



HAL
open science

Les microARN dans le cancer du foie

Angélique Gougelet, Sabine Colnot

► **To cite this version:**

Angélique Gougelet, Sabine Colnot. Les microARN dans le cancer du foie. *Médecine/Sciences*, 2013, 29 (10), pp.861-867. 10.1051/medsci/20132910013 . inserm-02532862

HAL Id: inserm-02532862

<https://inserm.hal.science/inserm-02532862>

Submitted on 6 Apr 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 microARN (miARN) sont de petits ARN non codants qui contrôlent négativement l'expression de leurs cibles. Par leur multiplicité d'action, ils jouent un rôle majeur dans nombre de processus physiologiques et dans la tumorigenèse. L'identification de signatures miARN pour une grande variété de tumeurs, dont les carcinomes hépatocellulaires (CHC), a mis en évidence le rôle ambivalent des miARN, à la fois oncogènes et suppresseurs de tumeurs. Dans cette revue, nous faisons un tour d'horizon des connaissances actuelles de la dérégulation des miARN dans les maladies du foie. Toutes les études dédiées aux miARN sont en faveur de leur utilisation en tant qu'outil diagnostique, pronostique et thérapeutique. Un intérêt tout particulier sera porté aux stratégies thérapeutiques qui ciblent les miARN dans le CHC. ◀

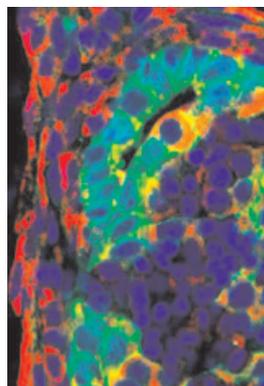
Alors que pendant longtemps la notion du tout génétique a eu la faveur des scientifiques, l'hypothèse du monde à ARN, proposée par Walter Gilbert en 1986, a maintenant le vent en poupe. En effet, moins de 2 % du génome sont traduits en protéines et la découverte du rôle catalytique des ARN en 1989 a conforté l'importance des ARN dans l'expression génique. Depuis 1986, le monde à ARN s'est largement agrandi avec la découverte des ARN non codants, constituant une grande variété de régulateurs physiologiques, tels que les petits ARN interférents, les ARN interagissant avec Piwi (*P-element induced wimpy testis*) [34] (→), les petits ARN nucléolaires, et surtout les microARN (miARN). Depuis la découverte de Lin-4 en 1993 chez *C. elegans*, l'étude des miARN est un domaine de recherche en pleine expansion, comme en atteste le nombre croissant de publications référencées dans Pubmed (Figure 1). D'après la miRbase version 19, 2042 miARN matures ont été identifiés chez l'homme et ce n'est qu'un début. Les miARN sont de petits ARN, d'environ 22 nucléotides, produits sous forme

(→) Voir m/s n° 5, vol. 29, mai 2013, page 487

Les microARN dans le cancer du foie

À l'orée de nouvelles thérapies ciblées ?

Angélique Gougelet, Sabine Colnot



Inserm U1016, Institut Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France ; CNRS UMR 8104, 75014 Paris, France ; université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75006 Paris, France. angelique.gougelet@inserm.fr

de précurseurs, puis rendus matures par la protéine Dicer (Figure 2). Les miARN matures s'apparient avec la région 3' non traduite de leurs ARN messagers (ARNm) cibles grâce à l'intervention du complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*). Les miARN sont des régulateurs négatifs de l'expression génique puisqu'ils provoquent la dégradation des ARNm suite à leur déadénylation et/ou bloquent leur traduction (initiation et élongation) [1]. Un même miARN peut ainsi cibler plusieurs ARNm et, inversement, un ARNm peut être la cible de différents miARN.

Les miARN : marqueurs diagnostiques et pronostiques

Les miARN sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques, tels que la croissance, la prolifération ou la différenciation, mais également pathologiques, tels que le cancer. Au cours du développement tumoral, les miARN jouent un rôle ambivalent de suppresseurs de tumeurs ou d'oncogènes. Leur expression est en effet soumise aux mêmes régulations qu'un gène « classique » (amplification, hyperméthylation du promoteur, délétion, translocation, polymorphisme d'un nucléotide simple, etc.). De nombreuses analyses de l'expression des miARN dans une grande variété de tumeurs ont mis en évidence l'existence de signatures miARN spécifiques selon l'origine cellulaire et tissulaire de la tumeur [2, 3]. Ces miARN constituent donc des marqueurs de tout premier choix, non seulement pour guider le diagnostic, mais aussi pour évaluer le pronostic de certaines tumeurs. En effet, l'existence d'une population de miARN circulant sous forme de complexes protéiques ou encore encapsulés dans des vésicules appelées exosomes permet d'envisager leur détection dans différents fluides biologiques (sérum, plasma, urine, salive, etc.), et d'offrir ainsi un outil diagnostique non invasif.

