



**HAL**  
open science

## Les microARNs, de petits régulateurs géniques à fort potentiel thérapeutique en cancérologie

Véronique Trézéguet, Christophe François Grosset

► **To cite this version:**

Véronique Trézéguet, Christophe François Grosset. Les microARNs, de petits régulateurs géniques à fort potentiel thérapeutique en cancérologie. *Bulletin du Cancer*, 2019, 106 (10), pp.833-836. 10.1016/j.bulcan.2019.08.001 . inserm-02437913

**HAL Id: inserm-02437913**

**<https://inserm.hal.science/inserm-02437913>**

Submitted on 14 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Les microARNs, de petits régulateurs géniques à fort potentiel thérapeutique en cancérologie

Véronique Trézéguet<sup>1,2</sup>, Christophe F. Grosset<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Univ. Bordeaux, Inserm, BMGIC, U1035, Equipe miRCaDe, 33076 Bordeaux, France

<sup>2</sup>ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2487-7571>

<sup>3</sup>ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0479-6291>

## Contact :

Christophe F. Grosset, Université de Bordeaux, INSERM, BMGIC, U1035, Equipe miRCaDe (microARN dans le Cancer et le Développement), 146, Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France; E-mail: [christophe.grosset@u-bordeaux.fr](mailto:christophe.grosset@u-bordeaux.fr); Tel.: +33 557 574 630; Fax: +33 557 571 374.

Les microARN (miARN) sont des petits ARN non-codants de 18 à 24 nucléotides de long présents chez les animaux, les végétaux et certains virus. Leur principale fonction biologique est de réguler négativement et de façon fine, dynamique et temporelle l'expression des gènes en contrôlant étroitement le taux de protéines produites. Ils jouent donc un rôle essentiel dans le programme génique d'une cellule et la régulation des processus biologiques comme l'homéostasie, la division, la mort ou la motilité cellulaires, mais aussi dans certaines pathologies chez l'Homme et notamment dans le cancer.

## Biogenèse des microARN et mode d'action moléculaire

La voie canonique de biogenèse des miARN débute dans le noyau par la transcription des gènes de miARN par l'ARN Polymérase II et la production d'un transcrit primaire (*Pri-*

*miARN*) polyadénylé, coiffé et contenant à certains endroits des structures secondaires en forme d'épingle à cheveux. Ces structures sont reconnues par un premier complexe protéique, appelé « microprocesseur » et composé des protéines Drosha et DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region 8), qui donne naissance après clivage par Drosha au *miARN* précurseur (*Pré-miARN*) long d'environ 70 nucléotides. Après export dans le cytoplasme, le *Pré-miARN* est pris en charge par un second complexe protéique, composé de Dicer et de son cofacteur TRBP (TAR RNA-binding protein), qui, après clivage par Dicer, génère un duplex *miARN-miARN* mature et imparfaitement complémentaire. Ce duplex est alors pris en charge par l'une des 4 protéines Argonautes qui sépare les deux brins d'ARN et en sélectionne un, générant le complexe effecteur « miRNA-induced silencing complex » (miRISC). Lorsque l'un ou l'autre des deux brins du duplex *miARN-miARN* mature est chargé sans préférence particulière dans miRISC, le *miARN* issu du bras 5' du *pré-miARN* est appelé « miR-XXX-5p » (ex : miR-1271-5p) et celui issu du bras 3' est appelé « miR-XXX-3p » (ex : miR-1271-3p). Lorsqu'un brin du duplex est chargé de façon quasi-exclusive (généralement celui issu du bras 5' du *Pré-miARN*), il est nommé « miR-XXX » sans extension (ex : miR-4510). miRISC, chargé d'un *miARN* simple brin, s'apparie alors à son transcrite cible [le plus souvent un ARN messager (ARNm)], s'active et régule l'expression de la cible par un mécanisme post-transcriptionnel faisant intervenir à la fois les machineries de traduction et de dégradation de l'ARNm. Les derniers travaux dans ce domaine montrent un processus moléculaire complexe et séquentiel qui débute par une répression de la traduction de l'ARNm qui, si elle perdure dans le temps, est suivie d'une désadénylation de l'ARNm côté 3' par les complexes PAN2-PAN3, CCR4-NOT, puis de l'enlèvement de la coiffe côté 5' par le complexe DCP1-DCP2. L'ARNm ainsi dépourvu de ses extrémités protectrices est alors rapidement dégradé par des exonucléases (ex. XRN1) [1]. Ce processus est fortement régulé et dépend de nombreux facteurs tels que la stabilité de

