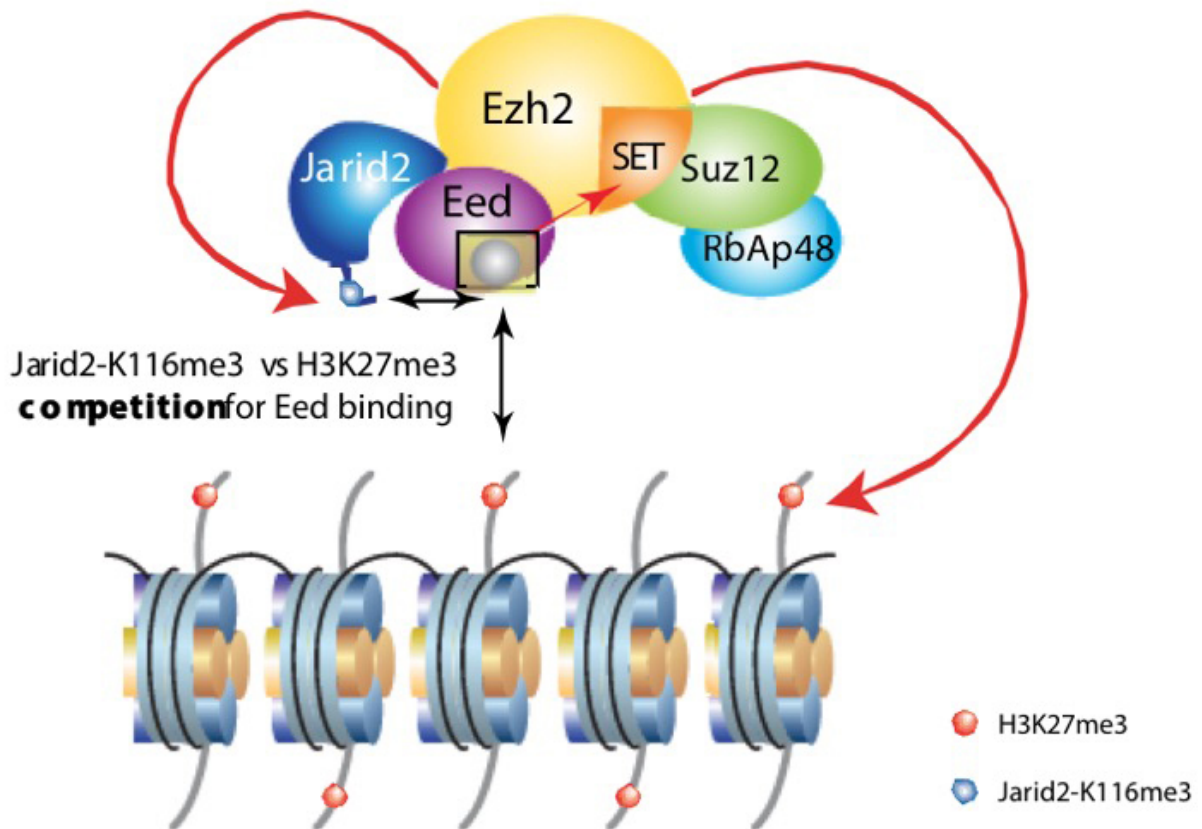




Raphaël Margueron
Chef d'équipe
raphael.margueron@curie.fr
Tél : +33 1 56 24 65 51

Les protéines du groupe Polycomb (PcG) maintiennent les profils d'expression des gènes établis durant le développement en régulant la structure de la chromatine. En conséquence, l'inactivation de composant du PcG affecte potentiellement de nombreux processus biologiques parmi lesquels la différenciation, la prolifération ou encore la maintenance de la pluripotence.

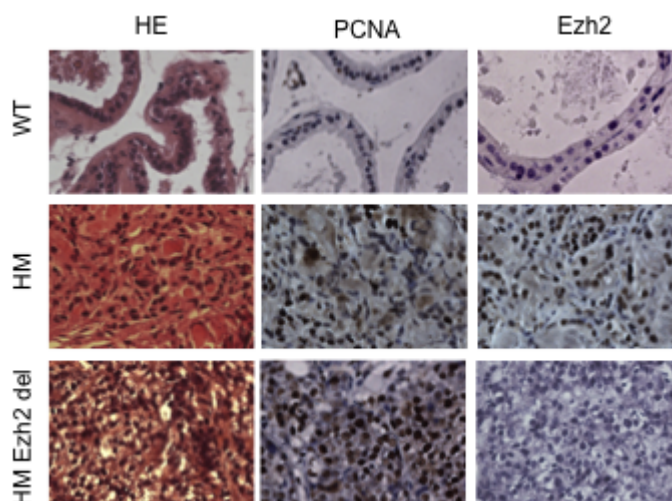
La structure de la chromatine est définie par plusieurs paramètres comme la combinaison des modifications post-traductionnelles des histones, la position des nucléosomes, la méthylation de l'ADN ou l'incorporation d'histones variantes (figure 1). La structure de la chromatine contribue à la régulation épigénétique de l'expression des gènes, la réplication de l'ADN et la réparation de l'ADN.



