



L'annuaire du Collège de France

Cours et travaux

113 | 2014

Annuaire du Collège de France 2012-2013

Épigénétique et mémoire cellulaire

Edith Heard



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/2420>

DOI : 10.4000/annuaire-cdf.2420

ISBN : 978-2-7226-0447-6

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 avril 2014

Pagination : 321-330

ISBN : 978-2-7226-0329-5

ISSN : 0069-5580

Référence électronique

Edith Heard, « Épigénétique et mémoire cellulaire », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 113 | 2014, mis en ligne le 15 août 2014, consulté le 22 août 2022. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/2420> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.2420>

Tous droits réservés

Épigénétique et mémoire cellulaire

M^{me} Edith HEARD, professeur

ENSEIGNEMENT

Cours : Épigénétique, développement et hérédité

Ceci représente le premier rapport d'activité annuel de la chaire nouvellement créée d'Épigénétique et mémoire cellulaire. Il comprendra deux parties : un rapport sur l'enseignement et un sur la recherche. Cette chaire a pour but d'offrir une vision d'un domaine nouveau et très riche de la biologie, qui touche aussi bien au développement des organismes et aux variations normales ou pathologiques de celui-ci, notamment en lien avec l'environnement, qu'à l'hérédité et à l'évolution.

La leçon inaugurale, intitulée « Épigénétique et mémoire cellulaire » a eu lieu le 13 décembre 2012^a. Les cours se sont déroulés en février jusqu'à fin mars 2013. Pour cette première série de cours j'ai voulu parcourir les notions liées à l'épigénétique et leur évolution à travers les siècles depuis Aristote, tout en soulignant leur place aujourd'hui, au cœur de la biologie^b.

1. Qu'est-ce que l'épigénétique : d'Aristote à Waddington

Le premier cours a repris l'histoire de l'épigénétique – en commençant par le concept de l'épigénèse, la théorie du développement par élaboration progressive des formes, formulée initialement par Aristote, quatre siècles avant notre ère. Cette théorie a été émise en opposition à celle de la préformation et ne fut validée expérimentalement que bien des siècles plus tard, aux XVIII^e et XIX^e siècles, notamment

a. La leçon inaugurale, *Épigénétique et mémoire cellulaire*, a été publiée sous forme imprimée (Paris, Fayard, coll. « Leçons inaugurales du Collège de France », 2013) et électronique (Collège de France, 2013 ; en ligne : <http://books.openedition.org/cdf/2252>). Elle est disponible, en audio et en vidéo, sur le site Internet du Collège de France : <http://www.college-de-france.fr/site/edith-heard/inaugural-lecture-2012-12-13-18h00.htm> [Ndlr].

b. Les cours sont disponibles en audio et en vidéo sur le site Internet du Collège de France : <http://www.college-de-france.fr/site/edith-heard/course-2012-2013.htm> [Ndlr].

grâce aux progrès en microscopie qui permirent enfin d'observer l'intérieur de l'œuf et les premières divisions cellulaires après sa fécondation. Le XX^e siècle a été marqué par de grandes révolutions en biologie, tant en embryologie expérimentale qu'en génétique. En 1942, Conrad (Hal) Waddington, scientifique et philosophe britannique, propose de fusionner les termes d'épigénèse et de génétique pour désigner par le nouveau nom d'*epigenetics* l'étude des mécanismes par lesquels les gènes déterminent les caractères. Même si notre compréhension du vivant a progressé de façon spectaculaire dans les années 1960 et 1970 grâce à la biologie moléculaire, les liens moléculaires entre génotype et phénotype n'ont commencé à être véritablement élucidés que plusieurs décennies plus tard, au début des années 1980.

