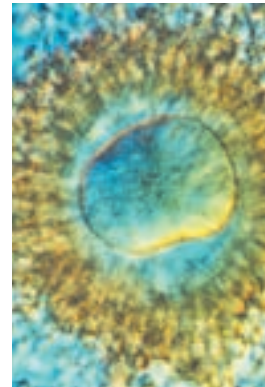


> Les modifications épigénétiques touchent l'organisation de la chromatine et l'expression des gènes, sans affecter la séquence de l'ADN, et de manière transmissible. L'un des exemples majeurs de cette régulation épigénétique est l'asymétrie des génomes parentaux chez les mammifères. En effet, au moment de la fécondation, les génomes maternel et paternel sont globalement configurés d'une manière très différente, le génome de l'ovocyte est empaqueté avec des histones, celui du spermatozoïde est empaqueté avec des protamines. Les deux génomes sont également très différents sur le plan fonctionnel : dans les cellules germinales mâles et femelles, des marques épigénétiques distinctes sont acquises au niveau des gènes soumis à l'empreinte. Une mise en place ou un maintien inadéquat de cette asymétrie épigénétique entre les deux génomes parentaux se traduit par différentes pathologies dont la tumorigénèse. <

## Asymétrie des génomes parentaux

### Implications en pathologie

Amandine Henckel, Robert Feil



Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, CNRS et Université de Montpellier, 34293 Montpellier Cedex 5, France. [robert.feil@igmm.cnrs.fr](mailto:robert.feil@igmm.cnrs.fr)

nétiques contribuent à former les tissus embryonnaires mais pas ceux du trophoctoderme [1, 2]. Dans les deux cas, ces défauts de morphogénèse ne permettent pas aux embryons de se développer au-delà de 10 jours de gestation. Le phénotype de ces androgénotes murins n'est pas sans rappeler un phénotype similaire chez l'homme dans le cas des môles hydatidiformes (voir plus loin).

### Asymétrie épigénétique des génomes parentaux

La parthénogénèse, c'est-à-dire le développement de l'œuf sans fécondation, s'effectue chez de nombreuses espèces mais elle est impossible chez les mammifères : cela est dû à une différence entre les génomes parentaux qui sont tous les deux nécessaires à un développement normal.

L'existence de cette asymétrie entre les génomes parentaux a été mise en évidence dans les années 1980 par des expériences de transfert de noyaux après la fécondation de l'œuf. Ces expériences chez la souris [1, 2] ont permis de créer des gynogénotes (issus de deux pronucléus femelles) et des androgénotes (issus de deux pronucléus mâles). Malgré la présence de deux copies du génome, les conceptus issus de ces manipulations présentent un phénotype délétère : les cellules androgénétiques participent fortement à la formation du trophoctoderme mais peu à celle des tissus embryonnaires tandis que les cellules gynogé-

### Domaines soumis

#### à empreinte et méthylation de l'ADN

La poursuite de ces recherches a montré que ces phénotypes étaient principalement dus à l'expression anormale de gènes spécifiques [2, 3]. Pour conduire à un être viable, ces gènes doivent n'être exprimés qu'à partir d'un seul des deux génomes parentaux. Ils sont appelés « gènes soumis à l'empreinte génomique » [4]. Aujourd'hui, environ 90 gènes soumis à l'empreinte ont été identifiés chez l'homme et chez la souris. La plupart d'entre eux sont organisés en domaines chromosomiques [5]. Ces domaines soumis à l'empreinte sont régulés par des régions de contrôle de l'empreinte (ICR, pour *imprinting control region*) qui portent des modifications épigénétiques spécifiques. En effet, ces régions, qui sont pour la plupart riches en dinucléotides CpG [6, 7], ont la particularité d'être méthylées de manière allélique. Ainsi, l'ICR du locus *IGF2-H19* est méthylée uniquement sur l'allèle paternel, ce qui entraîne une expression paternelle du

