

M/S Nouvelle janvier 2011

## **Les micro ARNs, une nouvelle voie de signalisation cellulaire empruntée par le resvératrol dans ses effets anti-inflammatoire et anticancéreux**

**Norbert Latruffe**

Université de Bourgogne, INSERM UMR 866, 6, Bd Gabriel, 21000 Dijon

latruffe@u-bourgogne.fr

Les microARN (miARN), découverts en 1993 dans le laboratoire de V. Ambros [1], ont d'abord été identifiés comme régulateurs du développement chez *Caenorhabditis elegans*. Les recherches récentes confirment que ces petits ARN non codants simple-brins sont des éléments de signalisation cellulaire fondamentaux dans la régulation de processus tels que le développement, la différenciation ou la prolifération cellulaire. Ces ARN de 22 nucléotides en moyenne s'apparient de façon spécifique à des ARN messagers cibles entraînant le blocage de leur traduction (en cas de complémentarité parfaite) ou la dégradation des transcrits (en cas de un ou quelques mésappariement[s]). Ils pourraient aussi réguler des gènes au niveau transcriptionnel. La mutation de gènes codant certains miARN entraîne des processus oncogéniques [2]. Cependant, les connaissances sur la régulation des gènes codant ces miARN sont encore limitées.

### **Propriétés anti-inflammatoires et antitumorales du resvératrol**

Notre équipe étudie les propriétés anti-inflammatoires et anticancéreuses du resvératrol, un phytonéol bien connu comme microconstituant alimentaire d'origine végétale (raisin, vin rouge, graines d'arachide, myrtille...) et admis comme protecteur vis-à-vis de pathologies majeures telles que l'athérosclérose, le cancer, les neurodégénérescences, ou encore l'inflammation. Selon le type d'altération, le resvératrol agirait principalement et respectivement en tant qu'anti-oxydant, inhibiteur de cyclines (associé ou non à un processus d'apoptose), activateur de sirtuines [3] ou encore comme inhibiteur de cyclo-oxygénases (voir revue de Delmas *et al.* [4]). La signalisation du resvératrol peut impliquer différents récepteurs, dont des intégrines, des récepteurs activateurs des MAP (*mitogen-activated protein*) kinases, les récepteurs de mort, les récepteurs nucléaires NFκB ou NFR2 (*erythroid-derived 2-related factor 2*), etc. La possible implication des miARN dans les mécanismes protecteurs joués par le resvératrol n'avait pas été explorée.

### **Effets du resvératrol sur l'expression de mi ARN impliqués dans la tumorigenèse**

Dans deux articles récents, nous venons de montrer, en collaboration avec le laboratoire de C. Croce (Columbus, Ohio), que le resvératrol module l'expression de miARN impliqués dans la tumorigenèse. Le premier travail [5], montre que dans la lignée cellulaire THP-1 dérivée de monocytes sanguins humains, le resvératrol augmente l'expression du miARN 663 (miR-663). Ce dernier cible les transcrits de *JunB* et *Jun D*, et donc par voie de conséquence diminue l'activité du facteur de transcription AP-1 (complexe constitué de Jun B et Jun D). La

surexpression de miR-663 diminue l'expression de gènes de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, prostaglandines, espèces réactives de l'oxygène...). De plus, le resvératrol diminue le niveau d'expression d'un miARN pro-oncogénique et pro-inflammatoire, miR-155, lui-même activé par le LPS (lipopolysaccharide de paroi bactérienne, un puissant agent pro-inflammatoire) [6], via la surexpression de miR-663 (*Figure 1*). Le fait que le resvératrol diminue à la fois l'activité d'AP-1 et le niveau de miR-155, pourrait se révéler déterminant dans une possible application thérapeutique du resvératrol comme agent anti-inflammatoire et anticancéreux.

La deuxième étude [7] a démontré, dans une lignée de cellules tumorales colorectales humaines (SW480), que le resvératrol entraîne aussi, de manière dépendante ou non de la surexpression de miR-663, la diminution du transcrite du gène codant le TGF $\beta$ 1 (*transforming growth factor  $\beta$ 1*). Par ailleurs, le criblage à l'aide de puces à miARN montre que d'autres miARN oncogéniques sont réprimés, comme ceux qui ciblent le transcrite du gène DICER1 (la RNase III impliquée dans la maturation des miARN), ou PDCD4 (*programmed cell death protein 4*) et PTEN (*phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase*), des effecteurs clés de la voie de signalisation de TGF $\beta$ . Le TGF $\beta$  (associé au récepteur du TGF $\beta$  de type II) induit une des voies de signalisation cellulaires fréquemment altérée dans les cancers [8]. L'expression du TGF $\beta$  est élevée dans les cancers colorectaux métastatiques et est corrélée avec le grade de la tumeur. Puisque le resvératrol entraîne une modification de la population cellulaire de miARN de type oncogènes ou suppresseurs de tumeurs, une voie de recherche est désormais ouverte afin d'optimiser ses effets antitumoraux en fonction du grade de la tumeur. Comme le montre la *Figure 2*, le TGF $\beta$ 1 a un double effet en fonction du grade de la tumeur : suppresseur de tumeur au stade pré-tumoral et promoteur de métastases au stade malin. Ces recherches fondamentales ouvrent des perspectives aussi bien dans le domaine de l'inflammation que de la cancérogenèse.

