

► Les éléments transposables sont des séquences d'ADN endogènes mobiles constituant environ 40 % du génome humain. D'abord reconnus comme actifs dans les cellules germinales adultes, il apparaît qu'ils ont aussi une activité de transposition élevée dans les cellules somatiques. Leur implication directe dans les mécanismes oncogéniques s'avère cruciale dans la dérégulation de l'expression génique normale. De nouveaux mécanismes de régulation de leur expression ont été découverts montrant que leur *silencing*, par l'intermédiaire de modifications épigénétiques, dépend de gènes suppresseurs de tumeur. ◀

### Rétrotransposons : les éléments LINE, acteurs essentiels de la transposition

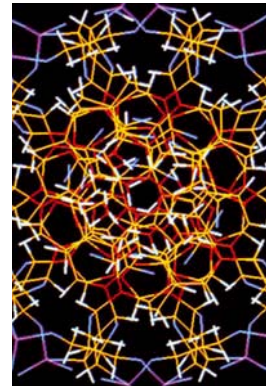
Bien que perçus comme des parasites génomiques aux effets mutagènes et délétères, les éléments transposables suscitent un grand intérêt, qui se focalise sur leur impact sur le génome de l'hôte. Leur mobilité et leur multiplicité sont à la base de nombreux processus de plasticité cellulaire associés aux transferts de matériel génétique entre individus de la même espèce ou d'espèces différentes, influençant ainsi l'évolution des génomes eucaryotes [1]. Ces éléments mobiles, ou éléments transposables, jouent un rôle central dans les phénomènes d'instabilité génomique, et un moindre rôle dans les mécanismes oncogéniques liés à la mutagenèse associée au phénomène de rétrotransposition [2, 3].

Les éléments transposables les plus communément actifs chez l'homme sont les rétrotransposons de type non-LTR (*non-long terminal repeat*) appartenant aux ET à ARN intermédiaire. Ils sont subdivisés en éléments longs (LINE [*long interspersed repetitive element*] ou L1) et courts (SINE, *small interspersed repetitive element*). Ces derniers sont divisés en deux sous-classes, les séquences Alu et les SVA (d'après *Sine*, VNTR [*variable number of tandem repeats*] and Alu) (Figure 1A).

## Rétrotransposons et cellules somatiques

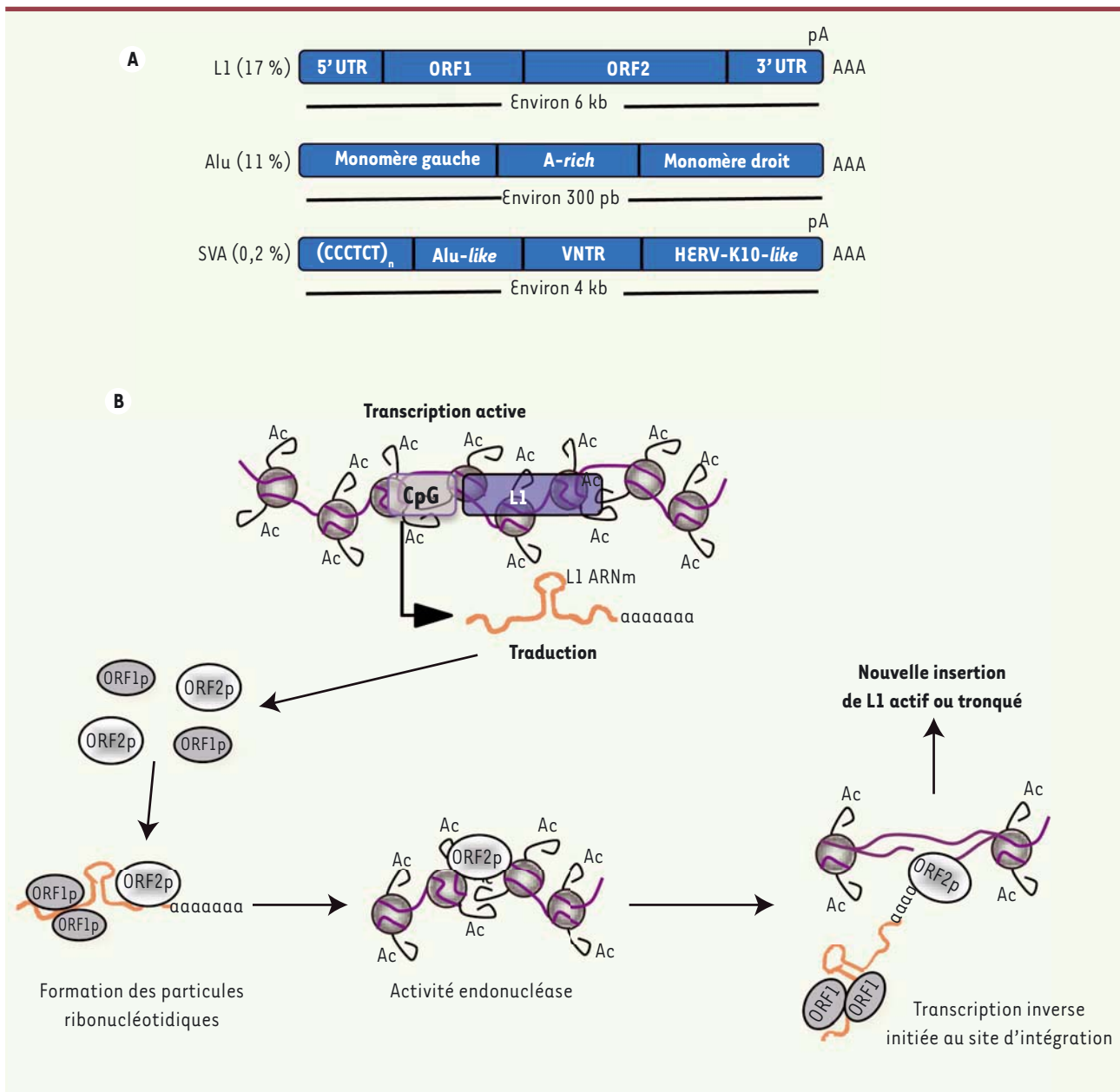
### Parasites ou acteurs actifs du contrôle épigénétique ?