gène de croissance *IGF2* et une expression maternelle du gène voisin *H19* (Figure 2). Cette méthylation différentielle de l'ADN est acquise dans les cellules germinales via l'enzyme DNMT3A (*DNA methyltransferase 3A*) en collaboration avec un cofacteur spécifique, DNMT3L (*DNA methyltransferase 3-like*) (voir ci-dessous) [8, 9]. Il est maintenant admis que la méthylation différentielle de l'ADN joue un rôle clé dans le mécanisme de l'empreinte. Toutefois, ce n'est probablement pas la seule marque épigénétique impliquée. Notre laboratoire ainsi que d'autres, ont mis en évidence des modifications d'histone alléliques au niveau des ICR [10] : l'allèle méthylé est associé à des modifications d'histone particulières dites « répressives » telles que la triméthylation de la lysine 20 de l'histone H4 (H4K20me3) ou la triméthylation de la lysine 9 de l'histone H3 (H3K9me3), tandis que l'allèle non méthylé est associé à d'autres modifications dites « permissives », comme la diméthylation de la lysine 4 de l'histone H3 (H3K4me2) [11, 12]. Le rôle de ces modifications dans le mécanisme de l'empreinte fait l'objet de recherches intensives. Une des hypothèses privilégiées est leur implication dans la mise en place et/ou le maintien de la méthylation de l'ADN au niveau des ICR [13].

### Mise en place de l'asymétrie des génomes parentaux

L'asymétrie des génomes parentaux débute lors de la gamétogenèse. En effet, dans les cellules germinales embryonnaires murines, dès 12,5 jours *post-coïtum* (jpc), alors qu'une déméthylation globale du génome, y compris des ICR, a eu lieu, ces cellules commencent à se différencier selon le sexe de l'embryon. Une des premières différences que l'on peut observer est l'entrée en méiose dès 13,5 jpc des cellules germinales femelles qui restent ensuite bloquées en prophase alors que les cellules germinales mâles sont bloquées en phase G1 de la mitose et ne commenceront leur méiose que bien plus tard [14]. Par ailleurs, l'acquisition de la méthylation de l'ADN au niveau des ICR des gènes soumis à l'empreinte diffère également dans les deux lignées germinales. Bien que les protéines responsables de cette méthylation *de novo* (DNMT3A et DNMT3L) soient les mêmes chez les embryons mâles et les femelles, elles ne ciblent pas les mêmes séquences : dans la lignée germinale mâle, la méthylation concerne à la fois certains ICR et des rétro-éléments [15], tandis que dans la lignée germinale femelle, elle est acquise seulement au niveau d'autres ICR. Bien plus, la chronologie de l'acquisition de cette méthylation est très différente selon le sexe de l'embryon. En effet, dans les cellules germinales mâles, les premières séquences

ICR méthylées sont détectées dès 15,5 jpc et seront complètement méthylées en période périnatale, ce qui implique une acquisition longue et progressive. À l'inverse, dans les cellules germinales femelles, l'acquisition de la méthylation de l'ADN se produit après la naissance, dans les ovocytes en phase de croissance [14]. Ainsi, tout au long de la gamétogenèse, les futurs génomes parentaux vont suivre deux chemins très différents, qui vont avoir des conséquences fonctionnelles au moment de la fécondation et durant le développement de l'embryon.

Lors de la fécondation, l'ovocyte ne terminera sa méiose qu'en expulsant le second globule polaire. Alors que le génome de l'ovocyte est empaqueté avec des histones, celui du spermatozoïde est empaqueté avec des protamines qui ont été incorporées à la fin de la spermatogenèse pour

permettre une forte compaction du génome (→). Après la fécondation, le premier événement

(→) Voir l'article de S. Rousseaux et al., page 735 de ce numéro

distinctif est le remplacement des protamines par des histones au niveau du génome paternel. Une vague de déméthylation permettant la reprogrammation des génomes parentaux se produit dans un deuxième temps : le génome paternel subit dès le stade zygote une déméthylation globale, rapide et active. Il faut noter que cette déméthylation épargne les régions ICR et certaines autres séquences comme les séquences satellites ou celles des rétrotransposons [16]. Les facteurs impliqués dans cet effacement de la méthylation de l'ADN sont inconnus à ce jour. Le génome maternel, quant à lui, est protégé de cette déméthylation active : il subira une déméthylation passive, au cours des premières divisions cellulaires de l'embryon. Ce mécanisme de protection est encore inconnu. Cependant, la différence de patron de modifications des histones entre les deux génomes pourrait jouer un rôle important à ce stade. En effet, les triméthylations de la lysine 9 et de la lysine 27 de l'histone H3 sont principalement détectées au niveau du génome maternel et pourraient protéger celui-ci du proces-

