► Les microARN sont des petits ARN non codants découverts il y a 20 ans qui modulent l'expression des gènes de façon post-transcriptionnelle. Ils commencent aujourd'hui à dévoiler les secrets de leurs fonctions individuelles. Les données obtenues démontrent leur grande plasticité fonctionnelle, tant au cours de l'évolution que dans les différents contextes cellulaires où ils sont présents. C'est le cas, en particulier, du microARN-9 (miR-9), un acteur clé de la régulation des cellules progénitrices neurales chez les vertébrés. ◀

Les multiples facettes d'un petit régulateur

Le microARN-9 dans le progéniteur neural normal et pathologique

Marion Coolen, Laure Bally-Cuif

Laboratoire de neurobiologie et développement, UPR3294, Institut de neurobiologie Alfred Fessard, CNRS, avenue de la Terrasse, 91190 Gif-sur-Yvette, France.
coolen@inaf.cnrs-gif.fr
bally-cuif@inaf.cnrs-gif.fr

Les microARN sont des molécules d'ARN non codant, de petite taille (20 à 23 nucléotides), qui modulent la stabilité et la traduction d'ARN messagers cibles par l'intermédiaire de séquences spécifiques sur leur région 3' UTR (3' *untranslated region*) [1]. La première étape de la voie canonique de synthèse des microARN est la production d'un transcrit primaire, dont le repliement forme une structure en épingle à cheveux (Figure 1) [2]. Le clivage du transcrit primaire par l'enzyme Drosha, appartenant au complexe protéique « microprocesseur », libère le pre-microARN, qui est exporté vers le cytoplasme. Un deuxième clivage, catalysé par l'enzyme Dicer, génère un duplex de courts brins d'ARN. Seul l'un des deux brins va être chargé dans le complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*) par le biais d'une protéine de la famille Argonaute (Ago). Cela va conduire à l'association de ce complexe aux ARN messagers cibles, par l'intermédiaire de sites de liaison de séquence complémentaire au microARN. Le complexe RISC est ensuite capable de recruter divers acteurs protéiques, conduisant à une déstabilisation du messager et/ou au blocage de sa traduction. Chez les animaux, l'appariement entre le microARN et sa cible se fait de façon imparfaite. Néanmoins, une complémentarité avec les sept à huit nucléotides situés en 5' du brin du microARN (*seed region*) semble être particulièrement nécessaire à l'interaction. Les analyses transcriptionnelles et bioinformatiques montrent que chaque microARN peut réguler des centaines de messagers différents [1].

La découverte des microARN, il y a 20 ans, a dévoilé tout un pan des réseaux génétiques, jusqu'alors inexploré. Leur clonage à large échelle chez les différents modèles animaux, ainsi que l'analyse de leur expression, a permis de mettre en évidence la présence de « cock-tails » spécifiques de microARN dans les différents tissus embryonnaires et adultes. Peu à peu, les analyses fonctionnelles par perte et gain de fonction (Figure 2) commencent à caractériser le rôle de chacun des microARN dans le développement et la physiologie animale. Elles mettent en évidence une grande versatilité des microARN, c'est-à-dire une capacité à exercer un large spectre de fonctions, dans différents processus cellulaires, ainsi qu'au cours de l'évolution [3]. Dans cette revue, nous allons illustrer cette plasticité fonctionnelle des microARN au travers d'un exemple, celui du microARN-9 (miR-9). Ce microARN est présent de façon ancienne dans le génome des animaux et a fait l'objet d'analyses fonctionnelles dans divers modèles animaux, ainsi qu'en culture cellulaire *in vitro* et dans des pathologies humaines. Il est notamment connu pour jouer un rôle fondamental dans la neurogenèse chez les vertébrés.

Évolution du gène *miR-9* : volte-face ?

Le gène *miR-9* est probablement apparu lors de la transition vers la triploblastie [4]. Chez certains animaux, il est présent en de multiples copies dans le génome (Figure 3A) [5]. Chez les vertébrés, la présence de plusieurs gènes *miR-9* est vraisemblablement liée aux duplications de génomes complets qui ont eu lieu dans ce taxon au cours de l'évolution. Des événements de duplication indépendants ont également

Vignette (Photo © Inserm - Pascal Heitzler).