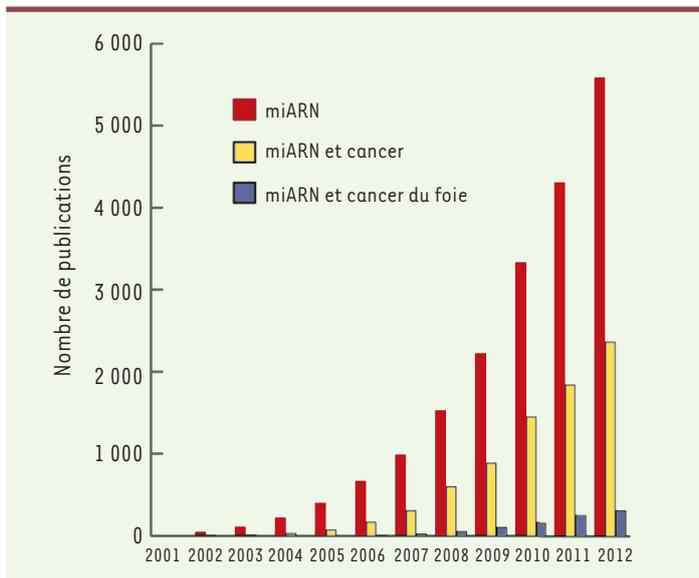


Figure 1. Nombre de publications référencées dans PubMed en février 2013 contenant les mots « miRNA », « miRNA cancer » et « miRNA cancer liver ».

Le cancer du foie

Ces dernières années, de nombreux travaux ont montré l'importance des miARN dans l'organogenèse hépatique, mais aussi dans le développement et la progression des tumeurs du foie [4, 5] (Figure 1). Le cancer du foie constitue la troisième cause mondiale de mortalité liée au cancer dans le monde. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) en constitue la forme primitive la plus fréquente avec environ 500 000 nouveaux cas par an dans le monde. Les principaux facteurs de risque du CHC sont les infections par les virus des hépatites B et C (VHB et VHC, respectivement), la cirrhose, l'abus d'alcool et l'exposition à l'aflatoxine. À la fin des années 2000, l'analyse transcriptomique globale des CHC a permis d'établir une classification moléculaire de ces tumeurs [6]. Les voies de signalisation les plus fréquemment touchées dans le CHC sont la voie β -caténine (15-40 %), la voie p53 (26 %), et la voie Ras (5-10 %). De manière générale, les CHC mutés pour la β -caténine, qui apparaissent dans un contexte d'infection chronique par le virus VHC ou d'abus d'alcool, sont plus stables génétiquement, peu proliférants, bien différenciés, cholestatiques et de pronostic moins sombre. À l'inverse, les autres CHC, qui apparaissent lors d'une infection chronique par le VHB, présentent une instabilité génétique, sont peu différenciés, stéatosiques et de moins bon pronostic. En dépit de nombreux efforts pour mieux comprendre et traiter cette maladie, l'espérance de vie moyenne, une fois posé le diagnostic de CHC, n'est que de six mois. Il paraît donc essentiel d'identifier de nouveaux acteurs moléculaires oncogéniques. Étant donné leur rôle majeur dans le métabolisme, l'immunité, l'inflammation et le cancer, ces miARN apparaissent comme des cibles thérapeutiques prometteuses. Dans cette revue, nous traiterons des dernières découvertes concernant les miARN dans le CHC, et surtout des perspectives thérapeutiques qui en sont issues.

Expression des miARN dans les pathologies du foie

Le rôle des miARN dans la physiologie et la pathologie du foie repose sur deux travaux princeps de Sekine *et al.* [7, 8] qui montrent que l'inactivation hépatospécifique de Dicer chez la souris conduit à l'apparition de tumeurs. De nombreuses recherches ont depuis mis en lumière l'importance d'un panel de miARN dans le développement embryonnaire du foie [35] (→). La plupart sont dérégulés dans les pathologies hépatiques, telles que la maladie alcoolique du foie (MAF), les stéatopathies hépatiques non alcooliques et les états de fibrose, autant d'affections prédisposant au développement du CHC et, bien sûr, le CHC lui-même (Figure 3) ([9] pour revue).

(→) Voir m/s n° 11, vol. 28, page 958

Parmi ces miARN, nous pouvons citer :

• miR-122

Physiologiquement, miR-122 est le miARN hépatique le plus représenté (70 % des miARN). C'est une cible du facteur de transcription HNF-4 α (*hepatocyte nuclear factor 4 α*), un acteur majeur de la différenciation des hépatocytes [35] (→). MiR-122 est impliqué dans le métabolisme des lipides et du fer, et dans la synthèse de cholestérol ([10, 11] pour revue). Il cible en particulier la cycline G1, impliquée dans l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M en réponse aux dommages à l'ADN, et la protéine anti-apoptotique Bcl-w [12]. miR-122 est aussi détourné par le virus de l'hépatite C pour sa réplication. C'est ainsi que la première stratégie thérapeutique basée sur l'inhibition d'un miARN dans le foie fut un anti-miR-122, le Miravirsén, qui s'est avéré efficace dans le traitement des hépatites C chroniques chez les primates [13] et chez l'homme [14].