2. Bases moléculaires de l'épigénétique : comment lire et mémoriser la partition du génome

Le deuxième cours était plus mécanistique et portait sur les notions modernes de l'épigénétique. Au tournant des années 1980-1990, le terme connaît une renaissance en changeant de sens. Cette évolution sémantique fait suite à la réalisation du fait que certains changements dans l'expression des gènes sont transmis au travers des divisions cellulaires, voire des générations dans certains cas, et cela, sans que la séquence d'ADN soit elle-même changée. Le lien entre cette transmission d'un état d'expression et une modification de l'ADN, la méthylation, a conduit le généticien australien Robin Holliday à redéfinir l'épigénétique en 1994 comme l'étude des changements d'expression des gènes transmissibles au travers des divisions cellulaires, voire des générations, sans changement de la séquence de l'ADN. Peu de temps après est apparue l'idée d'une mémoire épigénétique reposant non seulement sur la méthylation de l'ADN, mais aussi sur des modifications chimiques des histones et d'autres protéines qui leur sont associées. La recherche actuelle se concentre sur les protéines « écrivaines », qui établissent ces modifications chimiques des histones, et des protéines « lectrices », qui se lient aux histones modifiées, ainsi qu'aux mécanismes qui permettent la propagation de ces modifications au cours des divisions cellulaires. Enfin, l'exploration de la chromatine dans ses variations intimes a conduit à un nouvel usage du terme d'épigénétique. C'est Adrian Bird qui, en 2007, formalise ce second changement sémantique depuis Waddington : l'épigénétique peut être considérée comme l'étude des « adaptations structurales des régions chromosomiques qui permettent d'enregistrer, de marquer ou de perpétuer des états modifiés d'activité des gènes ». Cette définition va donc au-delà du concept, plus strict, d'un changement héritable des fonctions des gènes proposé par Holliday. Je me suis efforcée de faire une revue très à jour des bases moléculaires des processus épigénétiques, en soulignant les grandes questions qui restent ouvertes et qui forment la bases de nos recherches actuelles.

3. L'inactivation du chromosome X chez les mammifères, un exemple de mémoire mitotique

Le troisième cours concernait l'inactivation du chromosome X, exemple par excellence d'héritabilité d'un état d'activité génique à travers des divisions cellulaires et d'une dynamique développementale. En 1961, la Britannique Mary Lyon, spécialiste de la génétique de la souris, observe que les femelles de mammifères, qui portent deux chromosomes X, présentent des phénotypes inattendus

« en mosaïque » de la couleur de leur pelage – contrairement aux mâles, qui sont porteurs d'un seul chromosome X et d'un chromosome Y. Mary Lyon propose que ceux-ci résultent de l'inactivation aléatoire de l'un des deux chromosomes X dans chacune des cellules de l'embryon précoce, suivie de la transmission stable de cet état silencieux au cours des divisions cellulaires successives. Dès lors que les deux chromosomes X portent des formes différentes d'un même gène, contrôlant par exemple la couleur du pelage, l'inactivation aléatoire de l'un ou l'autre de ces deux chromosomes et l'expansion clonale des cellules qui s'ensuit produit, chez l'individu adulte, une juxtaposition de plages cellulaires de phénotypes distincts. Les progrès dans notre compréhension des mécanismes moléculaires à la base de la mise en place et du maintien de l'inactivation du X, ainsi que les implications de ce mosaïsme cellulaire chez les femelles, ont été présentés en détail.

4. L'empreinte parentale, une mémoire de l'origine maternelle ou paternelle des gènes

Le quatrième cours portait sur un second exemple important d'épigénétique chez les mammifères : l'« empreinte parentale ». Deux embryologistes, Davor Solter et Azim Surani, ont effectué chez la souris des expériences pionnières de transplantation nucléaire visant à produire des embryons à partir de deux génomes d'origine maternelle (des gynogénètes) ou bien de deux génomes d'origine paternelle (des androgénètes). Dans les deux cas, ils observent une létalité embryonnaire précoce, et cela alors même que tous ces génomes portent la même information génétique. Ces résultats font échos aux observations du généticien Bruce Cattanach, qui avait noté de sévères atteintes phénotypiques chez les souris présentant une « disomie uniparentale » – c'est-à-dire chez les souris porteuses, suite à des accidents chromosomiques, d'une paire de chromosomes provenant d'un seul parent. De nouveau, il est rapidement établi pendant les années 1990, que la méthylation de l'ADN joue un rôle essentiel dans la non-équivalence des génomes d'origine maternelle et paternelle. Plus récemment, les ARN non codants ont été impliqués dans divers exemples d'empreinte génétique ainsi que dans le processus de l'inactivation du chromosome X, suggérant que ces molécules auraient un rôle clé dans l'évolution des mécanismes de régulation monoallélique et épigénétique.

