



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Mise au point

## Épigénétique des maladies osseuses<sup>☆</sup>

Laëtitia Michou<sup>a,\*,b</sup>

<sup>a</sup> Division de rhumatologie, département de médecine, centre de recherche, CHU de Québec-Université Laval, 2705, boulevard Laurier, G1V 4G2 Québec, Canada

<sup>b</sup> Service de rhumatologie, CHU de Québec-Université Laval, G1V 4G2 Québec, Canada

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 8 novembre 2017

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Épigénétique

Déacétylation des histones

Méthylation de l'ADN

MicroARN

Ostéoporose

Maladies osseuses

### RÉSUMÉ

La déacétylation des histones, la méthylation de l'ADN et les microARN sont les trois principaux mécanismes épigénétiques de régulation de l'expression des gènes. Cette modulation épigénétique permet de réguler finement toutes les étapes physiologiques du remodelage osseux. Dans cette mise au point, sont abordés les principaux types de modifications épigénétiques dans les maladies osseuses non tumorales et tumorales, en accordant une large part aux microARN. Ces différents mécanismes régulateurs de l'expression des gènes seront illustrés dans les maladies osseuses les plus fréquentes en s'appuyant sur la littérature la plus récente dans ce domaine. Dans les maladies osseuses multifactorielles comme l'ostéoporose, de nombreux biomarqueurs épigénétiques, seuls ou en combinaison, ont été associés avec la densité minérale osseuse ou comme prédicteurs des fractures ostéoporotiques. De plus, des agents thérapeutiques visant à moduler le remodelage osseux en ciblant sélectivement la fonction de certains microARN sont aussi à l'étude. Dans les autres maladies osseuses non tumorales, y compris dans les maladies osseuses d'origine génétique et transmises sur un mode mendélien, une meilleure connaissance de leur régulation épigénétique permet de mieux en comprendre la physiopathologie. Enfin, dans les tumeurs osseuses primitives comme dans les métastases osseuses, de nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années dans la compréhension de la régulation épigénétique de l'oncogénèse et ses liens avec le tissu osseux localement. Ces nouvelles données pourraient conduire au développement de biomarqueurs épigénétiques pronostiques très en demande dans ces affections, mais aussi d'agents thérapeutiques novateurs via la modulation des microARN.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## 1. Introduction

L'épigénétique étudie les mécanismes modulant l'expression des gènes. Les trois principaux mécanismes régulateurs de l'expression génique sont : la déacétylation des histones (processus qui permet de réprimer l'expression d'un gène par l'intervention d'une histone déacétylase), la méthylation de l'ADN consistant à ajouter par l'intervention d'une enzyme un groupement méthyle (CH<sub>3</sub>) dans les îlots Cytosine-phosphate-Guanine (CpG) de l'ADN, qui souvent situés dans les régions promotrices des gènes, et les microARN [1] (Tableau 1). Ces derniers sont constitués de simples brins d'ARN non codant (Fig. 1), habituellement composés de moins de 25 nucléotides, et qui jouent un rôle essentiel dans la régulation

post-transcriptionnelle de l'expression des gènes. Les modifications épigénétiques sont réversibles et dynamiques au cours de la vie mais certaines d'entre elles peuvent être transmises à la descendance, bien que n'entraînant aucun changement dans la séquence de l'ADN génomique. L'épigénétique des maladies osseuses est un domaine de recherche en plein essor depuis 2012, les microARN endogènes et leur modulation (Tableau 2) étant de loin le mécanisme épigénétique le plus étudié dans ces maladies.

## 2. Méthodes

Une revue systématique de la littérature a été effectuée sur Pubmed. Les mots-clés suivants ont été utilisés : epigenetics, DNA methylation, microRNA, histone deacetylation, bone remodeling, bone diseases, osteoporosis, bone mineral density, fracture, fracture risk, Paget's disease of bone, osteopetrosis, chronic kidney disease-mineral bone disorder, osteosarcoma, bone metastases. Des articles supplémentaires ont été inclus à partir des références bibliographiques des articles précédents.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.12.003>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

\* Correspondance.

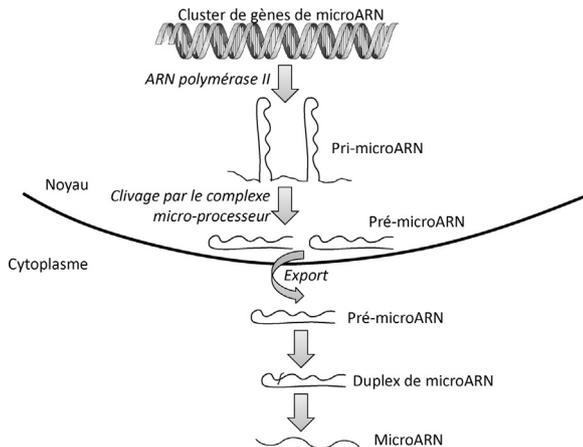
Adresse e-mail : [Laetitia.Michou@crchudequebec.ulaval.ca](mailto:Laetitia.Michou@crchudequebec.ulaval.ca)

<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.11.008>

1169-8330/© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Tableau 1**  
Principaux mécanismes épigénétiques impliqués dans la régulation de l'expression des gènes.

