

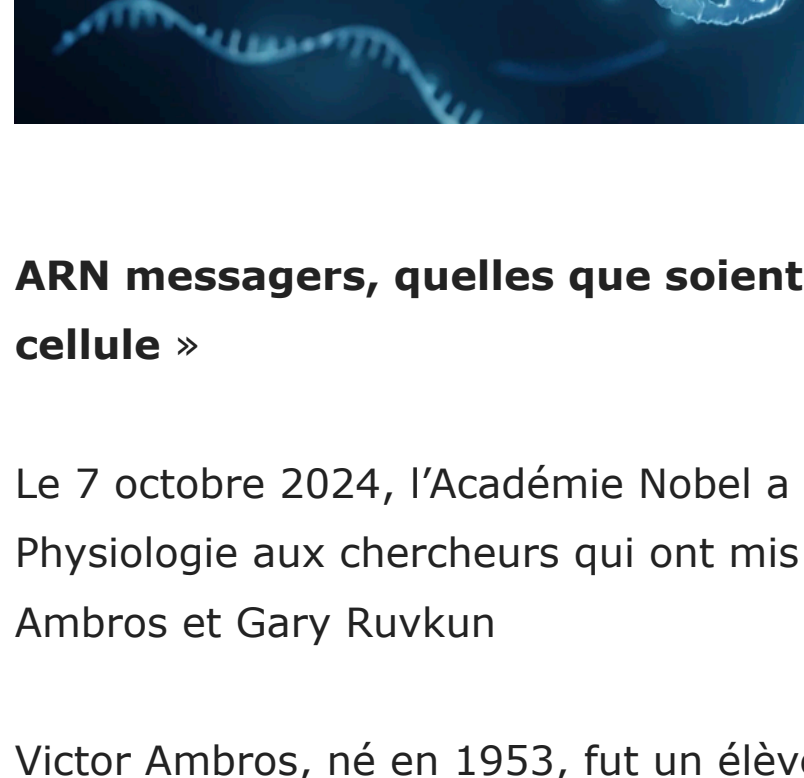


Accueil Rubriques Interviews Les miRNAs ob...

Dépêche Hématologie générale Interviews

# Les miRNAs obtiennent le Prix Nobel de médecine-physiologie. Pour le Dr Christophe Grosset (Inserm-Bordeaux), ils sont « une véritable table de mixage biologique ».

31 OCTOBRE 2024



LE PRIX NOBEL DE MEDECINE-PHYSIOLOGIE ATTRIBUE A VICTOR AMBROS ET GARY RUVKUN POUR LEUR DECOUVERTE DES MICRO-ARN (miRNA)

INTERVIEW DU Dr Christophe GROSSET : « Les miRNAs sont une véritable table de mixage de la biologie à travers leur capacité à réguler de façon fine la traduction des ARN messagers, quelles que soient les conditions environnementales d'une cellule »

Le 7 octobre 2024, l'Académie Nobel a annoncé l'attribution du prix Nobel de Médecine-Physiologie aux chercheurs qui ont mis en évidence la nature et le rôle des miRNAs, Victor Ambros et Gary Ruvkun

Victor Ambros, né en 1953, fut un élève de David Baltimore (prix Nobel 1975 pour la découverte de la transcriptase inverse) à la « Harvard Medical School » où il décrit le premier miRNA, appelé lin-4 et poursuivit ses recherches à la « University of Massachusetts Medical School ».

Gary Ruvkun, né en 1952, a poursuivi toute sa carrière de chercheur à la « Harvard Medical School ». Il a d'une part montré comment lin-4 régulait la traduction d'un ARNm et découvert un autre mi-RNA, let-7.

Pour en savoir plus sur ces miRNAs, HEMATO A LA UNE a interviewé le Dr Christophe GROSSET, Directeur de Recherche INSERM à l'Université de Bordeaux et responsable de l'équipe MIRCADE « Méthodes et Innovations pour la Recherche sur les Cancers de l'Enfant » depuis 2022 après avoir dirigé l'équipe « MicroARN dans le Cancer et dans le Développement » entre 2016 et 2021

