Analyse de miR-1 et de sa cible potentielle Multiplexin dérégulés dans la dystrophie myotonique type 1

Anissa Souidi, Monika Zmójdzian, Émilie Plantié, Yoan Renaud, Coralie Gimonnet, Krzysztof Jagla

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1), une des maladies neuromusculaires les plus fréquentes chez l'adulte, à transmission autosomique dominante, est une maladie multisystémique caractérisée par une myotonie, une cataracte, une atrophie testiculaire et des troubles cardiaques tels que les complications de conduction, les arythmies et la cardiomyopathie dilatée. La DM1 est causée par une expansion de répétitions CTG dans la région 3'UTR du gène *Dmpk* (*dystrophia myotonica protein kinase*). Le nombre de ces répétitions varie entre 5 et 37 chez les personnes saines, et entre 50 et 4 000 chez les patients DM1 [1]. Les transcrits mutés *Dmpk* forment des foci nucléaires qui séquestrent MBNL1 (*Muscleblind-like 1*) [2] et stabilisent CELF1 (*Elav-Like Factor 1*) [3], deux facteurs d'épissage alternatif qui se fixent sur les régions 3'UTR de leurs gènes cibles. MBNL1 régule la maturation de *miR-1*, un microARN conservé, important pour la cardiogénèse et connu pour réguler des gènes codant des canaux potassiques et calciques dans le cœur [4]. Il est fortement diminué dans les modèles DM1 de drosophile et aussi dans les muscles squelettique et cardiaque des patients DM1 [5]. L'objectif de notre étude est d'appliquer le modèle drosophilien pour effectuer une analyse fonctionnelle de *miR-1* et de sa cible potentielle Multiplexin et de leurs implications dans les défauts cardiaques associés à la DM1. Mp, orthologue du collagène XV/XVIII chez les mammifères, est fortement dérégulée dans la DM1. Tout d'abord nous avons analysé l'effet de l'inhibition de *miR-1* au niveau du cœur d'une part sur la structure et la physiologie cardiaque par l'approche SOHA (*Semi-intact Optical Heartbeat Analysis*) et d'autre part sur l'expression de Mp par immunomarquage. Ensuite nous avons analysé la fonction de Mp dans la

physiologie cardiaque en utilisant des lignées *Mp RNAi*. Les résultats montrent une augmentation de l'expression de Mp dans le contexte DM1 et une diminution de la taille du cœur et des arythmies cardiaques dans le contexte perte de fonction Mp, suggérant l'importance de la régulation de Mp dans le maintien de la structure et de la physiologie cardiaque et son implication probable dans les complications cardiaques associées à la DM1. La perte de fonction *miR-1* au niveau cardiaque cause une cardiomyopathie dilatée accompagnée d'une augmentation de l'expression de Mp, similaire aux symptômes DM1. L'ensemble des résultats suggèrent que la dérégulation de Mp, dépendante de *miR-1*, contribue aux défauts cardiaques observés dans la DM1.

Analysis of miR-1 and its potential target Multiplexin deregulated in myotonic dystrophy type 1

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: an update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015 ; 1852 : 594-606.
2. Mankodi A, Urbinati CR, Yuan QP, et al. Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Hum Mol Genet* 2001 ; 10 : 2165-70.
3. Kim YK, Mandal M, Yadava RS, et al. Evaluating the effects of CELF1 deficiency in a mouse model of RNA toxicity. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 : 293-302.
4. Rau F, Freyermuth F, Fugier C, et al. Misregulation of miR-1 processing is associated with heart defects in myotonic dystrophy. *Nat Struct Mol Biol* 2011 ; 18 : 840-5.
5. Fernandez-Costa M, Garcia-Lopez A, Zuñiga S, et al. Expanded CTG repeats trigger miRNA alterations in *Drosophila* that are conserved in myotonic dystrophy type 1 patients. *Hum Mol Genet* 2013 ; 22 : 704-16.

Anissa Souidi
Monika Zmójdzian
Émilie Plantié
Yoan Renaud
Coralie Gimonnet
Krzysztof Jagla
GReD, Inserm U1103,
CNRS, UMR6293,
Université Clermont
Auvergne,
Clermont-Ferrand, France
Contact
christophe.jagla@uca.fr

INFOS

Cardiac transcriptome analysis from TU-tagging RNA seq

The heart targeting of TU-tagging technique consisted in crossing the *Hand-GAL4* line with *UAS-UPRT*. The UPRT enzyme (Uracil Phosphoribosyl Transferase) will be expressed only in the cardiac tissue of the descendants (F1) according to cardiac driver (*Hand*). After the addition of the modified uracil (4-TU) in the food, the cardiac RNAs are modified by the incorporation of this modified uracil base into the neo-synthesized RNA. After extraction of the total RNAs, the modified RNAs are purified and then sequenced. Cardiac transcriptome analysis of *Drosophila* DMI models (*Hand-Brca1/CELF1*, *Hand-mbl RNAi/MBNL1*, *Hand-960CTG*) identified genes differentially expressed at one and five weeks of age. The *Multiplexin* "Mp" gene is strongly increased in *Hand-Brca1* context at 5 weeks. *In silico* analysis show that *Mp* is a potential target of *miR-1* and *Brca1*.

Mp protein is up regulated in DMI context