CCO Médecine moléculaire

Cours n°9

Pr Anne Dumay

06/12/2010

(ZOUALGUYNA Line)

EPIGENETIQUE ET PATHOLOGIES

PLAN

1. Introduction et définitions
2. Génétique/Epigénétique
3. Méthylation de l’ADN
4. Chromatine
5. Conclusion
6. Rôles de l’épigénétique (de la méthylation)
7. Défense face à l’intrusion d’ADN étranger et lutte contre l’instabilité génétique
8. Rôle dans la réparation de l’ADN
9. Régulation de l’expression des gènes
10. Développement
11. Inactivation du chromosome X
12. Empreinte parentale
13. Exemples de pathologies humaines liées à un défaut épigénétique
14. Cancers
15. Syndrome de Beckwith-Wiedemann
16. Syndrome de Rett
17. Introduction et définitions
18. Génétique et épigénétique

Pour définir l’épigénétique, il faut d’abord définir la génétique.

La *génétique*, c’est :

* l’étude des **gènes**, qui a amené à définir le code génétique c’est-à-dire qu’au niveau des gènes, des triplets de nucléotides ou codons vont être transcrits en ARN, puis traduits en protéines (un codon codant pour un acide aminé) ;
* l’étude de leur **transmission** ou ségrégation selon les lois de Mendel ;
* et l’étude de leurs **variations** c’est-à-dire l’étude des allèles (les différentes formes d’un même gène), des polymorphismes (séquences nucléiques différentes, non altérées d’un même gène qu’on appelle séquences sauvages) et des mutations (séquences altérées des gènes et qui ont des répercussions sur les protéines formées).

L’*épigénétique*, c’est :

* l’étude de **l’organisation des gènes**
* de leur **transmission** (pas forcément mendélienne)
* et de leurs **variations** c’est-à-dire des modifications qui vont toucher l’expression des gènes mais sans altération de la séquence nucléique. Ces variations épigénétiques sont de 2 ordres : soit ce sont des modifications de la méthylation de l’ADN, soit ce sont des modifications au niveau des histones. Ces 2 types de modification vont avoir des répercussions sur la chromatine.
1. Méthylation de l’ADN

La méthylation de l’ADN se fait aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes.

* Chez les procaryotes, la méthylation a lieu sur les adénines et les cytosines.
* Chez les eucaryotes, elle se fait seulement sur les cytosines et chez les vertébrés, elle ne se fait pas sur n’importe quelles cytosines : elle se fait sur les cytosines qui font parties des dinucléotides CpG, donc les cytosines qui sont suivies d’une guanine. Mais, tous ces nucléotides CpG ne sont pas méthylés : 60 à 80% le sont (ce qui représente 2 à 7% de toutes les cytosines). Cette méthylation de l’ADN n’est pas faite au hasard, ce ne sont pas des modifications spontanées : ce sont des modifications qui sont catalysées par des enzymes. La méthylation des cytosines se fait sur le C5 et est catalysée par plusieurs enzymes : les DNMT (*DNA methyl transferase*) qui transfèrent un groupement methyl sur les cytosines suivies de guanine.

La méthylation de l’ADN va avoir des conséquences sur le niveau de compaction de l’ADN.

1. Chromatine

Sans compaction, l’ADN d’une cellule mesure 1 à 2 m de longueur. Grâce à la compaction, l’ADN est capable de tenir dans un noyau de quelques µm de diamètre. Il existe différents niveaux de compaction pour que l’ADN soit sous forme spiralée :

* l’appariemment des doubles brins d’ADN en double hélice
* l’enroulement de cette double hélice autour de protéines : les octamères d’histones qui forment, avec l’ADN, les nucléosomes (= octamères d’histones entourés d’ADN).