Fabien Guidez



Inserm UMRS 1131, université Paris Diderot, institut universitaire d'hématologie (IUH), hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France. [fabien.guidez@inserm.fr](mailto:fabien.guidez@inserm.fr)

Les L1 sont les plus abondants dans le génome humain, comptant pour plus de 17 % de l'ADN génomique total. Cependant, seules une centaine de copies de L1 sont entières, non mutées et donc totalement actives. Ces dernières appartiennent à la sous-famille la plus récente des L1H (*human-specific L1*). Les rétrotransposons L1 ont la particularité d'être autonomes en produisant leur propre machinerie de transposition, machinerie également utilisée pour mobiliser les ARN cellulaires (*processed pseudogenes*) et les deux sous-types de rétrotransposons courts, Alu et SVA [4-6]. Le rétrotransposon L1 code pour deux protéines nécessaires à son activité de rétrotransposition en *cis* : la protéine ORF1p (protéine produite par l'*open reading frame 1* [ORF1]), qui possède une fonction chaperonne des acides nucléiques, importante dans la formation de complexes ribo-nucléotidiques nécessaires aux mécanismes de rétrotransposition ; et la protéine ORF2p (issue de l'ORF2), qui possède à la fois une activité d'endonucléase et une activité de transcriptase inverse (RT), deux activités critiques pour les mécanismes de rétrotransposition. ORF2p reconnaît des séquences spécifiques (consensus dégénéré de type 3'-A/TTTT-5') et clive l'ADN à ces sites. L'ARNm de L1 y est attaché, permettant la transcription inverse du brin et son insertion dans la séquence d'ADN. Ce mécanisme est nommé *target-primed reverse transcriptase* (TPRT) (Figure 1B). Cependant, les copies de L1 nouvellement intégrées sont souvent tronquées en 5' ; ceci ne serait pas dû à la faible activité RT de l'ORF2p [7], mais plus vraisemblablement à des facteurs protéiques associés aux mécanismes de réparation de l'ADN [8-10]. La détection des transcrits de L1 et de la protéine ORF2p s'avère difficile dans les cellules de mammifères, même dans le contexte d'expériences de surexpression, suggérant qu'un mécanisme spécifique régule l'expression des L1 dans