**HALU** : Pouvez-vous nous donner quelques précisions sur les miRNAs et l'état actuel des connaissances sur le sujet ?

**C. Grosset** : Les deux lauréats du prix Nobel ont travaillé dans les années 90 sur un même ver, *Caenorhabditis elegans*, petit nématode possédant un certain nombre de tissus bien identifiés (muscles, neurones, ...) avec des cellules ayant chacune une spécialité bien précise. Ils se sont plus particulièrement intéressés à certains gènes du développement dont le blocage arrêtait le processus du développement de ce ver. Ils ont alors isolé des petits ARN, d'une vingtaine de nucléotides, qui ne codaient pour aucune protéine mais dont l'absence avait des conséquences néfastes pour le développement du ver. Ils ont été ensuite surpris de constater que ces petits ARN étaient complémentaires d'ARNm dont ils pouvaient bloquer la traduction en protéine. Le concept de miRNA était né: un nouveau mode de régulation d'expression génique par de petits ARNs. Ils ont également montré que ces miRNAs étaient exprimés transitoirement au cours du développement et, qu'à travers cette expression, ils bloquaient la traduction à un moment bien précis du développement de cet organisme.

**HALU** : Tous les miRNA ont ils une fonction suppressive ou peuvent-ils avoir une action promotrice?

**C. Grosset** : Vers les années 2007-2009, certaines publications ont évoqué un effet positif direct des miRNAs sur la traduction de leurs ARNs cibles, mais il s'agissait très probablement d'artefacts expérimentaux et ces résultats n'ont jamais été reproduits. Cependant les miRNAs pouvant avoir un effet indirect positif en bloquant la traduction d'une protéine, elle-même inhibitrice d'un processus cellulaire. C'est ce que nous avons d'ailleurs démontré avec le miRNA miR-1291 dans notre publication de 2013 intitulé « MicroRNA-1291-mediated silencing of IRE1 enhances Glypican-3 expression » publiée dans la revue RNA. Dans ce travail, nous avons montré que le miRNA miR-1291 avait un effet positif sur l'expression du gène pro-oncogénique GPC3 en régulant négativement une nucléase (IRE1alpha) intervenant dans la dégradation de l'ARNm GPC3. Ainsi les miRNA permettent une régulation extrêmement fine, mais parfois complexe, de la synthèse protéique qui se fait au niveau post-transcriptionnel, c'est-à-dire après la transcription mais avant la traduction, puisque l'action régulatrice se fait au niveau de l'ARNm. Je compare l'ensemble des miRNAs à "une table de mixage de la biologie" qui jouerait non pas sur les sons mais sur l'expression fine des gènes, permettant ainsi à la cellule d'adapter son fonctionnement à toutes les circonstances en modulant son programme protéique.

**HALU** : Depuis ces découvertes initiales, combien de miRNA ont été mis en évidence?

**C. Grosset** : Le dernier recensement de la banque de données miRBase (<https://www.mirbase.org/>) fait état de 2 654 miRNAs dans le génome humain. Chaque cellule peut exprimer entre 5 à 15 000 gènes environ et, il y a probablement 1 000 à 1 500 miRNAs qui interviennent simultanément pour réguler finement l'expression de ces gènes. Cette régulation est donc aussi temporelle. Elle permet à la cellule de réguler l'expression de centaines de gènes au bon moment et selon des conditions environnantes plus ou moins favorables. Les miRNAs jouent donc un rôle majeur dans l'adaptation des cellules à leur environnement extérieur (ex. baisse d'oxygène) et à leur fonctionnement interne (ex. contrôle des différentes phases de la division cellulaire). Mais il existe une autre dimension de la régulation par les miRNAs, c'est la régulation spatiale. Il est très probable que les miRNAs permettent à certains ARNm d'être traduits en certains sites de la cellule et pas dans d'autres, notamment dans des cellules de grande taille comme les cellules neuronales. De plus les miRNAs ont même un rôle régulateur sur leurs cibles ARNm à distance de la cellule ayant produit ces miRNAs, puisqu'ils circulent dans le sang et la lymphe. Cette table de mixage de la biologie a donc un rôle spatio-temporel majeur dont on commence à peine à entrevoir l'importance et le niveau de complexité.

**HALU** : Les miRNA sont-ils conservés entre espèces ?

**C. Grosset** : Tout à fait. On les retrouve chez les mammifères, les plantes et même chez certains virus. Ainsi on a isolé un miRNA dans le virus CoVID19 qui joue probablement un rôle dans l'infection. Ces miRNAs viraux pourraient conférer aux virus un avantage en bloquant la traduction de certains ARNm, et donc de protéines, qui jouent un rôle défavorable dans l'infection et la réplication du génome viral. La complexité et l'efficacité de ce système de régulation par les miRNAs découle de milliards d'années d'évolution au sein des cellules et des organismes. Se pose d'ailleurs la question passionnante de savoir si l'ADN a été la première molécule à porter l'information génétique au cours de l'évolution ou si ce ne serait pas plutôt l'ARN dont font partie les miRNAs.