5. Mémoire de l'environnement

Le cinquième cours portait sur les liens entre l'épigénétique et l'environnement, un sujet en plein essor. Des exemples de phénomènes épigénétiques liés à un changement de saison (par exemple, la vernalisation chez les plantes) ou de nutrition (statut de reine ou d'ouvrière chez les abeilles) ont été présentés. Chez les mammifères, la situation est beaucoup moins claire. Il est certain que notre environnement modifie l'expression de nos gènes, et qu'il peut parfois conduire à des changements stables de nos caractères – et même, dans certains cas, à l'apparition de maladies. Mais dans quelle mesure ces changements peuvent-ils être transmis d'une génération à l'autre ? Ces dernières années, on a découvert l'existence d'une hérédité de certains caractères qui n'est pas fondée sur des changements de la séquence de l'ADN. Quelle est l'importance du rôle de l'environnement dans cette hérédité épigénétique ? « L'hérédité n'est rien d'autre qu'une mémoire de l'environnement », estimait Luther Burbank. Cette question est loin d'être résolue,

malgré des effets d'annonce qui ont conduit à un étonnant regain d'intérêt pour la thèse de Lamarck sur l'héritabilité des caractères acquis – autrement dit, l'idée selon laquelle des caractères acquis durant la vie de l'individu, sous l'effet de changements de l'environnement, peuvent être transmis aux générations suivantes. Ce sujet a été développé lors du dernier cours.

6. Épigénétique et hérédité

Le sixième et dernier cours a concerné l'héritabilité d'états transcriptionnels et de marques épigénétiques à travers les générations. Chez les plantes, elle a été clairement établie. Chez les mammifères, à l'heure actuelle, peu d'exemples existent pour lesquels une telle héritabilité serait clairement établie. Le sujet de l'interrogation ultime, qui est celle de l'importance des processus épigénétiques dans l'Évolution, a aussi été traité pendant le cours, ainsi que dans le séminaire qui a suivi, tenu par le Dr Troy Day. Quelle est donc la place, dans les processus évolutifs, des changements épigénétiques sporadiques ou induits par l'environnement qui sont transmis sur plusieurs générations ? La communauté scientifique reste très partagée et une question centrale demeure : les états épigénétiques sont-ils transmis sur un nombre suffisant de générations pour donner prise à la sélection naturelle ?

Séminaire : Épigénétique, développement et hérédité

Le séminaire s'est tenu sous la forme de quatre conférences en lien avec les cours, ainsi que d'un colloque organisé en collaboration avec la chaire de Génétique humaine du professeur Jean-Louis Mandel, les 21 et 22 mai 2013, sur la thématique « Mécanismes épigénétiques et maladies génétiques » (« *Epigenetic Mechanisms and Genetic Disease* »).

Conférences d'actualité en lien avec les cours^c

- Professeur Rob Martienssen (CSHL, États-Unis) : Epigenetic Mechanisms, RNA Interference and Heterochromatin ;
- Joost Gribnau (Erasmus, Rotterdam) : X-Chromosome inactivation mechanisms ;
- Anne Ferguson-Smith (Cambridge University, Royaume-Uni) : Genomic Imprinting in Mammals ;
- Vincent Colot (IBENS, Paris) : Trans-generational Epigenetic Inheritance ;
- Troy Day (Queens University, Australia) : The Evolutionary Consequences of Epigenetic Inheritance.

