

Petits ARNs non codants dans la DM1 : nouveaux candidats vecteurs de défauts d'épissage

Baptiste Bogard, Claire Francastel, Florent Hubé

L'avènement du séquençage à haut débit a révélé que le génome humain n'est composé que de 2 % de séquences codantes et de plus de 50 % d'introns. Les introns sont transcrits, généralement excisés de l'ARN messager précurseur lors de l'épissage et rapidement dégradés. Néanmoins, les introns contiennent des informations génétiques importantes ; ils peuvent être précurseurs d'ARN régulateurs plus petits tels que les microARN et les petits ARN nucléolaires (snoARN), tous impliqués dans la régulation de l'expression génique à un niveau post-transcriptionnel [1]. Les introns peuvent également être retenus dans l'ARNm mature par l'épissage alternatif pour produire d'autres isoformes et aussi pour ajuster la production de petits ARNnc (ARN non codants) régulateurs [2]. Par conséquent, l'épissage alternatif assure la plasticité des génomes eucaryotes en augmentant la diversité du protéome et du transcriptome.

Comme l'épissage de l'ARN est une étape critique pour l'expression des gènes chez les eucaryotes, toute perturbation entraînera des maladies chez l'Homme comme la dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Pourtant, l'épissage alternatif des introns reste peu documenté dans ces contextes. Nous avons précédemment rapporté que la rétention d'introns peut favoriser la production d'ARN non-codants au lieu d'ARN codants des protéines, avec des conséquences distinctes sur le devenir des cellules musculaires [3]. Maintenant, nous explorons l'épissage alternatif des introns comme mécanisme pour affiner la production de petits ARNnc dérivés d'introns (SID ou *Short Intron-Derived* ncRNA) pendant la différenciation musculaire normale, et chez les patients atteints de la DM1 [4].

Nous avons mis au point un séquençage d'ARN original sur des ARNs fractionnés selon leur taille (*medium* RNA-seq) dédié à l'identification systématique des SID, sans *a priori* sur leur biogenèse et

leur origine génomique, dans le cadre des cellules satellites normales et DM1. Nous avons identifié plusieurs classes de SID qui sont exprimés différemment lors de la différenciation musculaire normale et dont les niveaux d'expression sont perturbés dans les cellules DM1. Les candidats les plus perturbés appartiennent à la classe des snoARN. Nous avons découvert de nouveaux membres d'une famille de snoARN (snoX) dont les niveaux d'expression augmentent pendant la différenciation musculaire normale, mais qui sont drastiquement réduits dans les cellules DM1. Les expériences de perte et de gain de fonction révèlent que la famille snoX est impliquée dans la différenciation musculaire. En effet, des niveaux réduits de snoX altèrent la fusion cellulaire dans les cellules normales alors que la surexpression de snoX favorise légèrement la fusion cellulaire dans les cellules DM1 (*Figure 1*).

En conclusion, les snoARN, et plus généralement les SID, peuvent jouer un rôle inattendu dans la différenciation musculaire. Ils fournissent des biomarqueurs non conventionnels pour les maladies d'épissage et de nouveaux axes de recherche pour des approches thérapeutiques.

Small non-coding RNAs in myotonic dystrophy type 1: new candidate drivers of splicing defects

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Hube F, Francastel C. Mammalian introns: when the junk generates molecular diversity. *Int J Mol Sci* 2015 ; 16 : 4429-52.
2. Hube F, Francastel C. Coding and non-coding RNAs, the frontier has never been so blurred. *Front Genet* 2018 ; 9 : 140.
3. Hube F, Velasco G, Rollin J, *et al.* Steroid receptor RNA activator protein binds to and counteracts SRA RNA-mediated activation of MyoD and muscle differentiation. *Nucleic Acids Res* 2011 ; 39 : 513-525.
4. Hube F, Ulveling D, Sureau A, *et al.* Short intron-derived ncRNAs. *Nucleic Acids Res* 2017 ; 45 : 4768-4781.

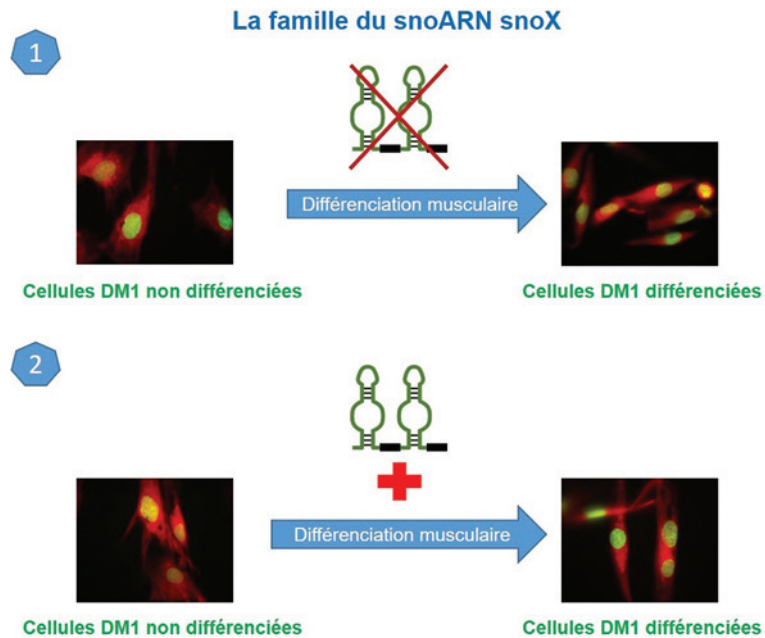


Figure 1

Rôle de la famille des petits ARNs nucléolaires (snoARN) snoX dans la différenciation musculaire. (1) La famille de snoX est absente dans les cellules de patients atteints de la dystrophie myotonique de type 1 (DM1). Cette maladie est caractérisée par une différenciation musculaire anormale. (2) Lorsque snoX est surexprimé dans les cellules de patients atteints de DM1, on observe une correction partielle de la différenciation musculaire.

**IGBMC call for
group leader positions
in Translational Medicine & Neurogenetics**

The Translational Medicine department (www.igbmc.fr) is welcoming applications for group leader positions (junior and senior) and aims to reinforce one of the following research axes:

- Neurological or muscle disorders with a focus on cellular biology, genetics, imaging, electrophysiology and/ or therapeutic development,
- Animal and cell (iPS, organoids) models of neurological and/or muscle diseases,
- Bioinformatic and large-scale analysis dedicated to human pathologies.

Your application: Expression of interest will include, in a single PDF file, a curriculum vitae, a list of publications, names and contact of three referees, a brief description (2 to 4 pages) of past achievements and a detailed description (4 to 5 pages) of future research. Applications should be addressed to TMNcall2019@igbmc.fr subject: TMNcall2019.

The call is open until July 15th 2019. Pre-selected candidates will be invited to the IGBMC to present a seminar and will be interviewed by the scientific direction of the IGBMC.