MicroARN et maladies rénales

Un intérêt grandissant

Lucile Amrouche, Raja Bonifay, Dany Anglicheau

> Les microARN (miARN) constituent une classe abondante de petits ARN naturels non codants. Ils jouent un rôle fondamental dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes. Des données récentes suggèrent leur implication dans le développement de l'appareil urinaire et des cellules rénales et dans des processus impliqués dans la physiopathologie des maladies rénales comme la fibrogenèse, l'immunité innée et adaptative et les maladies dysimmunitaires ou le rejet du greffon rénal. Nous proposons une revue de la littérature sur l'implication des miARN en physiopathologie rénale. <

Inserm UMR-S775,
Université René Descartes,
Centre universitaire des Saints-
Pères, 45, rue des Saints-Pères,
75006, Paris, France ;
Service de transplantation
rénale et de soins intensifs,
Hôpital Necker-Enfants malades,
149, rue de Sèvres,
75743 Cedex 15 Paris, France.
dany.anglicheau@nck.aphp.fr

Les microARN (miARN) représentent une classe abondante d'ARN naturels non codants, hautement conservés et de petites tailles, qui jouent un rôle-clé dans la régulation de l'expression des gènes. Les miARN, transcrits à partir d'unités transcriptionnelles isolées, de *clusters* polycistroniques ou d'introns de gènes codant pour des protéines, suivent une maturation cellulaire qui implique des ribonucléases, avant d'être intégrés dans un complexe protéique, le complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*) [49]. La biogenèse des miARN est détaillée dans la *Figure 1*. Intégré dans le complexe RISC, le miARN mature devient un régulateur post-transcriptionnel en dégradant l'ARN messager (ARNm) cible ou, plus souvent, en inhibant la traduction. Le premier miARN a été décrit en 1993 chez le nématode [1], mais leur rôle majeur dans la régulation de l'expression des gènes n'a été reconnu que récemment, et plus de 1 000 miARN sont maintenant identifiés¹. L'impact des miARN dans la régulation de l'expression des gènes apparaît complexe : la surexpression d'un seul miARN dans des lignées cellulaires humaines conduit à la répression de centaines d'ARNm [2], ou à l'inhibition de la traduction de centaines de protéines et régule l'expression de milliers d'autres [3] ! Ces spectres d'action particulièrement larges font

des miARN des candidats d'intérêt dans tous les aspects de la biologie et de la physiopathologie, mais expliquent aussi les difficultés de compréhension de leurs rôles.

Des données émergentes suggèrent l'implication des miARN dans la physiopathologie des maladies rénales ou encore dans la régulation du système immunitaire et le rejet de greffon rénal. D'autre part, certains miARN sont enrichis dans le rein (miR-10a/b, miR-192, miR-194, miR-196a/b, miR-200a, miR-204, miR-215, miR-216, miR-335) suggérant leur rôle fonctionnel local [4-6].

miARN, développement et fonction de l'appareil urinaire

Afin d'évaluer l'implication des miARN dans le développement, plusieurs équipes ont réalisé l'invalidation complète de la ribonucléase Dicer, ce qui conduit au blocage de la maturation des pré-miARN et à la létalité embryonnaire. La technique d'invalidation conditionnelle a donc été utilisée ensuite pour évaluer l'implication des miARN au cours du développement des différents types cellulaires, notamment de l'appareil urinaire. L'invalidation de *Dicer* dans le bourgeon urétéral chez la souris conduit à l'apparition de microkystes tubulaires et d'une hydronéphrose dès trois semaines de développement, ce qui confirme le rôle des miARN dans le développement de l'épithélium du tube collecteur et de l'urothélium [7].