Colloque « *Epigenetic Mechanisms and Genetic Disease* »

- Adrian Bird (Wellcome Trust Centre for Cell Biology, Edinburgh, Royaume-Uni) : The molecular basis of Rett syndrome.
- Doug Higgs (MRC Molecular Haematology Unit, Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe, Hospital Oxford, Royaume-Uni) : The role of the ATRX/DAXX/HDAC1/HDAC2 chromatin remodeling complex in inherited and acquired human genetic disease.

c. Certaines des interventions sont disponibles en audio et en vidéo sur le site Internet du Collège de France : <http://www.college-de-france.fr/site/edith-heard/seminar-2012-2013.htm> [Ndlr].

- Annette Schenck (Donders Institute for Brain, Dept. Human Genetics, Nijmegen, Pays-Bas) : Modelling Intellectual Disability in *Drosophila* — from the clinics to the epigenetic regulation of learning and memory.
- Richard Festenstein (MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College School of Medicine, London, Royaume-Uni). Overcoming epigenetic silencing in Friedreich's ataxia - a novel therapy?
- Anne Ferguson-Smith (University of Cambridge, Dept. of Physiology, Development and neuroscience, Cambridge, Royaume-Uni) : Intergenerational epigenetic programming of metabolic defects in a mouse model of under-nutrition.
- Deborah Bourc'his (Institut Curie, Genetics and Developmental Biology Department, CNRS UMR 3215; Inserm U 934) : Short and long-term influences of maternally inherited DNA methylation.
- Robert Feil (IGMM, CNRS, Montpellier) : Genomic Imprinting: Epigenetic mechanisms and clinical implications.
- Claire Rougeulle (UMR 7216, Épigénétique et destin cellulaire, Université Paris Diderot) : Controlling X-chromosome activity by long non-coding RNAs.
- Stephan Beck (UCL Cancer Institute, London, Royaume-Uni) : Insights from playing pinball with the cancer methylome.
- Oliver Rando (University of Massachusetts Medical School, Worcester, Mass., États-Unis) : Dietary effects on the sperm epigenome.
- Christine Gicquel (Epigenetics in Human Health and Disease, Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Australie) : Human 11p15-related fetal growth disorders: models for the study of genomic imprinting.
- Robert Schneider (IGBMC, CNRS-UdS, Inserm, Illkirch-Strasbourg) : Towards a causative role of histone modifications.
- Elizabeth Blackburn (Department of Biochemistry and Biophysics, University of California at San Francisco, San Francisco, Californie) : Telomere DNA: a curious category combining genomic and epigenetic properties.

PUBLICATIONS

Articles originaux

Seitan V., Faure A., Zhan Y., McCord R., Lajoie B., Ing-Simmons E., Lenhard B., Giorgetti L., Heard E., Fisher A., Flicek P., Dekker J., Merkenschlager M. (2013) Cohesin-based chromatin interactions enable regulated gene expression within pre-existing architectural compartments. *Genome Res.* 2013 Sep 3 [Epub ahead of print].

de Wit E., Bouwman B.A., Zhu Y., Klous P., Splinter E., Verstegen M.J., Krijger P.H., Festuccia N., Nora E.P., Welling M., Heard E., Geijsen N., Poot R.A., Chambers I., de Laat W. (2013) The pluripotent genome in three dimensions is shaped around pluripotency factors. *Nature*, 501: 227-31.

Chen C. & Heard E. Small RNAs derived from structural non-coding RNAs. *Methods*. 2013 May 16 [doi:pii: S1046-2023(13)00142-4. 10.1016/j.ymeth.2013.05.001] [Epub ahead of print].

Corbel C., Diabangouaya P., Gendrel A.V., Chow J.C., Heard E. (2013) Unusual chromatin status and organization of the inactive X chromosome in murine trophoblast giant cells. *Development* 140: 861-872.

Chen C., Servant N., Toedling J., Sarazin A., Marchais A., Duvernois E., Cognat V., Colot V., Voinnet O., Heard E., Ciaudo C., Barillot E. (2012) ncPRO-seq: a tool for annotation and profiling of ncRNAs in sRNA-seq data. *Bioinformatics* 28: 3147-9.

Servant N., Lajoie B., Nora E., Giorgetti L., Chen C., Dekker J., Heard E., Barillot E. HiTC : Exploration of High-Throughput 'C' experiments. *Bioinformatics*. Sous presse.