En mitose, les chromosomes sont individualisés, on peut les distinguer les uns des autres. Si on fait des marquages, on se rend compte qu’il y a des zones qui sont plus compactes que d’autres. Lorsque l’ADN est en cours de réplication (en interphase), on ne peut pas distinguer les chromosomes les uns des autres, mais on observe toujours cette différence de compaction: de l’hétérochromatine (la chromatine condensée) à la périphérie du noyau et de l’euchromatine (la chromatine décondensée) au centre. On observe également le nucléole et le corps de Barr (vu dans la suite du cours).

Donc, l’ADN est compacté sous forme de chromatine qui existe sous 2 formes :

* l’euchromatine qui est essentiellement présente sur les bras des chromosomes
* et l’hétérochromatine, qui est surtout présente dans les régions centromériques et télomériques des chromosomes et en périphérie du noyau (lors de l’interphase).

La chromatine c’est des nucléofilaments d’ADN : de l’ADN qui est enroulé autour des octamères d’histones (constitués des histones H2A, H2B, H3 et H4). Les nucléosomes sont empilés les uns au-dessus des autres grâce à l’histone H1 qui permet de donner une structure régulière à la chromatine.

Le problème, c’est que quand la chromatine est très condensée, elle empêche la fixation de certaines protéines sur l’ADN, ce qui est un obstacle pour la transcription. Il est donc nécessaire de modifier la compaction de la chromatine pour que l’ADN soit accessible aux protéines.

La condensation de la chromatine dépend des modifications des histones. Il en existe 3: soit par incorporation de variants d’histones, soit par modifications post-traductionnelles des histones, soit par recrutement de complexes de remodelage de la chromatine.

* **par incorporation de variants d’histones**,

Par exemple : H2AX qui va s’incorporer à la place des histones H2A suite à un stress génotoxique particulier : une irradiation qui entraîne des cassures double-brin. Donc, H2AX va s’incorporer seulement au niveau des cassures double-brin.

Si l’on prend des fibroblastes humains dont le noyau apparait en bleu suite à l’incorporation d’un intercalent fluorescent et que l’on marque les histones H2AX en utilisant des anticorps spécifiques d’H2AX reconnus par des anticorps secondaires qui fluorescent d’une autre couleur, dans les fibroblastes normaux on ne voit pas d’histones H2AX : le noyau apparait en bleu mais dans les fibroblastes irradiés, on voit l’apparition de spots (de points) qui sont les histones H2AX reconnus par les anticorps.

Dans les cours précédents, on avait vu qu’ATM induisait plusieurs protéines : des protéines impliquées dans la réparation de l’ADN, dans le cycle cellulaire ou dans l’apoptose. ATM permet aussi d’induire l’histone H2AX. On ne connait pas vraiment le rôle de l’histone H2AX : il permettrait de marquer les positions des cassures double-brin ou de modifier la chromatine au niveau des cassures double-brin et de les rendre plus facilement accessibles pour que les protéines de réparation puissent s’y fixer.

* **par modifications post-traductionnelles des histones grâce à des enzymes** :

4 principales classes d’enzymes modifient les histones :

* HAT (*Histone Acetyl Transferases*) qui vont entraîner l’acétylation des histones ;
* HDAC (*Histone deacetylases*) qui vont entraîner la désacétylation des histones ;
* HMTs (*Histone MethylTransferases*) qui vont méthyler les histones ;
* Histone kinases qui vont phosphoryler les histones.

Ces modifications ne se font pas n’importe où.



Sur ce schéma, est représenté un nucléosome.

Le cercle bleu, c’est l’ADN. Au milieu, il y a l’octamère d’histones qui est constitué de 2 H3, 2 H4, 2 H2B et 2 H2A. Ce qui pointe à l’extérieur du nucléosome, ce sont les queues N-ter des histones qui n’ont pas de structure particulière mais ce sont des régions très importantes, qui vont subir des modifications.

