

Grands mécanismes épigénétiques et applications

Les microARNs

Frédérique Savagner^{a,b,c,*}, Soazig Le Pennec^d, Romain Rivalin^{a,b}, Joël Eyer^{a,b,c}

RÉSUMÉ

Les miARNs sont des petits ARNs non codant assurant la régulation post-transcriptionnelle de l'expression génique. Leur expression est tissu-spécifique et certains miARNs ont une valeur diagnostique et/ou pronostique de classes tumorales. Les miARNs sont impliqués dans les processus tumoraux par deux mécanismes : amplification ou délétion de régions chromosomiques renfermant des clusters de gènes codant des miARNs (effet quantitatif) ou modification des effets des miARNs sur leur gènes cibles par mutation dans le site d'interaction avec les ARNms (effet qualitatif). Leur spécificité, la possibilité de les mesurer dans le sang circulant, en font des biomarqueurs qui doivent être aussi considérés maintenant comme des marqueurs de sensibilité thérapeutique. Une meilleure connaissance des différents mécanismes d'action de ces miARNs permettra aussi d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques.

miARN – biogénèse – marqueurs diagnostiques – marqueurs thérapeutiques.

1. Introduction

Les microARNs (miARNs ou miRs) sont une des trois classes de petits ARNs simple brin non-codant, constitués de 21 à 23 nucléotides, qui s'associent aux protéines de la famille argonaute afin de contrôler l'expression des gènes. Ce mode de régulation de l'expression des gènes (régulation post-transcriptionnelle) assurée pour près de 60 % du génome humain permet d'expliquer la complexité du vivant malgré le faible nombre de gènes (25 000 gènes environ) [1, 2]. Le premier microARN a été identifié en 1993 chez le ver *Caenorhabditis Elegans* mais le terme miARN a été introduit en 2001 [3]. En 2014, quelque 2 588 miARNs sont répertoriés dans la base de données miRBase (www.mirbase.org). Leur désignation sous la forme *hsa-miR-769* par exemple prend en compte l'organisme auquel appartient le miARN (*hsa* pour *homo sapiens*) et son numéro d'identification

^a EA3143 – Bâtiment IBSCentre hospitalier universitaire
4 rue Larrey – 49033 Angers cedex 09^b Université d'Angers

40 rue de Rennes – 49035 Angers cedex 01

^c Consortium REpiCGO – Réseau Épigénétique
du Cancéropôle Grand-Ouest – Nantes^d Unité Inserm 1048 – I2MC

Avenue Jean-Poulhès – 31432 Toulouse cedex 04

* Correspondance

frederique.savagner@inserm.fr

SUMMARY

miRNAs

MiRNAs are small non-coding RNAs ensuring the post-transcriptional regulation of gene expression. Their expression is tissue-specific and some miRNAs have diagnostic and / or prognostic value for tumor classes. MiRNAs are involved in tumorigenesis by two mechanisms : amplification or deletion of chromosomal regions containing clusters of genes encoding miRNAs (quantitative effect) or modification of the effects of miRNAs on their target genes by mutation in the region of interaction with the mRNA (qualitative effect). Their specificity, the possibility for miRNA measurement in blood, must now lead to consider miRNAs as markers for therapeutic management. A better understanding of the different regulatory mechanisms involving miRNAs will also consider new therapeutic approaches.

miRNA – biogenesis – diagnosis marker – prognosis marker.

séquentielle (769^e miARN identifié). Les séquences codantes pour les miARNs pouvant se retrouver à plusieurs endroits dans le génome, un suffixe numérique peut être ajouté comme, par exemple, *hsa-miR-103-1* et *hsa-miR-103-2*. Enfin, les miARNs issus d'un même précurseur sont annotés -3p ou -5p en fonction du brin d'origine. Les miARNs sont impliqués dans de nombreux mécanismes essentiels à la vie cellulaire comme le métabolisme et le cycle cellulaire, l'apoptose, le développement et la différenciation cellulaire. Toute dérégulation qualitative ou quantitative de leur expression pourra être associée au développement de nombreuses pathologies comme le cancer, les maladies métaboliques et neurodégénératives.

