de milliards de bases dans un noyau de quelques microns de diamètre nécessite un haut niveau de compaction de cette molécule d'ADN. Un premier niveau de compaction passe par l'enroulement de la molécule d'ADN autour des protéines histones et la formation de nucléosomes. L'enchainement de ces nucléosomes forme la fibre de chromatine qui existe sous différentes formes plus ou moins compactes. Elle régule les interactions entre séquence d'ADN, complexes protéiques qui s'associent à la fibre de chromatine et composants structurels du noyau qui contribuent également à la régulation du génome. Cette organisation nécessite une grande plasticité qui permet d'orchestrer finement la réalisation efficace de fonctions biologiques portées par la molécule d'ADN afin d'assurer une expression spatiale ou temporelle correcte et contrôlée des gènes mais également la réplication du génome ou sa réparation.

2. D'épigenèse à épigénétique

Dans les étapes initiales qui ont conduit aujourd'hui à la connaissance que nous avons de notre génome et de sa régulation, savoir comment un ovule fécondé peut donner naissance à

un organisme complet composé de cellules exerçant des fonctions différentes a suscité l'intérêt de générations de chercheurs voire de penseurs ou de philosophes. En effet, Aristote, quatre siècles avant notre ère a le premier soulevé cette question et a été le précurseur de la notion d'épigenèse et de la controverse entre épigenèse et pré-formationisme [2]. Selon Aristote, les parties qui constituent un individu se forment successivement dans un ordre déterminé : chaque organe est la condition pour l'existence des autres. Cette théorie qui s'oppose à celle du pré-formationisme suggérait l'existence de mécanismes permettant de passer de l'œuf indifférencié à un individu complexe. En effet, pendant des décennies, les défenseurs de la préformation affirmaient que tous les caractères adultes étaient présents dans les cellules germinales sous forme d'un *homunculus* et que l'individu se déployait progressivement au cours de la vie *in utero* puis *ex utero*. Les partisans de l'épigenèse en revanche suggéraient un développement plus complexe impliquant de nombreuses étapes et l'influence de différents éléments dont la découverte n'est survenue que des siècles plus tard, notamment grâce aux progrès de la biologie moléculaire.

Cette dernière théorie montrant que le développement est un processus dynamique a progressivement permis d'élaborer la théorie de l'existence de mécanismes épigénétiques associés au concept d'épigenèse proposés par l'embryologiste britannique Conrad Waddington. Cette nouvelle branche de la biologie fût initialement définie comme l'étude des interactions entre les gènes et leurs produits, conduisant à des phénotypes cellulaires spécifiques [3]. Ce destin cellulaire a été schématisé sous forme d'un paysage de collines et de vallées, nommé « paysage de Waddington » selon lequel une cellule non différenciée va suivre une voie de différenciation en fonction de la vallée dans laquelle elle cheminera (Figure 1A). Au fur et à mesure de l'évolution de nos connaissances, cette définition a progressivement évolué et la notion d'héritabilité des processus épigénétiques a été introduite par Robin Holliday [4]. Cela a conduit à la définition actuelle de l'épigénétique

correspondant aux mécanismes « au-dessus (épi) de la séquence d'ADN (génétique) ». Ce terme d'épigénétique définit donc à présent un niveau d'information supplémentaire qui se superpose au code génétique. Les processus épigénétiques sont associés à la régulation génique et à la régulation du génome de façon plus large. Ils sont transmissibles au cours de la mitose et de la méiose et ne font pas intervenir de changement de la séquence génique. Il est important de retenir que ces processus sont dynamiques et réversibles. On considère actuellement que trois acteurs principaux participent à la régulation des processus épigénétiques, la méthylation de l'ADN, les modifications de protéines histones et les ARNs non codants [5]. Face à l'évolution progressive des technologies et en particulier des technologies de séquençage, du terme épigénétique dérive désormais le terme d'épigénomique qui fait référence au profil épigénétique global d'une cellule voire d'un organisme. Selon cette définition, chaque individu est porteur d'un épigénome unique, reflet de l'influence de l'environnement dans lequel a évolué cet individu, de son genre biologique ou encore de son âge. Ce phénomène d'évolution appelé "dérive épigénétique", qui décrit les variations épigénétiques au cours de la vie permet entre autres de distinguer des jumeaux monozygotes [6, 7] ou d'expliquer la susceptibilité à certaines pathologies, celles survenant avec l'âge en particulier.

Afin de mieux comprendre la mise en place et la régulation de ces processus épigénétiques mais aussi leur implication en santé, il convient de définir quelques notions élémentaires et de définir les niveaux de régulation impliquant ces processus.

3. Organisation de la chromatine et fonctionnalisation du génome

Au sein du génome humain les gènes ou groupes de gènes ont des modes d'expression distincts. Les gènes, leurs éléments régulateurs et les séquences d'ADN répété ou intergéniques sont intercalés. Historiquement, on distingue deux types de chromatine. La

chromatine ouverte, où la plupart de la transcription a lieu, est appelée "euchromatine", tandis que la chromatine condensée, où la transcription est généralement inhibée, est appelée "hétérochromatine" (fig. 2A). Ceci se traduit le long des chromosomes en une mosaïque d'états chromatinien différents qui coexistent et le voisinage de régions chromosomiques, qui peuvent influencer l'expression des gènes de manière positive (proximité d'un élément activateur ou « enhancer ») ou négative (proximité d'un élément répresseur ou « silencer ») [8, 9]. Ces deux principaux états de la chromatine, euchromatine et hétérochromatine, sont déterminés par un ensemble de modifications chimiques de la fibre de chromatine ou de l'ADN qui conditionne ce niveau de compaction, traduit en informations distinctes [10]. On considère trois niveaux de contrôle des processus épigénétiques : ceux dépendants des modifications chimiques post-synthétiques de la molécule d'ADN, des modifications post traductionnelles des histones et ceux dépendants des ARN non codants dont par exemple, les micro ARN (miARN) ou les long ARN non codant (LncARN) [11]. Il faut ajouter aux modifications de la fibre d'ADN ou de chromatine, la topologie tridimensionnelle et la localisation spatiale des séquences dans l'espace occupé par le noyau cellulaire et leur dynamique (fig. 2A). Les mécanismes dépendants des ARNs non codants ne seront pas développés ici et nous nous concentrerons sur les mécanismes affectant directement la molécule d'ADN et la fibre de chromatine.

Les différents niveaux de régulation épigénétique sont fortement imbriqués et inter-dépendants. Toutefois, notre connaissance de leurs interactions reste encore partielle. Chez les eucaryotes supérieurs, l'hétérochromatine est enrichie en ADN méthylé, en histones hypoacétylées, et histones méthylées au niveau des lysines en position 9 et 27 (K9 ou K27) de l'histone H3 ou K20 de l'histone H4 [12, 13]. L'euchromatine en revanche est peu méthylée au niveau de l'ADN. Les queues amino-terminales des histones sont fortement acétylées et enrichies en résidus méthylés au niveau de la Lysine 4 (K4) de l'histone H3.