Gendrel A.V., Apedaile A., Coker H., Termanis A., Zvetkova I., Godwin J., Tang Y.A., Huntley D., Montana G., Taylor S., Giannoulitou E., Heard E., Stancheva I., Brockdorff N. Smchd1-dependent and -independent pathways determine developmental dynamics of CpG island methylation on the inactive X chromosome. *Developmental Cell* 23: 265-79.

Nora E.P., Lajoie B., Schulz E.G., Giorgetti L., Okamoto I., Servant N. Piolot T., van Berkum N.L., Meisig J., Sedat J., Barillot E., Blüthgen N., Dekker J.* and Heard E.* (2012) Spatial partitioning of the regulatory landscape of the X-inactivation center. *Nature* 485: 381-5.

Chapitres de livres

Pollex T., Piolot T., Heard E. (2013) Live-Cell Imaging Combined with Immunofluorescence, RNA, or DNA FISH to Study the Nuclear Dynamics and Expression of the X-Inactivation Center. *Methods Mol Biol.* 1042:13-31.

Revues, commentaires

Giorgetti L., Servant N., Heard E. (2013) Changes in the organization of the genome during the mammalian cell cycle. *Genome Biol.* 14: 142.

Heard E., Moazed D. Cell nucleus. *Curr Opin Cell Biol.* 25: 279-80.

Nora E.P., Dekker J., Heard E. (2013) Segmental folding of chromosomes: A basis for structural and regulatory chromosomal neighborhoods? *Bioessays* 35: 818-28.

Schulz E.G. and Heard E. (2013) Role and control of X chromosome dosage in mammalian development. *Curr Opin Genet Dev.* 23: 109-15.

Pollex T. and Heard E. Recent advances in X-chromosome inactivation research. (2012) *Curr Opin Cell Biol.* 24: 825-32.

AUTRES ACTIVITÉS

Principales conférences invitées

- Conference Jacques Monod « DNA Methylation and demethylation », septembre 2013, Roskoff. Titre : « Epigenetic dynamics during X-chromosome inactivation ».

- Gordon Research Conference « Epigenetics », août 2013. Bryant University, RI, États-Unis. Titre : « X-chromosome inactivation: monoallelic regulation and chromosome dynamics ».

- 10th International PhD Student Symposium « Horizons in Molecular Biology », septembre 2013, Gottingen, Allemagne. Titre : « Nuclear and Chromosomal Dynamics during X-chromosome inactivation ».

- International Society for Stem Cell Research (ISSCR), juin 2013, Boston, États-Unis. Presidential Session. Titre : « X-chromosome inactivation: a paradigm of monoallelic gene expression and epigenetic regulation in mammals ».

- Gordon Research Conference « Chromosome Dynamics », mai 2013, Il Ciocco, Italy. « X-chromosome structural dynamics ».

- CSHL Symposium « From Base Pair to Body Plan: Celebrating 60 years of DNA », mars 2013, Cold Spring Harbor, NY, États-Unis. « Epigenetic dynamics of X-inactivation ».
- EMBO/EMBL Symposium EMBO « Germline Immortality through Totipotency », octobre 2012, EMBL Heidelberg. Titre : « Developmental dynamics of X inactivation ».
- Cold Spring Harbor Epigenetics and Chromatin meeting, septembre 2012, Cold Spring Harbor, NY, États-Unis. Titre : « Jarid2 – a new chromatin partner of the inactive X chromosome ».

Participation aux programmes nationaux et internationaux

Coordination d'un laboratoire d'excellence « DEEP » (Développement, épigénèse, épigénétique et potentiel), conçu dans le cadre des « Investissements d'avenir » au sein de PSL (depuis 2012).

Conseil scientifique de la FRM (Fondation pour la Recherche médicale) (2012-).

Conseil scientifique de l'Institut de génétique humaine (Montpellier, France) (2011-).

AVIESAN ITMO Génétique-génomique-bioinformatique (2009-).