Exemple de modification : L’acétylation des histones

Elle se fait au niveau des groupements amines des lysines. Les lysines sont chargées positivement : elles vont donc interagir fortement avec l’ADN qui est chargé négativement. Les queues N-ter des histones vont donc se fixer à l’ADN et rendre l’ADN plus compacte. Lorsque les lysines sont acétylées, les charges positives sont neutralisées : les queues N-ter des histones deviennent neutres et ne peuvent plus interagir avec les groupements phosphates négatives de l’ADN. Du coup, elles vont rester libres et l’ADN va être décondensé : la chromatine va être moins compacte.

* **par recrutement de complexes de remodelage de la chromatine en déplaçant les nucléosomes**:

Les complexes de remodelage sont des complexes multiprotéiques qui vont modifier la structure des nucléosomes, en dissociant les histones de l’ADN. Il existe 3 familles de complexes multiprotéiques :

* SWI/SNF
* ISWI
* Mi2/NuRD

Exemple : SWI/SNF et ISWI



Sur ce schéma, on voit qu’il y a un nucléosome sur une région promotrice d’un gène, qui empêche la fixation des facteurs de transcription donc la transcription du gène. L’intervention du complexe SWI/SNF va modifier la structure nucléosomale en décalant les nucléosomes, ce qui va libérer la partie promotrice du gène et va donc permettre sa transcription et son expression. Inversement, le complexe ISWI va permettre de reprendre la structure initiale de la chromatine, de masquer la région promotrice du gène et donc d’inactiver son expression.

Donc finalement, au niveau de l’euchromatine et de l’hétérochromatine, on sait que :

* L’euchromatine qui se situe essentiellement au niveau des bras des chromosomes, est faiblement méthylée. Les histones sont fortement acétylés. La chromatine est donc plutôt décondensée. Les gènes sont à ce niveau activement transcrits.
* L’hétérochromatine qui se situe essentiellement dans les régions centromériques et télomériques des chromosomes, à la périphérie du noyau, est fortement méthylée. Les histones sont faiblement acétylés. La chromatine est donc fortement condensée. Les gènes ne sont pas transcrits.
1. Conclusion

Pour revenir à la génétique et l’épigénétique, on voit finalement que: l’information génétique est portée par l’ADN : toutes les cellules ont le même **génome** alors que pour l’épigénétique, c’est différent : un même individu peut avoir plusieurs **épigénomes** (plusieurs organisations de l’information génétique).

L’exemple pour illustrer ceci est celui du clonage :

On récupère un ovule qui est haploïde, on enlève le noyau de cet ovule et on va réinjecter dans cet ovule un noyau qui est diploïde et qui provient d’une cellule somatique de n’importe quel tissu. On réimplante cet ovule à une mère porteuse. L’embryon qui va se développer va donner un clône, un individu identique à l’individu qui a donnée le noyau incorporé dans l’ovule. Cette expérience a été faite sur des chats : le noyau diploïde a été prélevé d’une cellule épithéliale d’un premier chat qui avait un pelage à 3 couleurs : noir, blanc et brun. Un des chats obtenu par clonage avait un pelage seulement noir et blanc donc un phénotype différent, mais il avait exactement le même ADN que le premier chat. Ceci s’explique par le fait qu’il y a plusieurs épigénomes.

1. Rôles de l’épigénétique (de la méthylation)
2. Défense face à l’intrusion d’ADN étranger et lutte contre l’instabilité génétique
* Chez les procaryotes, par exemple les bactéries, l’épigénétique est un moyen de défense.

Les bactéries peuvent être attaquées par des bactériophages qui injectent leur ADN dans les bactéries. Cet ADN va pouvoir s’incorporer dans le génome de la bactérie pour être répliqué, exprimé, et redonner d’autres bactériophages. Puis, les bactériophages vont lyser la bactérie et aller infecter d’autres bactéries.

Mais, les bactéries ont quelque chose de particulier : elles sont capables d’exprimer des enzymes de restriction, par exemple EcoRI qui est exprimé par la bactérie *Escherichia Coli* et qui est capable de couper l’ADN au niveau de la séquence particulière : GAATTC.