l'appariement miARN:transcrit cible, du type cellulaire et de facteurs environnementaux (stimulus, phosphorylation, sumoylation...)[2].

Chez les mammifères, les miARN agissent sur les ARNm en ciblant préférentiellement la région 3'-non traduite (3'-NT), puis la région codante et enfin, la région 5'-non traduite (5'-NT). Les règles d'appariements entre un miARN et sa cible sont multifactorielles et dépendent notamment de la position du site du miARN au sein de l'ARNm mais aussi de la nature de la séquence environnante, de la structure secondaire et tertiaire de l'ARN et des protéines qui s'y fixent. Dans le cas d'un site de miARN localisé dans la région 3'-NT, le miARN interagit généralement avec l'ARNm *via* sa partie 5' appelée « graine » (ou « seed » en anglais) qui comprend les nucléotides 2 à 7. Cet appariement est souvent renforcé par des appariements complémentaires avec la cible et notamment, la base 8 du miARN et les nucléotides 13 et 16 du côté 3' [3]. Une adénosine située dans la région 3'-NT de la cible, immédiatement en aval du site du miARN, favorise également l'action des miARN car elle stabilise les interactions entre l'ARNm et le complexe miRISC [2].

### **Prédictions des interactions miARN:transcrit cible par approches bioinformatiques**

Le développement d'outils bioinformatiques a permis de faire des avancées majeures dans le domaine des miARN. Ces outils ont notamment permis de montrer qu'un miARN pouvait reconnaître plusieurs dizaines d'ARNm différents et qu'un seul ARNm pouvait lui-même être la cible de plusieurs miARN. Le corolaire est que plus la région 3' NT d'un ARNm est longue et plus la probabilité qu'elle soit régulée par des miARN est grande. Il est également estimé qu'au moins 60% des ARN codants seraient sous le contrôle d'au-moins un miARN et qu'en conséquence, la quasi-totalité des processus biologiques seraient directement ou indirectement sous leur influence. Sachant que le dernier recensement fait état de 2654

miARN humains (voir [www.mirbase.org](http://www.mirbase.org)) [4], l'image que l'on peut se faire du réseau d'interconnexions biologiques entre les miARN et leurs ARNm cibles au sein d'une cellule est donc particulièrement complexe et il n'est pas sans rappeler le réseau des interconnexions neuronales dans le cerveau avec ses nœuds, ses zones d'action et ses embranchements multiples. Il est cependant important de noter que la robustesse et la justesse de ces prédictions ont souvent été remises en question [3, 5]. Seule une approche expérimentale rigoureuse, *via* notamment l'utilisation de gènes rapporteurs et de la mutagenèse dirigée [6, 7], permet de démontrer formellement la capacité d'un miARN donné à réguler un gène au niveau post-transcriptionnel et d'identifier le site d'interaction entre le miARN et sa cible.