Chez des souris mutantes caractérisées par une délétion conditionnelle de *Dicer* dans les cellules juxta-glomérulaires sécrétrices de rénine, Sequeira-Lopez *et al.* [8] ont observé une diminution du nombre de ces cellules associée à une diminution de l'expression des gènes *Renin1* et *Renin2* et de la concentration plasmatique de rénine, ainsi qu'une baisse de la pression artérielle de 10 mmHg. Les mutants survivent toutefois normalement à l'âge adulte, mais leurs reins ont un poids diminué et présentent des anomalies histologiques rénales

¹ Voir www.mirbase.org

Figure 1. Biogenèse des miARN. Les gènes codant pour les miARN sont transcrits par une ARN polymérase II dans le noyau et un *primary miRNA* (pri-miARN) est formé. Ces pri-miARN sont clivés en *precursor miRNA* (pré-miARN) par un complexe protéique, le *microprocessor complex*, comportant la ribonucléase de type III Drosha et son cofacteur, la protéine *DiGeorge syndrome critical region gene 8* (DGCR8). Le pré-miARN, replié en tige-boucle par complémentarité de bases imparfaite, est transporté dans le cytoplasme par

l'exportine 5. Il est ensuite clivé par un complexe protéique comportant la ribonucléase de type III Dicer, la protéine *TAR RNA-binding protein* (TRBP) ou la *protein kinase R activator* (PACT) et une des protéines Argonaute 1 à 4, libérant un ARN double-brin d'environ 22 nucléotides. Ce duplex est alors ouvert, un des brins s'associant à la protéine Argonaute pour former le complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*), alors que le fragment complémentaire appelé miARN* est le plus souvent dégradé. Le miARN comporte en son extrémité 5' la *seed sequence*, séquence-clé qui va servir de guide pour le complexe RISC pour identifier la séquence complémentaire présente à l'extrémité 3' UTR de l'ARNm cible du miARN. RISC inhibe alors l'expression du gène par répression de la traduction ou par dégradation de l'ARNm [48].

vasculaires, glomérulaires et interstitielles et le taux de créatinine est augmenté. Les miARN sont donc importants pour le développement des cellules juxtaglomérulaires.

Une étude récente de Elvira-Matlot *et al.* suggère l'implication des miARN dans la régulation du transport tubulaire rénal des électrolytes : l'expression de *WNK1* (*with no lysine [K]*), une protéine impliquée dans la régulation du transport rénal d'électrolytes, pourrait être modulée par miR-192 dont l'expression est elle-même régulée par les apports de sodium/potassium et l'aldostérone, une hormone-clé du transport rénal de sodium et de potassium [9].

Pour étudier le rôle des miARN dans les glomérules, trois groupes ont créé chez la souris une invalidation de *Dicer* spécifiquement dans les podocytes, les cellules épithéliales entourant les capillaires glomérulaires [10-13]. Dans tous les cas, une protéinurie se développe chez les mutants qui évoluent vers l'insuffisance rénale terminale en quelques semaines. Les podocytes sont hypertrophiés avec des vacuolisations, un effacement des pédicelles et une dédifférenciation avec une désorganisation du cytosquelette. Il existe également une atteinte

glomérulaire et tubulo-interstitielle, sans atteinte des cellules endothéliales et mésangiales. Une analyse transcriptomique a révélé que beaucoup d'ARNm parmi ceux dont l'expression est augmentée dans les glomérules mutants sont potentiellement ciblés par les miARN de la famille miR-30 [12]. Les miARN pourraient donc être impliqués dans le développement de podocytopathies. Toutefois, les phénotypes observés sont liés à l'absence totale de miARN et ces mutants ne permettent pas d'identifier les miARN spécifiquement impliqués.

D'autres études *in vitro* ont aussi suggéré que des miARN de la famille miR-30 intervenaient dans l'homéostasie glomérulaire et tubulaire. Par exemple, le traitement de podocytes en culture par le *transforming growth factor β 1* (TGF- β 1), dont on connaît l'implication dans la pathogenèse de la fibrose rénale, diminue l'expression de miR-30 par ces cellules [14]. De façon

concordante, nous avons montré que des cytokines pro-inflammatoires réduisaient l'expression de miR-30a dans des cultures primaires de cellules épithéliales tubulaires rénales [15]. Ces résultats suggèrent l'implication de miR-30 dans les modifications phénotypiques des cellules épithéliales rénales conduisant éventuellement au développement d'une fibrose rénale.