Figure 1. Les différentes étapes de la biosynthèse des microARN. RISC : RNA-induced silencing complex.

eu lieu chez les arthropodes, conduisant à la présence de cinq gènes *miR-9* chez la drosophile. Lorsque l'on compare les séquences des pre-*miR-9*, un fort degré de conservation est notable à l'échelle de l'ensemble des animaux, en particulier au niveau des deux brins du duplex (Figure 3B). La séquence du brin en 5' du gène *miR-9a* de drosophile est ainsi strictement identique à celle des brins 5' des gènes *miR-9* chez l'homme.

Néanmoins, on constate une grande variabilité dans le choix du brin actif. En effet, pour la plupart des microARN, l'un des deux brins est préférentiellement chargé au sein du complexe RISC, tandis que l'autre a tendance à être dégradé. Le brin le moins utilisé est traditionnellement appelé le brin *star* (*). En ce qui concerne les gènes *miR-9*, le brin *star* est le brin situé en 5' ou en 3'. Chez la drosophile, les gènes *miR-9a*, *miR-9b* et *miR-9c* utilisent plus fréquemment le brin 5', tandis que les gènes *miR-4* et *miR-79* utilisent le brin 3'. Ceci explique la différence de terminologie entre ces deux groupes de gènes qui, de fait, ne produisent pas le même microARN actif. Chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, deux gènes ont été associés à la famille de gènes *miR-9* : *miR-244*, dont le brin majoritaire est en 5', et *miR-79*, dont seul le brin 3' produit un microARN actif [6]. Chez les Déutérostopiens, le brin le plus utilisé est le brin 5', même si le brin 3' (*miR-9**) reste néanmoins détectable. Une situation différente a été décrite chez une espèce de mollusque, l'aplysie : dans ce cas, aucune préférence pour l'un ou l'autre des brins n'a été observée [7]. Ces changements de préférence de brin au cours de l'évolution (*arm switching*) ont de profondes répercussions puisque, pour un même gène de microARN, ils modifient entièrement le répertoire de messagers cibles. De ce fait, ces événements participent à la plasticité évolutive des microARN [8]. La caractérisation des microARN exprimés dans les différents tissus de vertébrés a mis en évidence une expression très forte de *miR-9* dans les tissus neuraux embryonnaires et adultes [9-11]. Ce pourrait être une caractéristique ancestrale, *miR-9* étant exprimé dans des neurones de l'amphioxus ou d'un annélide [12, 13]. Néanmoins, une situation différente s'observe chez la drosophile. En effet, *miR-9a* influence le développement d'organes sensoriels du système nerveux périphérique en étant exprimé dans les cellules non neurales. Les mutants *miR-9a* présentent ainsi un excès d'organes mécanosensoriels, les soies, qui se développent normalement en nombre prédéfini à la surface de la larve

ou de l'adulte [14-16]. Les soies se forment à partir de la division d'une cellule progénitrice neurale appelée SOP (*sensory organ precursor*). Deux étapes conduisent à la sélection d'un nombre restreint de cellules SOP au sein de l'ectoderme (Figure 4A). La première est l'acquisition d'une compétence par un petit groupe de cellules, via l'induction de facteurs de transcription bHLH (*basic helix-loop-helix*) appelés facteurs proneuraux. La deuxième est la spécification d'une seule cellule SOP au sein de ce groupe, processus basé sur un phénomène d'inhibition latérale faisant intervenir la voie de signalisation Notch (Figure 4B). *miR-9a*, qui est présent dans toutes les cellules de l'ectoderme à l'exception des cellules SOP, semble agir à ces deux étapes. En effet, il inhibe *dLMO* (*drosophila LIM only*) qui participe à l'induction des facteurs proneuraux [14, 15]. D'autre part, *miR-9a* inhibe, dans les cellules non SOP, l'expression du gène proneural *sens* (*senseless*) qui définit l'identité de la cellule SOP [16]. La présence de quantités excessives de protéines *dLMO* et *Sens* explique l'excès de cellules SOP et, donc, de soies chez les mutants *miR-9a*. Ainsi, chez la drosophile, *miR-9a* a plutôt un rôle antineural, à l'opposé de ce qui est observé chez les vertébrés, et ce malgré le fait que la séquence du microARN ait été conservée strictement à l'identique au cours de l'évolution. Cela suggère un profond remaniement de l'expression de *miR-9* et, surtout, de son spectre de cibles. Ce phénomène s'observe fréquemment entre organismes éloignés sur le plan de l'évolution et illustre la grande plasticité évolutive des réseaux de régulation post-transcriptionnelle [17]. Cependant, il faut noter que la fonction des autres gènes *miR-9* de drosophile n'a pas encore été étudiée. En particulier, il est intéressant de noter que le microARN *miR-79* inhibe l'expression de certains gènes de la famille *enhancer of split*, qui inhibent les facteurs proneuraux en aval de la signalisation Notch (Figure 4B). À l'inverse de *miR-9a*, *miR-79*, codé par le brin 3', pourrait ainsi jouer un rôle