• miR-155

miR-155 est majoritairement exprimé par les macrophages du foie, les cellules de Kupffer. Sa surexpression est à l'origine de la production accrue de TNF α (*tumor necrosis factor α*) par les cellules de Kupffer observée chez les patients atteints de maladie alcoolique du foie (MAF) [15]. Récemment, une étude du même groupe a montré l'existence d'un enrichissement de ce miARN circulant dans des exosomes dans des modèles murins de MAF [16]. Ce miARN cible SOCS1 (*suppressor of cytokine signaling 1*), un inhibiteur de la cascade STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*)/MMP9 (*matrix metalloproteinase 9*) [17].

• miR-29

miR-29, majoritairement exprimé dans les cellules étoilées du foie, cellules dont l'activation est responsable d'une production accrue de matrice extracellulaire induisant une fibrose hépatique, est un régulateur clé

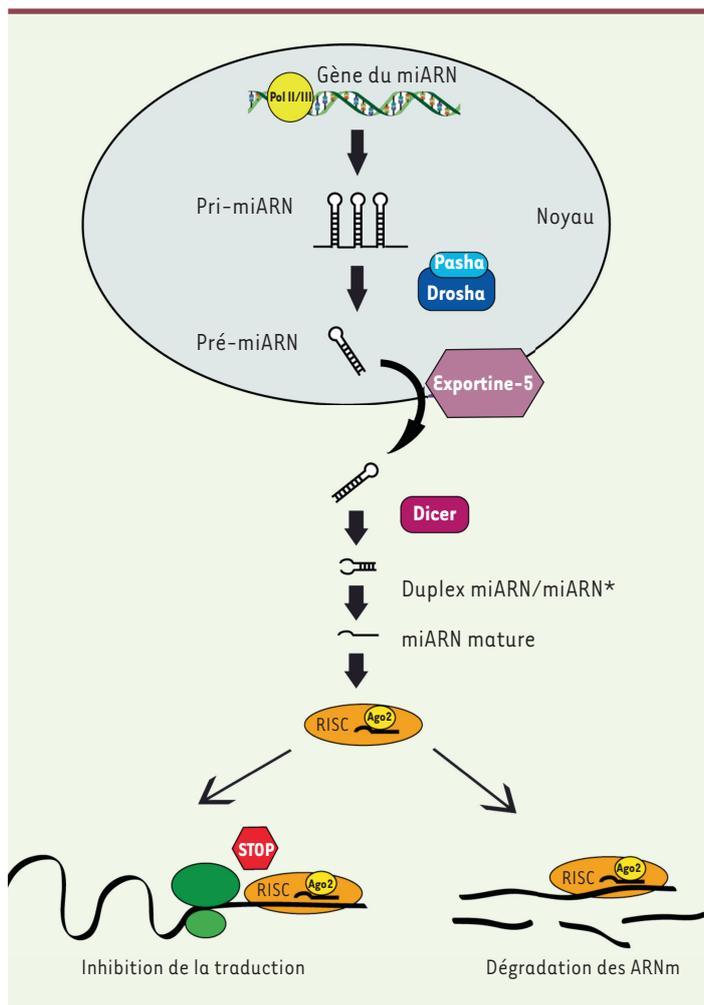


Figure 2. Synthèse des microARN. Les miARN sont produits sous forme de pré-curseurs monocistroniques ou polycistroniques appelés pri-miARN. Après leur clivage par le complexe de protéines Pasha/Drosha, les pré-miARN résultants sont exportés du noyau via l'exportine-5. Dans le cytoplasme, la protéine Dicer permet la maturation des miARN sous forme d'un duplex de 22 nucléotides contenant le miARN et le miARN* complémentaire. Une fois sous forme simple, le miARN est pris en charge par le complexe RISC, et notamment Ago2 (argonaute 2), pour permettre son association à la séquence complémentaire sur son ARNm cible. L'appariement miARN/ARNm conduit à la diminution du niveau d'expression de l'ARNm ciblé par l'inhibition de sa traduction ou par sa dégradation. POLII/III : polymérase II/III.

de la voie NF κ B et TGF β (*transforming growth factor β*). Il cible également les molécules anti-apoptotiques Bcl-2 et Mcl-1 (*myeloid cell leukemia-1*) [12]. Son expression est diminuée dans les atteintes chroniques du foie [9].

• miR-199

miR-199 est également exprimé dans les cellules étoilées, mais aussi dans les cellules endothéliales sinusoidales du foie. Il est augmenté en cas de fibrose [9]. Il interfère en particulier avec la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [18].