Ces résultats préliminaires, s'ils ne permettent pas encore de définir le rôle précis des miARN, sont cependant évocateurs de leur implication dans la physiologie rénale et la physiopathologie des maladies rénales (Tableau 1). D'autres études, notamment *in vivo* chez des animaux invalidés pour les miARN d'intérêt, seront nécessaires pour préciser leur rôle.

miARN et fibrose rénale

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un processus dynamique au cours duquel des cellules épithéliales changent de phénotype en perdant leurs caractéristiques épithéliales (perte de l'expression de la E-cadhérine, une protéine majeure du phénotype épithélial) pour acquérir des propriétés mésenchymateuses. Cette TEM serait (l'hypothèse est encore controversée) un des mécanismes favorisant le développement de la fibrose rénale [16]. Plusieurs miARN, en particulier miR-205, la famille miR-200 (miR-200a, b, et c), miR-141 et miR-429, semblent jouer un rôle majeur dans l'induction de la TEM par le TGF- β 1 dans les cellules tubulaires rénales [17]. Ces miARN répriment les facteurs transcriptionnels ZEB1 (*zinc finger E-box binding homeobox 1*) et SIP1/ZEB2 (*zinc finger E-box binding homeobox 2*) qui eux-mêmes répriment l'expression de la E-cadhérine. Par conséquent, la baisse d'expression de ces miARN entraîne une augmentation de celle de ZEB1 et SIP1 et donc une réduction de celle de la E-cadhérine à l'origine du processus de TEM (Figure 2) [17].

Kato *et al.* ont montré que l'expression de miR-192 est augmentée sous l'effet du TGF- β 1 *in vitro* dans les cellules mésangiales et *in vivo* au niveau glomérulaire dans un modèle murin de diabète [18]. miR-192 cible et diminue lui aussi l'expression du facteur transcriptionnel SIP1 qui se fixe sur les régions promotrices du gène *Col1a2*, un gène codant pour une des chaînes du collagène de type 1. Ce modèle suggère que la répression de SIP1 induite par miR-192 augmente les dépôts de collagène induits par le TGF- β 1. Toutefois, ces résultats ne concordent pas avec la diminution d'expression de miR-192 observée par Krupa *et al.* [19] dans des biopsies rénales de patients atteints de néphropathie diabétique au stade d'insuffisance rénale terminale et présentant une fibrose avancée. Par ailleurs, l'expression de miR-192 diminue *in vitro* dans une lignée de cellules épithéliales tubulaires humaines en présence de TGF- β . Dans ces cellules, l'augmentation forcée de l'expression de miR-192 inhibe ZEB1 et SIP1, ce qui entraîne une augmentation de l'expression de la E-cadhérine, effets qui sont diminués en présence de TGF- β . Les résultats de Wang *et al.* [20] vont dans le même sens : celui d'une inhibition *in vitro* en culture par le TGF- β de l'expression de miR-192 et de miR-215 – un miARN ayant la même séquence de reconnaissance des ARNm que miR-192 – levant ainsi l'inhibition exercée par ces miARN sur SIP1 et conduisant à la diminution d'expression

de la E-cadhérine. En revanche dans cette étude, si ces miARN agissent sur la régulation de l'E-cadhérine, ils ne semblent pas modifier l'expression des autres marqueurs de fibrose et des protéines de la matrice extracellulaire. La discordance de ces résultats peut en partie s'expliquer par des différences méthodologiques et par l'utilisation de différents types de cellules rénales. Cela suggère un comportement différent des miARN selon le contexte cellulaire et souligne la complexité des mécanismes de régulation impliquant les miARN, et la nécessité de poursuivre l'étude de l'implication des miARN dans le développement de la fibrose rénale.

miARN et régulation du système immunitaire

De nombreuses néphropathies sont associées à un dysfonctionnement du système immunitaire et entrent dans le cadre de pathologies auto-immunes ou de maladies inflammatoires chroniques. Des données récentes suggèrent le rôle des miARN dans la régulation du développement des cellules de l'immunité et dans la modulation des immunités innée et adaptative [21, 22]. Dans le cas de l'immunité innée, miR-146a, miR-132 et miR-155, régulés en réponse à la stimulation de l'immunité innée par des endotoxines [23], ont été impliqués, ainsi que miR-125b ou let-7i – qui régule l'expression de *toll like receptor-4* (TLR4) .

Dans le cas de l'immunité adaptative, miR-181 intervient dans la régulation du développement lymphocytaire, miR-155 dans la maturation et la régulation des lignées lymphocytaires T en induisant une différenciation Th1, miR-150 et le *cluster* miR-17-92 dans la régulation de la différenciation lymphocytaire B [24, 25]. Il existe une grande hétérogénéité d'expression des miARN selon les types de cellules immunitaires, même au sein des sous-populations T [26].