### **MicroARN circulants et exosomes**

Les miARN ont également la particularité d'être présents sous forme circulante dans les fluides biologiques tels que le sang, l'urine, les larmes ou la salive. Les miARN circulants ne sont pas transportés en tant que brins d'ARN nus mais associés à des protéines chaperonnes et notamment aux protéines Argonaute et aux lipoprotéines, ou enveloppés dans des microvésicules (exosomes, microparticules, corps apoptotiques) qui les protègent des RNases. Ces observations et les résultats de différentes études démontrent que le complexe effecteur miRISC peut parfaitement être véhiculé par les fluides biologiques, tels que le sang, et donc exporté d'un point à l'autre de l'organisme pour agir sur une cible, à plus ou moins longue distance de son lieu de production. Ce mécanisme, dit de trans-communication et associé aux exosomes, ouvre de nouvelles perspectives en thérapie, en particulier dans le domaine de la vectorisation des ARNs. Cependant, certaines équipes pensent qu'étant donné le faible nombre de miRISC par exosome, l'impact physiologique et physiopathologique de ce phénomène serait marginal [2].

## **MicroARN, cancer et thérapie**

Etant donné le rôle central des miARN dans la régulation génique et les processus biologiques, il était attendu que la dérégulation de leur production soit intimement liée au développement de pathologies chez l'Homme et notamment aux cancers. Aujourd'hui, le site Pubmed recense près de 40 000 publications incluant les mots clés « microRNA » et « cancer », ce qui démontre l'immense intérêt suscité par ces petits ARN en oncologie depuis leur découverte. Suite à la première description en 2002 de la dérégulation de miR-15 et miR-16 dans la leucémie myéloïde chronique [8], de nombreuses stratégies visant à exploiter la capacité des miARN à réguler l'expression de plusieurs gènes simultanément ont été développées avec, en toile de fond, l'espoir d'augmenter l'efficacité des traitements médicamenteux tout en limitant leur toxicité. Le principal frein à cette réussite réside dans les nombreux obstacles auxquels les développeurs doivent faire face pour qu'un miARN puisse atteindre la tumeur cible via la circulation sanguine, être capté spécifiquement par les cellules tumorales, puis agir sur ses cibles moléculaires avec suffisamment d'efficacité pour obtenir un effet antitumoral. Deux industriels ont relevé ce défi thérapeutique. Le premier essai clinique de phase I utilisant un miR-34a-5p synthétique encapsulé dans une coque liposomale (aussi appelé MIRX34) a été testé dans le traitement du cancer du foie, mais cet essai a été précipitamment interrompu à cause d'effets secondaires majeurs [9]. En revanche, un traitement utilisant un miR-16 synthétique encapsulé dans un vecteur d'origine bactérien (ou TargomiR) a été concluant et est actuellement en phase II d'essai clinique dans le traitement du mésothéliome pleural malin [10]. Ces derniers résultats sont particulièrement encourageants et soulignent la nécessité de poursuivre activement les recherches dans le

domaine de la vectorisation des petits ARN afin d'améliorer les véhicules de transport, comme ceux dérivant des exosomes.

### **Conclusion**

Après leur découverte dans les années 90s, les miARN ont suscité un immense intérêt surtout entre 2000 et 2015. Les études entreprises ont permis une meilleure compréhension de leur mode d'action et de leur implication en pathologie humaine. Le développement de systèmes de vectorisation des petits ARN a abouti en 2014 à plusieurs essais cliniques dans le traitement des cancers, dont l'un a atteint la phase II. Aujourd'hui, l'adressage spécifique de ces petits ARN dans les cellules cancéreuses reste un enjeu majeur en thérapie et en oncologie. Il est fort à parier que dans un futur proche, des formes vectorisées de miARN feront partie intégrante de l'arsenal pharmaceutique utilisé pour traiter les patients atteints de cancer.

L'ensemble des informations exposées dans cet éditorial est résumé dans la Figure 1.