**HALU** : Les miRNAs sont impliqués dans un grand nombre de processus pathologiques. Vous êtes un spécialiste des cancers de l'enfant. Y-a-t-il des cancers de l'adulte ou de l'enfant où leur implication est caractérisée, dans la genèse, la promotion ou la suppression de ces tumeurs ?

**C. Grosset** : Les miRNAs sont impliqués dans toutes les pathologies humaines. Le cancer, comme les autres maladies, sont, au stade tout initial, un état « altéré » ou plutôt dysfonctionnel d'une ou plusieurs cellule(s). C'est donc une condition biologique inhabituelle, pathologique, qui nécessite l'expression de « nouveaux » gènes par la cellule et leur régulation par de nouveaux miRNAs. Cela fait de ces nouvelles régulations des cibles thérapeutiques potentielles à condition de les étudier et d'en tirer des informations thérapeutiques pertinentes. De plus les gènes exprimés diffèrent d'un type cellulaire à l'autre. Ce ne sont donc ni les mêmes gènes, ni les mêmes miRNAs qui interviennent dans une cellule hépatique, une cellule cardiaque ou une cellule neuronale. C'est aussi vrai dans une cellule tumorale du foie, du cerveau ou du rein... Reste à savoir si cette perturbation génique est initialement liée à une anomalie des miRNAs, ou si la perturbation des miRNAs est la conséquence d'une anomalie primaire de l'expression génique, et quels rôles jouent les miRNAs dans la persistance ou le contrôle de ces perturbations géniques. Les données de la littérature plaident plutôt en faveur de la seconde hypothèse qui me semble la plus probable.

**HALU** : A-t-on pu démontrer qu'une anomalie des miRNAs est à l'origine directe d'une perturbation d'un ou plusieurs gènes ?

**C. Grosset** : Comme je vous l'indiquai, la perturbation des miRNAs peut être à l'origine de la conséquence de la perturbation des gènes. Il a été décrit des mutations dans certains miRNAs pouvant entraîner des perturbations dans l'expression de gènes. Cette mutation des miRNAs est probablement survenue secondairement à d'autres mutations afin de conférer à la cellule cancéreuse des fonctions supplémentaires lui permettant de se déplacer, de mieux s'adapter à son environnement, de résister à un traitement. La table de mixage de la biologie met en place, dans ce cas précis, une partition particulière au service de la cellule tumorale. Mais si on parvient à identifier les éléments-clés de ce fonctionnement, comme les deux ou trois miRNAs jouant un rôle central dans le processus oncogénique, cet avantage peut devenir son point faible, à l'origine de nouveaux traitements. Ces interactions entre les ARNm transcrits et les miRNAs régulant leur traduction sont donc capitales dans la vie d'une cellule, qu'elle soit normale ou pathologique. L'étude de ces interactions constitue un domaine d'exploration de nouveaux traitements.

**HALU** : Pouvez-vous nous donner un exemple à partir de vos recherches ?

**C. Grosset** : Je vais vous donner l'exemple de l'hépatoblastome, tumeur hépatique du jeune enfant. Ce cancer est caractérisé par une dérégulation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine avec une expression anormalement élevée de la protéine  $\beta$ -caténine et de son ARNm. Après un criblage de 1712 miRNAs, nous en avons identifié une dizaine capables d'interagir avec l'ARNm de la  $\beta$ -caténine et de la réguler négativement. Nous avons montré qu'un miRNA, appelé miR-624-5p, normalement exprimé dans les cellules hépatiques normales, est très faiblement exprimé dans les cellules tumorales d'hépatoblastome. En réintroduisant simplement ce miRNA dans les cellules tumorales, nous avons montré qu'il était possible de diminuer la production de l'ARNm et de la protéine  $\beta$ -caténine et de bloquer ainsi la croissance tumorale. Ce cancer pourrait s'expliquer par le fait qu'un frein, en l'occurrence le miR-624-5p a lâché et que les cellules tumorales ont perdu une capacité à contrôler leur niveau de prolifération.