L'invalidation conditionnelle de *Dicer* a également été réalisée dans les cellules immunes, et les lymphocytes les plus affectés chez la souris sont les lymphocytes T régulateurs (T_{reg}) : leur réduction dans le thymus et en périphérie après la délétion de *Dicer* conduit à une pathologie dysimmunitaire complexe associant une splénomégalie, une augmentation de volume des ganglions lymphatiques intestinaux et une colite [26]. Plus récemment, le rôle des miARN dans les lymphocytes T_{reg} matures a été analysé dans des modèles de délétion spécifique de *Dicer* dans les T_{reg} exprimant *foxp3* – le facteur de transcription contrôlant la différenciation des cellules T_{reg} (revue dans [27]). Les souris mutantes présentent des manifestations auto-immunes indistinguables de celles que cause le déficit en *foxp3*. Très récemment, le groupe de Rudensky a identifié miR-146a

miR	Gènes cibles validés	Expression et relation avec les néphropathies	Références
miR-15a	<i>Cdc25a</i>	Modèle de rats polykystiques	[41]
miR-17-92	<i>PTEN</i> et <i>Bim</i>	Glomérules hypertrophiés, hypercellularité, expansion mésangiale, protéinurie	[42]
miR-21	-	Expression glomérulaire et interstitielle ; inhibition de l'apoptose	[43]
miR-23b	-	Expression podocytaire et tubulaire ; modulation de la voie de signalisation du TGF- β	[44]
Famille miR-30	<i>CTGF</i>	Forte expression glomérulaire (et perte d'expression chez les souris <i>Dicer</i> ^{-/-})	[10-12]
miR-192	<i>ZEB1</i> et <i>ZEB2</i>	Résultats discordants de la régulation d'expression de miR-192 induite par le TGF- β et/ou le diabète	[18, 19, 45, 46]
Famille miR-200	<i>ZEB1</i> et <i>ZEB2</i>	Transition épithélio-mésenchymateuse	[17, 47]
Cluster miR-216a, miR-217	<i>PTEN</i> , <i>YB-1</i>	Expression rénale augmentée chez les souris diabétiques et par le TGF- β dans les cellules mésangiales de souris	[46]
miR-377	<i>PAK1</i> et <i>MnSOD</i>	Expression augmentée par les fortes concentrations de glucose dans les cellules mésangiales humaines ; responsable de synthèse de fibronectine	[45]

Tableau I. MicroARN dont les fonctions sont reconnues dans le rein et les néphropathies. CTGF : connective tissue growth factor ; TEM : transition épithélio-mésenchymateuse ; miR : microARN ; MnSOD : manganèse superoxyde dismutase ; PAK1 : p21-activated kinase ; PTEN : phosphatase and tensin homolog ; YB-1 : Y-box protein-1.

comme un déterminant majeur du maintien des fonctions suppressives des T_{reg} [28].

La compréhension progressive du rôle des miARN dans la régulation de l'ensemble du système immunitaire a conduit à tester leurs profils d'expression et leur implication au cours des dysfonctionnements du système immunitaire comme dans la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé. Trois équipes ont comparé l'expression des miARN dans les cellules mononucléées périphériques de sujets contrôles et de patients atteints de lupus érythémateux disséminé [29-31] et mis en évidence des miARN différenciellement exprimés. Dai *et al.* ont décrit par *microarray* 16 miARN différenciellement exprimés par rapport aux contrôles [29]. Dans l'étude de Tang *et al.* [30], une expression différencielle de 42 miARN a été observée sur 156 miARN analysés chez 5 patients lupiques comparés à des contrôles. Parmi ceux-ci, miR-146a était sous-exprimé chez les lupiques, un résultat qui n'avait pas été identifié par Dai *et al.*, cette discordance étant expliquée par la différence des techniques de quantification utilisées et les caractéristiques des cohortes de patients. À la différence de l'étude de Dai qui ne comportait aucune étape de validation, Tang *et al.* ont validé par PCR quantitative la régulation de miR-146a au cours du lupus dans une cohorte indépendante de 47 patients atteints de lupus, 6 patients porteurs d'une maladie de Behcet, et 21 sujets normaux. miR-146a était également négativement corrélé à l'activité de la maladie et à l'activité de la voie des interférons de type I