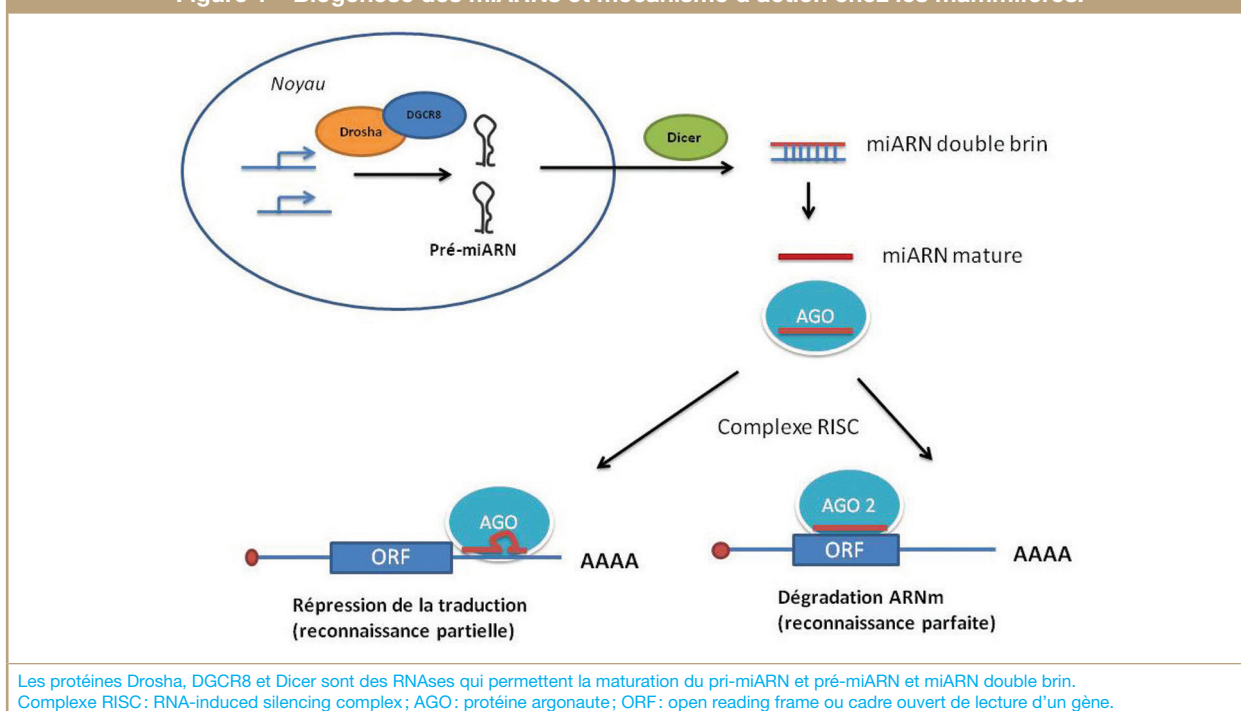
Le mode d'action des miARNs repose sur un appariement spécifique de quelques bases avec un certain nombre d'ARN messagers (ARNms). Ce sont des répresseurs post-transcriptionnels : en s'appariant à ces ARNms, ils guident soit leur dégradation, soit la répression de leur traduction en protéine. Les réseaux de régulations relayés par les miARNs sont complexes puisque non seulement ils sont impliqués dans la régulation de fonctions cellulaires mais ils peuvent aussi contrôler la structure de la chromatine, la méthylation et l'expression des gènes codants notamment pour des facteurs de transcription.