**Figure 1. Rétrotransposons de type non LTR et mécanisme de rétrotransposition associé aux L1.** **A.** Représentation schématique des rétrotransposons de type non-LTR. Le L1 canonique est constitué de deux cadres ouverts de lecture (*open reading frame*, ORF1 et -2) encadrés par deux régions non traduites en 5' et 3' (*untranslated region*, 5' UTR et 3' UTR). La région 5' UTR contient un promoteur pour l'ARN polymérase II. Cet élément transposable se termine par une queue riche en adénosine (AAA) précédée par un signal de polyadénylation (pA). L'élément canonique Alu contient deux monomères apparentés séparés par une région riche en adénosine (A-rich) contenant des séquences consensus A<sub>5</sub>TACA<sub>6</sub>. Le monomère gauche contient les deux domaines (boîtes A et B) du promoteur bipartite de l'ARN polymérase III. L'élément transposable SVA canonique a une structure composite constituée d'une région contenant des séquences CCCTCT<sub>n</sub> répétées, d'une région constituée de deux fragments antisens Alu (*Alu-like*), d'un nombre variable de *tandem repeats* (VNTR) et de la région 3' LTR du rétrovirus (HERV-K10). Cet élément transposable se termine par une queue riche en adénosine (AAA) précédée par un signal de polyadénylation (pA). La participation génomique de ces rétrotransposons est présentée entre parenthèses (pourcentage) et la taille des rétrotransposons est indiquée (en kb) sous chaque représentation. Adapté de [2]. **B.** Cycle de rétrotransposition des L1. Lorsque l'élément L1 est déméthylé, l'ARNm est exprimé et traduit pour donner naissance à des particules ribonucléotidiques contenant les ARNm ainsi que les protéines chaperonnes ORF1p et l'endonucléase/transcriptase inverse ORF2p. Les particules ARN/ORFp sont recrutées au site de la coupure induite par l'ORF2p, puis la transcription inverse s'effectue et une nouvelle copie de L1 est insérée dans le génome. Adapté de [31].

ces cellules et expliquant le retard de données acquises chez l'homme. Néanmoins, bien que les cellules normales adultes n'expriment pas les ARNm des L1, ceux-ci peuvent être détectés à des niveaux élevés ainsi que les protéines qui leur sont associées dans certains cancers [11]. Il a donc été récemment suggéré que les insertions *de novo* des L1 dans le génome des cellules cancéreuses pouvaient être déterminantes dans les mécanismes initiateurs de l'oncogenèse [12].

### Effet délétère et implication en cancérogenèse

Ainsi, l'expression des L1 chez l'homme aboutit, par l'insertion de nouvelles copies dans le génome qui activent ou inactivent la transcription selon leur site d'intégration, à un fort potentiel de changement de l'expression de gènes. Jusqu'en 2010, seuls deux cas d'insertion de L1 avaient été associés à des cancers chez l'homme : par l'activation de l'oncogène *Myc* dans un adénocarcinome du sein et par l'inactivation du gène suppresseur de tumeur *APC* (*adenomatous polyposis coli*) dans le cancer du côlon [12]. Le faible nombre de cas associant des éléments de rétrotransposition aux mécanismes de tumorigenèse est attribué aux limites des approches moléculaires permettant de caractériser ces insertions *de novo* difficiles à détecter.

Récemment, l'introduction de méthodes de séquençage ciblé de nouvelle génération (séquençage de seconde et troisième génération) a permis de réévaluer l'incidence des événements de rétrotransposition dans différents cancers. Ainsi, plusieurs études indépendantes récentes montrent un taux d'insertion notable dans les cancers du côlon [13], de la prostate, de l'ovaire et du poumon [13-15]. Six des 20 carcinomes du côlon étudiés présentent de nouvelles insertions somatiques [13]. Plus de 180 nouvelles insertions ont été identifiées dans ces carcinomes humains, la fréquence d'insertion allant en moyenne de quatre insertions de L1 jusqu'à plus de 100 [14]. Il est intéressant de souligner que les nouvelles insertions décrites dans ces études sont composées de formes de L1 tronquées en 5'. Une étude récente portant sur l'activation des rétrotransposons L1 dans les carcinomes hépatiques a identifié qu'elle ciblait la dérégulation de la voie de signalisation  $\beta$ -caténine/Wnt [16, 37]. La caractérisation des locus spécifiques ciblés par ces insertions *de novo* permettra peut-être d'établir des profils d'insertion, et surtout d'identifier de nouveaux gènes cibles de la rétrotransposition et leurs conséquences fonctionnelles dans les cellules (*Figure 2*, cellule cancéreuse).