L'identité et la transmission des états de la chromatine et processus épigénétiques associés sont impliqués dans de nombreux processus biologiques tels que par exemple l'expression des gènes, la stabilité du génome, l'inactivation du chromosome X ou encore l'empreinte parentale.

4. Méthylation de l'ADN

La modification épigénétique la plus connue et la plus étudiée est la méthylation de l'ADN qui a été identifiée à la même période que la découverte de l'ADN comme support de l'information génétique. La démonstration de son rôle dans la régulation du génome date du début des années 80 [14, 15]. Cette modification chimique post-synthétique de l'ADN est catalysée par différentes ADN méthyltransférases (DNMT) qui transfèrent un groupement méthyl (CH₃) de la S-adénosylméthionine (SAM) sur le cinquième carbone d'un résidu cytosine engagé dans un dinucléotide 3'-CpG-5', formant ainsi une 5-méthylCytosine (5mC). Les dinucléotides CG forment des palindromes si on regarde les deux brins de la molécule d'ADN. La méthylation de l'ADN est donc symétrique au niveau de la double hélice.

Les DNMTs peuvent être classées en deux groupes : DNMT3A et DNMT3B sont capables de méthyler l'ADN *de novo* tandis que DNMT1 est responsable du maintien de la méthylation de l'ADN au cours des réplifications cellulaires. La méthylation *de novo* intervient essentiellement au stade pré-implantatoire, au niveau de l'épiblaste. Ce processus de méthylation *de novo* est une étape clé de l'embryogenèse précoce car il permet la mise en place d'un profil de méthylation qui sera spécifique à l'embryon, après effacement du profil dont il aura hérité des cellules germinales parentales [16]. Après établissement des profils de méthylation de l'ADN au cours de l'embryogénèse, ces derniers doivent être maintenus au cours des cycles cellulaires dans les cellules somatiques et de façon spécifique de certains tissus. En effet, lors de la répllication de l'ADN, le brin néo-synthétisé n'est pas directement

méthylé ; la méthylation de l'ADN étant une modification post-synthétique. L'ADN méthyltransférase DNMT1 permet alors de « recopier » la méthylation du brin d'ADN parental sur le brin d'ADN néosynthétisé [17].

Dans le génome humain, la fréquence de dinucléotides CpGs est beaucoup plus faible que ce à quoi on pourrait s'attendre s'ils étaient répartis au hasard. Cette diminution peut s'expliquer par le fort potentiel mutagène de la 5mC qui, par désamination spontanée, peut être remplacée par une thymine, provoquant un mésappariement souvent mal réparé par le mécanisme de réparation par excision de base (BER) [18]. Environ 28 millions de CpGs sont répartis inégalement dans le génome mais de façon non aléatoire. Sept pourcents d'entre eux se trouvent dans des îlots de CpG (CGI), courtes séquences d'ADN, de 200 paires de bases à environ 2kb, riches en CpGs et principalement non méthylées [19]. Ces îlots sont répartis pour moitié dans des régions d'initiation de la transcription (TSS, Transcription Start Site). L'autre moitié correspondant aux CGIs «orphelins» est distribuée également entre les corps de gènes et les régions intergéniques (fig. 2B). Les îlots CpGs du génome ne sont généralement pas méthylés exceptés pour certains gènes nécessitant un état stablement réprimé comme ceux soumis à l'empreinte parentale, ceux du chromosome X inactif et de certains gènes impliqués dans le vieillissement [20]. Les CpGs situés en dehors des îlots sont généralement méthylés en particulier lorsqu'ils sont retrouvés dans les séquences d'ADN répétées ou parasites comme les rétro-transposons, les séquences LINE1 (*long interspersed nuclear elements*) ou Alu [21] (fig. 2B). La majorité des corps de gènes, région commençant après le premier exon, sont pauvres en CpGs et il existe une corrélation positive entre leur niveau de méthylation et la transcription du gène associé [22] (fig. 2B). Enfin, les éléments régulateurs du génome peuvent avoir différents profils de méthylation, permettant de moduler leur activité en fonction des stades du développement et des types cellulaires [23].

La méthylation de l'ADN est un mécanisme primordial de régulation de l'expression des gènes. La distribution non aléatoire des dinucléotides CpG méthylés dans le génome, au niveau de régions génomiques spécifiques sert de plateforme de reconnaissance pour d'autres protéines et/ou complexes protéiques. L'expression d'un gène est souvent corrélée au niveau de méthylation de son promoteur : plus il contient de CpGs méthylés, plus le gène est réprimé [24]. Cette répression serait davantage liée à l'incapacité de certains facteurs de transcription à se lier à l'ADN méthylé plutôt qu'à la densité en 5mC et 22 % des 542 facteurs de transcription humain, présentent une diminution de la liaison à leur motif de fixation lorsque ceux-ci sont méthylés [24]. Les éléments régulateurs du génome : activateurs, répresseurs et insulateurs, peuvent également voir leur séquence d'ADN méthylée.

La méthylation de l'ADN est l'un des mécanismes fondamentaux de l'inactivation du chromosome X. Elle permet également de stabiliser les régions intergéniques. En effet, 45 % du génome des mammifères est composé d'éléments transposables et viraux. La méthylation de l'ADN de ces séquences permet de les réprimer. Il s'agit d'un mécanisme de protection du génome car leur expression, ainsi que leur réplication et insertion dans d'autres régions d'ADN sont susceptibles d'engendrer des interruptions de gènes ou d'induire des mutations pathogènes [25, 26].

Malgré la stabilité de la méthylation de l'ADN, une cytosine modifiée en 5mC peut revenir à son état non méthylé grâce à deux mécanismes principaux : en se diluant de façon passive au cours des cycles de réplication de l'ADN par absence de re-méthylation du brin néo-synthétisé [27], ou de façon active grâce à des enzymes spécifiques. Depuis des années, les approches pangénomiques, à l'échelle du génome entier, ont permis d'établir une cartographie détaillée du méthylome (profil de méthylation d'un type cellulaire) afin de mieux comprendre cette marque à la régulation fine, précise et aux multiples rôles fondamentaux. La méthylation de l'ADN fonctionne de façon coopérative et collaborative

avec d'autres mécanismes épigénétiques détaillés dans le reste de ce chapitre. Les DNMTs sont capables également d'interagir avec les histones, créant un lien direct entre méthylation de l'ADN et code histone.