## RÉFÉRENCES

- 1- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* ; 75 : 843-66
- 2- Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. (2004) Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 2;101(9):2999-3004.
- 3- Parker JA, Arango m, Abderrahmane S, et al. Neuroprotection par l'activation des sirtuines dans des modèles simplifiés de chorée de Huntington. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 556-7.
- 4- Delmas D, Lançon A, Colin D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol as chemopreventive agent : new concepts to put forward the molecule to fight cancer. (2006) *Curr Drug targets* 7: 423-42
- 5- Tili E, Michaille JJ, Adair B, Alder H, Limagne E, Taccioli C et al. (2010) Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting JunB and JunD. *Carcinogenesis* 31 : 1561-6
- 6- Ruggiero T, Trabucchi M, De Santa F, Zupo S, Harfe BD, McManus MT et al. (2009). LPS induces KH-type splicing regulatory protein-dependent processing of microRNA-155 precursors in macrophages. *Faseb J*, 23 : 2898-908
- 7- Tili E, Michaille JJ, Alder H, Volinia S, Delmas D, Latruffe N, et al. (2010) Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGF beta signaling pathway in SW480 cells *Biochem Pharmacology*, 80, n° 15

juillet (sous presse)

8- Akhurst RJ (2004). TGF beta signaling in health and disease, *Nature genetics*, 36 : 790-792

**Légende des Figures** Figure 1. Le resvératrol diminue le niveau du miR-155 en surexprimant le micro ARN miR-663 ciblant les facteurs de transcription pro-inflammatoires *JunB* et *JunD* [5]. Ecrire ici les légendes svp

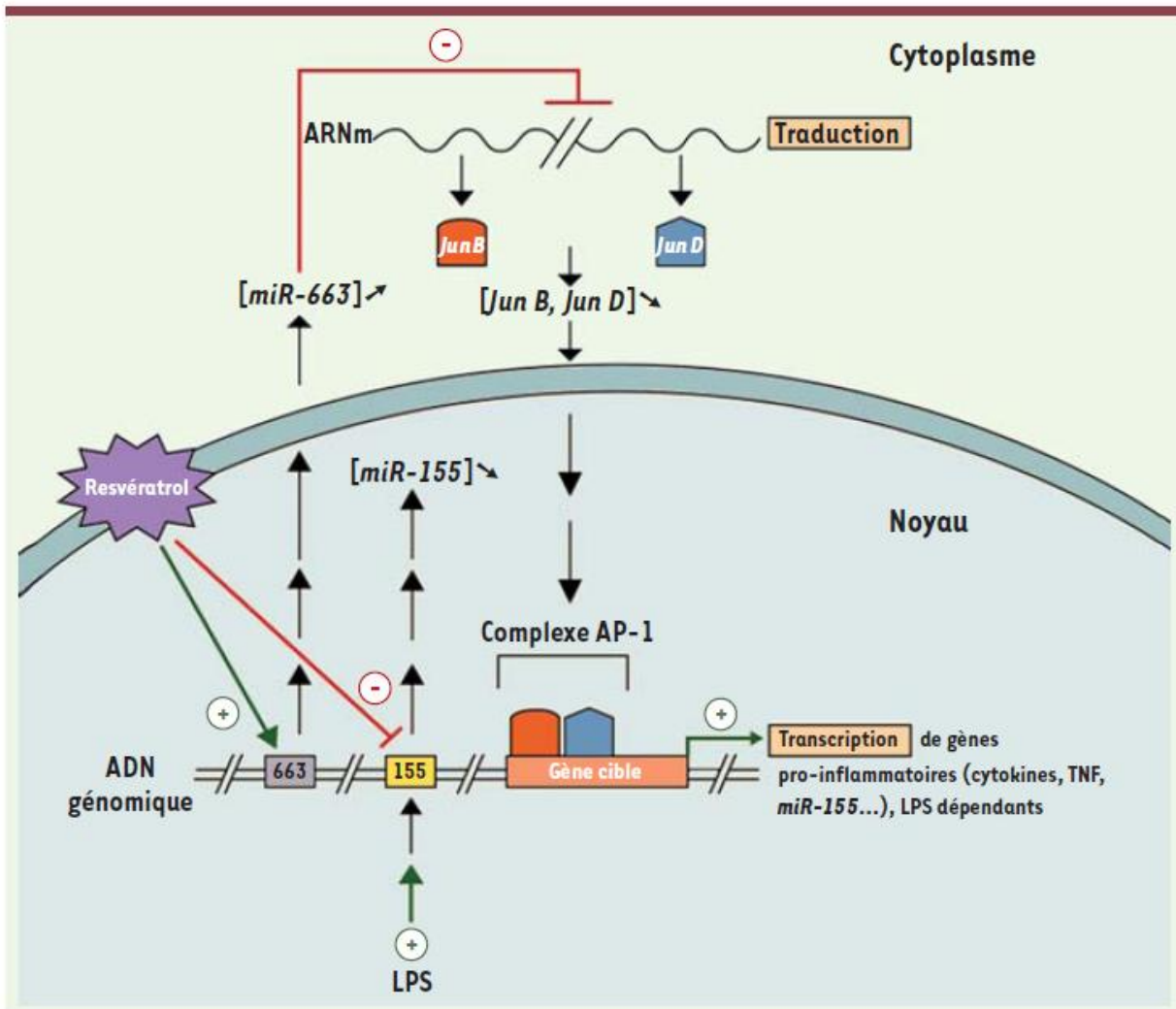


Figure 2. Le resvératrol module le niveau de microARN en ciblant des gènes codant des suppresseurs de tumeur et des effecteurs de la signalisation de TGF  $\beta$ 1 dans les cellules de lignées tumorales colorectales humaines, SW48 [8].