ACTIVITÉS DE RECHERCHE

1. Direction de l'unité de Génétique et biologie du développement

Je dirige l'unité de Génétique et biologie du développement à l'Institut Curie (CNRS UMR 3215, INSERM U 934), composé de neuf équipes, dont la mienne. L'ambition de cette unité repose sur un concept simple, mais fondamental : mieux connaître les processus qui régissent le développement normal pour identifier l'origine des désordres pathologiques.

Au cours du développement, les cellules doivent en permanence tenir compte de repères moléculaires et physiques, qui leur permettent de percevoir leur environnement, d'interagir ou se synchroniser avec d'autres cellules, de proliférer, de prendre la décision de maintenir un état de pluripotence ou de s'engager vers la différenciation et d'acquiescer une spécialisation à l'origine de fonctions tissulaires complexes.

La transformation cancéreuse peut résulter de perturbation à chacun de ces niveaux, et induire un programme spatio-temporel aberrant de différenciation, de prolifération, et de maintenance de l'identité cellulaire.

Les interactions au sein de l'Institut Curie assurent la continuité entre une recherche fondamentale et une recherche appliquée visant à l'amélioration du diagnostic des pathologies tumorales et au développement de traitements anti-cancéreux innovants.

L'unité de Génétique et biologie du développement fournit une trame multi-thématique et multi-disciplinaire unique pour l'étude des événements qui affectent l'identité cellulaire dans un contexte développemental.

À partir d'organismes modèles tels que la drosophile, la souris et le poisson zèbre, les chercheurs de cette unité étudient les mécanismes fondamentaux du développement, depuis la formation des cellules souches germinales, à la différenciation et la morphogenèse de l'embryon, jusqu'à l'acquisition de fonctions complexes.

En mars 2012, une labélisation « LABEX » a été attribuée à notre unité, ainsi qu'à l'UMR 218 de l'Institut Curie. Financé pour 8 ans dans le cadre des « Investissements d'avenir », ce Labex relève de nouveaux défis scientifiques dont

l'impact est important tant sur le plan cognitif que pour les applications potentielles en santé humaine. Le projet DEEP (Développement, épigénèse, épigénétique et potentiel) est réalisé en association avec des partenaires au sein de l'index PSL (Initiative d'excellence, « Paris Sciences et Lettres »).

Évaluation des activités et projets de recherche de l'équipe par l'AERES

En janvier 2013, l'unité a été évaluée très favorablement par l'AERES (évaluée « A+ » pour les 6 critères). Le rapport est disponible en ligne : www.aeres-evaluation.fr/.../D2014-EV-0753172R-S2PUR140006121-002523-RD.pdf

Résumé du rapport concernant l'unité : « Only four years after its creation, the unit has reached mature size and is now composed of the two founder senior teams, five young teams and two starting teams. Although the Unit is still in its early years, the research is outstanding and highly visible internationally as judged by the list of scientific papers in high profile journals and competitive fundings obtained from both national and european agencies (ERC, AVENIR, Schlumberger, etc.). The projects are in most cases cutting edge and ambitious and carry very strong potential for future outstanding contributions. »

Conclusion : « In conclusion, through a major collective effort, the Unit has developed over the last four year into an outstanding Institute where science is produced at cutting edge level in a very convivial atmosphere. Expectations for future contributions are at their highest. This unit obviously constitutes a reference for excellence in biology research in France. »

2. Direction de l'équipe Épigenèse et développement chez les mammifères

Au sein de l'unité présentée ci-dessus, je dirige l'équipe de recherche « Épigenèse et développement chez les mammifères ». Notre but est de comprendre comment, au cours du développement et de la différenciation cellulaire, l'acquisition de caractéristiques cellulaires spécialisées est assurée non pas par un changement de la nature et de la séquence des gènes, mais par la manière dont ces gènes sont exprimés.

Le développement embryonnaire précoce des mammifères femelles s'accompagne de l'inactivation transcriptionnelle de l'un de leurs deux chromosomes X, achevant ainsi la compensation de dose vis-à-vis des mâles XY. Ce processus, connu sous le nom d'inactivation du chromosome X, représente un paradigme de l'épigénèse développementale. En étudiant le contrôle de l'inactivation du chromosome X, nous développons des méthodes et des techniques permettant la compréhension de mécanismes fondamentaux qui sous-tendent la régulation de l'expression des gènes, à la fois au cours du développement et de la différenciation cellulaire, mais aussi lors de la tumorigénèse.