Figure 2. Différentes stratégies pour étudier la fonction d'un microARN. **A.** Stratégies par perte de fonction. Pour inhiber la fonction d'un microARN, on peut générer des mutants du (ou des) gène(s) correspondant(s). On peut aussi faire pénétrer dans les cellules des oligonucléotides antisens qui se fixent de façon complémentaire au microARN et l'empêchent ainsi d'agir. Enfin, une autre stratégie consiste à faire s'exprimer des ARNm appelés « éponges à microARN », qui comportent de nombreux sites de liaison au microARN, conduisant au titrage de celui-ci [46]. **B.** Stratégie par gain de fonction. Cela consiste à tester l'effet d'une surexpression du microARN. **C.** Validation *in vivo* des cibles directes d'un microARN. Deux techniques sont ici présentées : à gauche le test *sensor*, à droite le test par protection de cible. Dans le test *sensor*, les séquences 3' UTR de la cible candidate sont placées en aval d'un gène rapporteur, comme par exemple la luciférase. L'effet de l'expression du microARN sur le niveau d'expression du rapporteur est ensuite

analysé. Les tests de protection de cible, développés initialement chez le poisson zèbre [47], utilisent un oligonucléotide complémentaire du site de fixation sur l'ARNm cible. La présence de ce protecteur de cible empêche ainsi l'accès du microARN à une seule de ses cibles. Cela permet de connaître l'importance de cette interaction *in vivo*.

proneural. Ainsi, au cours de l'évolution, le gène *miR-9* a pu connaître de profonds changements de fonction, en particulier par une modification du brin fonctionnel et du spectre de ces cibles.

miR-9 dans le développement du système nerveux des vertébrés

Le système nerveux central des vertébrés se construit à partir de cellules progénitrices neurales qui se divisent et donnent naissance à des cellules différenciées (neurones ou cellules gliales). Un équilibre entre l'amplification de ces cellules par prolifération et leur différenciation est nécessaire à la production d'un nombre approprié de cellules neurales, et donc au bon fonctionnement du cerveau. Les analyses fonctionnelles menées chez différentes espèces modèles montrent qu'une des fonctions essentielles de miR-9 est de préserver cet équilibre.

Chez l'embryon, miR-9 est exprimé de façon préférentielle dans les cellules progénitrices neurales situées dans des zones de neurogenèse active [18-21] (Figure 5A-B). Il est en revanche absent des zones de frontières entre compartiments cérébraux, qui contiennent des cellules progénitrices se maintenant en division lente sur de longues durées sans former de neurones initialement [20, 22]. Nos travaux ont démontré que miR-9 limite dans l'espace l'étendue de ces zones [20, 22]. Des études plus récentes ont visé à analyser le rôle de miR-9 dans les zones neurogéniques. Chez le poisson zèbre et le xénope, l'inhibi-

tion de miR-9 chez l'embryon par injection d'oligonucléotides de séquence complémentaire (morpholinos) conduit à une augmentation transitoire de la prolifération des cellules progénitrices [18, 19]. Un phénotype similaire a été observé chez les embryons de souris chez lesquels deux des trois gènes *miR-9* ont été mutés [23]. Ces données montrent que miR-9 restreint la prolifération de ces cellules. Plusieurs cibles directes de miR-9 rendent compte de cette action de miR-9. En effet, il inhibe la production de facteurs de transcription qui, eux, favorisent la prolifération (Figure 5C) [18, 19, 21, 23-25]. Certaines de ces cibles exercent une inhibition directe de la transcription du gène *miR-9*, formant ainsi avec lui des boucles de régulation négative (Figure 5C) [24-26]. C'est le cas notamment d'une des cibles principales de miR-9, le facteur de transcription *enhancer of split* *Hes1* (appelé *Her6* chez le poisson zèbre) [19, 26]. L'injection d'un morpholino protecteur de cible de *Hes1/her6*, qui bloque l'accès au site de liaison de miR-9 sur l'ARNm, suffit à mimer l'effet du morpholino miR-9, démontrant l'importance de la régulation de cette cible *in vivo* [18, 19].

Néanmoins, nos travaux chez l'embryon de poisson zèbre ont montré que la fonction de miR-9 dans les

Figure 3. Histoire évolutive des gènes miR-9. **A.** Arbre représentant les relations phylogénétiques entre différentes espèces d'animaux et la composition en gènes *miR-9* de leurs génomes respectifs. Le brin marqué en rouge est le brin chargé préférentiellement dans le complexe RISC, celui en noir est le brin *star*. Aucun gène *miR-9* n'a été identifié chez les cnidaires, comme l'anémone ou l'hydre. À l'origine des vertébrés à mâchoires se sont produites deux duplications complètes de génome ($\times 4$) ; une autre duplication de génome s'est produite dans la lignée des poissons téléostéens ($\times 2$). Les mammifères euthériens ont perdu une des copies du gène *miR-9* (-1). **B.** Alignement de séquence des pre-microARN-9 de drosophile (dme) et d'homme (hsa). Le numéro commençant par MI à droite de chaque nom est le code du microARN dans la base de données miRBase (www.mirbase.org). Les nucléotides en gras correspondent aux brins du microARN ; en rouge le brin chargé préférentiellement dans le complexe RISC ; en noir le brin *star*.

progéniteurs neuraux embryonnaires était sans doute plus complexe et plus subtile. En effet, en utilisant un morpholino protecteur de cible, nous avons mis en évidence un rôle cryptique de miR-9 : l'inhibition des facteurs *Elav* qui, à l'inverse des autres cibles identifiées, favorisent la différenciation des cellules progénitrices [19]. Ainsi, l'action de miR-9 est la résultante de deux effets inhibiteurs contraires, sur des facteurs de prolifération d'une part, et sur des facteurs de différenciation d'autre part. Ces résultats nous ont conduits à proposer un modèle du mode d'action de miR-9 (Figure 5D). En atténuant l'expression de facteurs qui déterminent des choix opposés, miR-9 apparaît ainsi favoriser un état ambivalent du progéniteur neural, pouvant s'orienter, soit vers un maintien de l'état progéniteur, soit vers une différenciation. Cet état est susceptible d'être plus plastique pour ajuster l'équilibre entre prolifération et différenciation en fonction des signaux extracellulaires.

Des travaux ultérieurs réalisés dans des cellules en culture éclairent ce modèle sous un angle intéressant. Il avait été précédemment montré que l'expression de la protéine *Hes1* oscillait au cours du temps dans les progéniteurs neuraux, à l'exception de ceux situés dans les zones frontières, qui expriment un taux fort et constant de la protéine (Figure 5E) [27]. L'état oscillant du progéniteur est ainsi associé à un état actif de neurogenèse, tout comme l'expression de miR-9. Or, il a été montré que la présence de miR-9 est précisément nécessaire à l'existence d'oscillations de *Hes1* [26]. Cela suggère que l'état ambivalent pourrait correspondre à un état du progéniteur dans lequel les facteurs de choix cellulaires oscillent, avant de se figer lorsque le choix est opéré.

Figure 4. Rôle de miR-9a dans le développement des organes sensoriels de la drosophile.

A. Schéma montrant les étapes de formation des soies. Au sein des cellules de l'ectoderme (en marron), certaines cellules (en violet) acquièrent une compétence neurale via l'expression de gènes proneuraux. La protéine dLMO participe à l'acquisition de cette compétence. Dans un deuxième temps, parmi les cellules compétentes, une cellule unique va maintenir une forte expression de gènes proneuraux, dont le gène *sens* (*senseless*), et devenir la cellule SOP (en jaune). Le destin neural est inhibé dans les autres cellules (non SOP, en bleu). La cellule SOP va ensuite se diviser pour former une soie.

B. Rôle de miR-9a dans l'individualisation de la cellule SOP. La cellule SOP exprime un plus fort niveau de ligand Delta à sa surface. L'interaction de Delta avec le récepteur Notch dans les cellules voisines conduit au clivage de celui-ci et à la libération de sa partie intracellulaire (N^{intra}). N^{intra} active le facteur de transcription Su(H) (*suppressor of hairless*), ce qui induit l'expression des gènes *E(spl)* (*enhancer of split*).

Les gènes *E(spl)* codent pour des répresseurs transcriptionnels (Hes), qui bloquent l'expression de gènes proneuraux et notamment *senseless* (*sens*). Dans la cellule SOP, en l'absence de N^{intra}, Su(H) a un effet répresseur sur les gènes *E(spl)*, ce qui permet une expression de *sens*. miR-9a est exprimé seulement dans les cellules non SOP, possiblement sous l'influence directe ou indirecte de la voie Notch. Il permet, en supplément des facteurs *E(spl)*, de verrouiller l'expression de *sens*, en agissant au niveau post-transcriptionnel.

Le processus de neurogenèse n'est pas limité aux seuls stades embryonnaires. En effet, des neurones continuent à être générés dans le cerveau des vertébrés à l'âge adulte, à partir des cellules souches neurales. Une expression de miR-9 a été détectée dans les régions de neurogenèse du cerveau adulte chez le poisson zèbre et la souris [28, 29]. miR-9 régulerait-il là aussi la dynamique de choix cellulaire ? Aucune donnée n'a été obtenue *in vivo* pour le moment, mais des résultats obtenus dans des cultures de cellules souches neurales en culture suggèrent que c'est effectivement le cas. Comme chez l'embryon, il a été montré que miR-9 pouvait restreindre la prolifération des cellules souches neurales de souris [25]. Mais, de façon surprenante, des analyses menées sur des cellules souches neurales humaines dérivées de cellules souches embryonnaires démontrent un effet inverse de miR-9 [30]. La fonction de miR-9 peut donc varier en fonction du contexte cellulaire considéré, ce qui rend d'autant plus nécessaire la réalisation d'analyses *in vivo* [31].

miR-9 et les progéniteurs neuraux en contexte pathologique

La présence de cellules progénitrices dans le cerveau mature représente un risque. En effet, lorsque certains mécanismes de régulation sont altérés, les cellules souches neurales peuvent proliférer de manière incontrôlée et générer des tumeurs cérébrales. Des travaux récents montrent que miR-9 influe également sur les progéniteurs neuraux dans ces contextes tumoraux.

Les médulloblastomes sont des cancers du cerveau plus fréquents chez l'enfant, qui se développent dans le cervelet. Une expression réduite de miR-9 a été observée dans les échantillons de ces tumeurs, en comparaison avec le tissu sain environnant [32]. Cette réduction de l'expression de miR-9 semble pouvoir contribuer à la croissance tumorale [32]. À l'inverse, une forte expression de miR-9 a été associée à une sous-classe de glioblastomes, une forme fréquente et agressive de tumeurs cérébrales chez l'adulte [33]. Dans ce contexte, l'expression de miR-9/9* apparaît réguler, au sein de la masse tumorale, les propriétés de certaines cellules appelées cellules souches cancéreuses [34, 35]. Ces cellules, qui ont un fort potentiel d'autorenouvellement à long terme, sont également plus résistantes à la chimiothérapie et sont ainsi considérées comme probablement responsables des rechutes [36]. Une étude montre que, dans les glioblastomes, ces cellules souches expriment un plus fort niveau de miR-9/9* [34]. L'expression de miR-9/9* dans ces cellules est nécessaire à leur capacité à s'autorenouveler sur de longues durées en culture. Cette fonction passe par l'inhibition, à la fois par miR-9 et miR-9*, du facteur CAMTA (*calmodulin-binding transcription activator*). Néanmoins, une autre étude montre que miR-9* a

Figure 5. miR-9 régule la dynamique des cellules progénitrices neurales chez les vertébrés. **A.** Dans les zones situées aux frontières entre compartiments cérébraux, les progéniteurs s'autorenouvellent sans donner de cellules différenciées. Dans les zones de neurogenèse active, les progéniteurs ont le choix de s'orienter vers un renouvellement ou une différenciation. **B.** Expression de miR-9 révélée par hybridation *in situ* (vert) chez l'embryon de poisson zèbre. miR-9 est exprimé dans les zones de neurogenèse active, et absent des zones frontières, telles que la frontière mésencéphale-métencéphale (MHB) ou les frontières entre rhombomères. **C.** Schéma des boucles de régulations négatives impliquant miR-9. En bleu, les cibles de miR-9 qui promeuvent le maintien du progéniteur neural en prolifération ; en rouge, celles qui favorisent la sortie du cycle cellulaire vers la différenciation neuronale. **D.** Modèle d'action de miR-9 sur les progéniteurs neuraux. En inhibant des facteurs déterminants de choix cellulaires opposés, miR-9 favorise un état ambivalent du progéniteur, qui peut s'orienter, soit vers un maintien du progéniteur, soit vers une différenciation. Cet état est potentiellement plastique pour ajuster l'équilibre entre prolifération et différenciation en fonction des signaux extracellulaires. **E.** Corrélation entre la présence de miR-9 et les oscillations de la protéine Hes1 dans les cellules progénitrices. Le niveau de la protéine Hes1 est faible dans les cellules en différenciation (violet). Certaines cellules progénitrices, notamment celles situées au niveau des frontières, expriment un niveau fort et constant de protéine Hes1 (bleu) et n'expriment pas miR-9. Dans les zones de neurogenèse active, les progéniteurs expriment miR-9. L'action inhibitrice de miR-9 sur le messager de *Hes1* rend possible les oscillations de la protéine. Le progéniteur peut alors s'orienter, soit vers une différenciation, soit vers un maintien en prolifération.

également pour cible le facteur Sox2. Or, celui-ci, à l'inverse de CAMTA, favorise la présence de cellules souches cancéreuses et active leur résistance face aux agents chimiothérapeutiques [35]. Ainsi, les effets de miR-9/9* dans ces contextes de tumeurs cérébrales sont également contrastés.

De façon surprenante, l'implication de miR-9 dans des cancers s'étend au-delà du système nerveux. Dans certains cas, miR-9 présente des propriétés oncogéniques (favorisant la progression tumorale), alors que dans d'autres, il se comporte comme un gène suppresseur de tumeurs (agissant contre la progression tumorale). Ainsi, miR-9 est fortement exprimé et participe au développement de lymphomes de Hodgkin [37], ou de certains cancers du sein [38], du col de l'utérus [39], du côlon [40] et de l'estomac [41]. Cette implication de miR-9 dans des cancers de tissus si variés est le signe que l'expression de

miR-9 peut être associée à des états ou processus cellulaires généraux et non spécifiques des tissus neuraux.

Conclusion

Les observations rapportées ci-dessus confirment le rôle fondamental de miR-9 dans la physiologie du système nerveux central des vertébrés [48], rapprochant par sa présence trois états distincts du progéniteur neural : le progéniteur embryonnaire, la cellule souche neurale adulte et la cellule neurale tumorale. Cette apparente unité englobe cependant des fonctions distinctes. Par exemple, dans le cas de la régulation de la prolifération, la présence de miR-9 peut avoir des

effets contraires selon les contextes cellulaires. Cette variabilité de fonction est sans doute en lien avec différentes cibles potentielles de miR-9 présentes ou non dans ces différents contextes. L'ancienneté évolutive de miR-9 lui a en effet permis de recruter un grand nombre de cibles dans son réseau. D'autres facteurs modulant l'activité de miR-9 jouent sans doute également un rôle. Par exemple, les protéines de la famille Elav, en se liant sur les mêmes ARN cibles, changent l'effet de miR-9 en le faisant passer de répresseur à activateur post-transcriptionnel [23]. Outre une meilleure compréhension du panel d'activités de miR-9, l'étude de cette diversité permet de mettre en exergue deux éléments fondamentaux du rôle de miR-9 : (1) par la grande diversité des événements cellulaires qu'il régule, miR-9 est un bon candidat pour coordonner différents processus simultanément et contribuer ainsi à de grands événements de développement, physiologiques ou pathologiques ; et (2) le contrôle fin d'un état cellulaire par miR-9 peut passer par la régulation simultanée d'acteurs antagonistes, générant un état cellulaire relativement plastique. Comprendre dans quelle mesure ces deux propriétés fondamentales sont partagées avec d'autres microARN, et/ou si elles sont corrélées avec l'ancienneté et la conservation évolutive d'un miARN donné, reste à déterminer. ♦

