

## **La localisation importe : une étude récente apporte un point de vue nouveau sur la manière dont la perte d'UBE3A provoque le syndrome d'Angelman**

Le syndrome d'Angelman (SA) est dû à des mutations ou des délétions qui se traduisent par la perte de la protéine fonctionnelle UBE3A. Cependant, malgré des années de recherche, on ne sait toujours pas clairement où, dans la cellule, UBE3A réalise sa fonction et comment la perte d'UBE3A provoque le SA. Une collaboration entre trois groupes de recherche des Pays-Bas (Ben Distel, Amsterdam UMC, Amsterdam), Steven Kushner et Ype Elgersma (tous deux à Erasmus MC, Rotterdam) a résulté en un point de vue nouveau et remarquable : UBE3A a un rôle critique dans le noyau du neurone, où la perte d'UBE3A provoque le Syndrome d'Angelman. L'étude est publiée dans le [numéro de ce mois de \*Nature Neuroscience\*](#).

Les neurones forment le cœur informatique de notre cerveau et communiquent entre eux par des connexions synaptiques. Plusieurs travaux précédents ont montré que les synapses des souris SA fonctionnent en dessous de l'optimum et ce déficit soutient probablement le retard neuro-développemental sévère. Puisque UBE3A est présent dans les synapses, presque toute la recherche sur UBE3A s'est focalisée sur son rôle dans la synapse, mais son rôle précis reste insaisissable. Cependant, UBE3A est aussi présent dans d'autres endroits du neurone, en particulier il est fortement abondant dans le noyau des neurones. Le noyau contient l'ADN de la cellule, et par conséquent il dicte la fonction de celle-ci. Dans la nouvelle étude, l'équipe de recherche néerlandaise a révélé précisément comment UBE3A est capable d'entrer dans le noyau. Les chercheurs ont montré que UBE3A peut se lier à une protéine dénommée PSMD4 et que cette liaison est critique pour faire entrer UBE3A dans le noyau.

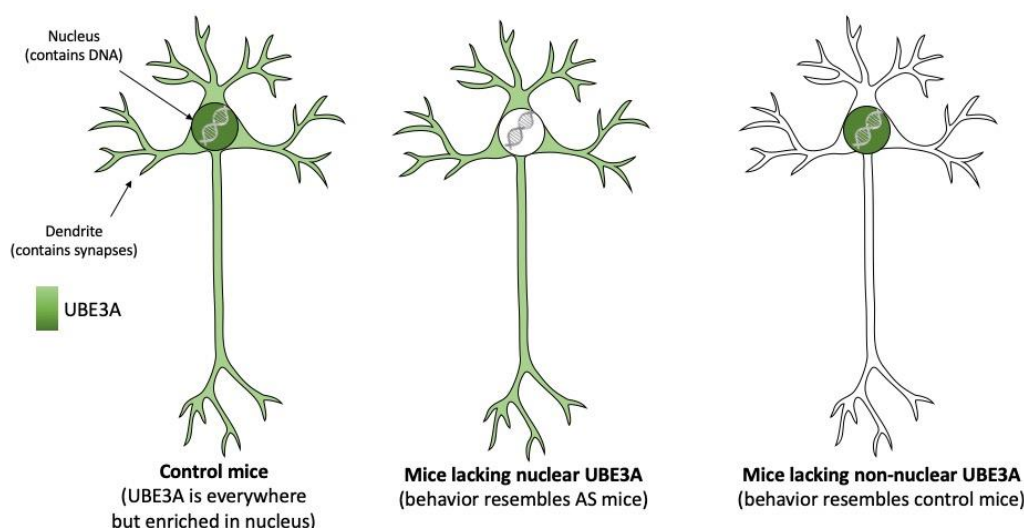
Puisque la localisation dans le noyau d'UBE3A est fortement contrôlée, l'équipe en a déduit que cette localisation nucléaire pourrait être importante pour la pathophysiologie du SA. Et effectivement, ils décrivent trois mutations associées au SA dans lesquelles UBE3A n'est plus présent dans le noyau.

Pour aller plus loin, l'équipe s'est appuyée sur l'observation que la protéine UBE3A existe sous deux formes différentes (appelées isoformes). Les auteurs ont montré que seule la forme courte est présente dans le noyau. La forme longue d'UBE3A est absente des noyaux et dispersée à travers le neurone (par exemple dans les synapses). Pour préciser l'importance des deux isoformes d'UBE3A et leur localisation différente, les chercheurs ont produits deux modèles de souris qui produisent pour l'une, la protéine UBE3A nucléaire (courte), ou bien pour l'autre, la protéine non-nucléaire (longue). Les recherches, en accord avec un rôle important d'UBE3A dans le noyau, ont montré que les souris qui manquent spécifiquement d'UBE3A *nucléaire* ressemblent beaucoup aux souris SA qui manquent d'UBE3A en général. Non seulement ces souris avaient des déficits comportementaux, mais leurs synapses ne fonctionnaient plus correctement. Au contraire, les souris qui manquaient d'UBE3A non-nucléaire (forme longue) ne semblaient pas affectées par le SA.

Les auteurs indiquent que ces découvertes changent le point de vue courant sur la manière dont UBE3A provoque le SA. L'équipe suggère que les recherches futures devraient élucider le rôle précis d'UBE3A dans le noyau du neurone et la manière

dont ce rôle est relié à la pathophysiologie du SA. Cette nouvelle avancée est importante pour le développement de nouveaux traitements.

Cette étude a été financée en partie par l'Alliance du Syndrome d'Angelman et l'AFSA grâce à des bourses de recherche attribuées à Ben Distel, Geeske van Woerden et Ype Elgersma.



Noyau (contient l'ADN)

Dendrite (contient les synapses)

**Souris de contrôle**  
(UBE3A est partout,  
mais enrichi dans le noyau)

**Souris sans UBE3A nucléaire**  
(comportement semblable  
à celui des souris SA)

**Souris sans UBE3A non-nucléaire**  
(comportement semblable  
à celui des souris de contrôle)

**Texte complet disponible sur:**

Avagliano-Trezza *et al.*, Loss of nuclear UBE3A causes electrophysiological and behavioral deficits in mice and is associated with Angelman syndrome, *Nature Neuroscience*, doi: [10.1038/s41593-019-0425-0](https://doi.org/10.1038/s41593-019-0425-0).