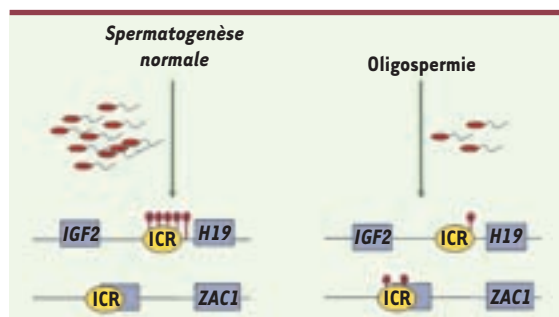
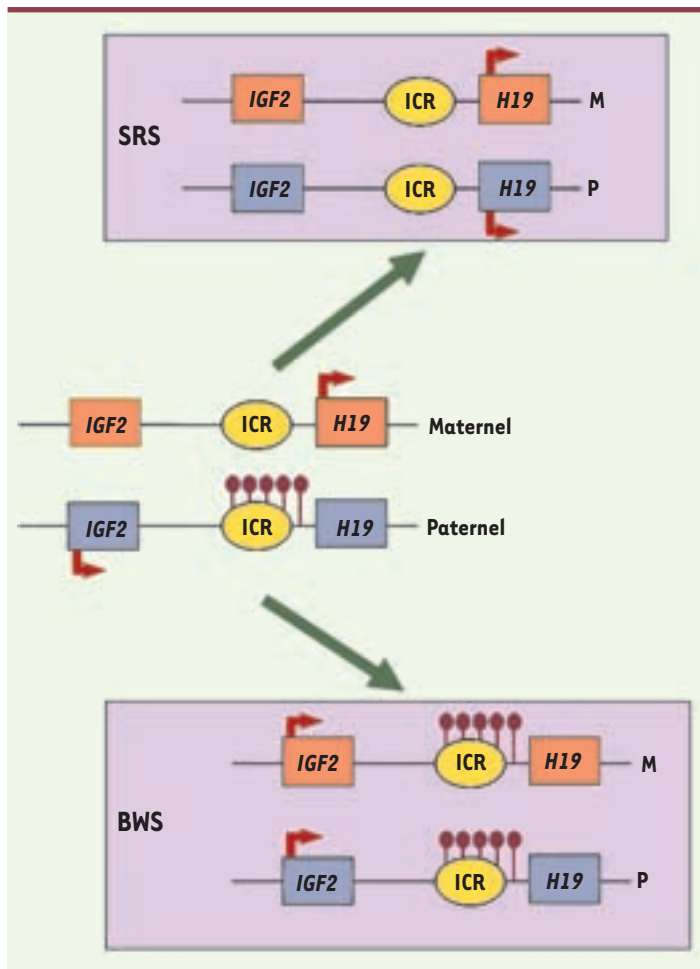


Figure 1. Oligospermie : patrons de méthylation perturbés au niveau des ICR.

L'oligozoospermie est caractérisée par une réduction drastique du nombre de spermatozoïdes dans le sperme. Plusieurs études récentes [25, 26] ont montré que ce phénotype est fréquemment associé à une perturbation de la méthylation de l'ADN au niveau des ICR. Dans des spermatozoïdes normaux, l'ICR du locus *IGF2/H19* est méthylé (ronds rouge foncé) et des ICR à méthylation maternelle sont non méthylés (comme celui de *ZAC1*, un gène impliqué dans le diabète néonatal). À l'inverse, chez certains patients oligospermiques, l'ICR du locus *IGF2/H19* est peu méthylé tandis que celui de *ZAC1* présente des gains de méthylation.



**Figure 2. Perturbation de l’empreinte dans des syndromes liés à la croissance fœtale.** Dans des cellules somatiques normales (au centre), l’ICR du locus *IGF2-H19* est seulement méthylé (ronds noirs) sur l’allèle paternel. Cette méthylation allélique permet les expressions alléliques d’*IGF2* à partir de l’allèle paternel et de *H19* à partir de l’allèle maternel. Chez des patients atteints du syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), la méthylation est présente sur les deux allèles ce qui entraîne une expression d’*IGF2* à partir des deux allèles et la non expression de *H19*. À l’inverse, chez la moitié des patients atteints du syndrome de Silver-Russell (SRS), la méthylation n’est présente sur aucun des deux allèles ce qui entraîne la non expression d’*IGF2* et l’expression de *H19* à partir des deux allèles.