5. Architecture chromatinienne et modification des histones

De la même manière que l'ADN peut être modifié chimiquement, les histones autour desquelles s'enroule la molécule d'ADN peuvent subir des modifications post-traductionnelles (MPT) par ajout de différents groupements chimiques (fig. 2A). Ces MPTs concernent en majorité les queues amino-terminales de la chaîne polypeptidique qui émergent des nucléosomes. Elles permettent une régulation de la structure de la chromatine par encombrement stérique ou modification physico-chimique des histones. Elles facilitent le recrutement de complexes protéiques de remodelage de la chromatine qui vont soit déposer ces marques (complexes protéiques « writer »), soit les effacer (complexes protéiques « eraser »). Enfin, ces marques peuvent être reconnues par des complexes capables d'interpréter l'information (complexes « reader ») [28]. Les MPTs peuvent être isolées, combinées entre elles ou mutuellement exclusives, engendrant un nombre de combinaisons exponentielles et autant de réponses biologiques [29] (Figure 2C). Certaines modifications sont mutuellement exclusives. Le répertoire de MPTs sur une histone ou plusieurs forme le code histone, permettant de réguler de nombreux mécanismes de façon spécifique à chaque cellule [10, 30] (fig. 2C). Les MPTs d'histones les plus étudiées sont l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitinylation.

L'acétylation des histones provient d'une réaction enzymatique réversible correspondant au transfert d'un groupement acétyl $-COCH_3$ d'une molécule d'acétylcoenzyme-A sur une lysine par une histone-acétyltransférases (HAT). Les HAT peuvent être divisées en deux groupes selon leur localisation cellulaire : les HAT cytoplasmiques, qui acétylent les histones

libres pour faciliter leur dépôt sur la chromatine, et les HATs nucléaires, qui acétylent les histones chromatinienne en N-ter. La réaction de déacétylation est catalysée par des histones déacétylases (HDACs) [31]. L'acétylation d'une lysine en position N-terminale entraîne une neutralisation de la charge positive de l'acide aminé, ce qui empêche l'interaction électrostatique avec l'ADN et permet la décompaction de la chromatine. Ainsi, les régions génomiques enrichies en histones acétylées sont des zones où la chromatine est moins compacte et plus permissive à la transcription [32].

Contrairement à l'acétylation, la méthylation des histones concerne à la fois les résidus arginines et lysines. Les résidus lysines peuvent être mono-, di- ou tri-méthylés tandis que les résidus arginine sont mono- ou di-méthylés de façon symétrique ou asymétrique. Les groupements méthyl proviennent de S- adénosylméthionine et sont transférés vers les acides aminés par les histones méthyltransférases (HMTs) spécifiques des arginines ou des lysines. En plus d'être spécifiques des résidus à méthyler, les HMTs sont spécifiques du nombre de groupements à déposer. Par exemple, SUV39H1 est capable de di- ou tri-méthyler la lysine K9 de l'histone H3 (H3K9) alors que SET7/9 catalyse uniquement la réaction de mono-méthylation de H3K4. L'ajout d'un ou plusieurs groupements méthyl sur une lysine prévient la déposition d'autres MPTs sur le même résidu et influence également la déposition de MPTs sur les résidus alentours [33].

La phosphorylation de résidus d'histones permet d'établir des interactions avec d'autres marques histones et sert de plateformes d'ancrage à d'autres protéines. Cette MPT intervient surtout dans la condensation des chromosomes au cours de la mitose, la régulation de la transcription et la réparation de dommages à l'ADN [34]. Toutes les histones peuvent porter des résidus phosphorylés avec des effets différents en fonction du résidu qui est modifié. Par exemple, la phosphorylation de la sérine 139 de l'histone H2AX, (notée γ -H2AX), est l'une

des premières modification de la chromatine apparaissant lors d'une cassure double-brin et sert de recrutement aux protéines de réparation des dommages à l'ADN [35].

Enfin, l'ubiquitylation des histones joue un rôle central dans la réponse aux dommages à l'ADN et dans la transcription [36]. Cette MPT touche toutes les histones canoniques mais principalement H2A et H2B. Les résidus les plus modifiés sont la lysine 119 de H2A et la lysine 120 de H2B qui peuvent être monoubiquitylés de façon réversible. Ces marques sont davantage associées à une activation transcriptionnelle mais également à une répression en fonction du contexte génomique. La poly-ubiquitylation est un signal irréversible qui entraîne la dégradation des histones par le protéasome. Ces modifications chimiques permettent de distinguer les états de la chromatine, hétérochromatine ou euchromatine, et de conditionner l'accès de la machinerie transcriptionnelle aux régions codantes ou favoriser le recrutement de la machinerie nécessaire à la réparation de l'ADN par exemple.

6. Organisation tri-dimensionnelle du génome et régulations à distance

Au niveau de la régulation du génome, les éléments *cis*-régulateurs jouent un rôle clé dans l'activation ou la répression de gènes. Ces éléments peuvent agir comme activateurs de l'expression (enhancers) ou en réprimant celle-ci (silencers) [37, 38]. Ils interviennent dans la régulation à distance de promoteurs spécifiques. Ils interviennent en particulier dans la régulation de gènes spécifiques de tissus ou la régulation de gènes développementaux [37, 39, 40]. Cette régulation nécessite une interaction précise enhancer-promoteur sans interférence avec d'autres gènes situés entre un enhancer donné et un gène cible et la formation de domaines topologiques associés (TADs, Topologically Associated Domains) caractérisés par leur fréquence d'interactions entre éléments régulateurs en *cis* et limitant la propagation de l'hétérochromatine [41, 42].

Notre compréhension des interactions entre élément *cis*-régulateur et promoteur a été fortement accélérée au cours des deux dernières décades grâce à l'exploration fonctionnelle du génome de patients porteurs de remaniements chromosomiques n'affectant pas la séquence codante de gènes susceptibles d'être associé à leur phénotype clinique que ce soit dans des syndromes développementaux [43] [44-46] ou certains cancers [47, 48]. Dans la plupart des cas, les réarrangements génomiques perturbent la topologie chromatinienne à proximité de gènes, sans affecter les séquences codantes elles-mêmes. Ces modifications altèrent la formation des TADs, entraînant des interactions à longue distance inappropriées et affectent la communication gène-enhancer et un changement d'expression génique. L'identification de ces TAD a largement contribué à notre compréhension des processus de *cis*-régulation, à l'identification de séquences *cis*-régulatrices spécifiques de tissus et à l'implication possible de multiples éléments capables d'orchestrer la régulation de l'expression génique [49, 50].