## Remerciements et déclaration d'intérêts

Nous adressons tous nos remerciements aux Comités Dordogne, Gironde et Landes de la Ligue Régionale contre le Cancer, l'Institut Nationale du Cancer (Subventions INCa\_PLBIO\_2012\_110 et INCa\_TRANSLA\_2013\_209), la Fondation pour la Recherche Médicale (Subvention n°DBI20131228566), le Ministère de la Santé et la Direction Générale de l'Offre de Soins (Subvention n°DGOS/PF4/0013/105), l'Etat Français dans le cadre de son programme « Investments for the future » piloté par l'Université de Bordeaux (Post-doc IdEx program, Subvention ANR-10-IDEX-03-02), la Région Nouvelle-Aquitaine, la Fondation Groupama, l'Association pour le Développement du Liban, ainsi que toutes les associations de patients (Aidons Marina, Cassandra, ESCAPE, Eva Pour la Vie, Kaëna et les Lapinours, La Fondation Flavien, Les Amis de Marius, Les Motards Solidaires, Sphères) pour leur soutien. Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

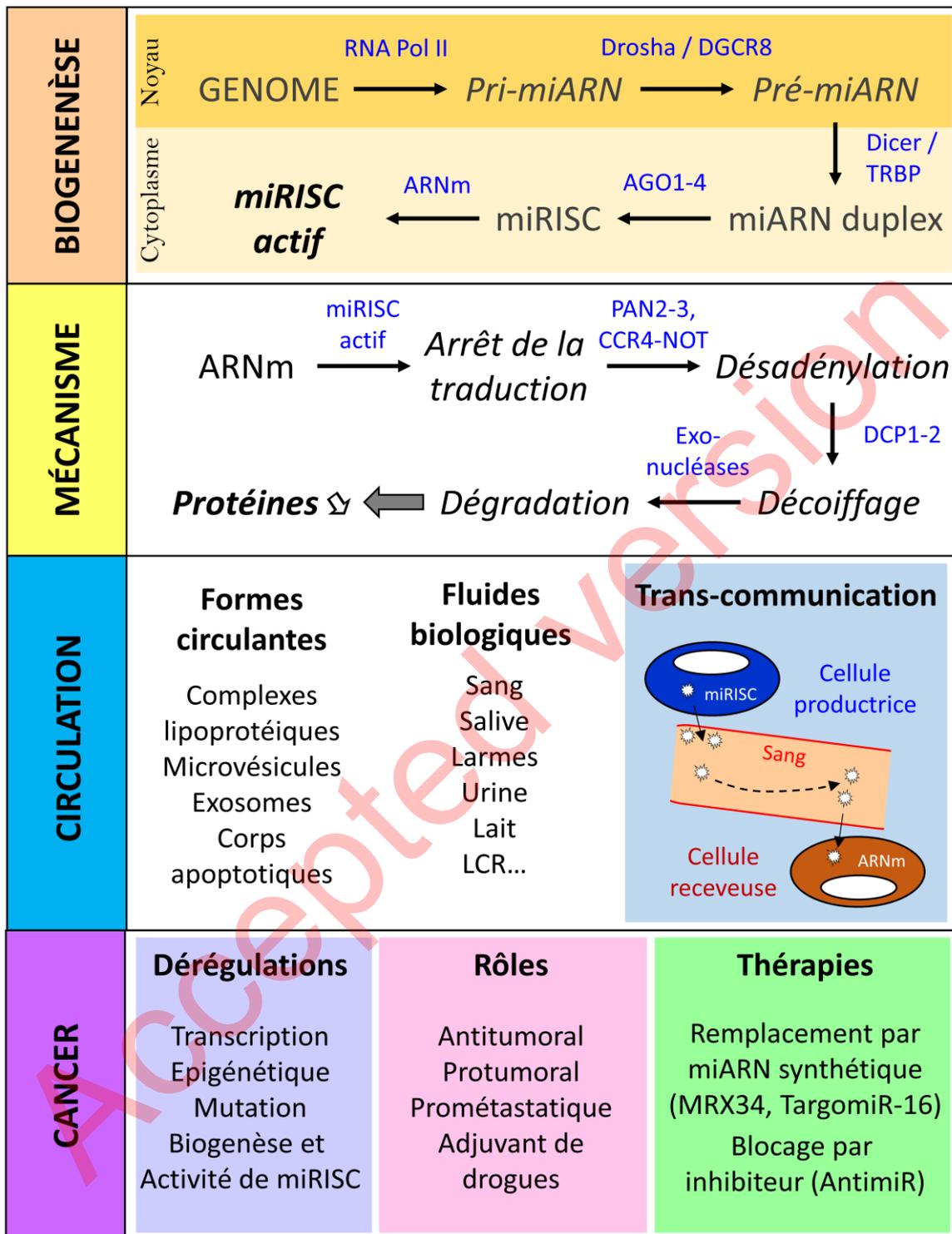
## Références bibliographiques

1. Jonas, S and E Izaurralde, *Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing*. Nat Rev Genet, 2015. **16**(7): p. 421-33.
2. Gebert, LFR and IJ MacRae, *Regulation of microRNA function in animals*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019. **20**(1): p. 21-37.
3. Jalvy-Delvaile, S, M Maurel, V Majo, N Pierre, S Chabas, C Combe, J Rosenbaum, F Saggiocco, and CF Grosset, *Molecular basis of differential target regulation by miR-96 and miR-182: the Glypican-3 as a model*. Nucleic Acids Res, 2012. **40**(3): p. 1356-65.
4. Kozomara, A, M Birgaoanu, and S Griffiths-Jones, *miRBase: from microRNA sequences to function*. Nucleic Acids Res, 2019. **47**(D1): p. D155-D162.
