

Table des matières

Préface	9
John S. MATTICK	
Avant-propos	15
Chapitre 1. Les ARN non codants : histoire et chronologie de leur découverte	17
1.1. La biologie des ARN, un centenaire d'histoire	19
1.1.1. De la nucléine à la double hélice	19
1.1.2. Le concept <i>RNA world</i>	19
1.1.3. Les petits ARN bactériens : pionniers des ARN non codants	21
1.1.4. Les micro-ARN et l'interférence ARN	23
1.2. La découverte des longs ARN non codants durant l'ère pré-génomique.	25
1.2.1. H19 : le premier des longs ARN non codants de l'histoire.	25
1.2.2. Inactivation du X, l'eXISTence de XIST	26
1.3. Du génome non codant vers le transcriptome non codant, l'avènement de l'ère génomique	29
1.3.1. Le projet du génome humain : l'ADN génomique est essentiellement non codant	30
1.3.2. La transcription permissive et la face cachée du génome.	31

Chapitre 2. Définition et familles des longs ARN non codants . . .	35
2.1. Le portrait du suspect idéal concernant les longs ARN non codants . . .	35
2.1.1. Le potentiel codant des ARN non codants	35
2.1.2. La transcription des lncARN et l'organisation de leur transcrit	37
2.1.3. Les signatures chromatinienne des gènes de lncARN	38
2.1.4. L'expression des lncARN : leur stabilité, spécificité et abondance	39
2.1.5. La répartition cellulaire des lncARN	40
2.1.6. La structure des lncARN	41
2.2. Classification des lncARN	41
2.2.1. En fonction de leur taille	42
2.2.2. En fonction de leur localisation par rapport aux promoteurs des gènes	42
2.2.2.1. Les lncARN antisens	43
2.2.2.2. Les lncARN bidirectionnels	45
2.2.2.3. Les lncARN introniques et circulaires	45
2.2.2.4. Les lncARN chevauchant les ARN messagers	46
2.2.3. En fonction de leur positionnement par rapport à des éléments régulateurs de l'ADN	46
2.2.3.1. Les lncARN dérivés des pseudogènes	46
2.2.3.2. Les lncARN dérivés de régions ultraconservées	47
2.2.3.3. Les lncARN contenant des répétitions	47
2.2.3.4. Les lncARN des régions <i>enhancer</i> et promoteurs de gènes	48
2.2.4. En fonction de leur biogenèse et dégradation	49
2.2.5. En fonction de leur répartition dans la cellule	51
2.2.6. L'annotation des lncARN : un challenge à relever	51
 Chapitre 3. Fonctions biologiques des longs ARN non codants . . .	 57
3.1. ARN non codants : déchets ou éléments fonctionnels des génomes ?	57
3.1.1. D'où viennent les ARN non codants ?	57
3.1.2. Conservation et évolution des lncARN	59
3.2. Fonctions des lncARN dans la diversité biologique	60
3.3. Les fonctions répertoriées des lncARN	61
3.3.1. Les lncARN « échafaudage »	62
3.3.2. Les lncARN architecturaux (arcARN)	63
3.3.3. Les lncARN « guides »	63

3.3.4. Les lncARN « leurres »	63
3.3.5. Les lncARN compétiteurs des ARN endogènes (ceARN)	64
3.3.6. Les lncARN précurseurs des miARN	64
3.4. Classification en fonction de l'association à des processus biologiques	65
Chapitre 4. Les ARN non codants dans le développement	67
4.1. Inactivation du chromosome X	67
4.1.1. Identification et expression de XIST	67
4.1.2. Mécanisme de régulation de XIST	68
4.2. L'empreinte génomique	68
4.3. Régulation des gènes HOX	69
4.3.1. Les lncARN agissant en <i>cis</i>	69
4.3.2. Les lncARN agissant en <i>trans</i>	71
4.4. Pluripotence par opposition à initiation de la différenciation cellulaire	71
4.5. Développement du cerveau et du système nerveux central (SNC)	73
4.5.1. Les lncARN abondants du système nerveux	73
4.5.2. Les lncARN associés à l'expression des protéines du développement neuronal	73
4.5.3. Les lncARN de la rétine	74
4.5.4. Les circARN du cerveau	74
4.6. Développement des autres organes	75
4.6.1. Le cœur	75
4.6.2. Les muscles du squelette	75
4.7. Développement des cellules de la peau, du sang et adipeuses	77
Chapitre 5. Les longs ARN non codants et le cancer	79
5.1. Identifier les signaux des lncARN dans les transcriptomes de cancer	82
5.2. Les lncARN, <i>drivers</i> des phénotypes de cancer	84
5.2.1. LncARN, nouveaux suppresseurs de tumeurs ?	84
5.2.2. Les circuits de prolifération	86
5.2.2.1. LncARN et les voies hormonales	86
5.2.2.2. LncARN et l'oncogène MYC	86
5.2.3. Les circuits de longévité cellulaire	88
5.2.3.1. LncARN et apoptose	88

5.2.3.2. LncARN et télomères	88
5.2.3.3. LncARN et stabilité du génome	89
5.2.3.4. LncARN et cellules souches cancéreuses	89
5.2.4. Les circuits de motilité cellulaire	89
5.3. Les lncARN comme outils de diagnostic, pronostic et cibles thérapeutiques	91
5.3.1. Diagnostic et pronostic.	91
5.3.2. Cibles thérapeutiques.	91
Conclusion — Perspectives	95
Glossaire	97
Liste des acronymes	103
Bibliographie	115
Index	151