Tous ces miARN dérégulés dans les atteintes hépatiques prédisposant au cancer le sont également dans les tumeurs du foie et, notamment, dans les carcinomes hépatocellulaires. Ils pourraient ainsi constituer à la fois des marqueurs précoces d'initiation et de progression des tumeurs du foie et des cibles pour la prévention ou le traitement des CHC.

miARN et carcinomes hépatocellulaires

Malgré des différences dues à l'échantillonnage, l'analyse globale des miARN exprimés dans les tumeurs du foie a permis d'identifier une signature miARN commune à tous les types de CHC. Comme nous l'avons mentionné dans le paragraphe précédent, une perte de miR-122 [4], de miR-29 [19] et de miR-199 [18] a été identifiée dans les CHC (Figure 3). D'autres miARN suppresseurs de tumeurs ont également été largement étudiés. On peut citer let-7, miR-101 et miR-124. À l'inverse, des miARN oncogéniques ont également été décrits, tels que miR-155, miR-21, miR-221/miR-222, miR-181, miR-224, et le cluster miR-17/92 (Figure 3). Tous ces miARN sont impliqués dans les processus de prolifération et d'apoptose (Tableau 1) ([12] pour revue). L'un des miARN dont le rôle dans le développement et la progression des CHC est le mieux caractérisé est miR-221. Il est induit lors des atteintes chroniques et du processus de fibrogenèse (par activation des cellules étoilées [9]). Un grand nombre de travaux ont montré son induction dans les CHC [20], mais aussi sa diminution dans les cholangiocarcinomes, tumeurs épithéliales développées à partir des cellules biliaires. Les cibles dérégulées en réponse à miR-221/222 dans les CHC sont les suppresseurs de tumeurs p27, p57, PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) et la protéine TIMP-3 (*tissue inhibitor of metalloproteinase-3*) ([12] pour revue). Ce miR fait l'objet de tests d'invalidation *in vivo* que nous traiterons à la fin de cette revue. Enfin, en 2010, une étude de Cairo *et al.* [21] a mis en évidence les deux clusters de miARN, miR-100/let-7a-2/miR-125b-1 et le cluster miR-371-3, cibles de l'oncogène MYC, en tant que mauvais pronostic dans les tumeurs du foie. En mesurant l'expression des quatre miARN, miR-100, miR-371, miR-373 et let-7a, les auteurs discriminent, dans une large cohorte de patients, les CHC dont le phénotype est proche des hépatoblastomes, tumeur maligne primitive du foie la plus courante chez l'enfant. Ce sous-groupe de CHC est moins bien différencié et plus invasif. Cette étude met donc en relation une signature miARN commune entre hépatoblastome et CHC, et met en lumière l'intérêt de cette signature de quatre miARN pour le pronostic et le traitement de ces deux types de tumeurs.