Les enzymes de restriction vont pouvoir ainsi couper l’ADN des bactériophages qui pourront plus se reproduire et tuer les bactéries.

Le problème est que les enzymes de restriction ne doivent pas couper l’ADN de la bactérie. Pour se faire, elles ont à leur disposition d’autres enzymes : des ADN méthyltransférases qui méthylent l’ADN des bactéries et plus précisément les adénines.

Donc si l’on reprend l’exemple de l’enzyme Eco RI : il est capable de reconnaitre la séquence GAATTC mais pas si elle porte des méthylations. Donc, si l’ADN bactérien a des adénines méthylées, l’enzyme ne pourra pas les couper. La méthylation est donc très importante : elle permet aux enzymes de restriction de distinguer l’ADN de la bactérie de l’ADN invasif.

L’épigénétique est donc bien, pour les procaryotes, un moyen de défense.

* Chez les eucaryotes, l’épigénétique est un moyen de lutte contre l’instabilité génétique et permet :
* D’inhiber les événements de recombinaison :

Dans le génome, il y a un certain nombre de régions répétées (provenant de rétrovirus endogènes qui ont inséré leur ADN, les éléments LINES, SINES, les séquences Alu). Le problème de ces régions répétées est qu’elles sont sources de recombinaisons homologues, de réarrangements chromosomiques délétères pour la cellule. Grâce à la méthylation de l’ADN, ces événements de recombinaison sont inhibés, ce qui permet la stabilisation du génome.

* D’inhiber la transposition :

La méthylation de l’ADN permet aussi d’inhiber les transposons (ce sont de petits morceaux d’ADN sûrement issus d’anciens rétrovirus qui ont insérés leur ADN, ce sont donc des restes d’ADN parasites qui ont la capacité de se transposer donc de s’insérer d’une partie du génome à une autre mais ne sont pas capables de refaire de nouveaux virus) qui sont sources d’instabilité génétique car ils sont capables de s’insérer dans tout le génome donc, par exemple, au niveau des gènes suppresseurs de tumeur et des oncogènes et de déréguler ces gènes. Grâce à la méthylation de l’ADN, on va lutter contre l’instabilité du génome.

1. Rôle dans la réparation de l’ADN

Les mécanismes de réparation des mésappariements permettent de réparer l’ADN lorsque les bases sont mal appariées. Pour cela, ils doivent être capables de reconnaître le brin à réparer. Ils le reconnaissent grâce à la méthylation de l’ADN au niveau des paires CpG. Lorsque l’ADN est répliqué, le brin néosynthétisé, qui vient juste d’être répliqué n’est pas encore méthylé. Donc, si l’ADN polymérase a fait une erreur d’appariemment, le mécanisme de réparation va être capable de reconnaître le brin néosynthétisé du brin parental et va donc corriger le brin formé pour redonner la séquence d’origine.

1. Régulation de l’expression des gènes

La méthylation de l’ADN a des répercussions sur l’expression des gènes.

L’euchromatine, qui est la chromatine décondensée, comporte essentiellement les gènes transcrits.

L’hétérochromatine, qui est la chromatine condensée, comporte essentiellement les gènes non transcrits. L’hétérochromatine existe sous 2 formes :

* l’hétérochromatine constitutive qui touche les régions pauvres en gènes : centromères, télomères, séquences répétées ;
* et l’hétérochromatine facultative qui touche les chromosomes X inactifs chez la femme et les régions codantes réprimées.

La régulation des gènes se fait lors du développement, de l’inactivation du chromosome X et de l’empreinte parentale.