Mécanisme épigénétique	Détail du mécanisme	Principaux effets
Modulation des histones	Modifications post-translacionnelles de la queue des histones, par déacétylation, méthylation, phosphorylation, ubiquitination, sumoylation, déimination, etc  Les histones acétyltransférases transfèrent un acétyl sur les résidus lysine des histones, entraînant un état moins condensé de la chromatine permettant la fixation de facteurs de transcription, les histones déacétylases ayant l'effet inverse.  La méthylation des histones est plus complexe : mono, di ou triméthylation des résidus lysines, mono ou diméthylation des résidus arginine, par l'action d'ADN méthyltransférase	Modifie l'interaction de l'ADN avec les histones ou d'autres complexes protéiques de liaison à l'ADN  Permet de réguler l'expression des gènes de façon plus dynamique et changeante que la méthylation de l'ADN
Méthylation de l'ADN	Méthylation de la cytosine d'un dinucléotide CpG en 5-méthylcytosine par l'intervention d'une ADN méthyltransférase	Inhibition de la transcription Parfois, silencing permanent d'un gène
ARN non codants	ARN non codants longs (plus de 200 nucléotides) versus petits (soit 18 à 200 nucléotides) Les petits ARN non codants regroupent les microARN, les petits ARN interférents, les petits ARN nucléolaires, les petits ARN nucléaires, les ARN interagissant avec PIWI exprimé dans les cellules germinales et l'embryon précoce, et les ARN de voûte (ribonucléoprotéine associée aux pores nucléaires)	Rôle central dans la régulation de l'expression post-transcriptionnelle des gènes Contrôle d'importantes fonctions cellulaires : différenciation cellulaire, développement, apoptose Le microARN supprime l'expression génique en se liant à la région 3' UTR de l'ARN messager. L'ARN messager cible est reconnu par 6 à 8 nucléotides à la partie 5' terminale du microARN



**Fig. 1.** Biogénèse des microARN.

**Tableau 2**  
Les micro-ARN et leur vocabulaire.

Terme	Définition
AgomiR	Oligonucléotides synthétisés chimiquement qui miment l'effet d'un microARN endogène
AntagomiR	Aussi appelé anti-miR ou blockmiR, oligonucléotides synthétisés chimiquement qui empêchent d'autres molécules de se lier sur le site d'un ARN messager, principalement pour inhiber des microARN endogènes
Anti-oncomiR	MicroARN régulant négativement des oncogènes
MiR	MicroARN, ou miARN, court ARN simple brin de 22 à 24 nucléotides, nommé miR-suiivi du numéro d'identification (attribution séquentielle) et éventuellement d'une lettre pour les séquences très similaires au sein d'une espèce
OncomiR	MicroARN associé au cancer

### 3. Régulation épigénétique du remodelage osseux

Physiologiquement, le remodelage osseux est un processus finement régulé. Le rôle de l'épigénétique dans sa régulation transcriptionnelle demeure mal connu actuellement (Fig. 2). Toutefois, des modifications du profil d'acétylation ou de méthylation des histones sont susceptibles d'avoir des répercussions

sur le potentiel ostéogénique des cellules pouvant conduire à une pathologie osseuse ou au contraire en atténuer les effets [2]. L'ostéoclastogénèse est un processus complexe nécessitant l'activation successive et coordonnée de cytokines, telles que le RANKL et l'ostéoprotégérine, dont l'expression est modulée par la méthylation des îlots CpG [3]. De plus, un des principaux facteurs de transcription ostéoclastiques, NFATC1, est connu pour être épigénétiquement régulé par déméthylation de l'histone H3K27me3 [4]. Récemment, une étude pangénomique par analyse DNase-seq dans des cellules murines avant et 24 heures après différenciation par le RANKL a permis d'identifier un réseau de régulateurs transcriptionnels propres à la phase la plus précoce de l'ostéoclastogénèse [5]. Des motifs de fixation aux facteurs de transcription tels que Jun, CREB1, FOS, ATF2, et ATF4 ont été identifiés alors que le motif de fixation de NFATc1 interviendrait plus tardivement lors de la fusion des ostéoclastes et leur maturation. Chez l'humain, plusieurs microARN sont impliqués dans les différentes phases de l'ostéoclastogénèse : miR-29b ciblant les gènes *c-Fos* et *MMP2*, miR-223 ciblant *NFIA*, miR-146a et miR-125a ciblant *TRAF6*, et miR-503 ciblant *RANK* ont un effet inhibiteur sur l'ostéoclastogénèse alors que miR-148a qui cible le gène *MAFB* stimule l'ostéoclastogénèse [6]. Certains microARN, comme miR-21 stimulent à la fois l'ostéoclastogénèse et l'activité de résorption osseuse par les ostéoclastes [7].

Des modifications des histones ont été rapportées lors de l'ostéoblastogénèse dans un modèle cellulaire. L'acétylation des histones H3 et H4 et la diméthylation de l'histone H3K4 étaient augmentées alors que la diméthylation de l'histone H3K9 et la triméthylation de l'histone H3K27 étaient réduites [2]. Des microARN sont également impliqués dans la régulation de l'ostéoblastogénèse tels que miR-20a ciblant les gènes *PPAR $\gamma$* , *BAMBI* et *CRIM1*, miR-29a ciblant *DKK1*, *KREMEN2*, *SFRP2* et *SPARC*, miR-218 ciblant *SOST*, *DKK2* et *SFRP2* qui en inhibant leurs gènes cibles respectifs vont stimuler l'ostéoblastogénèse alors que de nombreux microARN ciblant *Runx2* vont au contraire l'inhiber [8]. D'autres microARN ont un effet plus tardif au cours du remodelage osseux sur la lignée ostéoblastique. En effet, miR-21 stimule la minéralisation alors que miR-214 a un effet inhibiteur sur la fonction ostéoblastique [7].

Ailleurs dans le microenvironnement osseux, les modifications épigénétiques induites par la fixation de l'histone deacétylase 5 au facteur de transcription *MEF2C* permettent de réguler

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/11017005>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/11017005>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)