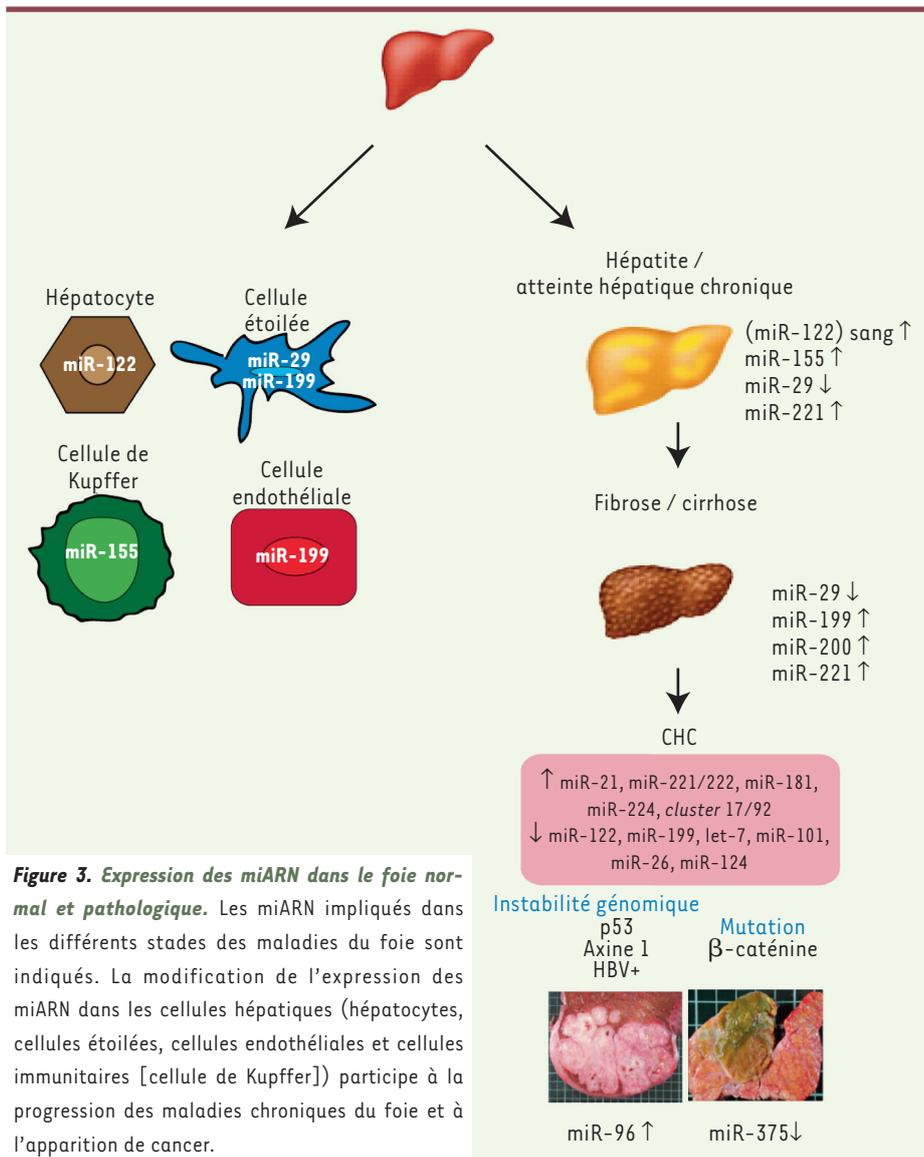


Figure 3. Expression des miARN dans le foie normal et pathologique. Les miARN impliqués dans les différents stades des maladies du foie sont indiqués. La modification de l'expression des miARN dans les cellules hépatiques (hépatocytes, cellules étoilées, cellules endothéliales et cellules immunitaires [cellule de Kupffer]) participe à la progression des maladies chroniques du foie et à l'apparition de cancer.

Certains travaux ont, de plus, montré que cette signature miARN pouvait être un outil prédictif de la rechute après chirurgie ou encore de la réponse aux traitements chimiothérapeutiques (miR-122 sensibilise à l'adriamycine et à la vincristine ; miR-199a-3p affecte la sensibilité à la doxorubicine et au 5-fluoro-uracile) ([22] pour revue). En outre, certains miARN sont caractéristiques d'un groupe ou sous-groupe de CHC. La perte de miR-375 est la marque des tumeurs caractérisées par une mutation de la β-caténine. miR-126* est, quant à lui, perdu lors d'une consommation abusive d'alcool, alors que miR-96 est associé à une infection par le VHB [23]. miR-18a s'est avéré être un marqueur très intéressant pour le CHC. En effet, l'incidence de ce cancer est plus élevée chez les hommes (× 2-6), les femmes qui en sont atteintes ont une espérance de vie plus longue. Ceci suggère l'importance, dans la progression des CHC, de mécanismes moléculaires dépendants du sexe qui peuvent être liés aux œstrogènes, notamment. Or, miR-18a, qui cible la forme α du récepteur aux œstrogènes, est surexprimé dans les échantillons de CHC de patientes. Il semble donc que l'expres-

sion de ce miARN soit associée à la perte de l'effet protecteur des œstrogènes chez ces femmes [24]. Récemment, il a été décrit comme un marqueur sérique des CHC liés aux infections chroniques par le VHB ([25] pour revue).

Des travaux ont également été menés visant à identifier une signature miARN dans les CHC métastatiques. Des résultats très hétérogènes ont été obtenus, liés sans doute à des divergences dans les prélèvements et dans l'analyse des données. Bien qu'une étude récente de Wong *et al.* [26] soit plutôt en faveur d'une perte plus marquée du même panel de miARN dans les métastases que dans les tumeurs primaires, le travail de Budhu *et al.* [27] montre l'existence d'une signature de vingt miARN dans le cas des métastases. Outre ces données obtenues par des analyses à haut débit, de nombreuses études ne portent que sur un seul miARN ; il semblerait que les CHC métastatiques expriment à la fois certains miARN identifiés comme dérégulés dans les CHC, tels que miR-122, miR-124, miR-17, let-7g, miR-21, miR-221 ou encore miR-96, mais

qu'il y ait aussi une dérégulation d'autres miARN, tels que miR-9-2, miR-148a, miR-125b, miR-30a ou miR-34a (Tableau I) ([12] pour revue).

Enfin, les patients atteints de CHC présentent également des modifications d'expression des miARN circulants. La quasi-totalité des études ont été réalisées chez des patients atteints d'hépatite B. Bien qu'il y ait des discordances entre les panels de miARN discriminants, les quatre miARN miR-122, miR-221/222 et miR-21 sont surexprimés dans le sérum des patients [28, 29]. Les causes de l'induction de miR-122 dans le sérum, alors que ce miARN est perdu dans les tumeurs, sont encore non élucidées (Tableau I).

Au vu de toutes ces données, les miARN constituent donc de puissants marqueurs pouvant améliorer la classification des CHC, leur diagnostic et la prédiction de leurs réponses au traitement. Ils permettent

Prolifération		Apoptose		Migration/invasion		Sérum
Pro-	Anti-	Pro-	Anti-	Pro-	Anti-	
miR-18a	Let-7g*				Let-7	Let-7c
miR-21miR-93	miR-1				miR-1	miR-17-5p
miR-106b	miR-122 [13]				miR-9-2	miR-18a
miR-221/222 [30]	miR-124 [33]	Let-7		miR-143	miR-101	miR-122
miR-224	miR-26 [32]	miR-101	miR-183	miR-151	miR-122	miR-183
	miR-125b	miR-122	miR-221	miR-181b	miR-124	miR-21
	miR-195	miR-203	miR-224	miR-21	miR-125b	miR-25
	miR-199	miR-29	miR-25	miR-221/222	miR-148a	miR-221
	miR-223			miR-30d	miR-199	miR-224
	miR-375				miR-30a	miR-375
					miR-34a*	
					miR-375	