1. Développement

Au niveau du développement embryonnaire, la régulation des gènes se fait par des modifications épigénétiques. Peu de temps avant la formation du zygote, il y a une vague de déméthylation: tout l’ADN va être déméthylé. Juste *après* l’implantation, il va y avoir méthylation de l’ADN (méthylation de novo) qui, une fois induite, va se maintenir dans toutes les cellules et durant toute notre vie (méthylation de maintenance). En réalité, la méthylation de l’ADN est un peu moins maintenue avec la vieillesse. La méthylation de novo se fait grâce à des méthyltransférases qui établissent le profil de méthylation. La méthylation de maintenance se fait par d’autres méthyltransférases, qui transmettent le profil de méthylation aux cellules filles. A chaque division cellulaire, la méthylation va être reproduite.

1. Inactivation du chromosome X

Chez les femmes, un seul des 2 chromosomes X est fonctionnel, l’autre chromosome X (sous forme condensée) est inactivé et forme le corps de Barr. Cette inactivation du chromosome X, qui se fait entre autre par méthylation, se fait très tôt au cours de l’embryogénèse, après quelques divisions cellulaires, *avant* l’implantation. Une fois qu’elle est établie, elle est maintenue dans les cellules filles.

Le chromosome X qui est inactivé exprime un petit ARN : XIST (*X inactive Specific Transcrit*). Cet ARN va recouvrir tout le chromosome X et va recruter un certain nombre de protéines qui vont rendre la chromatine plus compacte:

* des variants d’histones (macro H2A) qui vont entraîner le formation de nucléosomes particuliers
* des enzymes qui vont entraîner des modifications (désacétylations, méthylations, …) d’histones

Cela va réprimer 80% des gènes porté par ce chromosome, seuls 20% des gènes vont pouvoir être exprimés.

→ Au début, l’inactivation du chromosome X est aléatoire. En fonction de cette inactivation, les gènes de l’un ou l’autre des chromosomes sont exprimés. La méthylation de l’ADN va permettre, au cours des divisions cellulaires, d’inactiver toujours le même chromosome X.

Exemple : Les chats ont différents gènes qui codent pour la couleur de leur pelage. Certains de ces gènes sont portés par le chromosome X. Un des 2 chromosomes X est inactivé dans chaque cellule : dans certaines cellules, le chromosome X du père est inactif et les cellules filles qui en sont issus auront le même chromosome X inactif, dans d’autres cellules le chromosome X de la mère est inactif et les cellules filles qui en sont issus auront le même chromosome X inactif. Donc, chez une femelle de pelage, par exemple, noir et roux, certaines cellules vont exprimer le gène qui code pour la couleur roux et d’autres vont exprimer le gène qui code pour la couleur noir.

1. Empreinte parentale

Un peu d’histoire :

* A la fin du XVII ème siècle, il y avait 2 idées qui s’opposaient :
* 1ère idée : le préformationnisme = l’organisme est déjà pré-existant dans les gamètes.
* 2ème idée : l’épigénèse = la formation de l’embryon est progressive.
* 1761 : On sait que chaque parent contribue de manière égale aux caractéristiques de la descendance. Quand on regarde un descendant, on trouve des ressemblances de la mère et du père.
* 1944 et 1952 : On sait que l’ADN est le support de l’hérédité.
* 1949 : On a démontré que les cellules germinales avaient la même quantité d’ADN et apportaient la moitié d’ADN aux cellules somatiques.

Observations :

Une espèce, c’est un groupe d’êtres vivants pouvant se reproduire entre eux et dont les descendants sont fertiles. Opposés à ça, on a les hybrides qui proviennent d’espèces différentes et qui ne sont pas fertiles.