### Méthylation de l'ADN et régulation épigénétique des rétrotransposons

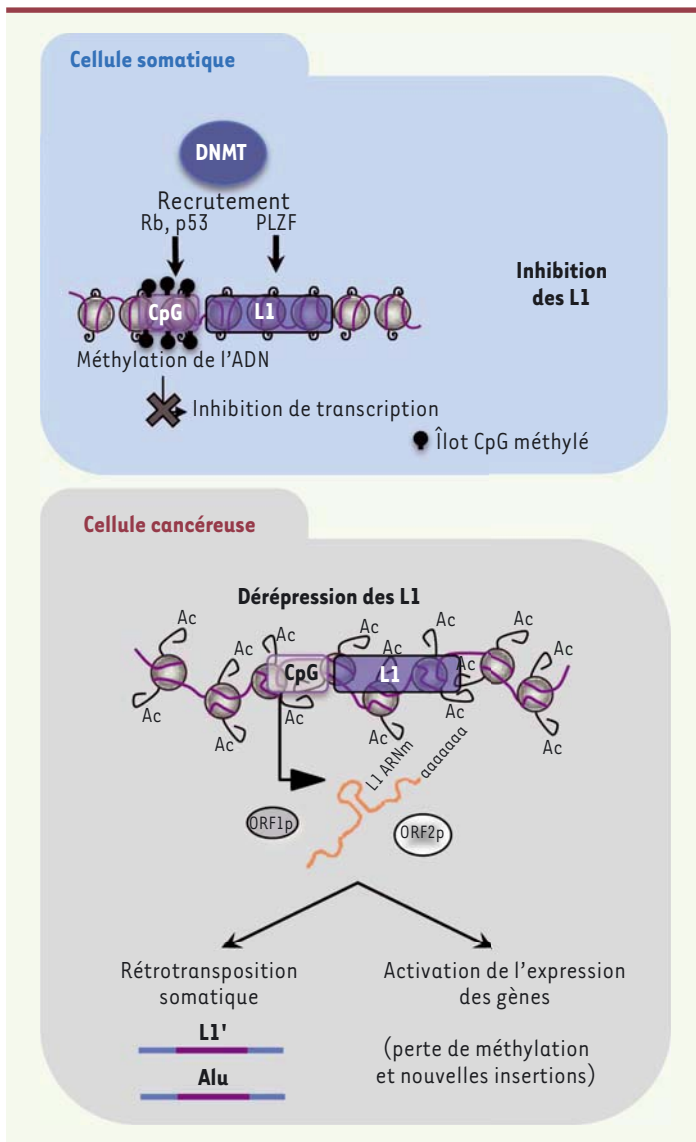
Pour se protéger contre ces phénomènes de rétrotransposition et protéger l'intégrité de leur génome, les cellules hôtes ont développé des mécanismes précis. De nombreuses études ont montré que les régulations transcriptionnelle et post-transcriptionnelle sont considérées comme les deux mécanismes majeurs impliqués dans le contrôle négatif de la rétrotransposition directe et indirecte des éléments transposables [17]. L'extinction de l'expression des éléments transposables par l'induction de la méthylation de l'ADN est maintenant

généralement acceptée comme le mécanisme principal de leur *silencing*, permettant de réduire leur mobilité et leur multiplicité.

### Rôle des DNMT dans la méthylation des L1

Une majorité des cytosines méthylées du génome résident dans les régions promotrices des éléments génétiques mobiles. Par exemple, la nature nucléotidique de la région 5' UTR des éléments L1 (riches en îlots CpG – cytosines précédant un résidu guanine – qui sont les sites de méthylation de l'ADN) a, dans un premier temps, suggéré leur importance dans la régulation de l'intégrité du génome en établissant des régions précises de méthylation de l'ADN. La caractérisation des mécanismes induisant la méthylation du promoteur de ces éléments génomiques est cruciale pour la compréhension de leur régulation dans les cellules somatiques. Les éléments transposables sont effectivement fortement méthylés, et leur niveau de méthylation sert de marqueur de la progression tumorale. Les méthyltransférases (*DNA methyltransferase*, DNMT) jouent un rôle central dans les mécanismes de méthylation et sont impliquées dans les processus oncogéniques [18]. Sans surprise, l'invalidation des DNMT a démontré que la méthylation des éléments transposables était ainsi compromise [19, 20]. Les mécanismes de recrutement des DNMT sont encore très peu connus, mais d'ores et déjà les protéines interagissant directement avec les cytosines méthylées sont impliquées directement dans l'extinction des éléments transposables. Ainsi, l'invalidation de l'expression de la protéine MeCP2 (*methyl CpG binding protein 2*) a révélé son rôle clé dans la répression des L1 dans le cerveau [21]. Les mécanismes de régulation de la méthylation des éléments transposables sont encore très peu connus, en partie parce que, notamment pour les L1, leur expression est contrôlée par des voies de signalisation qui diffèrent selon le contexte cellulaire.