équivalence des deux génomes parentaux s’exprime notamment au niveau des gènes soumis à l’empreinte. Ainsi, des défauts dans l’acquisition ou le maintien des patrons épigénétiques des ICR peuvent entraîner différentes pathologies [20].

### Pathologies liées à une perturbation de l’asymétrie des génomes parentaux

#### Perturbation de l’empreinte dans la lignée germinale

Chez l’homme, différentes études ont montré que ces marques spécifiques qui permettront l’asymétrie entre les génomes parentaux peuvent être perturbées dans les cellules germinales. L’un des cas les plus drastiques de pathologies liées à un défaut de la mise en place de l’empreinte nous est apporté par l’analyse des môles hydatidiformes [21]. Les môles hydatidiformes complètes font partie des maladies trophoblastiques gestationnelles. Elles donnent lieu à une prolifération excessive des villosités placentaires et à une absence d’embryon [22] et peuvent potentiellement se développer en choriocarcinomes. La plupart de ces môles résultent d’une fécondation dispermique et sont d’origine androgénique. Cependant, 20 % des cas sont d’origine biparentale [23]. Un de ces cas familiaux a été étudié en détail par Judson *et al.* [24] : les tissus issus de la môle présentaient une absence globale de méthylation au niveau des ICR qui ont une méthylation d’origine maternelle, mais pas au niveau de l’ICR du domaine *IGF2-H19*, dont la méthylation est d’origine paternelle. Cela suggère que cette pathologie est due à un défaut de mise en place de l’empreinte dans les cellules germinales femelles. Cependant, les études des cas familiaux de môle hydatidiforme complète montrent que DNMT3L et DNMT3A ne sont pas impliquées dans cette pathologie [25]. D’autres protéines pourraient être impliquées mais le mécanisme reste aujourd’hui un mystère.

Des analyses menées au cours de la spermatogénèse ont permis de mettre en évidence que l’infertilité masculine peut être liée à des défauts de l’empreinte génomique. Une étude a notamment été réalisée sur une centaine de patients oligospermiques [26]. Ces patients

sus de déméthylation de l’ADN [16]. L’incorporation de variants d’histones tels que H3.3 pourrait aussi jouer un rôle important pour différencier les deux génomes [17]. Par ailleurs, d’autres travaux récents chez l’embryon précoce murin ont montré qu’une protéine appartenant à un complexe de remodelage de la chromatine, MBD3 [18], est impliquée dans le maintien de la méthylation au niveau de l’ICR paternel de *H19*. Cette étude apporte un premier indice pour comprendre ces mécanismes de protection de la méthylation des ICR dans les stades préimplantatoires. D’autres protéines produites au cours de l’ovogenèse, pourraient aussi être impliquées dans la protection du génome maternel. Actuellement, une seule de ces protéines a été identifiée : Stella, aussi appelée PGC7. Après sa localisation dans le pronucléus femelle, Stella semble protéger le génome maternel de la déméthylation et pourrait notamment prévenir la déméthylation de certains ICR [19]. Mais le mécanisme précis reste à élucider.

L’asymétrie entre les génomes paternel et maternel joue un rôle crucial lors du développement. La non-

ont un nombre de spermatozoïdes pathologique, inférieur à 20 millions/ml, ce qui entraîne souvent une infertilité. Les analyses ont porté sur la méthylation de l'ADN de l'ICR du domaine *IGF2-H19*, qui est normalement fortement méthylé dans le sperme. Une baisse de la méthylation avait été observée dans le sperme de 25 % des patients oligospermiques (Figure 1). Par une étude similaire sur des spermatozoïdes pathologiques, une autre équipe a pu observer que sur une centaine d'hommes qui présentaient des problèmes d'infertilité, 14 % d'entre eux avaient une méthylation réduite au niveau des ICR paternels. D'une manière inattendue, un cinquième des patients présentaient également une méthylation aberrante au niveau des ICR maternels, alors que le reste du génome semblait correctement méthylé [27]. Ces études confirment qu'une dérégulation aberrante de la méthylation au niveau des gènes soumis à l'empreinte serait associée à l'oligospermie et à l'infertilité masculine. Les mécanismes impliqués semblent complexes et actuellement, il est impossible de déterminer si ces « mutations » épigénétiques sont dues à un défaut d'effacement ou d'acquisition des empreintes dans les cellules germinales mâles.

