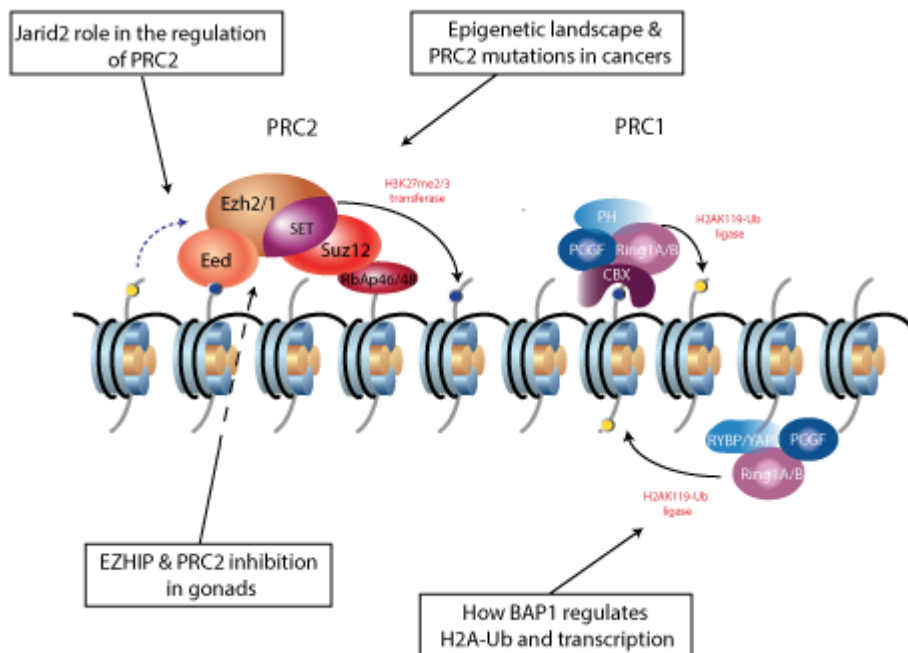




Raphaël Margueron
 Chef d'équipe
 raphael.margueron@curie.fr
 Tél : +33 1 56 24 65 51



Le contrôle de l'identité cellulaire requiert l'orchestration précise des profils d'expression des gènes. Les processus de contrôle de l'expression des gènes permettent en effet de générer, à partir d'un même génome, des cellules ayant des identités cellulaires distinctes. Bien que les facteurs de transcription jouent un rôle

central dans l'établissement et le maintien des réseaux d'expression, leur action est modulée par la chromatine. Cette structure nucléoprotéique est régulée par la modification des histones, la méthylation de l'ADN, la déposition d'histones variants et la localisation des nucléosomes. L'arrangement de ces modifications de la chromatine fait intervenir une multitude d'enzymes dont l'activité doit être contrôlée de façon précise et dynamique.

La machinerie Polycomb joue un rôle important dans le maintien de l'identité cellulaire en favorisant un état chromatinien réfractaire à la transcription. Elle est composée de plusieurs familles de complexes multiprotéiques qui fonctionnent ensemble pour maintenir la répression transcriptionnelle (Figure 1). Les deux principaux complexes sont PRC1 et PRC2, pour Polycomb Repressive Complex 1 et 2 respectivement.

PRC2 est constitué de quatre protéines et est responsable de la déposition d'H3K27me2/3. En plus des sous-unités du cœur du complexe, des sous-unités facultatives (AEBP2, JARID2,

PCL1/2/3, EPOP, EZHIP) interagissent avec PRC2 et modulent à la fois son activité enzymatique et son interaction avec la chromatine. Nous étudions ces cofacteurs, en particulier JARID2 et EZHIP (Figure 1) qui stimulent ou inhibent l'activité de PRC2 respectivement.

Le complexe PRC1 compacte la chromatine et catalyse la mono-ubiquitination de l'histone H2A (H2AK119ub1). Cette activité est contrecarrée par le complexe BAP1. Nous nous intéressons à déterminer comment BAP1 limite l'activité de PRC1. Nous étudions également les contributions relatives de PRC1 et PRC2 à la répression transcriptionnelle.

La transformation néoplastique implique souvent une altération de l'identité cellulaire. De fait, des mutations génétiques qui affectent la machinerie Polycomb soit directement (par exemple des mutations de sous-unité de PRC2) soit indirectement (par exemple des mutations de BAP1 ou d'autres modificateurs de la chromatine qui s'opposent ou coopèrent avec les protéines Polycomb) sont fréquentes dans les cancers. Nous avons développé différentes approches pour étudier comment ces mutations affectent le paysage épigénétique et pour essayer d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de cibler spécifiquement ces cancers.

Publications clés

Année de publication : 2021

Daniel Holoch, Michel Wassef, Cecilia Lövkvist, Dina Zielinski, Setareh Aflaki, Bérangère Lombard, Tiphaine Héry, Damarys Loew, Martin Howard, Raphaël Margueron (2021 Nov 16)

A cis-acting mechanism mediates transcriptional memory at Polycomb target genes in mammals.

Nature genetics : [DOI : 10.1038/s41588-021-00964-2](https://doi.org/10.1038/s41588-021-00964-2)

Année de publication : 2019

Roberta Ragazzini, Raquel Pérez-Palacios, Irem H Baymaz, Seynabou Diop, Katia Ancelin, Dina Zielinski, Audrey Michaud, Maëlle Givelet, Mate Borsos, Setareh Aflaki, Patricia Legoix, Pascal W T C Jansen, Nicolas Servant, Maria-Elena Torres-Padilla, Deborah Bourc'his, Pierre Fouchet, Michiel Vermeulen, Raphaël Margueron (2019 Aug 26)

EZH1P constrains Polycomb Repressive Complex 2 activity in germ cells.

Nature communications : 10 : 1-18 : [DOI : 10.1038/s41467-019-11800-x](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11800-x)

CAMPAGNE Antoine, LEE Ming-Kang, ZIELINSKI Dina, MICHAUD Audrey, LE CORRE Stéphanie, DINGLI Florent, CHEN Hong, SHAHIDIAN Lara Z, SERVANT Nicolas, LOEW Damarys, PASMANT Eric, PISTEL-VINAY Sophie, WASSEF Michel, MARGUERON Raphaël (2019 Jan 21)

BAP1 complex promotes transcription by opposing PRC1-mediated H2A ubiquitylation



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

Nature Communications : 10 : 1-15 : [DOI : 10.1038/s41467-018-08255-x](https://doi.org/10.1038/s41467-018-08255-x)

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/10.1038/emboj.2016.95335)

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.

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

Année de publication : 2015

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)