5. Pinzon, N, B Li, L Martinez, A Sergeeva, J Presumey, F Apparailly, and H Seitz, *microRNA target prediction programs predict many false positives*. Genome Res, 2017. **27**(2): p. 234-245.
6. Indersie, E, S Lesjean, KB Hooks, F Saggiocco, T Ernault, S Cairo, M Merched-Sauvage, A Rullier, B Le Bail, S Taque, M Grotzer, S Branchereau, C Guettier, M Fabre, L Brugieres, M Hagedorn, MA Buendia, and CF Grosset, *MicroRNA therapy inhibits hepatoblastoma growth in vivo by targeting beta-catenin and Wnt signaling*. Hepatol Commun, 2017. **1**(2): p. 168-183.
7. Cartier, F, E Indersie, S Lesjean, J Charpentier, KB Hooks, A Ghousein, A Desplat, N Dugot-Senant, V Trézéguet, F Saggiocco, M Hagedorn, and CF Grosset, *New tumor*

- suppressor microRNAs target glypican-3 in human liver cancer*. *Oncotarget*, 2017. **8**(25): p. 41211-41226.
8. Calin, GA, CD Dumitru, M Shimizu, R Bichi, S Zupo, E Noch, H Aldler, S Rattan, M Keating, K Rai, L Rassenti, T Kipps, M Negrini, F Bullrich, and CM Croce, *Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(24): p. 15524-9.
  9. Beg, MS, AJ Brenner, J Sachdev, M Borad, YK Kang, J Stoudemire, S Smith, AG Bader, S Kim, and DS Hong, *Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors*. *Invest New Drugs*, 2017. **35**(2): p. 180-188.
  10. van Zandwijk, N, N Pavlakis, SC Kao, A Linton, MJ Boyer, S Clarke, Y Huynh, A Chrzanowska, MJ Fulham, DL Bailey, WA Cooper, L Kritharides, L Ridley, ST Pattison, J MacDiarmid, H Brahmabhatt, and G Reid, *Safety and activity of microRNA-loaded minicells in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma: a first-in-man, phase 1, open-label, dose-escalation study*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(10): p. 1386-1396.

Accepted version

Figure: Biogenèse et rôles biologiques et physiopathologiques des miARN dans le cancer



LCR: liquide céphalorachidien