### Syndromes liés à la croissance fœtale

Plusieurs syndromes liés à des anomalies de la croissance fœtale peuvent être causés par des perturbations de la méthylation de l'ADN au niveau des ICR, celles-ci se produisant lors des premiers stades du développement. En effet, après la fécondation et pendant le stade préimplantatoire a lieu une importante reprogrammation qui, si elle est défectueuse, pourrait être à l'origine de ces pathologies. L'un de ces syndromes, le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), est caractérisé par une surcroissance foetale et des défauts de développement comme une macroglossie (grosse langue) ou une hypertrophie de certains organes. Par ailleurs, les enfants atteints de ce syndrome ont une prédisposition à développer des tumeurs et plus particulièrement une tumeur de Wilms qui se forme dans le rein. Ce syndrome est lié à une perte de fonction de l'allèle maternel du chromosome 11p15. Cette région chromosomique contient les domaines soumis à l'empreinte *IGF2-H19* (Figure 2) et *KCNQ1* qui ont respectivement des ICR à méthylation paternelle et maternelle. Chez de nombreux patients atteints du syndrome de BWS, la perte de fonction de l'allèle maternel est due à un défaut de méthylation au niveau de l'ICR qui régule le domaine *KCNQ1*. Cette perte de méthylation entraîne une répression bi-allélique du domaine et est corrélée à une diminution de l'expression du gène *CDKN1C* qui est un gène suppresseur de tumeur [28]. Par

ailleurs, environ 10 % des patients présentent un gain de méthylation au niveau de l'ICR du domaine *IGF2-H19* (Figure 2). Cela entraîne une expression bi-allélique du gène *IGF2* qui est un facteur de croissance majeur.

Le syndrome de Silver-Russell (SRS) présente un phénotype contraire à celui du syndrome de BWS : retard de croissance intra-utérin et postnatal. Ce phénotype inversé s'explique par un défaut épigénétique opposé à celui du BWS. En effet, la moitié des patients atteints du SRS présentent une perte de méthylation au niveau de l'ICR qui régule le domaine *IGF2-H19* (Figure 2). Cette perte de méthylation mène à la perte d'expression d'*IGF2* et, en conséquence, à un retard de croissance [29].

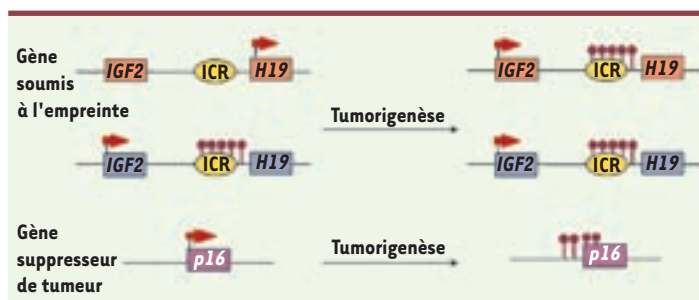
Il est intéressant de noter que chez les jumeaux homozygotes [30], qui sont issus d'un œuf unique, il arrive que l'un des jumeaux soit atteint du syndrome SRS ou BWS, alors que l'autre est sain. Dans ces cas, la perturbation épigénétique a eu lieu durant le développement préimplantatoire après la scission de l'embryon. Le mécanisme précis de cette transformation reste inconnu ; il reste notamment à découvrir si des facteurs environnementaux comme le régime alimentaire durant la grossesse influencent ce processus.