7. L'épigénétique comme senseur de notre état de santé

Au cours du développement, la différenciation cellulaire permet la spécification des lignages cellulaires. Cette spécification est établie par la régulation coordonnée et séquentielle de gènes spécifiques. Ces processus dépendent de cascades d'activation et de répression transcriptionnelles orchestrées par des processus épigénétiques. Même si dans les premières étapes de l'embryogenèse, les marques épigénétiques dérivées des parents sont progressivement effacées, certaines régions de notre génome conservent ces marques car elles permettent une spécialisation de régions particulières. On sait désormais que les processus épigénétiques qui régulent l'expression des gènes sont réversibles comme l'illustre la reprogrammation cellulaire [51] permettant à une cellule somatique de redevenir pluripotente et de retrouver les mêmes propriétés que les cellules embryonnaires (fig. 1B).

Si les processus épigénétiques sont impliqués dans la différenciation cellulaire et le développement, ils contribuent également au vieillissement. En effet, il est maintenant largement admis que des changements épigénétiques contribuent à l'âge biologique et sont modifiés en fonction de l'âge chronologique. Également, les profils épigénétiques sont altérés dans de nombreuses pathologies, en particulier celles liées à l'âge comme les cancers, les maladies cardiovasculaires ou les neurodégénérescences. Pour certaines de ces maladies, les altérations épigénétiques peuvent être causales tandis que dans beaucoup d'autres cas, elles sont la conséquence secondaire d'autres altérations. Au cours du vieillissement, les changements épigénétiques modifient l'expression des gènes, les processus métaboliques, la senescence cellulaire, le maintien des cellules souches. Au niveau du système hématopoïétique par exemple, des changements épigénétiques peuvent être associés à une réactivation des gènes de la lignée germinale induisant une réponse auto-immune et une destruction du pool de cellules souches. La méthylation par exemple a été proposée comme un bon marqueur de l'âge chronologique [52, 53] dans les cellules sanguines, le rein, le foie [6, 54] et peut servir pour la datation en médecine légale de par sa stabilité associée à l'ADN. Les changements des profils épigénétiques au cours de la vie qui peuvent être soit un gain soit une perte de marques ont été décrits comme « dérive épigénétique » [55, 56]. Cette dérive épigénétique a pu en particulier être mise en évidence chez des jumeaux monozygotes. Dans les premières années de vie, les jumeaux monozygotes montrent un profil des marques histone et de la méthylation de l'ADN parfaitement superposables. En revanche, à l'âge adulte, les profils divergent peu à peu, reflet du mode de vie de chacun. Cette dérive peut modifier la stabilité génétique autant que l'expression génique. Elle peut se transmettre de façon intergénérationnelle et être associée à une plus grande susceptibilité à développer certaines maladies, comme des atteintes cardiovasculaires mais aussi le lupus ou un diabète de type I par exemple [57-59].

L'héritabilité épigénétique intergénérationnelle a pu être établie dans différents modèles animaux. Cette héritabilité correspond à la transmission d'un héritage épigénétique d'une génération à une autre. Même si quelques exemples bien connus la suggèrent, elle reste complexe à établir chez l'Homme. L'exemple le plus emblématique est celui de la grande famine de l'hiver 1944-1945 aux Pays Bas où une baisse significative des apports nutritionnels a provoqué une modification du profil de méthylation de l'ADN du gène codant pour le facteur de croissance *IGF2*. Ces changements épigénétiques ont été associés à un risque cardiovasculaire augmenté et une plus forte intolérance au glucose dans la descendance des femmes ayant subi cette famine. L'effet était plus particulièrement marqué pour la descendance des femmes ayant subi cette pénurie alimentaire au cours de leur premier semestre de grossesse, une phase critique du point de vue épigénétique car elle correspond à la mise en place des profils de méthylation de l'enfant à naître. Il faut cependant noter que la transmission intergénérationnelle de l'information épigénétique par la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones ou les ARNs non codants chez l'Homme reste largement débattue en raison de la grande hétérogénéité entre individus et la dérive épigénétique survenant avec le temps [60]. Concernant la dérive épigénétique survenant avec l'âge, différents travaux rapportent tant une hausse qu'une baisse de la méthylation de l'ADN, des modifications des marques histones [61, 62], une perte progressive de l'hétérochromatine [63, 64] et des changements au niveau des ARNs non codants [65, 66] au cours du vieillissement.

De nombreuses études ont illustré l'importance des facteurs environnementaux, incluant le régime alimentaire, l'activité physique, l'exposition à des toxines ou des substances chimiques ou aux radiations dans le maintien de l'épigénome. Le régime alimentaire en particulier est un déterminant clé de l'activité de l'épigénome et la capacité qu'a notre organisme à répondre au stress, à réguler le métabolisme énergétique ou encore l'homéostasie

du système immunitaire. Dans ce contexte, et en lien avec une transmission intergénérationnelle, la nutrition maternelle a une importance clé dans la mise en place du profil épigénétique de la descendance ou la susceptibilité à développer certaines pathologies. En outre, la restriction calorique, sans malnutrition a été associée à un décalage dans le temps de la dérive épigénétique. Intervenir sur ces processus épigénétiques sont donc considérés comme autant de cibles contre le vieillissement et la survenue des pathologies associées [67]. Une importante littérature relate de l'importance des changements épigénétiques, en particulier de la méthylation de l'ADN dans des maladies non transmissibles comme le cancer, la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires ou encore le lupus érythémateux, la sclérose en plaques.

Les profils épigénétiques des cancers ont été très largement analysés et fait l'objet de nombreuses revues [68]. Les modifications épigénétiques les plus étudiées sont les changements de méthylation de l'ADN et les modifications des histones mais tous les niveaux de contrôle de l'épigénome sont généralement altérés dans les cancers. Au niveau de la méthylation de l'ADN, on note une hypométhylation globale, en particulier au niveau des séquences d'ADN répété, ce qui favorise l'instabilité génomique, associée à l'hyperméthylation locale des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs, provoquant leur répression transcriptionnelle.

L'importance des changements épigénétiques en pathologie a conduit au développement de thérapies capables de cibler les altérations épigénétiques. Les épidroques, ou épithérapies sont pour la plupart basées sur l'utilisation de molécules capables de bloquer les ADN méthyltransférases (DNMT) ou des inhibiteurs des histones déacétylases (HDACs). Ces molécules ont été utilisées dans de nombreux essais cliniques, en cancérologie en particulier mais également dans le traitement de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer. Dans les cancers, le but des épithérapies est de limiter la

croissance tumorale, induire la différenciation vers un phénotype non tumoral, bloquer la prolifération et la formation de métastases ou sensibiliser la tumeur à d'autres interventions thérapeutiques comme entre autres l'immunothérapie [69]. Les seules épidrogues actuellement approuvées par la FDA sont les inhibiteurs des DNMTs dans le traitement des syndromes myélodysplasiques et de la leucémie myéloïde aiguë en combinaison avec un inhibiteur de Bcl2 (Venetodax) et les inhibiteurs des HDACs dans le traitement des lymphomes T et des myélomes multiples. Si les inhibiteurs des DNMTs ou des HDACs ont des effets très génériques sur l'ensemble de l'épigénome et de ce fait manquent de spécificité, et peuvent présenter des effets indésirables, de nombreuses molécules plus spécifiques sont en cours de développement et font l'objet d'essais cliniques. L'ensemble de ces approches devraient donc dans un futur proche permettre le développement de nouvelles approches thérapeutiques plus spécifiques que ce soit en monothérapie ou combinée. De plus, à l'heure du développement de ciseaux moléculaires et d'outils de chirurgie du génome de plus en plus perfectionnés, le challenge est à présent de cibler de façon précise le promoteur du gène ou la région génique dont le profil épigénétique doit être corrigé.