La plupart des gènes de miARNs possèdent plusieurs homologues probablement de par la duplication de gènes, permettant d'assurer les fonctions essentielles à la survie cellulaire [4]. Environ 50 % des miARNs connus ont leurs loci contigus et ils se présentent sous forme de groupes (ou *clusters*) de 2 à 7 gènes séparés par des intervalles de

article reçu le 6 décembre, accepté le 21 décembre 2014

© 2015 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Figure 1 – Biogenèse des miARNs et mécanisme d'action chez les mammifères.



quelques nucléotides [5]. Chez l'homme, les gènes des miARNs sont localisés dans les régions codantes d'autres gènes (70 % des cas dans les régions introniques ou exoniques) ou dans des régions inter-géniques (30 %). Ils sont sous la dépendance d'un même promoteur et le groupe est alors décrit comme miARN polycistronique (par exemple, le polycistron miR17-92 contient les gènes de 6 miARNs transcrits à partir d'un même promoteur).

2. Biogenèse et action des miARNs (figure 1)

Les gènes de miARNs sont généralement transcrits par l'ARN polymérase de type II sous la forme de longs pré-curseurs appelés pri-miARNs. Ces pré-curseurs sont clivés dans le noyau par un complexe formé par les enzymes Droscha et DGCR8 (Di George critical region 8). Le pré-miARN obtenu est un long d'environ 70 nucléotides, replié en tige-boucle imparfaite par complémentarité de bases entre la première et la deuxième moitié de sa séquence. Ce pré-miARN est transporté du noyau au cytosol, par interaction avec l'Exportine 5 chez les mammifères, puis clivé par une enzyme de la famille Dicer, permettant l'hydrolyse de la structure boucle afin de libérer un petit double-brin. Ce miARN double brin interagit alors avec une des quatre protéines de la famille argonaute (Ago1 à 4) et la protéine TRBP (transactivating ARN-binding protein) pour former le complexe RISC (RNA-induced silencing complex). Au cours de la formation du RISC il y a passage d'un miARN double brin à un miARN mature simple brin. Le mécanisme de sélection du brin mature du miARN n'est pas encore bien connu mais semble dépendre de la stabilité thermodynamique du brin. Le brin complémentaire ou brin passager est normalement dégradé mais la présence de

polymorphismes dans les gènes codant pour des miARNs peut entraîner la stabilisation des brins passagers [6]. Ces derniers pourront alors cibler des ARNm autres que ceux habituellement sélectionnés par le brin mature et modifier la régulation normalement exercée par ce miARN.

Le complexe RISC prend en charge le ou les ARNm cibles en reconnaissant un site de 2 à 8 nucléotides, généralement situé dans les régions 3' non traduites (3'UTR pour *untranslated region*) des ARNm et complémentaires de la « tête » (seed) 5' du miARN. En règle générale, un appariement exact entre le deuxième et le septième nucléotide de la région seed du miARN doit être réalisé pour qu'il puisse exercer son activité. Le reste du miARN peut n'avoir que très peu de complémentarité avec les autres bases des ARNm cibles. Deux voies de répression sont alors possibles, soit la dégradation de l'ARNm cible si le complexe contient la protéine Ago2 et le miARN présente une homologie complète avec sa cible, soit la répression de la traduction si le complexe contient les autres protéines Ago avec un miARN partiellement hybridé. Ainsi, une reconnaissance partielle permet à un seul miARN de cibler potentiellement plus de 200 gènes [7]. Une modification post-transcriptionnelle de la séquence des miARNs ou « miRNA-editing » peut survenir sous l'action des ADARS (adenosine deaminase acting on RNA) pouvant entraîner la modification de la reconnaissance des miARNs par les enzymes de maturation [8]. Les protéines Ago sont aussi des effecteurs du complexe RISC-miARN de par leur activité endonucléasique qui peut être modulée par l'hydroxylation ou la phosphorylation de certains résidus [9].

Chez les mammifères, 70 % des miARNs ont un effet de répresseur traductionnel. Cependant, il est maintenant établi que des miARNs peuvent exercer leur fonction sans obéir à la règle d'appariement exact des nucléotides 2 à 7 (effet non-seed) en fonction des structures secondaires

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7647371>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7647371>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)