

**Le laboratoire « Rétrovirus endogènes et éléments rétroïdes des eucaryotes supérieurs » (Université Paris-Sud 11 / Institut Gustave Roussy / CNRS) que dirige Thierry Heidmann à Villejuif, vient de montrer que le gène syncytine A, d'origine rétrovirale, est essentiel au développement du placenta chez la souris. Ces travaux, publiés en ligne le 29 Juin 2009 dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, apportent la preuve que la capture de gènes de rétrovirus ancestraux au cours de l'évolution a permis aux mammifères d'acquies des fonctions importantes.**

Les rétrovirus(1) infectieux possèdent la propriété remarquable de s'intégrer dans l'ADN de nos chromosomes. En général, les cellules infectées sont des cellules somatiques qui ne sont pas impliquées dans la transmission de notre patrimoine génétique. Cependant, lorsqu'un rétrovirus parvient à infecter une cellule de la lignée germinale, le rétrovirus intégré peut se transmettre à la descendance comme n'importe quel gène : il devient alors un « rétrovirus endogène ». Le génome de tous les vertébrés est ainsi envahi par de telles structures et le séquençage systématique d'un grand nombre de génomes, dont ceux de l'homme et de la souris, montre que les rétrovirus endogènes représentent près de 8% du matériel génétique de ces espèces. Fort heureusement, la plupart des rétrovirus endogènes sont inactifs, en raison d'altérations génétiques, ou de la répression de leur expression par différents systèmes de contrôle développés par la cellule. Quelques rares éléments sont cependant toujours capables de produire des protéines d'origine rétrovirale. Parmi celles-ci, on trouve des protéines d'enveloppe exprimées à la surface de certaines cellules et qui ont gardé une des propriétés canoniques de leur ancêtre « rétrovirus », à savoir la capacité à faire fusionner deux membranes lipidiques entre elles.

Cette propriété est essentielle pour le rétrovirus car elle lui permet d'entrer dans la cellule par un mécanisme de fusion de la membrane virale avec celle de la cellule infectée. Elle permet également la fusion de deux cellules entre elles lorsque cette protéine d'enveloppe s'exprime à la surface de l'une d'entre elles et que la cellule partenaire possède à sa surface un « récepteur » pour cette protéine d'enveloppe. C'est le cas pour deux gènes du génome humain d'origine rétrovirale, exprimés spécifiquement au niveau du placenta, et qui possèdent effectivement la capacité de faire fusionner des cellules entre elles, dans des tests réalisés sur des cellules en culture. Ces phénomènes de fusion cellulaire conduisent à la formation de structures géantes appelées « syncytia », constituées par la réunion de cellules individuelles en une seule « nappe » cellulaire multinucléée. Cette propriété a conduit à nommer les deux gènes en question gènes de « syncytines », et à faire l'hypothèse que les protéines codées par ces fameux gènes pourraient être responsables de la formation d'un constituant essentiel du placenta appelé le syncytiotrophoblaste. Cette structure cellulaire constitue une interface continue et une zone d'échange entre le sang maternel et le sang fœtal. Elle joue un rôle crucial pour la survie du fœtus et serait nécessaire pour l'établissement de la tolérance immunitaire materno-fœtale.

Afin de valider cette hypothèse, les chercheurs ont tout d'abord recherché la présence de gènes de syncytines chez la souris, un mammifère dont on peut aisément manipuler le génome. De manière tout à fait surprenante, ils ont découvert deux gènes, qui ne sont pas les « orthologues(2) » des gènes humains mais qui en possèdent néanmoins toutes les propriétés. Ils présentent une expression restreinte au placenta et les protéines pour lesquelles ils codent sont dotées de la propriété de fusion cellulaire. Ce résultat indique, qu'à plusieurs reprises au cours de l'évolution des mammifères, des gènes d'enveloppe de rétrovirus ont été capturés et conservés pendant plusieurs dizaines de millions d'années, de manière indépendante à la fois dans la branche des primates et celle des rongeurs.

Grâce au modèle animal, les chercheurs ont également pu montrer que les syncytines sont effectivement impliquées dans la formation du placenta, un processus physiologique important pour l'espèce. Ils ont invalidé l'un des gènes de syncytines chez la souris. Les animaux porteurs du gène invalidé à l'état hétérozygote sont parfaitement viables. Cependant lorsque deux individus hétérozygotes sont croisés entre eux, aucun descendant porteur de la délétion du gène syncytine à l'état homozygote n'est identifié. Plus précisément, une étude des embryons et de leur placenta in utero en cours de gestation met en évidence une mort précoce des embryons homozygotes pour la délétion. L'analyse fine des placentas correspondants fait apparaître un défaut de « syncytialisation », qui se traduit par un transport transplacentaire très altéré, une réduction de la croissance, et in fine la mort des embryons.

Ces résultats démontrent que l'infection d'espèces ancestrales par des rétrovirus infectieux, la transmission mendélienne des rétrovirus intégrés, et la capture de leur gène d'enveloppe sont des phénomènes aléatoires qui ont contribué à l'établissement de fonctions essentielles pour les mammifères. Une hypothèse radicale peut alors être faite, selon laquelle l'apparition des mammifères placentaires il y a près de 100 millions d'années pourrait être liée à la « capture fondatrice » d'un rétrovirus –dont on sait qu'ils sont apparus bien avant les mammifères– qui aurait permis de passer d'un mode de développement embryonnaire « externe » –chez les animaux qui pondent des œufs– à un mode « interne » dans lequel l'embryon est alimenté et protégé du système immunitaire de la mère par son placenta. Cet événement fondateur aurait pu exploiter une deuxième propriété essentielle des protéines d'enveloppe rétrovirale –en plus de leur capacité à faire de la fusion– à savoir leur fonction immunosuppressive, possiblement impliquée dans l'établissement de la tolérance de la mère vis-à-vis de l'embryon et du placenta.

Des expériences qui mettent à profit l'énorme potentiel du modèle souris et de la manipulation ciblée de ses gènes sont en cours et devraient permettre d'aborder ces nouvelles questions. Enfin, il est important de noter que les souris génétiquement modifiées au niveau des gènes syncytines constituent des modèles pertinents pour l'étude de la placentation dans l'espèce humaine, à la fois au cours de la grossesse normale et dans les processus pathologiques, souvent liés à des défauts de placentation.

## Définitions

(1) Un **rétrovirus** est un virus dont le génome est constitué d'ARN. Sa particularité est de posséder une enzyme qui permet la transcription de l'ARN viral du génome en molécule d'ADN "complémentaire" capable de s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte. Il utilise ensuite la machinerie cellulaire pour se répliquer.

(2) Des gènes similaires existants chez deux espèces différentes sont dits **orthologues** s'ils ont un emplacement équivalent sur le génome.