8. Conclusion

Au cours des cinquante dernières années, notre compréhension des mécanismes de régulation de l'expression génique n'a cessé d'évoluer parallèlement à notre connaissance du génome, de sa composition et de sa complexité, en particulier grâce à des approches technologiques toujours plus résolutive. A n'en pas douter les progrès de la génomique, en particulier des approches de séquençage de longs fragments (technologies « long read ») permettront des avancées majeures rapides dans les années à venir. Les processus épigénétiques qui impliquent la méthylation de l'ADN, les modifications post transcriptionnelles des histones, les ARNs non codants ou l'organisation tri-dimensionnelle de portions de notre génome

peuvent à présent être analysés à l'échelle de la cellule et parfois de la cellule unique afin d'obtenir une image instantanée de l'épigénome d'un type cellulaire ou d'un tissu à un stade donné de sa différenciation. Cependant, de très nombreux challenges restent encore à surmonter pour une vision dynamique et intégrée au sein d'un tissu composé de différents types cellulaires, voire à l'échelle d'un organisme entier. Dans de nombreuses pathologies en particulier le cancer, l'intégration de profils épigénétiques a permis de raffiner le diagnostic, la classification de pathologies, définir des biomarqueurs, établir des éléments de pronostic et adapter le traitement. Dans ce contexte, l'intelligence artificielle a déjà fait ses preuves pour l'analyse et l'intégration de données génomiques et épigénomiques. Si l'analyse épigénétique a été largement déployée dans le cancer par exemple, elle en est encore à ses balbutiements dans d'autres groupes de maladies que ce soit des maladies communes ou le vaste champ des maladies rares. Que dire alors des syndromes multigéniques voire des maladies multifactorielles ? Pourrons-nous à terme superposer une prédiction épigénétique à un jumeau numérique, puisque l'Homme ne se résume pas à son ADN ?

Légende des figures

Figure 1. Représentation schématique du paysage épigénétique de Waddington.

A. Dans la majorité des cas, une cellule non différenciée ou une cellule souche, comme les cellules souches embryonnaires, va progressivement acquérir les caractéristiques d'une cellule différenciée qui sera spécifique d'un tissu. Au cours de la différenciation cellulaire, cette orientation est symbolisée par le sillon ou la vallée suivie par la cellule. Ceci implique des mécanismes d'activation et de répression de voies biologiques qui sont orchestrés par des processus épigénétiques.

B. Lors de la reprogrammation cellulaire, il est possible de remonter les vallées afin d'acquérir à nouveau les caractéristiques d'une cellule souche pluripotente. Les cellules souches pluripotentes induites peuvent ensuite être différenciées vers un type cellulaire différent.

Figure 2. Représentation schématique des différentes marques épigénétiques et de leurs principales fonctions.

A. Représentation schématique des différents états chromatinien. Sont représentés de gauche à droite les boucles correspondant à une organisation tri-dimensionnelle de la chromatine, la fibre chromatinienne qui peut être condensée (hétérochromatine) ou décondensée (euchromatine). L'enchaînement des nucléosomes formé d'une fibre d'ADN entourant des résidus de protéines histone est représenté, ainsi que certaines des marques histone (acétylation et méthylation). Ces marques sont déposées, lues ou effacées par des complexes protéiques spécifiques appelés respectivement « writers », « readers » et « erasers ». La double hélice d'ADN est représentée avec la présence de résidus CG méthylés sur les deux brins.

- B. Les dinucléotides CpG (représentés par des billes) ne sont pas répartis de façon aléatoire à l'échelle du génome. Ces dinucléotides sont la cible des ADN méthyltransférases qui catalysent la méthylation de l'ADN. Les séquences répétées du génome sont généralement méthylées (billes pleines). Les îlots CpG sont des régions ayant une plus forte représentation de nucléotides CG que le reste du génome et correspondent souvent aux régions promotrices de gènes. Ces îlots sont généralement non méthylés (billes évidées) ce qui permet la transcription génique. Les CpG dispersés au niveau des corps de gènes de même que CpG isolés dans les régions non codantes sont généralement méthylés.
- C. Illustration du code histone porté par l'histone H3. Représentation d'un nucléosome, de la queue amino-terminale de l'histone H3. Certains des acides aminés qui la composent sont représentés de l'extrémité N vers l'extrémité C terminale. Les résidus Lysine (K) sont représentés en rouge. Ils peuvent être modifiés chimiquement et porter des résidus Acétyl (Ac). Ces marques sont activatrices (symbolisé par un feu vert). Alternativement, ils peuvent porter des résidus méthyl (de 1 à 3 par Lysine). Selon la position du résidu Lysine, ces modifications peuvent être répressives (feu rouge) ou activatrices (feu vert).

Les figures ont été créées avec BioRender.com.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent l'absence de conflit d'intérêt.

