Etude de la régulation de l’expression des gènes par la méthylation de l’ADN en utilisant les cancers comme modèle biologique.

Mots clefs : multi-omique pan-cancer transcription methylation

Au cours de la différenciation cellulaire les profiles d’expression des cellules changent. De même, les gènes s’expriment différemment dans des tissus distincts.

Si on sais que la méthylation de l’ADN joue un rôle dans la régulation de l’expression des gènes, les mécanismes permettant la mise en place de ces programmes d’expression restent mal connus. En effet, dans un tissu sain donné, la méthylation de l’ADN est stable, ce qui la rend difficile à étudier. Les grands bouleversements génomiques et épigénétiques qui opèrent dans les cancers en font de bons modèles biologiques pour étudier la régulation de l’expression des gènes par la méthylation de l’ADN.

Contexte biologique  
  
La méthylation de l’ADN du promoteur d’un gène contrôle son niveau d’expression. Une forte methylation du promoteur d’un gène est souvent associée à une répression de l’expression, le gène n’est pas transcrit. A l'inverse, une faible méthylation du promoteur d'un gène est souvent associée à une expression de ce gène, le gène est transcrit.

Un dinucléotide CpG est une séquence du génome constituée d’une cytosine (C) précédent une Guanine (G) dans le sens 5’ vers 3’. La méthylation de l’ADN chez les mammifères est l’ajout d’un groupement méthyle (CH3) sur sur une cytosine d’un CpG. Les îlots CpG sont des régions du génome particulièrement riches en motif CG

Le génome humain contient environ 25000 gènes, 2/5 de ces gènes (15000) sont dits CpG riches, c’est à dire qu’ils contiennent un îlot CpG dans leur promoteur ou encore que la séquence d’ADN située en amont de ces gènes est beaucoup plus riches en CG qu’une distribution aléatoire. Ainsi, cette première classe de gènes semble particulièrement intéressante pour étudier l’effet de la méthylation sur l’expression de gènes.

Certains gènes ont une expression restreinte dans l’organisme (i.e. gènes exprimés dans un seul tissu ou dans un ensemble restreint de tissus). On sait que un sous ensemble de ces gènes, la méthylation de l’ADN qui contrôler cette spécificité (méthylation du promoteur dans les tissus où le gène n’est pas exprimé, déméthylation dans les tissus ou le gène est exprimé). Ainsi, cette seconde classe de gènes devient particulièrement interessante à observer dans les cancer. En effet, si c’est états stables sont observés dans les tissus sains, dans les échantillons de cancer on observe une multitude d’états entre ces deux etats. Par exemple cet article [1] met en évidence, à l’intérieur d’une même cohorte, différents niveaux de méthylation du promoteur du gène H1F0. C’est différents niveaux de méthylation corrèlent avec l’expression de ce gène. Ainsi les cancers deviennent des modèles biologiques capables de mettre en évidence des régions du génomes plastiques du point de vue de la méthylation. L’identification de ces régions reste un enjeu pour comprendre les mécanismes de l'oncogenèse (diagnostic), relier ces mécanismes à l'agressivité des cancers (pronostic) et identifier des cibles potentielles pour des futurs traitements.  
  
L'objectif de cette étude est de répertorier et caractériser ces régions plastiques du génome. Nous chercherons systématiquement les gènes présentant une variation de l’expression corrélée au niveau de méthylation de leur promoteur. On utilisera les cohortes pan-cancer du TCGA [2].

[1] H1F0

[2] TCGA