### Perturbation de l'empreinte et tumorigénèse

Les études décrites ci-dessus (choriocarcinome, tumeur de Wilms) ont été les premières à mettre en évidence qu'une perturbation de l'empreinte génomique pouvait mener à la tumorigénèse. Ces pertes de l'empreinte sont dues à l'absence de la méthylation différentielle entre les deux allèles. Elles se manifestent par une expression, ou une répression, bi-allélique d'un gène normalement soumis à l'empreinte et qui s'exprime habituellement à partir d'un seul allèle. Les mécanismes qui régissent ce défaut de méthylation différentielle sont actuellement inconnus. Pour y remédier, il serait important de décortiquer les mécanismes impliqués dans le maintien somatique de la méthylation différentielle. Des études sur le gène *IGF2*, premier gène pour lequel

**Figure 3. Méthylation de novo au cours de la tumorigénèse.**

Dans les cellules tumorales, un parallèle peut être fait entre l'acquisition de la méthylation d'ADN (ronds noirs) au niveau des ICR des gènes soumis à l'empreinte tels que celui du locus *IGF2-H19* et celle qui s'effectue au niveau des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeur tels que *p16* (*INK4a*). Au niveau de ces locus, on trouve notamment des marques chromatiniennes répressives telles que la triméthylation de la lysine 9 de l'histone H3.





cette perte d'empreinte au cours de la tumorigenèse a été identifiée (Figure 3), ont permis des avancées importantes. *IGF2* est notamment dérégulé dans de nombreuses tumeurs solides telles que le cancer du côlon, du foie, du poumon et du sein [31]. Cette surexpression (expression biallélique) d'*IGF2* est souvent associée à un gain de méthylation au niveau de l'ICR de ce domaine soumis à l'empreinte (Figure 3). Cela n'est pas sans rappeler le gain de méthylation que subissent les gènes suppresseurs de tumeur au cours de la tumorigenèse [32, 33]. Selon l'hypothèse du « *two-hit* » de Knudson [34], l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs se produirait en deux étapes : tout d'abord l'inactivation du promoteur du gène sur un allèle puis un deuxième événement génétique ou épigénétique perturberait le second allèle. Si l'on fait le parallèle avec les gènes soumis à l'empreinte, il semble que ceux-ci aient une forte probabilité de jouer un rôle dans la tumorigenèse puisqu'il suffit que la perturbation, notamment de la méthylation, se produise sur un seul allèle pour que l'expression du gène soit totalement changée. Par ailleurs, de nombreux gènes soumis à l'empreinte sont impliqués dans la prolifération cellulaire et apporteront un avantage prolifératif à la cellule cancéreuse, s'ils sont surexprimés. D'autre part, le gène soumis à l'empreinte *CDKN1C* impliqué dans le cycle cellulaire est un gène suppresseur de tumeur, et il est souvent inactivé dans des tumeurs via l'acquisition de la méthylation de l'ADN sur l'allèle normalement non méthylé [35]. Plusieurs études chez la souris et chez l'Homme [36, 37] montrent aussi que la perte de l'empreinte d'*IGF2* constitue un véritable risque de développement de tumeur, notamment quand elle est associée à des événements d'ordre génétique par exemple. Ces données impliquent que les gènes soumis à l'empreinte, de par leur fonction et leur mécanisme de régulation, ont de fortes chances d'être impliqués dans des cancers. Mais là encore, les mécanismes restent énigmatiques. Certaines études suggèrent que les modifications des histones pourraient participer à la mise en place de la méthylation de l'ADN au niveau des gènes suppresseurs de tumeur [38]. Cette piste d'exploration pourrait aussi s'avérer prometteuse au niveau des gènes soumis à l'empreinte.

## Conclusions

L'asymétrie des génomes parentaux, principalement caractérisée par les gènes soumis à l'empreinte, joue un rôle primordial au cours du développe-

ment des mammifères. En effet, la dérégulation des mécanismes qui régissent ce phénomène entraîne diverses pathologies chez l'Homme dont la tumorigenèse. Il est donc capital dans les années à venir de comprendre les mécanismes d'établissement et de maintien de cette asymétrie. L'un des objectifs principaux est d'identifier les machineries enzymatiques impliquées, et de comprendre comment celles-ci sont recrutées vers leurs cibles, d'une manière allélique. Il est notamment possible que la spécificité germinale soit déterminée par des protéines reconnaissant des séquences spécifiques de l'ADN. Une hypothèse alternative serait que l'expression de petits ARN soit impliquée dans cette spécificité, une possibilité suggérée par des études chez la levure et les plantes [39]. Des mécanismes similaires, ainsi que des modifications des histones, pourraient être impliqués, dans les cellules somatiques, dans le maintien de l'asymétrie épigénétique entre les génomes parentaux. Il faut attendre que les acteurs principaux soient connus pour commencer à explorer leur expression dans le contexte des différents cancers. Cela permettra de mieux comprendre les causes et les conséquences des dérégulations de l'expression mono-allélique des gènes et leur impact dans les maladies humaines. ♦