Dans les cellules de la lignée germinale masculine, l'inhibition de l'expression des L1 résulte d'un mécanisme élaboré associé aux petits ARN non codants de type piARN (*PIWI-interacting RNA*) conduisant à la méthylation des séquences génomiques des L1 [38]. Ce mécanisme dépend de la protéine DNMT3L [19] et de la protéine PIWI4 (aussi connu comme MIWI2) [22]. Dans les cellules souches embryonnaires, la méthylation des L1 est maintenue par la coopération des DNMT1, 3a et 3b [20]. Dans les lignées cellulaires de carcinomes embryonnaires, l'expression des L1 actifs est soumise à des modifications d'histone, comme la déacétylation des histones H4 et la triméthylation des histones H3 (H3K9), entraînant leur *silencing* [23]. D'autres protéines sont aussi impliquées dans la répression des L1 dans les tissus somatiques,



**Figure 2. La méthylation de l'ADN inhibe l'expression des L1 alors que la perte de cette méthylation permet aux L1 d'être actifs.** Dans les cellules somatiques normales, les protéines p53, Rb et PLZF induisent la méthylation des L1 en recrutant les protéines DNMT (*DNA methyltransferase*) et inhibent la rétrotransposition active des L1. Dans les cellules cancéreuses, l'hypométhylation (ou perte de méthylation), souvent associée à la perte d'expression ou de fonctions de ces protéines, est accompagnée d'une activation de la machinerie de rétrotransposition des L1. De nouveaux éléments d'insertion se produisent incluant les éléments transposables de type L1 (L1') ou Alu. L'insertion de ces nouveaux éléments et la perte de méthylation des éléments transposables sont impliquées dans la dérégulation de l'expression génique (adapté de [12]).

telles que l'hélicase HELLS (*helicase, lymphoid-specific*), l'exonucléase de réparation 3' (Trex) ou encore les protéines catalytiques du complexe apolipoprotéique impliqué dans l'édition des ARNm (APOBEC [*apolipoprotein B mRNA-editing complex*] 3A, 3B et 1) [12]. Enfin, certains facteurs impliqués dans les systèmes de réparation de l'ADN,

comme la protéine kinase ATM (*ataxia telangiectasia mutated*), jouent eux aussi un rôle clé dans la régulation des L1. Dans les cellules souches neuronales, la perte d'expression d'ATM, protéine impliquée dans la réparation des cassures double-brins d'ADN, entraîne, soit une augmentation du nombre d'insertions des rétrotransposons L1, soit l'insertion de copies plus longues [10]. De plus, ATM est aussi impliquée dans un mécanisme de méthylation des L1 par le contrôle qu'elle exerce sur la phosphorylation de la protéine BRCA1 (*breast cancer 1 protein*), essentielle au recrutement d'un complexe répresseur ciblant les séquences des L1 [24].

### Interaction de p53, Rb et PLZF avec les L1

Il est intéressant de noter qu'aucun de ces facteurs répresseurs de L1 ne fait partie de la famille des gènes codant pour des facteurs transcriptionnels répresseurs, alors que certains facteurs transcriptionnels activateurs connus pour leur activité oncogénique, tels que Runx 3 (*Runt-related transcription factor 3*) et SRY (*sex-determining region Y*) peuvent activer les L1 par un mécanisme actif d'acétylation des histones [25, 26]. Très récemment, trois protéines transcriptionnelles à activité répressive ont été décrites comme interagissant directement avec les rétrotransposons (en particulier les L1), et provoquant, *via* leur *silencing*, une régulation épigénétique négative. Ces protéines sont p53, la protéine du rétinoblastome Rb et PLZF (*promyelocytic leukemia zinc finger protein/zbtb16*) (Figure 2, cellule somatique), trois protéines bien connues pour leur activité de suppresseur de tumeur. La protéine p53 possède à la fois une activité transcriptionnelle positive et négative, et elle joue un rôle important dans le *silencing* épigénétique de plusieurs types de rétrotransposons [27]. Elle possède des sites spécifiques de liaison à l'ADN dans la région régulatrice (5' UTR) des L1 et aussi dans les séquences répétées de type Alu [28]. Il semblerait que p53 joue un rôle important, de concert avec la méthylation de l'ADN, sur le *silencing* actif de ces éléments transposables. Les protéines Rb et PLZF interagissent avec les séquences génomiques des L1 *via* des motifs d'interaction spécifiques et induisent la répression transcriptionnelle des L1. Il est à noter que ces deux protéines coopèrent dans la régulation de certains types de promoteurs pour induire une conformation hétérochromatinienne induisant la répression de gènes cibles [29]. Montoya-Durango *et al.* ont montré que le complexe protéique contenant E2F (*E2F transcription factor*)/Rb possédait des sites spécifiques de liaison à la région 5' UTR régulatrice des L1 humains et murins. La liaison directe du complexe protéique Rb/histone déacétylases (HDAC) induit une déacétylation