(IFN-I). Des études fonctionnelles *in vitro* ont montré que ce miARN régule négativement la voie de l'IFN-I via l'inhibition de deux protéines-clés de cette voie de signalisation, *IFN regulatory factor 5* (IRF-5) et *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT-1) [30]. Plus récemment, une troisième équipe a rapporté une analyse similaire par *microarray* du profil d'expression des miARN du sang périphérique dans différentes populations de patients lupiques ayant une néphropathie [31]. Là encore, la plupart des miARN identifiés ne l'avaient pas été dans les études précédentes. Ces résultats discordants, que les auteurs expliquent par l'hétérogénéité des patients étudiés, soulignent deux difficultés liées à ce type d'étude : le faible nombre de sujets testés et les difficultés de comparaison des résultats obtenus par différentes techniques de détection des miARN.

miARN et rejet du greffon renal

Le rejet aigu cellulaire du greffon rénal est caractérisé par une infiltration du greffon par des cellules mononucléées alloréactives dont le caractère agressif aboutit au dysfonctionnement du greffon. L'implication des miARN

n'étant pas connue dans ce contexte, nous avons émis l'hypothèse d'une altération du profil d'expression des miARN au cours du rejet aigu dans le contexte d'une allogreffe rénale [15]. L'analyse du profil d'expression de 365 miARN dans des biopsies de greffons rénaux, siège ou non d'un rejet aigu, révèle une signature d'expression de miARN au cours du rejet aigu cellulaire. Les niveaux d'expression de 53 miARN sont significativement différents dans les deux groupes de biopsies : au cours d'un rejet, 43 miARN sont moins exprimés (let-7c, miR-10a, miR-10b, miR-125a, miR-200a, miR-30a-3p, miR-30b, miR-30c, miR-30e-3p, miR-32, etc.) et 10 miARN plus exprimés (miR-142-5p, miR-142-3p, miR-155, miR-223, miR-146b, miR-146a, miR-342, miR-21, miR-650, miR-525-5p). Des analyses complémentaires *in vitro* ont montré que les miARN dont l'expression est significativement plus importante proviennent des cellules immunes qui infiltrent le greffon et que plusieurs de ces miARN sont régulés par l'état d'activation des cellules mononucléées périphériques. De plus, des cellules épithéliales tubulaires rénales exposées à des cytokines pro-inflammatoires, mimant *in vitro* l'environnement inflammatoire qui prévaut lors du rejet, modifient leur profil d'expression des miARN, ce qui suggère l'implication de ces miARN dans les altérations tubulaires induites par l'inflammation [32]. Des analyses complémentaires par courbes ROC (*receiver operating characteristic*) montrent que les niveaux d'expression de miARN comme miR-142-5p ou miR-155 peuvent constituer de bons biomarqueurs diagnostiques du rejet aigu cellulaire du greffon rénal avec des sensibilités de 100 % et des spécificités de 90 % à 95 %.

miARN : nouveaux biomarqueurs et/ou nouvelles thérapeutiques ?

Les progrès récents concernant l'implication des miARN en pathologie font entrevoir leur possible utilisation comme outil diagnostique mais aussi thérapeutique.

Plusieurs caractéristiques des miARN en font de bons candidats biomarqueurs : une bonne stabilité dans les fluides biologiques comme le sérum [33] et l'urine, une protection vis-à-vis des ribonucléases endogènes grâce à leur petite taille mais aussi à leur intégration dans des exosomes – des vésicules membranaires issues de l'endosome qui permettent la communication intercellulaire par le transfert d'ARNm et de miARN [34]. La quantification de miARN dans le sérum, le plasma ou l'urine pourrait donc offrir une nouvelle voie de développement de biomarqueurs diagnostiques. À titre d'exemple, la quantification de miR-141 dans le sérum permet de dépister les patients atteints de cancer de la prostate [33]. La démonstration récente que des exosomes peuvent être isolés dans l'urine [35] et qu'ils contiennent des acides nucléiques [36] suggère de nouvelles possibilités d'explorations non invasives des pathologies rénales. Les profils d'expression tissulaire des miARN pourraient aussi constituer de nouveaux outils diagnostiques ou pronostiques, comme cela a déjà été démontré dans le domaine de la cancérologie [37]. Ce pourrait aussi être le cas dans des biopsies rénales, même si à ce jour seuls nos travaux portant sur le rejet aigu de greffon rénal ont montré leur utilisation prédictive en néphrologie [15].