## SUMMARY

### Differential epigenetic marking on imprinted genes and consequences in human diseases

At the time of fertilisation, the parental genomes have a strikingly different organisation. Sperm DNA is packaged globally with protamines, whereas the oocyte's genome is wrapped around nucleosomes. The maternal and paternal genomes are functionally different as well, and are both required for normal uterine and postnatal development. The functional requirement of both parental genomes is a consequence of differential epigenetic marking by DNA methylation during oogenesis and spermatogenesis, on a group of genes called imprinted genes. After fertilisation, these parental marks persist throughout development and convey the allelic expression of imprinted genes. Pathological perturbation of methylation imprints, before fertilisation in the germ cells, or during development, gives rise to growth-related syndromes, and is frequently observed in cancer as well. Alteration of imprints is thought to occur early in carcinogenesis and shows similarities with the acquisition of aberrant DNA methylation at tumour suppressor genes. This suggests that similar underlying mechanisms could be involved. ♦

## RÉFÉRENCES

1. McGrath J, Solter D. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 1984 ; 37 : 179-83.
2. Surani MA, Barton SC, Norris ML. Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature* 1984 ; 308 : 548-50.
3. Thomson, JASolter D. The developmental fate of androgenetic, parthenogenetic, and gynogenetic cells in chimeric gastrulating mouse embryos. *Genes Dev* 1988 ; 10 : 1344-51.
4. Gabory A, Dandolo L. Épigénétique et développement : l'empreinte parentale. *Med. Sci. (Paris)* 2005 ; 21 : 390-5