des histones dans leur région promotrice, en recrutant les protéines HDAC1 et HDAC2, et est directement impliquée dans la formation d'hétérochromatine régulant négativement l'expression des L1 [30]. Alors que p53 et Rb se fixent à l'ADN dans la région promotrice des L1, nous avons récemment démontré que la protéine PLZF interagissait au niveau de la séquence codante de l'ORF2 [31]. Cette interaction directe de PLZF avec les séquences L1 s'accompagne du recrutement d'un complexe de répression comprenant des protéines HDAC et DNMT, ce qui induit spécifiquement la déacétylation des histones et la méthylation de l'ADN des séquences mobiles ciblées. Le recrutement de ce complexe répresseur induit la production locale d'une structure d'hétérochromatine, puis une onde de propagation de modifications 3'-5' jusqu'au promoteur des L1. Sans surprise, la méthylation du promoteur de L1 induite par la protéine PLZF s'accompagne du recrutement de protéines se liant spécifiquement à l'ADN méthylé, comme les protéines MeCP2 et MBD1 (*methyl CpG binding domain protein 1*). La résultante de tous ces mécanismes est l'inhibition complète du locus L1 ciblé par PLZF. PLZF et Rb sont, jusqu'à présent, les seules protéines répressives capables d'induire le recrutement des protéines HDAC et DNMT au niveau des rétrotransposons. Cependant, PLZF a une particularité supplémentaire. Nous avons identifié que cette protéine se lie également aux ARNm des L1, par le même site de liaison du PLZF décrit pour l'interaction de PLZF avec les séquences génomiques de L1. Cette interaction directe avec les ARNm de L1 induit une diminution de leur traduction [31].

Les approches bio-informatiques ont été utilisées pour caractériser l'interaction des protéines p53 et Rb avec les séquences L1. Une approche pangénomique, utilisant une purification de l'ADN méthylé global dans des souris exprimant une protéine PLZF constitutivement active ou inactive, nous a permis de démontrer que le *silencing* des L1 était directement associé à une hyperméthylation de ces séquences dans les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et dans les cellules germinales testiculaires [31]. L'importance des fonctions répressives de la protéine PLZF dans ces deux tissus souligne un nouveau mécanisme de régulation de l'expression des L1 dans les cellules somatiques adultes. Ce répresseur épigénétique induit, à la fois, une méthylation des L1 entiers et de certains L1 tronqués (contenant toujours les sites de liaison de PLZF). Notre étude révèle que les séquences de L1 tronquées qui interagissent avec le facteur épigénétique PLZF sont principalement localisées dans les régions 3' UTR et dans des régions introniques (c'est le cas de 75 % de celles du génome humain et de 44,6 % de celles du génome murin [31]). Ces séquences L1 peuvent induire des barrières de chromatine (*chromatin boundaries*) qui pourraient également jouer un rôle dans la régulation génique induite par les séquences L1 dans le génome entier [32]. Il est intéressant de noter que l'expression de PLZF est restreinte aux cellules souches hématopoïétiques et germinales, cellules nécessitant une intégrité génomique parfaite en raison de leur longévité et de leur fonction. Ainsi, PLZF est reconnu comme un facteur crucial pour la maintenance de ces cellules souches par sa régulation de la méthylation du génome de ces cellules, en particulier la méthylation des éléments transposables de type L1 et Alu [31].

## Silencing des rétrotransposons et régulation de l'expression génique

L'étude très détaillée des mécanismes épigénétiques a montré que la méthylation de l'ADN est essentielle au *silencing* impliqué dans la différenciation cellulaire et la maintenance des cellules souches [33]. Ainsi, cette modification épigénétique est associée à des profils de méthylation finement régulés chez les eucaryotes [34]. Cependant, les mécanismes à l'origine de l'établissement des profils de méthylation au cours de la spécification du destin cellulaire ne sont encore que très peu connus. On pourrait donc envisager que le contrôle précis des éléments transposables hautement méthylés puisse être directement impliqué dans l'établissement et la maintenance de ces profils, et donc dans la régulation génique qui est associée (Figure 2).

De fait, il avait été constaté que les rétrotransposons L1 forment un composant majeur des unités de transcription des mammifères (79 % des gènes humains contiennent des séquences L1), et que l'orientation antisens était la plus fréquemment retrouvée et associée à la répression génique. De plus, environ 25 % des régions promotrices chez l'homme dérivent de séquences provenant d'éléments transposables et sont impliquées dans la régulation de ces gènes [32]. Enfin, une large étude pangénomique de la distribution des séquences L1 dans le génome a montré que le quart des séquences exprimées dans le génome contiennent des séquences L1 dans leur région 3' UTR ou régions introniques associées à une expression génique réduite [35]. PLZF pourrait ainsi être l'un des acteurs principaux de cet effet puisque toutes les séquences de L1 interagissant avec PLZF sont situées dans les mêmes régions. Cette corrélation entre le positionnement des séquences L1 dans les régions géniques et leur effet sur l'expression génique pourrait ainsi expliquer comment l'établissement de motifs de méthylation par des facteurs de transcription, comme p53, Rb et PLZF, au travers des éléments transposables disséminés dans le génome, pourrait réguler le transcriptome des cellules somatiques de façon globale, et expliquer l'importance de ces facteurs dans la régulation des fonctions cellulaires, de la stabilité de ces cellules, ainsi que dans le maintien des cellules souches [31].