Tableau 1. Rôle des miARN dérégulés dans le CHC. Ce tableau compile les données concernant le rôle des miARN dans la prolifération, l'apoptose, la migration et l'invasion. Les miARN cités sont ceux au moins décrits dans deux papiers de différents groupes et dont les cibles sont clairement identifiées. Les miARN détectables dans le sérum sont référencés en dernière colonne. Les miARN en rouge sont ceux pour lesquels une stratégie anti-miARN a été testée. Les miARN en bleu sont ceux pour lesquels un miARN *mimic* a été administré dans le cadre de modèles animaux. * www.mirnatherapeutics.com.

également d'envisager un diagnostic non invasif par prélèvement sanguin ou même d'urine, sous réserve d'optimisation de leur détection dans les fluides biologiques. Enfin, les miARN tumoraux peuvent devenir de nouvelles cibles thérapeutiques, comme nous le discutons plus loin.

Les miARN : une nouvelle stratégie thérapeutique ?

Bien que de nombreux efforts aient été menés pour améliorer le traitement du CHC, la chirurgie reste l'option thérapeutique la plus utilisée. Le Sorafenib, un inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine kinase, seule drogue autorisée pour le traitement du cancer du foie, n'a amélioré l'espérance de vie des patients que de trois mois. Les miARN apparaissent donc comme de nouvelles cibles prometteuses puisqu'ils pourraient permettre de cibler de nombreuses voies de signalisation par leur multiplicité d'action. Mais surtout, ils permettraient de cibler la classe – à la fois métabolique, inflammatoire et immunitaire – à l'origine du développement du CHC.

L'identification d'un panel de miARN dérégulés dans les CHC a suscité un certain nombre d'études dont l'objectif était de restaurer l'expression de ces miARN, dans un premier temps *in vitro*, puis dans un second temps *in vivo* (Tableau 1). Les travaux menés *in vitro* sur des modèles de lignées cellulaires de CHC ont donné des résultats encourageants et ont ainsi permis d'envisager l'administration de ces molécules à des modèles de rongeurs, puis à l'homme. Comme nous l'avons précédemment évoqué, l'anti-miR-122 Miravirsén, basé sur la technologie d'acide nucléique bloqué (LNA, *locked nucleic acid*), a été la première thérapie ciblant un miARN à entrer en phase clinique en 2008. Le LNA est un acide nucléique chimiquement modifié par ajout d'un pont méthylène dans le ribose de l'acide nucléique. Cette modi-

fication augmente son affinité pour sa cible, ainsi que sa stabilité. Il est également résistant aux nucléases. Les premiers travaux effectués chez les rongeurs et les primates infectés par le VHC ont montré l'absence de toxicité de cette molécule et la diminution du taux d'ARN viraux plasmatiques [13]. En 2012, des résultats prometteurs ont été obtenus chez les patients atteints d'hépatite C chronique (diminution du taux plasmatique de cholestérol et des ARN viraux) [14]. Un autre type d'inhibiteur, dirigé cette fois contre miR-221, a été testé chez la souris, et a montré son efficacité pour freiner le développement du CHC [30]. Cet inhibiteur est un antagonomiR dont la séquence est complémentaire de celle du miARN en totalité, à la différence du LNA qui n'en cible qu'une partie. Il permet la séquestration ou la dégradation du miARN cible. Pour augmenter la stabilité des antagonomiR *in vivo*, des modifications chimiques ont été apportées (ajout de groupements 2'-O-méthyl ou 2'-O-méthoxyéthyl, squelette phosphorothioate). De même, une nouvelle classe d'inhibiteurs, les minuscules LNA (*tiny-LNA*) sont apparus ; plus petits, ils présentent une meilleure distribution tissulaire et permettent d'inhiber une famille entière de miARN [31].

La seconde approche basée sur les miARN consiste à ré-exprimer un miARN à l'aide d'une molécule d'ARN double brin mimant l'activité du miARN endogène, et donc appelée *mimic*. L'administration d'un *mimic* de miR-26 *via* un adénovirus dans un modèle de souris présentant un CHC caractérisé par une mutation de MYC réduit le développement des tumeurs en corréla-

tion avec une perte tumorale des cyclines E2 et D2 [32]. De même, une étude de Hatziapostoulou *et al.* [33] a montré l'efficacité de l'administration d'un *mimic* de miR-124 encapsulé dans des liposomes dans des modèles murins de CHC induits par la diéthylnitrosamine. La société *miRNAtherapeutics*, spécialisée dans le développement de thérapies basées sur les *mimic*, a ainsi créé miRX34, un *mimic* de miR-34a encapsulé dans des liposomes, qui est actuellement en phase clinique dans les tumeurs solides, notamment les tumeurs du foie. La survie de souris greffée avec des CHC humains est grandement améliorée avec miRX34, et ce résultat est corrélé à une absence de tumeurs détectables. Le test préclinique d'un *mimic* de let-7g est aussi en cours.