L'inactivation du chromosome X est un modèle de choix pour décrypter les mécanismes moléculaires mis en jeu lors de la prise de décisions développementales, ainsi que pour assurer leur maintien. Notre recherche est organisée autour de quatre axes principaux de recherche :

1. Quels sont les mécanismes contrôlant l'initiation de l'inactivation du chromosome X ?
2. Comment la répression transcriptionnelle du chromosome X est-elle établie ?

3. Comment l'état inactif est-il fidèlement transmis au cours des générations cellulaires ?

4. Comment le développement tumoral affecte-t-il le maintien de l'état inactif du chromosome X ?

Résumé des découvertes récentes de l'équipe¹

1. Découverte d'un principe d'organisation des chromosomes en domaines d'interactions qui sous-tendent la coordination de l'expression génique (Nora *et al.*, *Nature*, 2012).

2. Découverte de la diversité des mécanismes impliqués dans l'initiation de l'inactivation du chromosome X dans différents espèces de mammifères (Patrat *et al.*, *PNAS*, 2009 ; Okamoto *et al.*, *Nature*, 2011).

3. Découverte de l'expression des répétitions LINE à partir du chromosome X inactif et leur implication dans la propagation de l'état inactif (Chow *et al.*, *Cell*, 2010).

4. Visualisation d'événements d'appariement entre les deux centres d'inactivation du chromosome X dans les cellules ES vivantes et potentiel implications de ces associations *in trans* dans la mise en place de l'expression monoallélique (Masui *et al.*, *Cell*, 2011).

Faits illustrant le rayonnement ou l'attractivité académiques de l'équipe

1. Porteur d'un ERC « Advanced Investigator Award » (2010-2015).
2. Labellisation « La Ligue contre le cancer » (2012).
3. Participation dans trois projets européens (SYBOSS, MODHEP, Epigenesys) et un projet NIH actuellement (2010-2015).
4. Fellow of the Royal Society (2013) et membre de l'EMBO (depuis 2005).

Principales contributions de l'équipe à des actions de formation

1. Comité scientifique de plusieurs cours internationaux (Masters/PhD) à l'Institut Curie (cours Épigénétique, génome non codant, biologie du développement et d'autres).

2. Enseignement à différents cours M2/PhD à l'Institut Curie, l'Institut Pasteur, ENS et autres (environ 9 cours/an).

3. Accueil de stagiaires (collégiens, lycéens, etc.), par exemple « Opération apprentis chercheurs » au sein de l'équipe.

Évaluation des activités et projets de recherche de l'équipe par l'AERES

Le rapport AERES (2013) est disponible online : www.aeres-evaluation.fr/.../D2014-EV-0753172R-S2PUR140006121-002523-RD.pdf. L'équipe a été évalué « A+ » pour les 6 critères.

1. Pour plus d'information, consulter le site web de l'équipe http://ugbdd.curie.fr/fr/equipe_heard.

Résumé du rapport concernant l'équipe : « The team has a leading position in the field of epigenetics through its major contributions to the understanding of X chromosome inactivation. The work of the team has impacted the general understanding of epigenetic mechanisms. In the past 5 years, the team has made several startling discoveries ranging from the fundamental basis of chromosome organization to evolutionary aspects of X inactivation in mammals, the fine-tuned regulation of inactivation propagation and the faith of X inactivation in cancer. Within the four-year period the group has published a remarkable series of high profile papers (Nature 2012, Cell 2011, Nature 2011, Cell 2010), all under the direct leadership of the team leader. »

Conclusion : « This is a very strong group with promises of additional startling discoveries. The directorship of the Unit could have been a threat for the team leader, but this is not the case and the research of recent years has propelled the team to the highest international level. There are no weaknesses, and the only possible recommendation is that the team continues with excellent work. »