Références

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409:860-921. doi:10.1038/35057062
2. Goy I. Was Aristotle the 'father' of the epigenesis doctrine? *Hist Philos Life Sci*. 2018;40:28. doi:10.1007/s40656-018-0193-2
3. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol*. 2012;41:10-3. doi:10.1093/ije/dyr184
4. Holliday R. Epigenetics: an overview. *Dev Genet*. 1994;15:453-7. doi:10.1002/dvg.1020150602
5. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*. 2019;571:489-99. doi:10.1038/s41586-019-1411-0
6. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:10604-9. doi:0500398102 [pii] 10.1073/pnas.0500398102
7. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003;33 Suppl:245-54. doi:10.1038/ng1089
8. Ottaviani A, Gilson E, Magdinier F. Telomeric position effect: from the yeast paradigm to human pathologies? *Biochimie*. 2008;90:93-107. doi:S0300-9084(07)00198-8 [pii] 10.1016/j.biochi.2007.07.022
9. Rabbitts TH, Forster A, Baer R, Hamlyn PH. Transcription enhancer identified near the human C mu immunoglobulin heavy chain gene is unavailable to the translocated c-myc gene in a Burkitt lymphoma. *Nature*. 1983;306:806-9.
10. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2000;403:41-5. doi:10.1038/47412
11. Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet*. 2014;15:7-21. doi:10.1038/nrg3606
12. Peng JC, Karpen GH. Epigenetic regulation of heterochromatic DNA stability. *Curr Opin Genet Dev*. 2008;18:204-11. doi:S0959-437X(08)00020-8 [pii] 10.1016/j.gde.2008.01.021
13. Trojer P, Reinberg D. Facultative heterochromatin: is there a distinctive molecular signature? *Mol Cell*. 2007;28:1-13. doi:S1097-2765(07)00623-5 [pii] 10.1016/j.molcel.2007.09.011
14. Holliday R, Pugh JE. DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*. 1975;187:226-32.
15. Compere SJ, Palmiter RD. DNA methylation controls the inducibility of the mouse metallothionein-I gene lymphoid cells. *Cell*. 1981;25:233-40. doi:10.1016/0092-8674(81)90248-8
16. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*. 2001;293:1089-93. doi:10.1126/science.1063443
17. Ishiyama S, Nishiyama A, Saeki Y, Moritsugu K, Morimoto D, Yamaguchi L, et al. Structure of the Dnmt1 Reader Module Complexed with a Unique Two-Mono-Ubiquitin Mark on Histone H3 Reveals the Basis for DNA Methylation Maintenance. *Mol Cell*. 2017;68:350-60 e7. doi:10.1016/j.molcel.2017.09.037
18. Arnheim N, Calabrese P. Understanding what determines the frequency and pattern of human germline mutations. *Nat Rev Genet*. 2009;10:478-88. doi:10.1038/nrg2529
19. Illingworth RS, Gruenewald-Schneider U, Webb S, Kerr AR, James KD, Turner DJ, et al. Orphan CpG islands identify numerous conserved promoters in the mammalian genome. *PLoS Genet*. 2010;6:e1001134. doi:10.1371/journal.pgen.1001134
20. Mohn F, Weber M, Rebhan M, Roloff TC, Richter J, Stadler MB, et al. Lineage-specific polycomb targets and de novo DNA methylation define restriction and potential of neuronal progenitors. *Mol Cell*. 2008;30:755-66. doi:10.1016/j.molcel.2008.05.007
21. Zheng Y, Joyce BT, Liu L, Zhang Z, Kibbe WA, Zhang W, et al. Prediction of genome-wide DNA methylation in repetitive elements. *Nucleic Acids Res*. 2017;45:8697-711. doi:10.1093/nar/gkx587
22. Hellman A, Chess A. Gene body-specific methylation on the active X chromosome. *Science*. 2007;315:1141-3. doi:10.1126/science.1136352
23. Stadler MB, Murr R, Burger L, Ivanek R, Lienert F, Scholer A, et al. DNA-binding factors shape the mouse methylome at distal regulatory regions. *Nature*. 2011;480:490-5. doi:10.1038/nature10716
24. Csillik B, Knyihar-Csillik E. Regenerative synaptoneogenesis in the Mammalian spinal cord: dynamics of synaptochemical restoration in the Rolando Substance after transganglionic degenerative atrophy. *J Neural Transm*. 1981;52:303-17. doi:10.1007/BF01256755
25. Schulz WA, Steinhoff C, Florl AR. Methylation of endogenous human retroelements in health and disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;310:211-50. doi:10.1007/3-540-31181-5_11

26. Francastel C, Magdinier F. DNA methylation in satellite repeats disorders. *Essays Biochem.* 2019;63:757-71. doi:10.1042/EBC20190028
27. Kagiwada S, Kurimoto K, Hirota T, Yamaji M, Saitou M. Replication-coupled passive DNA demethylation for the erasure of genome imprints in mice. *Embo J.* 2013;32:340-53. doi:10.1038/emboj.2012.331
28. Bannister AJ, Kouzarides T. Reversing histone methylation. *Nature.* 2005;436:1103-6. doi:nature04048 [pii] 10.1038/nature04048
29. Allis CD, Berger SL, Cote J, Dent S, Jenuwien T, Kouzarides T, et al. New nomenclature for chromatin-modifying enzymes. *Cell.* 2007;131:633-6. doi:S0092-8674(07)01359-1 [pii] 10.1016/j.cell.2007.10.039
30. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science.* 2001;293:1074-80. doi:10.1126/science.1063127
31. Nothof SA, Magdinier F, Van-Gils J. Chromatin Structure and Dynamics: Focus on Neuronal Differentiation and Pathological Implication. *Genes (Basel).* 2022;13:doi:10.3390/genes13040639
32. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 2011;21:381-95. doi:10.1038/cr.2011.22
33. Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, Strahl BD, Sun ZW, Schmid M, et al. Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature.* 2000;406:593-9. doi:10.1038/35020506
34. Rossetto D, Avvakumov N, Cote J. Histone phosphorylation: a chromatin modification involved in diverse nuclear events. *Epigenetics.* 2012;7:1098-108. doi:10.4161/epi.21975
35. Kinner A, Wu W, Staudt C, Iliakis G. Gamma-H2AX in recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the context of chromatin. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:5678-94. doi:10.1093/nar/gkn550
36. Meas R, Mao P. Histone ubiquitylation and its roles in transcription and DNA damage response. *DNA Repair (Amst).* 2015;36:36-42. doi:10.1016/j.dnarep.2015.09.016
37. Arnosti DN, Kulkarni MM. Transcriptional enhancers: Intelligent enhanceosomes or flexible billboards? *J Cell Biochem.* 2005;94:890-8. doi:10.1002/jcb.20352
38. Bourque G, Leong B, Vega VB, Chen X, Lee YL, Srinivasan KG, et al. Evolution of the mammalian transcription factor binding repertoire via transposable elements. *Genome Res.* 2008;18:1752-62. doi:10.1101/gr.080663.108
39. Hockman D, Cretekos CJ, Mason MK, Behringer RR, Jacobs DS, Illing N. A second wave of Sonic hedgehog expression during the development of the bat limb. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:16982-7. doi:10.1073/pnas.0805308105
40. Cretekos CJ, Wang Y, Green ED, Martin JF, Rasweiler JJ, Behringer RR. Regulatory divergence modifies limb length between mammals. *Genes Dev.* 2008;22:141-51. doi:10.1101/gad.1620408
41. Nora EP, Lajoie BR, Schulz EG, Giorgetti L, Okamoto I, Servant N, et al. Spatial partitioning of the regulatory landscape of the X-inactivation centre. *Nature.* 2012;485:381-5. doi:10.1038/nature11049
42. Dixon JR, Selvaraj S, Yue F, Kim A, Li Y, Shen Y, et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature.* 2012;485:376-80. doi:10.1038/nature11082
43. Lupianez DG, Kraft K, Heinrich V, Krawitz P, Brancati F, Klopocki E, et al. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell.* 2015;161:1012-25. doi:10.1016/j.cell.2015.04.004
44. Ibn-Salem J, Kohler S, Love MI, Chung HR, Huang N, Hurles ME, et al. Deletions of chromosomal regulatory boundaries are associated with congenital disease. *Genome Biol.* 2014;15:423. doi:10.1186/s13059-014-0423-1
45. Redin C, Brand H, Collins RL, Kammin T, Mitchell E, Hodge JC, et al. The genomic landscape of balanced cytogenetic abnormalities associated with human congenital anomalies. *Nat Genet.* 2017;49:36-45. doi:10.1038/ng.3720
46. Middelkamp S, van Heesch S, Braat AK, de Ligt J, van Ijerson M, Simonis M, et al. Molecular dissection of germline chromothripsis in a developmental context using patient-derived iPS cells. *Genome Med.* 2017;9:9. doi:10.1186/s13073-017-0399-z
47. Hnisz D, Weintraub AS, Day DS, Valton AL, Bak RO, Li CH, et al. Activation of proto-oncogenes by disruption of chromosome neighborhoods. *Science.* 2016;351:1454-8. doi:10.1126/science.aad9024
48. Groschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, de Wit E, Bouwman BAM, Erpelinck C, et al. A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia. *Cell.* 2014;157:369-81. doi:10.1016/j.cell.2014.02.019
49. Will AJ, Cova G, Osterwalder M, Chan WL, Wittler L, Brieske N, et al. Composition and dosage of a multipartite enhancer cluster control developmental expression of Ihh (Indian hedgehog). *Nat Genet.* 2017;49:1539-45. doi:10.1038/ng.3939