5. Cattanach BM, Kirk M. Differential activity of maternally and paternally derived chromosome regions in mice. *Nature* 1985 ; 315 : 496-8.
6. Hutter B, Helms V, Paulsen M. Tandem repeats in the CpG islands of imprinted genes. *Genomics* 2006 ; 88 : 323-32.
7. Kobayashi H, Suda C, Abe T, et al. Bisulfite sequencing and dinucleotide content analysis of 15 imprinted mouse differentially methylated regions (DMRs) : paternally methylated DMRs contain less CpGs than maternally methylated DMRs. *Cytogenet Genome Res* 2006 ; 113 : 130-7.
8. Bourc'his D, Xu GL, Lin CS, et al. Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints. *Science* 2002 ; 294 : 2536-9.
9. Kaneda M, Okano M, Hata K, et al. Essential role for *de novo* DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting. *Nature* 2004 ; 429 : 900-3.
10. Ray-Gallet D, Gérard A, Polo S, Almouzni G. Variations sur le thème du code histone. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 384-9.
11. Fournier C, Goto Y, Ballestar E, et al. Allele-specific histone lysine methylation marks regulatory regions at imprinted mouse genes. *EMBO J* 2002 ; 21 : 6560-70.
12. Delaval K, Govin J, Cerqueira F, et al. Differential histone modifications mark mouse imprinting control regions during spermatogenesis. *EMBO J* 2007 ; 26 : 720-9.
13. Delaval K, Feil R. Epigenetic regulation of mammalian genomic imprinting. *Curr Opin Genet Dev* 2004 ; 14 : 188-95.
14. Sasaki H, Matsui Y. Epigenetic events in mammalian germ-cell development : reprogramming and beyond. *Nat Rev Genet* 2008 ; 9 : 129-40.
15. Kato Y, Kaneda M, Hata K, et al. Role of the Dnmt3 family in *de novo* methylation of imprinted and repetitive sequences during male germ cell development in the mouse. *Hum Mol Genet* 2007 ; 16 : 2272-80.
16. Morgan, HD, Santos F, Green K, et al. Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 (suppl 1) : R47-58.
17. Van der Heijden, GW, Dieker JW, Derijk AA, et al. Asymmetry in histone H3 variants and lysine methylation between paternal and maternal chromatin of the early embryo. *Mech Dev* 2005 ; 122 : 1008-22.
18. Reese KJ, Lin S, Verona RI, et al. Maintenance of paternal methylation and repression of the imprinted H19 gene requires MBD3. *PLoS Genet* 2007 ; 3 : 137.
19. Nakamura T, Arai Y, Umehara H, et al. PGC7/Stella protects against DNA demethylation in early embryogenesis. *Nat Cell Biol* 2007 ; 9 : 64-71.
20. Arnaud P, Feil R. Epigenetic deregulation of genomic imprinting in human disorders and following assisted reproduction. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005 ; 75 : 81-97.
21. Gilgenkrantz S. À la recherche des empreintes perdues : les épigénotypes anormaux. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 15-8.
22. Van den Veyver IB, Al-Hussaini TK. Biparental hydatidiform moles : a maternal effect mutation affecting imprinting in the offspring. *Hum Reprod Update* 2006 ; 12 : 233-42.
23. Kovacs BW, Shahbahrani B, Tast DE, Curtin JP. Molecular genetic analysis of complete hydatidiform moles. *Cancer Genet Cytogenet* 1991 ; 54 : 143-52.
24. Judson H, Hayward BE, Sheridan E, Bonthron DT. A global disorder of imprinting in the human female germ line. *Nature* 2002 ; 416 : 539-42.
25. Hayward BE, De Vos M, Judson H, et al. Lack of involvement of known DNA methyltransferases in familial hydatidiform mole implies the involvement of other factors in establishment of imprinting in the human female germline. *BMC Genet* 2003 ; 4 : 2.
26. Marques CJ, Carvalho F, Sousa M, Barros A. Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis. *Lancet* 2004 ; 363 : 1700-2.
27. Kobayashi H, Sato A, Otsu E, et al. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in sperm from oligospermic patients. *Hum Mol Genet* 2007 ; 16 : 2542-51.
28. Diaz-Meyer N, Day CD, Khatod K, et al. Silencing of *CDKN1C* (*p57KIP2*) is associated with hypomethylation at KvDMR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 2003 ; 40 : 797-801.
29. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 1003-7.
30. Weksberg R, Shuman C, Caluseriu O, et al. Discordant *KCNQ10T1* imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 1317-25.
31. Feinberg AP, Cui H, Ohlsson R. DNA methylation and genomic imprinting : insights from cancer into epigenetic mechanisms. *Semin Cancer Biol* 2002 ; 12 : 389-98.
32. Jones PA, Bayliss SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007 ; 128 : 683-92.
33. Pannetier M, Feil R. Epigenetic stability of embryonic stem cells and developmental potential. *Trends Biotechnol* 2007 ; 25 : 556-62.
34. Garinis GA, Patrinos GP, Spanakis NE, Menounos PG. DNA hypermethylation : when tumour suppressor genes go silent. *Hum Genet* 2002 ; 111 : 115-27.
35. Higashimoto K, Soejima H, Saito T, et al. Imprinting disruption of the *CDKN1C/KCNQ10T1* domain : the molecular mechanisms causing Beckwith-Wiedemann syndrome and cancer. *Cytogenet Genome Res* 2006 ; 113 : 306-12.
36. Sakatani T, Kaneda A, Iacobuzio-Donahue CA, et al. Loss of imprinting of *Igf2* alters intestinal maturation and tumorigenesis in mice. *Science* 2005 ; 307 : 1976-8.
37. Cui H, Cruz-Correa M, Giardiello FM, et al. Loss of *IGF2* imprinting : a potential marker of colorectal cancer risk. *Science* 2003 ; 299 : 1753-5.
38. Bachman KE, Park BH, Rhee I, et al. Histone modifications and silencing prior to DNA methylation of a tumor suppressor gene. *Cancer Cell* 2003 ; 3 : 89-95.
39. Zaratigui M, Irvine DV, Martienssens RA. Noncoding RNAs and gene silencing. *Cell* 2007 ; 128 : 763-76.

**TIRÉS À PART**  
R. Feil



ISBN : 2-84254-105-7 248 pages

## Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex  
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Trisomie 21** : 15 € + 3 € de port = **18 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |