



de la traduction locale dendritiques, en interaction avec FMRP. Les syndromes de l'X fragile et de Down partageraient donc des troubles affectant les mêmes voies de signalisation, celles qui régulent la morphologie des épines dendritiques et la synthèse protéique locale.

Ces données s'inscrivent dans un contexte où les dérégulations de la traduction locale synaptique associées à une dysmorphogénèse des épines apparaissent au cœur de la physiopathologie des déficits intellectuels et de l'autisme [1]. Récemment, il a été montré que des souris modèles du déficit intellectuel associé à la sclérose tubéreuse (souris *Tsc2<sup>+/-</sup>*) montraient une dérégulation de la traduction locale synaptique qui pouvait être corrigée si l'on croisait ces souris avec des souris *FMR1<sup>+/-</sup>* [10]. De manière similaire à ce que décrit l'étude de Wang *et al.* [7] pour les syndromes de l'X fragile et de Down, ce résultat suggère donc l'intersection des voies de signa-

lisation dérégulées dans le syndrome de l'X fragile et la sclérose tubéreuse. Ce modèle unifié de physiopathologie synaptique est susceptible d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques visant à restaurer des niveaux normaux de traduction locale chez les patients [1, 10]. ♦

### Dendritic spines and local protein synthesis contribute to Down and fragile X syndromes

#### LIENS D'INTÉRÊT

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

#### RÉFÉRENCES

1. Troca-Marin JA, Alves-Sampaio A, Montesinos ML. Deregulated mTOR-mediated translation in intellectual disability. *Prog Neurobiol* 2012 ; 96 : 268-82.
2. Wang DO, Martin KC, Zukin RS. Spatially restricting gene expression by local translation at synapses. *Trends Neurosci* 2010 ; 33 : 173-82.
3. Bassell GJ, Warren ST. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron* 2008 ; 60 : 201-14.
4. Contestabile A, Benfenati F, Gasparini L. Communication breaks-Down: from neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome. *Prog Neurobiol* 2010 ; 91 : 1-22.
5. Fuentes JJ, Genesca L, Kingsbury TJ, *et al.* DSCR1, overexpressed in Down syndrome, is an inhibitor of calcineurin-mediated signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 1681-90.
6. Dierssen M, Arque G, McDonald J, *et al.* Behavioral characterization of a mouse model overexpressing DSCR1/RCAN1. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17010.
7. Wang W, Zhu JZ, Chang KT, Min KT. DSCR1 interacts with FMRP and is required for spine morphogenesis and local protein synthesis. *EMBO J* 2012 ; 31 : 3655-66.
8. Cingolani LA, Goda Y. Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat Rev Neurosci* 2008 ; 9 : 344-56.
9. Aakalu G, Smith WB, Nguyen N, *et al.* Dynamic visualization of local protein synthesis in hippocampal neurons. *Neuron* 2001 ; 30 : 489-502.
10. Auerbach BD, Osterweil EK, Bear MF. Mutations causing syndromic autism define an axis of synaptic pathophysiology. *Nature* 2011 ; 480 : 63-8.
11. Charrier C, Polleux F. Rôle de la duplication partielle du gène SRGAP2 dans l'évolution et le développement du cerveau humain. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 911-4.
12. Billuart P, Chelly J, Gilgenkrantz S. Retards mentaux liés à l'X. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 947-53.
13. Delabar JM. Syndrome de Down : nouvelles perspectives thérapeutiques ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 371-6.
14. Turleau C, Vekemans M. Trisomie 21 : 50 ans entre médecine et science. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 267-72.

## NOUVELLE

### Rôle du locus H19 dans le placenta

Paul Monnier, Luisa Dandolo

Institut Cochin, Département de génétique et développement, 24, rue Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
[luisa.dandolo@inserm.fr](mailto:luisa.dandolo@inserm.fr)

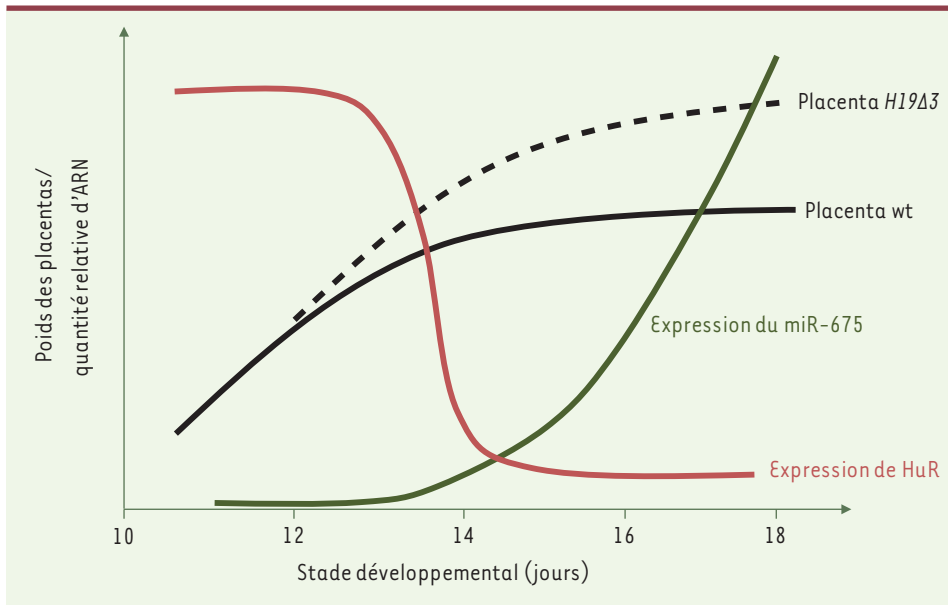
► Le gène *H19* produit un ARN non codant fortement exprimé au cours du développement embryonnaire. Découvert il y a plus de 20 ans [1, 11], il fut, avec le gène voisin *Igf2* (*insulin-like growth factor 2*), parmi les premiers gènes décrits comme étant soumis à l'empreinte parentale [2, 3], mécanisme épigénétique qui conduit à une expression monoallélique de ces gènes, dépendante de l'origine parentale de l'allèle. Le gène *H19* est ainsi exclusivement exprimé à partir de l'allèle hérité

de la mère. De fait, ce locus *H19-Igf2* a servi de modèle à la compréhension de ce mécanisme épigénétique d'empreinte parentale qui touche environ une centaine de gènes chez l'homme et la souris.

#### Rôle du gène H19 dans le développement embryonnaire et la tumorigénèse

En dépit du nombre important d'études portant sur ce locus, la fonction précise du gène *H19* reste à ce jour encore mal comprise. Il est, chez l'homme, asso-

cié aux syndromes de Beckwith-Wiedemann et de Silver-Russell [12], qui sont des syndromes respectivement de surcroissance somatique et de retard de croissance intra-utérin [4]. Il fut également montré *in vivo* chez la souris que le gène *H19* joue un rôle de suppresseur de tumeur [5]. Enfin, toujours chez la souris, une étude a montré que ce gène régule la croissance embryonnaire en contrôlant, par un mécanisme en *trans*, l'expression d'un réseau de gènes soumis à empreinte parentale (IGN, *imprinted*



**Figure 1. Corrélation entre le poids du placenta et l'expression génique au cours du développement.** À partir de 13,5 jours de développement, on observe une diminution rapide de l'expression de HuR (courbe rouge), corrélée avec le début de l'expression du miR-675 (courbe verte). À ce moment, le poids des placentas wt cesse de croître (courbe noire), alors que le poids des placentas dépourvus de *H19* et miR-675 (courbe en pointillés) continue d'augmenter. Les données sont extraites de [9].

gene network), dont fait partie le facteur de croissance Igf2 [6]. Cependant, les mécanismes moléculaires *via* lesquels le gène *H19*, qui ne produit pas de protéine, exerce ces différents rôles, restent encore inconnus.

### Le long ARN non codant *H19* est le précurseur du microARN miR-675

Au début des années 2000, une structure en forme de tige-boucle, conservée entre l'homme et la souris, avait été identifiée dans l'exon 1 du gène *H19*. Il a été montré récemment que cette structure sert de précurseur à un microARN, le miR-675 [7]. Ce petit ARN est fortement conservé chez les mammifères, suggérant qu'il pourrait jouer un rôle biologique important [8]. Le locus *H19* pourrait donc exercer ses différents rôles soit par son long ARN non codant, soit par l'expression de ce microARN.

Une étude récente [9] a montré que, au cours du développement embryonnaire, ce miR-675 est exprimé exclusivement dans le placenta en fin de gestation. Il est totalement réprimé dans les tissus embryonnaires, y compris dans le foie ou le cœur, tissus dans lesquels le précurseur de ce microARN, l'ARN *H19*, de forme longue, est fortement exprimé. Ceci suggère que la production de ce

microARN à partir de la forme longue de l'ARN *H19* est totalement inhibée dans les tissus embryonnaires et le placenta en début de gestation, mais que cette inhibition est un processus dynamique et qu'elle peut être levée en fin de gestation dans le placenta pour permettre son expression.

### HuR inhibe l'expression du miR-675 : rôle dans le cancer ?

Des expériences d'immunoprécipitation d'ARN et de répression par siARN ont permis de montrer que la production du miR-675 est inhibée par la liaison de la protéine HuR (*human antigen R*) à l'ARN *H19*. Les résultats de cette étude suggèrent fortement que cette inhibition a lieu à l'étape du clivage du pri-miARN (l'ARN *H19* de forme longue) par le complexe DROSHA dans le noyau [13].

Cette inhibition par la protéine HuR est un résultat extrêmement intéressant, à mettre en perspective avec le rôle suppresseur de tumeur du locus *H19*. En effet, la translocation de la protéine HuR du noyau vers le cytoplasme a été décrite dans certaines situations tumorales. Dans de telles circonstances, HuR ne serait plus capable d'inhiber la production du miR-675, qui pourrait alors être exprimé dans ces tumeurs. Or, le miR-675 exerce un rôle fortement

inhibiteur sur la prolifération cellulaire. Ces résultats suggèrent que le locus *H19* pourrait exercer son rôle suppresseur de tumeur en partie par l'expression de ce microARN.

### Le miR-675 : suppresseur de la croissance placentaire ?

De façon tout à fait intéressante, les placentas de souris chez lesquelles le gène *H19*, et donc le miR-675 (*H19Δ3*), est invalidé, ont une taille supérieure d'environ 30 % à celle des placentas normaux (*wild-type*, *wt*). De plus, lorsque l'on superpose les courbes d'expression de HuR et du miR-675 avec les courbes de croissance de placentas issus de souris wt ou *H19Δ3* au cours du développement (Figure 1), on observe tout d'abord que l'expression du miR-675 est corrélée parfaitement à la répression de la protéine HuR dans ce tissu. Ceci conforte les résultats concernant la régulation de la production de ce micro-ARN. De plus, l'expression de miR-675 semble coïncider avec un arrêt de la croissance des placentas wt. Enfin, de façon tout à fait remarquable, on n'observe aucun arrêt de la croissance placentaire lorsque le gène *H19* et le miR-675 sont absents.

C'est donc au moment où le miR-675 commence à être exprimé dans les placentas wt, autour du stade E13,5, qu'ap-