Bien que des résultats prometteurs aient été obtenus pour les thérapies basées sur les miARN, leurs défauts sont les mêmes que ceux qui ont freiné le développement des thérapies basées sur les petits ARN interférents. Un certain nombre de défis devront être relevés pour en améliorer l'efficacité : augmentation de la stabilité, administration sous forme libre ou encapsulée dans des nanoparticules ou des exosomes, résolution des problèmes de spécificité, ciblage d'autres ARN ou d'ARN non identifiés, distribution aux différents tissus, persistance de la réponse, et analyse des effets secondaires.

Conclusions

L'essor de l'étude des miARN a permis d'identifier des signatures miARN pour une grande variété de tumeurs solides et, en particulier, pour le foie. La mise en évidence d'un panel de miARN dérégulés dans les pathologies du foie, et notamment dans le CHC, permet d'envisager l'apparition de nouveaux outils puissants pour le diagnostic, le pronostic et le traitement des patients. Bien que nombre d'études aient aidé au déchiffrement des différentes cibles d'un miARN d'intérêt, le défi majeur pour l'avenir est de comprendre comment les différentes cibles d'un miARN interagissent dans une pathologie donnée, mais également comment un même ARN, cible de plusieurs miARN, se comporte dans ce même contexte. ♦

SUMMARY

microRNA: new diagnostic and therapeutic tools in liver disease?

microRNA are small non coding RNA, which negatively regulate the expression of their targets. Due to their various targets, miRNAs play a key role in number of physiological processes and in oncogenesis. The identification of specific miRNA signatures in various types of tumours, including hepatocellular carcinoma (HCC), highlights the dual role of miRNA, both oncogenes and tumour suppressors. Here, we review the current knowledge concerning the deregulation of miRNA expression in liver disease. All studies focusing on miRNAs argue for their possible use as diagnostic, prognostic and therapeutic markers. Here, we preferentially discuss the promising therapeutic strategies based on miRNAs that have been tested in HCC. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Hutvagner G, Zamore PD. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex. *Science* 2002 ; 297 : 2056-60.
- Lu J, Getz G, Miska EA, *et al.* MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005 ; 435 : 834-8.
- Volinia S, Calin GA, Liu CG, *et al.* A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 2257-61.
- Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, *et al.* MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations. *Hepatology* 2008 ; 47 : 1955-63.
- Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, *et al.* Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006 ; 25 : 2537-45.
- Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, *et al.* Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007 ; 45 : 42-52.
- Sekine S, Ogawa R, Ito R, *et al.* Disruption of Dicer1 induces dysregulated fetal gene expression and promotes hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 2304-15.e1-4.
- Sekine S, Ogawa R, McManus MT, *et al.* Dicer is required for proper liver zonation. *J Pathol* 2009 ; 219 : 365-72.
- Wang XW, Heegaard NH, Orum H. MicroRNAs in liver disease. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 1431-43.
- Wen J, Friedman JR. miR-122 regulates hepatic lipid metabolism and tumor suppression. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 2773-6.
- Vaulont S. miR-122, un microARN « à tout fer ». *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 704-6.
- Law PT, Wong N. Emerging roles of microRNA in the intracellular signaling networks of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 26 : 437-49.
- Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, *et al.* Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010 ; 327 : 198-201.
- Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, *et al.* Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1685-94.
- Bala S, Marcos M, Kodys K, *et al.* Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor (alpha) (TNF(alpha)) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 1436-44.
- Bala S, Petrasek J, Mundkur S, *et al.* Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases. *Hepatology* 2012 ; 56 : 1946-57.
- Yan XL, Jia YL, Chen L, *et al.* Hepatocellular carcinoma-associated mesenchymal stem cells promote hepatocarcinoma progression: Role of the S100A4-miR155-SOCS1-MMP9 axis. *Hepatology* 2013 ; doi : 10.1002/hep.26257.
- Hou J, Lin L, Zhou W, *et al.* Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2011 ; 19 : 232-43.
- Xiong Y, Fang JH, Yun JP, *et al.* Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010 ; 51 : 836-45.
- Pineau P, Volinia S, McJunkin K, *et al.* miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 264-9.
- Cairo S, Wang Y, de Reynies A, *et al.* Stem cell-like micro-RNA signature driven by Myc in aggressive liver cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 20471-6.
- Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 2013 ; 57 : 840-7.
- Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010 ; 42 Suppl 3 : S235-41.
- Liu WH, Yeh SH, Lu CC, *et al.* MicroRNA-18a prevents estrogen receptor-alpha expression, promoting proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 683-93.
- Ladeiro Y, Zucman-Rossi J. Micro-ARN (miARN) et cancer : le cas des tumeurs hépatocellulaires. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 467-72.
- Wong CM, Wong CC, Lee JM, *et al.* Sequential alterations of microRNA expression in hepatocellular carcinoma development and venous metastasis. *Hepatology* 2012 ; 55 : 1453-61.
- Budhu A, Jia HL, Forgues M, *et al.* Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008 ; 47 : 897-907.