**HALU** : Est-il possible de rétablir ce freinage ?

**C. Grosset** : En 2014-2015, nous avons déposé deux brevets pour développer des thérapies fondées sur l'utilisation de plusieurs miRNAs. Le but était de restaurer un niveau normal de miRNA, comme miR-624-5p, dans les cellules cancéreuses et bloquer leur croissance. Le projet n'a pas abouti pour deux raisons. La première est qu'à la même époque des travaux, pionniers en la matière, ont montré l'efficacité de l'immunothérapie et ses promesses dans le traitement du cancer. Cela a fini par surpasser tous les autres domaines d'étude en cancérologie et entrainer une nette diminution d'intérêt pour les autres approches thérapeutiques, comme celles fondées sur les miRNAs, avec les conséquences que l'on devine sur les financements. La deuxième tient aux véhicules utilisés pour transporter un miRNA mimétique appelé miR-34a lors des premiers essais cliniques chez l'homme dans le cancer du foie. Il s'agissait de nanoparticules faites de liposomes analogues à celles utilisées dans la vaccination COVID mais moins élaborées. Or, il semblerait que ce véhicule ait été responsable de graves réactions immunitaires, parfois mortelles, chez les patients traités lors de cet essai clinique, ce qui a conduit à un arrêt de cet essai et un désintérêt de la communauté scientifique pour les thérapies à base de petits ARNs.

Grâce aux recherches sur les vaccins ARNm, on dispose maintenant de véhicules de transports beaucoup plus sécurisés, provoquant peu de réactions immuno-allergiques ou qui ne soient pas aisément contrôlables. Espérons que la mise au point de ces nouveaux vecteurs et la publicité donnée par ce prix Nobel relancera le développement des thérapies à base de petits ARNs qui n'en sont qu'à leurs prémices.

D'ailleurs, nous travaillons en collaboration avec le Dr Valérie Desvergnès, Directeur de Recherche CNRS au sein de l'unité INSERM ARNA (Acides Nucléiques : régulations Naturelles et Artificielles) à l'Université de Bordeaux sur le développement de nouveaux véhicules pour transporter des acides nucléiques (grands, petits, ADN et ARN) dans le traitement des cancers de l'enfant touchant le foie et le tronc cérébral. Il est possible que nous retravaillions un jour avec certains miRNAs.

D'autres études sur le potentiel thérapeutique des miRNAs sont en cours, comme, par exemple, avec des micelles chargées en miR-16 dans le traitement du mésothéliome ou du cancer du poumon, ou qui utilisent un miR-155 modifié dans le traitement des lymphomes cutanés.

Pour terminer, je voudrais aussi préciser la différence entre miRNA et « small interfering RNA » (siRNA). Ce sont également de petits ARNs (une vingtaine de nucléotides de long aussi), bicaténaires qui interfèrent avec un ARNm dont ils provoquent une dégradation rapide et irréversible. Les siRNAs, contrairement aux miRNAs, sont spécifiques d'un seul ARNm, alors qu'un miRNA peut interférer avec la traduction de plusieurs dizaines d'ARNm différents sans provoquer immédiatement leur destruction. Je crois plus au potentiel thérapeutique des miRNAs. En cancérologie, on connaît les capacités d'adaptation rapide des cellules cancéreuses, ce qui explique l'échec habituel des monothérapies comme celles qui seraient basées sur l'usage d'un siRNA. La capacité d'adaptation extraordinaire des cellules tumorales confère, à mon avis, un avantage déterminant aux miRNAs par rapport aux siRNAs, car ils peuvent agir sur plusieurs cibles et donc plusieurs mécanismes oncogéniques à la fois. Il devient alors plus difficile pour la cellule tumorale de s'adapter et de survivre.

Comme on le voit, le développement des connaissances sur les miRNAs n'en sont qu'à leur début. Celles sur leurs applications thérapeutiques à leurs balbutiements. Soutenir la recherche dans ce domaine est donc indispensable.



Dépêches

- Première Édition des Cours St Paul Hématologie**  
7 OCTOBRE 2024
- Myélome Multiple : La moisson de résultats à l'ASCO et l'EHA analysée par le Pr Mohamad Mohty**  
23 SEPTEMBRE 2024
- \*\*\*Dans les syndromes myélodysplasiques (SMD), une modification du score IPSS-R avant allogreffe a-t-elle u...**  
9 SEPTEMBRE 2024

Éditions Spéciales

- Lymphomes 2023
- Édition Spéciale ASH 2022
- Édition Spéciale ASH 2021
- Édition Spéciale ASH 2020
- Édition Spéciale ASH 2019

Congrès

American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2024

Première Édition Cours St Paul Hématologie

Reunions

Soutiens Institutionnels

## À PROPOS



HEMATO A LA UNE est un site d'information médicale qui couvre tous les domaines de l'hématologie clinique & biologique.

Contactez-nous: [contact@hematolaune.com](mailto:contact@hematolaune.com)