50. Osterwalder M, Barozzi I, Tissieres V, Fukuda-Yuzawa Y, Mannion BJ, Afzal SY, et al. Enhancer redundancy provides phenotypic robustness in mammalian development. *Nature*. 2018;554:239-43. doi:10.1038/nature25461
51. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861-72. doi:10.1016/j.cell.2007.11.019
52. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14:R115. doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115
53. Bocklandt S, Lin W, Sehl ME, Sanchez FJ, Sinsheimer JS, Horvath S, et al. Epigenetic predictor of age. *PLoS One*. 2011;6:e14821. doi:10.1371/journal.pone.0014821
54. Ren R, Ocampo A, Liu GH, Izpisua Belmonte JC. Regulation of Stem Cell Aging by Metabolism and Epigenetics. *Cell Metab*. 2017;26:460-74. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.019
55. Sidler C, Kovalchuk O, Kovalchuk I. Epigenetic Regulation of Cellular Senescence and Aging. *Front Genet*. 2017;8:138. doi:10.3389/fgene.2017.00138
56. Bollati V, Schwartz J, Wright R, Litonjua A, Tarantini L, Suh H, et al. Decline in genomic DNA methylation through aging in a cohort of elderly subjects. *Mech Ageing Dev*. 2009;130:234-9. doi:10.1016/j.mad.2008.12.003
57. Finkel T. The metabolic regulation of aging. *Nat Med*. 2015;21:1416-23. doi:10.1038/nm.3998
58. Xue S, Ly TTN, Vijayakar RS, Chen J, Ng J, Mathuru AS, et al. HOX epimutations driven by maternal SMCHD1/LRIF1 haploinsufficiency trigger homeotic transformations in genetically wildtype offspring. *Nat Commun*. 2022;13:3583. doi:10.1038/s41467-022-31185-8
59. Brodin P, Jovic V, Gao T, Bhattacharya S, Angel CJ, Furman D, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell*. 2015;160:37-47. doi:10.1016/j.cell.2014.12.020
60. Skvortsova K, Iovino N, Bogdanovic O. Functions and mechanisms of epigenetic inheritance in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19:774-90. doi:10.1038/s41580-018-0074-2
61. Jambhekar A, Dhall A, Shi Y. Roles and regulation of histone methylation in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20:625-41. doi:10.1038/s41580-019-0151-1
62. Celona B, Weiner A, Di Felice F, Mancuso FM, Cesarini E, Rossi RL, et al. Substantial histone reduction modulates genomewide nucleosomal occupancy and global transcriptional output. *PLoS Biol*. 2011;9:e1001086. doi:10.1371/journal.pbio.1001086
63. Mahmoudi S, Xu L, Brunet A. Turning back time with emerging rejuvenation strategies. *Nat Cell Biol*. 2019;21:32-43. doi:10.1038/s41556-018-0206-0
64. Feser J, Tyler J. Chromatin structure as a mediator of aging. *FEBS Lett*. 2011;585:2041-8. doi:10.1016/j.febslet.2010.11.016
65. Zhang W, Song M, Qu J, Liu GH. Epigenetic Modifications in Cardiovascular Aging and Diseases. *Circ Res*. 2018;123:773-86. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312497
66. Frankel D, Delecourt V, Novoa-Del-Toro EM, Robin JD, Airault C, Bartoli C, et al. miR-376a-3p and miR-376b-3p overexpression in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts inhibits cell proliferation and induces premature senescence. *iScience*. 2022;25:103757. doi:10.1016/j.isci.2022.103757
67. Sen P, Shah PP, Nativio R, Berger SL. Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging. *Cell*. 2016;166:822-39. doi:10.1016/j.cell.2016.07.050
68. Werner RJ, Kelly AD, Issa JJ. Epigenetics and Precision Oncology. *Cancer J*. 2017;23:262-9. doi:10.1097/PPO.0000000000000281
69. Hogg SJ, Beavis PA, Dawson MA, Johnstone RW. Targeting the epigenetic regulation of antitumour immunity. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:776-800. doi:10.1038/s41573-020-0077-5