RÉFÉRENCES

28. Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, et al. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 9798-807.
29. Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4781-8.
30. Park JK, Kogure T, Nuovo GJ, et al. miR-221 silencing blocks hepatocellular carcinoma and promotes survival. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 7608-16.
31. Obad S, dos Santos CO, Petri A, et al. Silencing of microRNA families by seed-targeting tiny LNAs. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 371-8.
32. Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell* 2009 ; 137 : 1005-17.
33. Hatziaepostolou M, Polyarchou C, Aggelidou E, et al. An HNF4alpha-miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell* 2011 ; 147 : 1233-47.
34. Muller S, Raman Pandey R, Pillai RS. Les piARN forgent un système immunitaire pour le génome. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 487-94.
35. Lemaigre F. Le développement des lignages hépatiques dans le foie normal et durant la régénération. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 958-62.

TIRÉS À PART

A. Gougelet

Deuxième réunion franco-québécoise Vieillesse et démences, un triple défi médical, social et économique Paris - Académie Nationale de Médecine 21 Octobre 2013

- 9h15 Accueil des participants par le Président de l'ANM
Introduction et Présentation de la réunion par Jean-Paul TILLEMENT (ANM, Paris)
- 9h35 **1^{re} Session : Du diagnostic à la clinique : du présent au futur**
Modérateurs : Pierre GODEAU (ANM, Paris), **Joël MENARD** (Paris)
- 9h35-9h50 **La prise en charge et l'organisation des soins - Joël ANKRI** (Versailles-Saint-Quentin en Yvelines)
- 9h50-10h05 **La prévention de la démence doit débuter bien avant l'âge d'or : une révision des facteurs de risques - José MORAIS, S. TREMBLAY, N. PAQUET, E. TURCOTTE, T. FULOP** (Montréal, McGill)
- 10h05-10h20 **Détérioration métabolique cérébrale : un problème précoce qui présage des troubles cognitifs lors du vieillissement ? - C.A. CASTELLANO, S. NUGENT, S.C. CUNNANE** (Sherbrooke)
- 10h20-10h35 **Le point de vue du neurologue - Bernard CROISILE** (Lyon, Hôpital Neurologique)
- 10h35-10h50 **Le couple face aux défis de la démence - Pascal ANTOINE, Emilie WAWRICZNY, Francine DUCHARME, Marie-Jeanne KERGOAT, Florence PASQUIER** (Lille 3)
- 10h50-11h05 **Les nouvelles approches d'imagerie par résonance magnétique dans les études de recherche - Olivier COLLIOT** (CNRS/ICM, Paris)
- 11h05-11h20 **Impact de l'imagerie moléculaire par spectroscopie de masse dans l'étude de la maladie d'Alzheimer - Pierre CHAURAND** (Université de Montréal)
- 11h20-11h35 **Vieillesse : une étude socioéconomique - Rémi QUIRION** (Québec)
- 11h35-12h30 **Discussion Générale - Vassilios PAPADOPOULOS** (Montréal, McGill)
- 14h **2^e Session : Recherches actuelles et perspectives**
Modérateurs : Philippe AMOUYEL (Lille), **Serge RIVEST** (Montréal, Laval)
- 14h00-14h15 **Modèles animaux du vieillissement cérébral et des démences - Marc DHENAIN** (CEA, Fontenay aux Roses)
- 14h15-14h30 **Le rat LOU : un modèle animal du vieillissement cérébral et des démences - Pierrette GAUDREAU** (Université de Montréal)
- 14h30-14h45 **La transmission glutamatergique dans la maladie d'Alzheimer - Francine ACHER** (Paris Descartes)
- 14h45-15h00 **Changements précoces de l'interaction des neurones GABA et glutamate dans l'Alzheimer - Sylvain WILLIAMS** (Montréal, Douglas McGill)
- 15h20-15h35 **Maladie d'Alzheimer et maladies à prions - Jean-Philippe DESLYS** (CEA Orsay)
- 15h35-15h50 **Les formes sécrétées de la protéine prion inhibent la formation des oligomères neurotoxiques du peptide Abéta par deux mécanismes différents - Xavier ROUCOU** (Université de Sherbrooke)
- 15h50-16h05 **Toxicité et diffusion du peptide β -amyloïde - Benoît DELATOURE** (CNRS, ICM, Paris)
- 16h05-16h20 **Micro-ARN, modulateurs de la pathologie Tau - Sébastien HEBERT** (Université Laval)
- 16h20-16h35 **Quels facteurs environnementaux modulent la dégénérescence neurofibrillaire - Luc BUÉE** (Inserm, Faculté de Médecine, Lille)
- 16h35-17h30 **Discussion générale**
- 17h30-17h45 **Conclusions - Jean-Jacques HAUW** (ANM, Paris)

Renseignements

Académie Nationale de Médecine - 16, rue Bonaparte F75272 Paris Cedex 06
Tél : (33)1 42 34 57 70 - Fax : (33)1 40 46 87 55
E-mail : j.hauw@academie-medicine.fr