## Conclusion

Les études transcriptionnelles décrites ci-dessus montrent que les rétrotransposons L1 sont soumis à des mécanismes de régulation propres aux cellules somatiques. Cependant, la caractérisation de ces régulateurs transcriptionnels spécifiques de chaque sous-famille de L1 reste à définir. En effet, il est fort probable que tous les facteurs de transcription des L1 ne régulent pas nécessairement leur



rétrotransposition. Les futures recherches dans le domaine pourront ainsi déterminer de manière plus précise les sous-familles de L1 influencées par ces mécanismes et les facteurs les régulant.

Bien que cette revue soit consacrée à la régulation des rétrotransposons de type L1, les séquences Alu sont, elles aussi, impliquées directement dans l'instabilité génomique et la régulation génique [3, 36], et sont également la cible de facteurs de transcription, comme les protéines p53 [27] et PLZF [31]. Ainsi, le ciblage général des éléments transposables par des protéines de type suppresseur de tumeurs pourrait être un mécanisme plus global dans l'homéostasie des cellules somatiques adultes chez les mammifères. ♦

## SUMMARY

### Retrotransposons: selfish DNA or active epigenetic players in somatic cells?

Transposable elements (TE) represent around 40% of the human genome. They are endogenous mobile DNA sequences able to jump and duplicate in the host genome. TE have long been considered as “junk” DNA but are now believed to be important regulators of gene expression by participating to the establishment of the DNA methylation profile. Recent advances in genome sequencing reveals a higher transposition frequency and TE driven gene expression in somatic cells than previously thought. As TE propagation is deleterious and may be involved in oncogenic mechanisms, host cells have developed silencing mechanisms mainly described in germinal and embryonic cells. However, somatic cells are also prone to TE transposition and use specific mechanisms involving tumor suppressor proteins including p53, Rb and PLZF. These transcription factors specifically target genomic retrotransposon sequences, histone deacetylase and DNA methylase activities, inducing epigenetic modifications related to gene silencing. Thus, these transcription factors negatively regulate TE expression by the formation of DNA methylation profil in somatic cells possibly associated with oncogenic mechanisms. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## REMERCIEMENTS

Je remercie le Pr Christine Chomienne pour nos discussions scientifiques sur ce sujet et pour la relecture de ce manuscrit.

## RÉFÉRENCES

1. Gilbert C, Schaack S, Feschotte C. Quand les éléments génétiques mobiles bondissent entre espèces animales. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 1025-7.
2. Cordaux R, Batzer MA. The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nat Rev Genet* 2009 ; 10 : 691-703.
3. Hancks DC, Kazazian HH. Active human retrotransposons: variation and disease. *Curr Opin Genet Dev* 2012 ; 22 : 191-203.
4. Esnault C, Maestre J, Heidmann T. Human LINE retrotransposons generate processed pseudogenes. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 363-7.
5. Dewannieux M, Esnault C, Heidmann T. LINE-mediated retrotransposition of marked Alu sequences. *Nat Genet* 2003 ; 35 : 41-8.
6. Raiz J, Damert A, Chira S, et al. The non-autonomous retrotransposon SVA is trans-mobilized by the human LINE-1 protein machinery. *Nucleic Acids Res* 2012 ; 40 : 1666-83.
7. Monot C, Kuciak M, Viollet S, et al. The specificity and flexibility of L1 reverse transcription priming at imperfect T-Tracts. *PLoS Genet* 2013 ; 5 : e1003499.
8. Zinger N, Willhoeft U, Brose HP, et al. Analysis of 5' junctions of human LINE-1 and Alu retrotransposons suggests an alternative model for 5'-end attachment requiring microhomology-mediated end-joining. *Genome Res* 2005 ; 15 : 780-9.