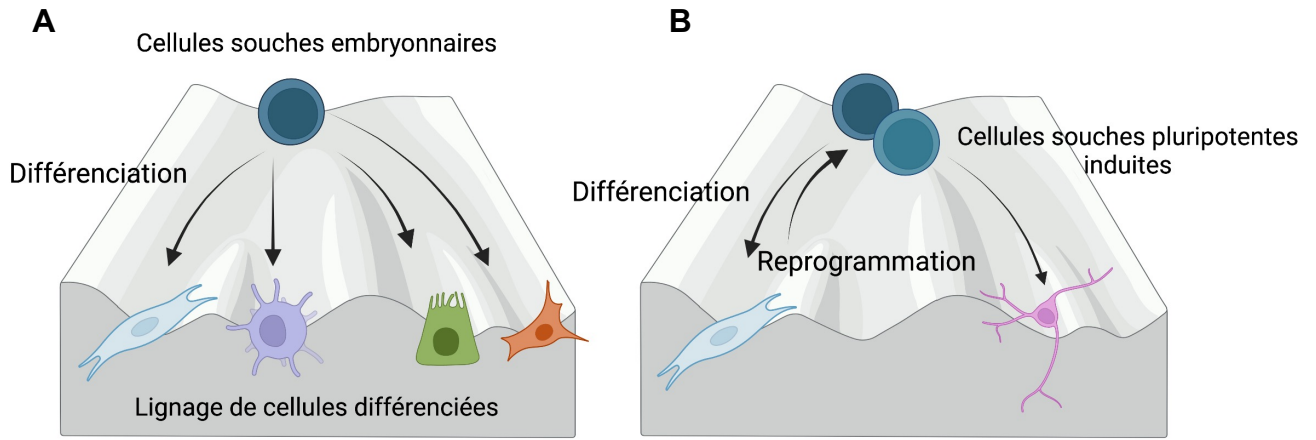
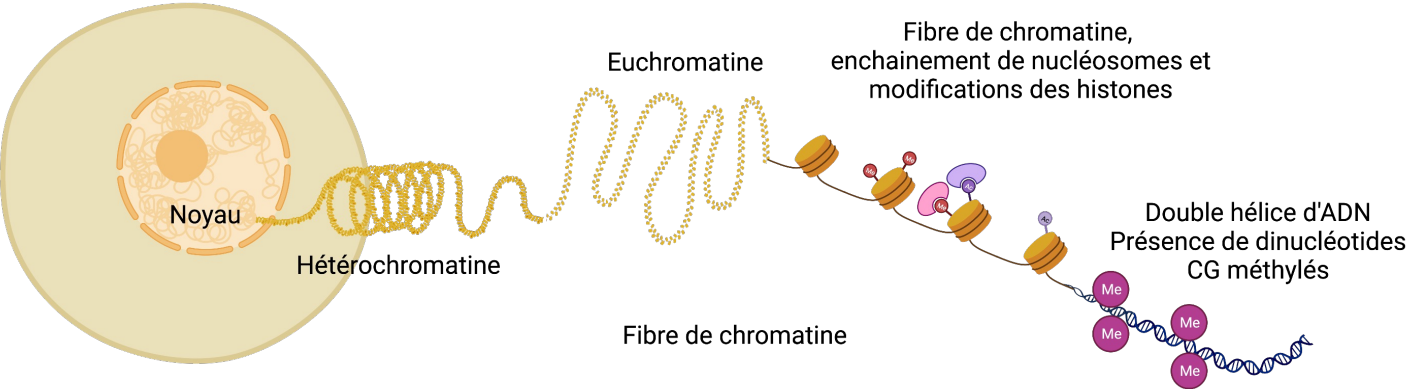


Figure 1. Représentation schématique du paysage épigénétique de Waddington.

A. Dans la majorité des cas, une cellule non différenciée ou une cellule souche, comme les cellules souches embryonnaires, va progressivement acquérir les caractéristiques d'une cellule différenciée qui sera spécifique d'un tissu. Cette orientation est symbolisée par le sillon ou la vallée suivi par la cellule. Ceci implique des mécanismes d'activation et de répression de voies biologiques qui sont orchestrés par des processus épigénétiques. **B.** Lors de la reprogrammation cellulaire, il est possible à une cellule différenciée de « remonter la vallée » dans laquelle elle s'était engagée afin d'acquérir à nouveau les caractéristiques d'une cellule souche pluripotente. Les cellules souches à pluripotence induite peuvent ensuite être différenciées vers un type cellulaire différent de la cellule d'origine.

A



B



C

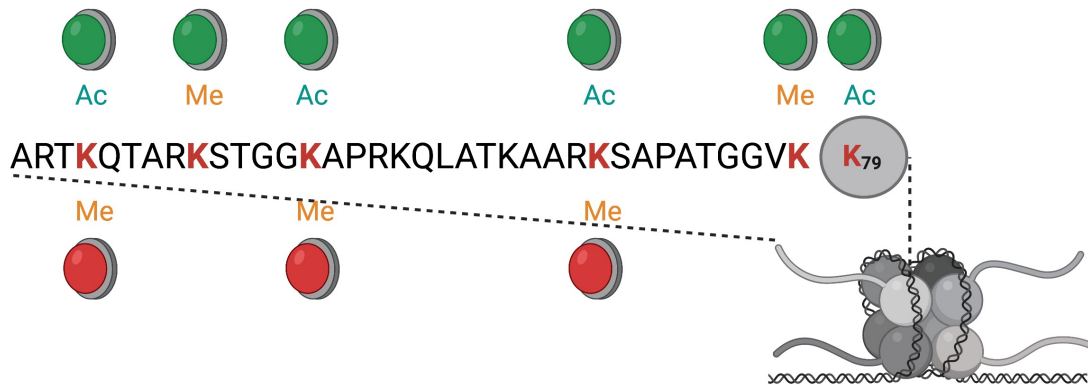


Figure 2: représentation schématique des différentes marques épigénétiques et de leur principales fonctions.

- Représentation schématique des différents états chromatiens. Sont représentés de gauche à droite les boucles correspondant à une organisation tri-dimensionnelle de la chromatine, la fibre chromatinienne qui peut être condensée (hétérochromatine) ou décondensée (euchromatine). L'enchainement des nucléosomes formé d'une fibre d'ADN entourant des résidus de protéines histone est représenté, ainsi que certaines des marques histone (acétylation et méthylation). Ces marques sont déposées, lues ou effacées par des complexes protéiques spécifiques appelés respectivement writers, readers et erasers. La double hélice d'ADN est représentée avec la présence de résidus CG méthylés sur les deux brins.
- Les dinucléotides CpG (représentés par des billes) ne sont pas répartis de façon aléatoire à l'échelle du génome. Ces dinucléotides sont la cible des ADN methyltransférases qui catalysent la méthylation de l'ADN. Les séquences répétées du génome sont généralement méthylées (billes pleines). Les îlots CpG sont des régions ayant une plus forte représentation de nucléotide CG que le reste du génome et correspondent souvent aux régions promotrices de gènes. Ces îlots sont généralement non méthylés (billes évidées) ce qui permet la transcription génique. Les CpG dispersés au niveau des corps de gènes de même que CpG isolés dans les régions non codantes sont généralement méthylés.
- Illustration du code histone porté par l'histone H3. Représentation d'un nucléosome, de la queue amino-terminale de l'histone H3. Certains des acides aminés qui la compose sont représentés de l'extrémité N vers l'extrémité C terminale. Les résidus Lysine (K) sont représentés en rouge. Ils peuvent être modifiés chimiquement et porter des résidus Acétyl (Ac). Ces marques sont activatrices (symbolisé par un feu vert). Alternativement, ils peuvent porter des résidus methyl (de 1 à 3 par Lysine). Selon la position du résidu Lysine, ces modifications peuvent être répressives (feu rouge) ou activatrices (feu vert).