Figure 2. Implication des miARN dans la régulation de la transition épithélio-mésenchymateuse. L'expression des facteurs transcriptionnels ZEB1 et ZEB2 est diminuée par les miARN de la famille miR-200 et par le miR-205 [17]. ZEB1 et ZEB2 sont des répresseurs transcriptionnels de ces mêmes miARN, constituant ainsi une boucle de rétrocontrôle négatif. Les facteurs transcriptionnels ZEB1 et ZEB2 sont aussi des répresseurs de gènes épithéliaux comme la E-cadhérine. Par conséquent, la diminution d'expression de miR-205 et des miARN de la famille miR-200 conduit *in fine* à la diminution de l'expression de la E-cadhérine.

L'identification du rôle des miARN en pathologie laisse entrevoir le développement d'outils pour moduler l'expression des miARN et leurs fonctions. L'activité d'un miARN peut être inhibée à l'aide d'un oligonucléotide inhibiteur (antagomir) anti-sens [38]. La première démonstration du potentiel thérapeutique de cette approche vient d'être rapportée chez des primates atteints d'une hépatite C chronique : la répression de miR-122 conduisant à une diminution de la charge virale du virus de l'hépatite C [39]. L'utilisation dans le futur d'inhibiteurs de miARN dont l'expression est augmentée au cours d'un processus pathologique représente donc une stratégie thérapeutique prometteuse. Inversement, il est envisageable d'utiliser des oligonucléotides synthétiques pour restaurer l'expression de miARN. Si les résultats disponibles dans ce domaine ne sont que très préliminaires, des données de pharmacocinétique obtenues dans des modèles animaux semblent montrer que l'élimination de ces molécules est majoritairement rénale [40], une caractéristique utile pour moduler l'expression intrarénale de miARN impliqués dans la physiopathologie des néphropathies.

Conclusion

L'engouement suscité par les miARN – une des découvertes biomédicales les plus importantes de ces quinze der-

nières années – donne lieu à une littérature de plus en plus abondante qui s'oriente dans plusieurs directions : la première consiste à définir le profil d'expression des miARN dans les tissus ou les fluides biologiques au cours du développement ou au cours d'événements pathologiques, permettant ainsi une meilleure compréhension de la régulation des gènes au cours des processus physiopathologiques. En pathologie rénale, c'est le cas des miR-192, miR-205 et de la famille miR-200 dans le développement de la fibrose rénale, de la famille miR-30 dans le développement glomérulaire, etc. Les miARN, grâce à leur grande stabilité et aux outils maintenant disponibles pour les quantifier, pourraient aussi constituer de nouveaux types de biomarqueurs diagnostiques. Enfin, la compréhension du rôle des miARN dans les processus pathologiques ouvre aussi la voie vers des thérapies innovantes, les premiers essais cliniques chez l'homme ayant déjà commencé moins de huit ans après la première utilisation du mot miARN dans un article scientifique.

Si les miARN sont maintenant des acteurs incontournables en biologie, de nombreuses questions restent en suspens quant à la régulation de leur expression et de leur biogenèse ou à l'identification de leurs cibles spécifiques. De très nombreux ARNm cibles peuvent être prédits par analyse bio-informatique, mais rares sont ceux qui sont validés expérimentalement. Si les premiers travaux décrits dans cette revue identifient des miARN d'intérêt au cours de pathologies rénales, les avancées dans la compréhension des maladies rénales passeront par cette étape de validation des ARNm cibles, cruciale non seulement pour améliorer notre compréhension du rôle des miARN en physiopathologie, mais aussi pour envisager leur utilisation comme outil thérapeutique. ♦

SUMMARY

MicroRNAs in pathophysiology of renal disease: an increasing interest

MicroRNAs (miRNAs) are an abundant class of small noncoding RNAs, evolutionarily conserved, that post-transcriptionally regulate gene expression by promoting degradation or repressing translation of the targeted messenger RNA. Recent data suggest the implication of miRNAs in renal development, and in renal diseases pathophysiology including fibrogenesis, regulation of innate and adaptive immunity, autoimmune diseases and acute rejection of the renal allograft. Herein, we review the implication of miRNAs in renal pathophysiology. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

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

REMERCIEMENTS

Les auteurs sont membres de la fondation de coopération scientifique Centaure, un réseau thématique de recherche et de soins (RTRS) dédié aux sciences de la transplantation.