SUMMARY

miR-9: a key factor of the physiopathological regulation of the neural progenitor state

microRNA are small non-coding RNA that modulate gene expression post-transcriptionally. Discovered 20 years ago, their individual functions start to be unraveled. Collectively, functional studies point to an important functional plasticity of microRNA, along the course of evolution, and across different cellular contexts. This is the case in particular for one of them, miR-9, a key factor of the regulation of the neural progenitor state in Vertebrates. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009 ; 136 : 215-33.
- Yang JS, Lai EC. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Mol Cell* 2011 ; 43 : 892-903.
- Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development. *Nature Rev* 2008 ; 9 : 219-30.
- Wheeler BM, Heimberg AM, Moy VN, et al. The deep evolution of metazoan microRNAs. *Evol Dev* 2009 ; 11 : 50-68.
- Lai EC, Wiel C, Rubin GM. Complementary miRNA pairs suggest a regulatory role for miRNA : miRNA duplexes. *RNA* 2004 ; 10 : 171-5.
- Lim LP, Lau NC, Weinstein EG, et al. The microRNAs of *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev* 2003 ; 17 : 991-1008.
- Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, et al. Characterization of small RNAs in *Aplysia* reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB. *Neuron* 2009 ; 63 : 803-17.
- Berezikov E. Evolution of microRNA diversity and regulation in animals. *Nat Rev Genet* 2011 ; 12 : 846-60.
- Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Townsend M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain. *Genome Biol* 2004 ; 5 : R68.
- Sempere LF, Freemantle S, Pitha-Rowe I, et al. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. *Genome Biol* 2004 ; 5 : R13.
- Wienholds E, Kloosterman WP, Miska E, et al. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development. *Science* 2005 ; 309 : 310-1.
- Candiani S, Moronti L, De Pietri Tonelli D, et al. A study of neural-related microRNAs in the developing amphioxus. *Evodevo* 2011 ; 2 : 15.
- Christodoulou F, Raible F, Tomer R, et al. Ancient animal microRNAs and the evolution of tissue identity. *Nature* 2010 ; 463 : 1084-8.
- Bejarano F, Smibert P, Lai EC. miR-9a prevents apoptosis during wing development by repressing *Drosophila* LIM-only. *Dev Biol* 2010 ; 338 : 63-73.
- Biryukova I, Asmar J, Abdesselam H, Heitzler P. *Drosophila* mir-9a regulates wing development via fine-tuning expression of the LIM only factor, dLMO. *Dev Biol* 2009 ; 327 : 487-96.
- Li Y, Wang F, Lee JA, Gao FB. MicroRNA-9a ensures the precise specification of sensory organ precursors in *Drosophila*. *Genes Dev* 2006 ; 20 : 2793-805.
- Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Nat Rev Genet* 2007 ; 8 : 93-103.
- Bonev B, Pisco A, Papalopulu N. MicroRNA-9 reveals regional diversity of neural progenitors along the anterior-posterior axis. *Dev Cell* 2011 ; 20 : 19-32.
- Coolen M, Thieffry D, Drivenes Ø, et al. miR-9 controls the timing of neurogenesis through the direct inhibition of antagonistic factors. *Dev Cell* 2012 ; 22 : 1052-64.
- Leucht C, Stigloher C, Wizenmann A, et al. MicroRNA-9 directs late organizer activity of the midbrain-hindbrain boundary. *Nat Neurosci* 2008 ; 11 : 641-8.
- Shibata M, Kurokawa D, Nakao H, et al. MicroRNA-9 modulates Cajal-Retzius cell differentiation by suppressing Foxg1 expression in mouse medial pallium. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 10415-21.
- Coolen M, Bally-Cuif L. Microrégulation aux frontières (cérébrales). *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 787-9.
- Shibata M, Nakao H, Kiyonari H, et al. MicroRNA-9 regulates neurogenesis in mouse telencephalon by targeting multiple transcription factors. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 3407-22.
- Laneve P, Gioia U, Andriotto A, et al. A minicircuitry involving REST and CREB controls miR-9-2 expression during human neuronal differentiation. *Nucleic Acids Res* 2010 ; 38 : 6895-905.
- Zhao C, Sun G, Li S, Shi Y. A feedback regulatory loop involving microRNA-9 and nuclear receptor TLX in neural stem cell fate determination. *Nat Struct Mol Biol* 2009 ; 16 : 365-71.
- Bonev B, Stanley P, Papalopulu N. MicroRNA-9 Modulates Hes1 ultradian oscillations by forming a double-negative feedback loop. *Cell Rep* 2012 ; 2 : 10-8.
- Kageyama R, Niwa Y, Shimojo H, et al. Ultradian oscillations in Notch signaling regulate dynamic biological events. *Curr Top Dev Biol* 2010 ; 92 : 311-31.
- Deo M, Yu JY, Chung KH, et al. Detection of mammalian microRNA expression by *in situ* hybridization with RNA oligonucleotides. *Dev Dyn* 2006 ; 235 : 2538-48.
- Kapsimali M, Kloosterman WP, De Bruijn E, et al. MicroRNAs show a wide diversity of expression profiles in the developing and mature central nervous system. *Genome Biol* 2007 ; 8 : R173.
- Delaloy C, Liu L, Lee JA, et al. MicroRNA-9 coordinates proliferation and migration of human embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Cell stem cell* 2010 ; 6 : 323-35.
- Gao FB. Context-dependent functions of specific microRNAs in neuronal development. *Neural Dev* 2010 ; 5 : 25.
- Ferretti E, De Smaele E, Po A, et al. MicroRNA profiling in human medulloblastoma. *Int J Cancer* 2009 ; 124 : 568-77.
- Kim TM, Huang W, Park R, et al. A developmental taxonomy of glioblastoma defined and maintained by microRNAs. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 3387-99.
- Schraivogel D, Weinmann L, Beier D, et al. CAMTA1 is a novel tumour suppressor regulated by miR-9/9* in glioblastoma stem cells. *EMBO J* 2011 ; 30 : 4309-22.
- Jeon HM, Sohn YW, Oh SY, et al. ID4 imparts chemoresistance and cancer stemness to glioma cells by derepressing miR-9*-mediated suppression of SOX2. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 3410-21.
- Huang Z, Cheng L, Guryanova OA, et al. Cancer stem cells in glioblastoma - molecular signaling and therapeutic targeting. *Protein Cell* 2010 ; 1 : 638-55.
- Leucci E, Zriwil A, Gregersen LH, et al. Inhibition of miR-9 de-represses HuR and DICER1 and impairs Hodgkin lymphoma tumour outgrowth *in vivo*. *Oncogene* 2012 ; 31 : 5081-9.
- Ma L, Young J, Prabhala H, et al. miR-9, a MYC/MYCIN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. *Nat Cell Biol* 2010 ; 12 : 247-56.
- Wilting SM, Snijders PJF, Verlaet W, et al. Altered microRNA expression associated with chromosomal changes contributes to cervical carcinogenesis. *Oncogene* 2013 ; 32 : 106-16.