* Si l’on croise un cheval et un âne : âne avec jument ou étalon avec ânesse, on fait le même type de croisements mais on n’obtient pas les mêmes descendants : dans un cas, on va avoir un mulet et dans l’autre un bardot. Cela montre que les génomes parentaux sont équivalents au niveau quantité (tous les 2 apportent n chromosomes) mais ne sont pas équivalents au niveau de l’expression des gènes (on n’obtient pas les mêmes hybrides).
* Expériences de transplantation nucléaire en 1984 : on a essayé d’avoir des souris à partir de gynogénote (cellule dans laquelle on a mis 2 noyaux issus d’ovocytes) et d’androgénote (cellule dans laquelle on a mis 2 noyaux issus de spermatozoïdes), donc à partir de cellules à 2n chromosomes qu’on réimplante dans la souris. Dans aucun des 2 cas, on a réussi à avoir des souris qui sont viables. Dans le cas des gynogénotes, on a une ébauche embryonnaire qui s’est développée mais peu de placenta. Alors que dans la cas des androgénotes, le tissu placentaire est prédominant mais pas le tissu embryonnaire. Pourtant, dans ces 2 cas, on a la même quantité d’ADN (2n chromosomes). Cela montre bien que les génomes parentaux ne sont pas équivalents : un certain nombre de gènes est soumis à empreinte parentale.

L’empreinte parentale est donc le processus par lequel certains gènes sont exprimés pour un seul des 2 allèles (homozygotie), **selon leur origine parentale** (spermatozoïde ou ovocyte).

La plupart des gènes autosomiques ont une expression biallélique, mais certains (une centaine): ceux qui sont soumis à empreinte parentale ont une **expression monoallélique**:un allèle sera exprimé alors que l’autre sera réprimé. Cela concerne essentiellement des gènes impliqués dans le développement et la croissance (embryon ou placenta).

La régulation de cette expression se fait grâce à la méthylation, qui se fait très tôt dans l’embryogénèse et qui est ensuite maintenue dans les cellules somatiques.

Exemple (fictif !):

On prend :

* une souris orange, qui a 2 allèles (un qui code pour la couleur orange et l’autre qui code pour la couleur verte) et qui a seulement l’allèle qui code pour la couleur orange qui est exprimée
* qu’on croise avec une souris violette, qui a 2 allèles et qui a seulement l’allèle qui code pour la couleur violette qui est exprimée.

Au moment de la gamétogénèse, il y a une vague d’effacement : la méthylation des gènes soumis à empreinte parentale est perdue, ce qui fait que la souris donne 2 types de gamètes : pour la souris orange, un gamète avec l’allèle qui code pour la couleur orange et un gamète avec l’allèle qui code pour la couleur verte. Au cours de l’embryogénèse, il y a établissement de l’empreinte parentale dans les cellules germinales qui va ensuite être maintenue dans les cellules somatiques. Dans ce cas, le gamète issu de la mère sera capable de s’exprimer et celui issu du père ne sera pas capable de s’exprimer. Dans les souris qu’on va obtenir grâce à ce croisement, on aura un phénotype qu’on observe chez la mère ou chez la grand-mère : souris orange ou verte mais jamais on observera le phénotype porté par le père et le grand-père.

Remarque : L’expression des gènes peut être influencée par l’environnement.

L’exemple concerne le gène *agouti* qui confère une certaine couleur de pelage aux souris et une absence de risque d’obésité. Normalement, ce gène est méthylé, ce qui entraîne une expression normale d’*agouti* et donc une absence de phaeomélanine qui confère une couleur noire aux souris. Lorsque ce gène est déméthylé, *agouti* est surexprimé, ce qui confère une couleur jaune aux souris et un risque d’obésité. Les auteurs de cette expérience ont donné des suppléments diététiques aux mères enceintes qui ont favorisé la méthylation de l’ADN et on observait chez les descendants une modification de la couleur du pelage, transmissible aux générations futures (les souris noires donneront des souris noires même sans suppléments diététiques, pareil pour les souris jaunes).

Les facteurs environnementaux (dans ce cas là, les suppléments diététiques) peuvent modifier le phénotype des descendants en modifiant l’expression des gènes (la méthylation du gène *agouti*).

1. Exemples de pathologies humaines liées à un défaut épigénétique

Un défaut au niveau de la génétique est la formation de mutations (modifications de la séquence d’ADN **transmissibles** d’une cellule à l’autre au cours des divisions cellulaires et qui sont **irréversibles**).