Jarid2-K116me3 and H3K27me3 can both promote
allosteric activation of PRC2 enzymatic activity

Figure 1 : Représentation schématique des boucles réglementaires touchant H3K27me3 et Jarid2 - K116me3 dans la régulation de l'activité enzymatique PRC2 (de Sanulli et al 2015) .

PRC2, un complexe multi-protéique appartenant au PcG, est responsable de la di et tri méthylation de la lysine 27 de l'histone H3 (Figure 2). Cette modification post-traductionnelle est retrouvée dans des régions du génome qui, au niveau transcriptionnel, sont soit éteintes soit faiblement exprimées. Le complexe PRC2 est soumis à de nombreuses régulations. Plusieurs cofacteurs (Jarid2, AEBP2, Pcl) sont nécessaires pour le fonctionnement du complexe. Par ailleurs, les composants du complexe PRC2 sont les cibles de modifications post-traductionnelles. Finalement, des longs ARN non-codants interagissent avec PRC2 et pourraient réguler son activité. Toutefois, quelle est la contribution respective de chacune de ces voies de régulation de PRC2 et comment s'accordent-elles, restent des questions non résolues.



La sous-unité catalytique de PRC2, Ezh2, est surexprimée dans les formes avancées des cancers de la prostate et du sein (Figure 3). De plus, son niveau d'expression est un mauvais facteur pronostique. Toutefois, des inactivations fonctionnelles d'Ezh2 ont aussi été retrouvées dans certaines leucémies. Ainsi, l'inactivation et la surexpression pourraient avoir des conséquences délétères. Quel est le rôle exact de PRC2 dans ces processus ? Est ce que PRC2 est un élément déterminant ?

Publications clés

Année de publication : 2017

Manuela Portoso, Roberta Ragazzini, Živa Brenčič, Arianna Moiani, Audrey Michaud, Ivaylo Vassilev, Michel Wassef, Nicolas Servant, Bruno Sargueil, Raphaël Margueron (2017 Feb 8)

PRC2 is dispensable for HOTAIR-mediated transcriptional repression.

The EMBO journal : [DOI : e201695335](https://doi.org/10.1093/emboj/kdx001)

Année de publication : 2016

Marie Schoumacher, Stéphanie Le Corre, Alexandre Houy, Eskeatnaf Mulugeta, Marc-Henri Stern, Sergio Roman-Roman, Raphaël Margueron (2016 Jun 9)

Uveal melanoma cells are resistant to EZH2 inhibition regardless of BAP1 status.



Mécanisme de répression par les protéines polycomb U934/UMR3215 - Génétique et biologie du développement

Nature medicine : 577-8 : [DOI : 10.1038/nm.4098](https://doi.org/10.1038/nm.4098)

Année de publication : 2015

Wassef M1, Rodilla V1, Teissandier A2, Zeitouni B2, Gruel N3, Sadacca B3, Irondelle M3, Charruel M1, Ducos B4, Michaud A1, Caron M1, Marangoni E3, Chavrier P3, Le Tourneau C5, Kamal M6, Pasmant E7, Vidaud M7, Servant N2, Reyat F3, Meseure D8, Vincent-Salomon A3, Fre S1, Margueron R1. (2015 Dec 4)

Impaired PRC2 activity promotes transcriptional instability and favors breast tumorigenesis.

Genes & Development Impaired PRC2 activity promotes transcriptional instability and favors breast tumorigenesis. : [DOI : 10.1101/gad.269522.115](https://doi.org/10.1101/gad.269522.115)

Serena Sanulli, Neil Justin, Aurélie Teissandier, Katia Ancelin, Manuela Portoso, Matthieu Caron, Audrey Michaud, Berangère Lombard, Simao T da Rocha, John Offer, Damarys Loew, Nicolas Servant, Michel Wassef, Fabienne Burlina, Steve J Gamblin, Edith Heard, Raphaël Margueron (2015 Mar 5)

Jarid2 Methylation via the PRC2 Complex Regulates H3K27me3 Deposition during Cell Differentiation.

Molecular cell : 769-83 : [DOI : 10.1016/j.molcel.2014.12.020](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.12.020)