RÉFÉRENCES

40. Lu MH, Huang CC, Pan MR, et al. Prospero homeobox 1 promotes epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells by inhibiting E-cadherin via miR-9. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 6416-25.
41. Rotkrue P, Akiyama Y, Hashimoto Y, et al. MiR-9 downregulates CDX2 expression in gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2011 ; 129 : 2611-20.
42. Senyuk V, Zhang Y, Liu Y, et al. Critical role of miR-9 in myelopoiesis and EVI1-induced leukemogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 5594-9.
43. Heller G, Weinzierl M, Noll C, et al. Genome-wide miRNA expression profiling identifies miR-9-3 and miR-193a as targets for DNA methylation in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 1619-29.
44. Bandres E, Agirre X, Bitarte N, et al. Epigenetic regulation of microRNA expression in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2009 ; 125 : 2737-43.
45. Guo LM, Pu Y, Han Z, et al. MicroRNA-9 inhibits ovarian cancer cell growth through regulation of NF-kappaB1. *FEBS J* 2009 ; 276 : 5537-46.
46. Ebert MS, Sharp PA. MicroRNA sponges : progress and possibilities. *RNA* 2011 ; 16 : 2043-50.
47. Choi WY, Giraldez AJ, Schier AF. Target protectors reveal dampening and balancing of Nodal agonist and antagonist by miR-430. *Science* 2007 ; 318 : 271-4.
48. Blondel S, Navarro C, Lévy N, et al. MiR-9 : la sentinelle des neurones dans la progéria. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 663-6.

TIRÉS À PART

M. Coolen

Collection SCIENCE ET BIOMÉDECINE

ISBN : 2-84254-107-3 64 pages

ISBN : 2-84254-108-1 80 pages

ISBN : 2-84254-111-1 86 pages

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Les oligo-éléments** : 10 € + 3 € de port = **13 € TTC**

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Acides gras, acides aminés et peptides** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Stress oxydatif et alicaments** : 14 € + 3 € de port = **17 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n°

Signature :

Date d'expiration :

N° de contrôle au dos de la carte :

Tarifs d'abonnement m/s - 2013

Abonnez-vous
à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 968 dans ce numéro de m/s