Au niveau épigénétique, c’est différent : les modifications ne touchent pas la séquence d’ADN, ce sont des modifications de méthylation, au niveau des histones (des nucléosomes). Ces modifications sont elles aussi **transmissibles** mais **réversibles**.

Il existe un certain nombre de pathologies humaines liées à un défaut épigénétique.

1. Cancers

Au niveau des cellules cancéreuses, il y a un profil anormal de méthylation de l’ADN :

* une hypométhylation globale du génome qui va entraîner une instabilité génétique (par exemple, une mauvaise réparation des mésappariements parce que le MMR (*MisMatch Repair*) ne sera plus capable de reconnaître le brin synthétisé du brin parental), ce qui aggrave le caractère oncogène de la cellule cancéreuse
* et une hyperméthylation ciblée au niveau de certaines régions de l’ADN (notamment les régions promotrices de certains gènes), qui va déréguler l’expression de certains gènes, ce qui peut avoir comme conséquence l’inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs ou l’activation d’oncogènes.
1. Syndrome de Beckwith-Wiedemann

Ce syndrome est caractérisé par une croissance excessive : langue volumineuse, organes internes volumineux, anomalies du développement (anomalies de fermeture de la paroi abdominale, …), prédisposition au développement de tumeurs embryonnaires (tumeurs de Wilms ou néphroblastome). La cause de cette maladie est l’hyperméthylation d’une région portée par le chromosome 11 qui va entraîner la dérégulation de l’expression de gènes soumis à l’empreinte parentale.

* Dans les cellules normales, l’expression d’IGF2 est soumis à empreinte parentale (un seul des 2 allèles s’exprime) : sur le chromosome maternel, l’allèle qui code pour IGF2 n’est pas exprimé, sur le chromosome paternel, c’est l’inverse. Cette différence d’expression est due à la méthylation du domaine ICR. Lorsqu’ICR est méthylé, l’enhancer est capable d’activer l’expression du gène IGF2.

Sur le chromosome maternel, ICR n’est pas méthylé. Les protéines CTCF vont se fixer sur ICR et vont empêcher le repliement de l’ADN donc empêcher l’enhancer de se fixer sur le gène IGF2.

* Dans les cellules atteintes de syndrome de Beckwith-Wiedemann, il y a une hyperméthylation des chromosomes paternel et maternel donc expression du gène IGF2 sur les 2 chromosomes. Cette surexpression d’IGF2, qui est un facteur de croissance, est la cause de ce syndrome.

Il existe un syndrome inverse : le syndrome de Silver Russ qui est caractérisé par une hypométhylation de la région portée par le chromosome 11. Au lieu d’avoir un chromosome maternel non méthylé et un chromosome paternel méthylé, aucun des 2 chromosomes ne sera exprimé: il y aura une sous-expression d’IGF2. Cela entraîne une affectation de la croissance fœtale donc un nanisme.

1. Syndrome de Rett

C’est une maladie rare héréditaire qui entraîne un retard mental, une petite taille, un autisme, des mouvements non coordonnés et répétitifs chez les filles. De 6 à 18 mois, le développement est normal puis, il y a une altération progressive de la parole et du mouvement. Ce syndrome est du à l’expression du gène Mecp2 (*Methyl CpG binding Protein 2*) muté. Ce gène est porté par le chromosome X et code pour une protéine qui a pour fonction normale de se lier à l’ADN méthylé, qui va recruter la machinerie répressive HDAC (qui va retirer les groupements acétyl des histones, donc modifier la compaction de la chromatine) et qui va donc diminuer la transcription. Mecp2 est exprimé essentiellement dans les cellules nerveuses. Dans le syndrome de Rett, il y a un défaut d’expression de ce gène.

*Pour l’examen, il faut connaître les parties I et II et savoir expliquer brièvement au moins une de ces pathologies (cancers, syndrome de Beckwith-Wiedemann ou syndrome de Rett) au cas où elle nous demanderait d’illustrer notre réponse à l’aide d’un de ces exemples.*