9. Suzuki J, Yamaguchi K, Kajikawa M, et al. Genetic evidence that the non-homologous end-joining repair pathway is involved in LINE retrotransposition. *PLoS Genet* 2009 ; 5 : e1000461.
10. Coufal NG, Garcia-Perez JL, Peng GE, et al. Ataxia telangiectasia mutated (ATM) modulates long interspersed element-1 (L1) retrotransposition in human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 20382-7.
11. Belancio VP, Roy-Engel AM, Pochampally RR, Deininger P. Somatic expression of LINE-1 elements in human tissues. *Nucleic Acids Res* 2010 ; 38 : 3909-22.
12. Rodić N, Burns KH. Long interspersed element-1 (LINE-1): passenger or driver in human neoplasms? *PLoS Genet* 2013 ; 9 : e1003402.
13. Lee E, Iskow R, Yang L, et al. Landscape of somatic retrotransposition in human cancers. *Science* 2012 ; 337 : 967-71.
14. Iskow RC, McCabe MT, Mills RE, et al. Natural mutagenesis of human genomes by endogenous retrotransposons. *Cell* 2010 ; 141 : 1253-61.
15. Solyom S, Ewing AD, Rahmann EP, et al. Extensive somatic L1 retrotransposition in colorectal tumors. *Genome Res* 2012 ; 22 : 2328-38.
16. Shukla R, Upton KR, Muñoz-Lopez M, et al. Endogenous retrotransposition activates oncogenic pathways in hepatocellular carcinoma. *Cell* 2013 ; 153 : 101-11.
17. Robert V, Bucheton A. Régulation de l'expression des séquences répétées et interférence par l'ARN. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 767-72.
18. Fuks F. Les méthyltransférases de l'ADN : du remodelage de la chromatine au cancer. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 477-80.
19. Bourc'his D, Bestor TH. Meiotic catastrophe and retrotransposon reactivation in male germ cells lacking Dnmt3L. *Nature* 2004 ; 431 : 96-9.
20. Liang G, Chan MF, Tomigahara Y, et al. Cooperativity between DNA methyltransferases in the maintenance methylation of repetitive elements. *Mol Cell Biol* 2002 ; 22 : 480-91.
21. Muotri AR, Marchetto MC, Coufal NG, et al. L1 retrotransposition in neurons is modulated by MeCP2. *Nature* 2010 ; 468 : 443-6.
22. Carmell MA, Girard A, van de Kant HJ, et al. MIWI2 is essential for spermatogenesis and repression of transposons in the mouse male germline. *Dev Cell* 2007 ; 12 : 503-14.
23. Garcia-Perez JL, Morell M, Scheys JO, et al. Epigenetic silencing of engineered L1 retrotransposition events in human embryonic carcinoma cells. *Nature* 2010 ; 469 : 769-73.
24. Filipponi D, Muller J, Emelyanov A, Bulavin V. Wip1 controls global heterochromatin silencing via ATM/BRCA1-dependent DNA methylation. *Cancer Cell* 2013 ; 24 : 528-41.
25. Yang N, Zhang L, Zhang Y, Kazazian HH. An important role for RUNX3 in human L1 transcription and retrotransposition. *Nucleic Acids Res* 2003 ; 31 : 4929-40.
26. Tchénio T, Casella JF, Heidmann T. Members of the SRY family regulate the human LINE retrotransposons. *Nucleic Acids Res* 2000 ; 28 : 411-5.
27. Leonova KI, Brodsky L, Lipchick B, et al. p53 cooperates with DNA methylation and a suicidal interferon response to maintain epigenetic silencing of repeats and noncoding RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : E89-98.
28. Harris CR, Dewan A, Zupnick A, et al. p53 responsive elements in human retrotransposons. *Oncogene* 2009 ; 28 : 3857-65.
29. Petrie K, Guidez F, Zhu J, et al. Retinoblastoma protein and the leukemia-associated PLZF transcription factor interact to repress target gene promoters. *Oncogene* 2008 ; 27 : 5260-6.
30. Montoya-Durango DE, Liu Y, Teneng I, et al. Epigenetic control of mammalian LINE-1 retrotransposon by retinoblastoma proteins. *Mutat Res* 2009 ; 665 : 20-8.
31. Puszynk W, Down T, Grimwade D, et al. The epigenetic regulator PLZF represses L1 retrotransposition in germ and progenitor cells. *EMBO J* 2013 ; 32 : 1941-52.
32. Slotkin RK, Martienssen R. Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nat Rev Genet* 2007 ; 8 : 272-85.
33. Azuara V, Perry P, Sauer S, et al. Chromatin signatures of pluripotent cell lines. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 532-8.
34. Stadler MB, Murr R, Burger L, et al. DNA-binding factors shape the mouse methylome at distal regulatory regions. *Nature* 2011 ; 480 : 490-5.
35. Faulkner GJ, Kimura Y, Daub CO, et al. The regulated retrotransposon transcriptome of mammalian cells. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 563-71.
36. Kaer K, Speck M. Retroelements in human disease. *Gene* 2013 ; 518 : 231-41.
37. Gilgenkrantz H. « Le monde selon YAP ». *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 868-74.
38. Muller S, Pandey RR, Pillai RS. Les piARN forgent un système immunitaire pour le génome. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 487-94.

## TIRÉS À PART

F. Guidez