RÉFÉRENCES

- Hartmann C, Corre-Menguy F, Boualem A, et al. Les microARN : une nouvelle classe de régulateurs de l'expression génique. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 894-8.
- Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature* 2005 ; 433 : 769-73.
- Baek D, Villen J, Shin C, et al. The impact of microRNAs on protein output. *Nature* 2008 ; 455 : 64-71.
- Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007 ; 129 : 1401-14.
- Liang Y, Ridzon D, Wong L, et al. Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues. *BMC Genomics* 2007 ; 8 : 166.
- Sun Y, Koo S, White N, et al. Development of a micro-array to detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic Acids Res* 2004 ; 32 : e188.
- Pastorelli LM, Wells S, Fray M, et al. Genetic analyses reveal a requirement for Dicer1 in the mouse urogenital tract. *Mamm Genome* 2009 ; 20 : 140-51.
- Sequeira-Lopez ML, Weatherford ET, Borges GR, et al. The microRNA-processing enzyme dicer maintains juxtaglomerular cells. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 460-7.
- Elvira-Matlot E, Zhou XO, Farman N, et al. Regulation of WNK1 expression by miR-192 and aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1724-31.
- Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, et al. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2150-8.
- Ho J, Ng KH, Rosen S, et al. Podocyte-specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2069-75.
- Shi S, Yu L, Chiu C, et al. Podocyte-selective deletion of dicer induces proteinuria and glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2159-69.
- Ho JJ, Marsden PA. Dicer cuts the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2043-6.
- Shi S, Yu L, Sun Y, et al. Exploration of the roles for miR-30 family in podocytopathies. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2159-69.
- Anglicheau D, Sharma VK, Ding R, et al. MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 5330-5.
- Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1-12.
- Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 593-601.
- Kato M, Zhang J, Wang M, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 3432-7.
- Krupa A, Jenkins R, Luo DD, et al. Loss of MicroRNA-192 promotes fibrogenesis in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 438-47.
- Wang B, Herman-Edelstein M, Koh P, et al. E-cadherin expression is regulated by miR-192/215 by a mechanism that is independent of the profibrotic effects of transforming growth factor-beta. *Diabetes* 2010 ; 59 : 1794-802.
- O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, et al. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 111-22.
- Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles. *Cell* 2009 ; 136 : 26-36.
- Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 12481-6.
- Zhou B, Wang S, Mayr C, et al. miR-150, a microRNA expressed in mature B and T cells, blocks early B cell development when expressed prematurely. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 7080-5.
- Koralov SB, Muljo SA, Galler GR, et al. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lymphocyte lineage. *Cell* 2008 ; 132 : 860-74.
- Cobb BS, Hertweck A, Smith J, et al. A role for dicer in immune regulation. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 2519-27.
- Jeker LT, Bluestone JA. Small RNA regulators of T cell-mediated autoimmunity. *J Clin Immunol* 2010 ; 30 : 347-57.
- Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, et al. Function of miR-146a in controlling treg cell-mediated regulation of Th1 responses. *Cell* 2010 ; 142 : 914-29.
- Dai Y, Huang YS, Tang M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2007 ; 16 : 939-46.

RÉFÉRENCES

30. Tang Y, Luo X, Cui H, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1065-75.
31. Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, et al. Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis. *PLoS One* 2010 ; 5 : e10344.
32. Anglicheau D, Muthukumar T, Suthanthiran M. MicroRNAs: small RNAs with big effects. *Transplantation* 2010 ; 90 : 105-12.
33. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 10513-8.
34. Gilad S, Meiri E, Yagov Y, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One* 2008 ; 3 : e3148.
35. Rood IM, Deegens JK, Merchant ML, et al. Comparison of three methods for isolation of urinary microvesicles to identify biomarkers of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 810-6.
36. Miranda KC, Bond DT, McKee M, et al. Nucleic acids within urinary exosomes/microvesicles are potential biomarkers for renal disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 191-9.
37. Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005 ; 435 : 834-8.
38. Ebert MS, Neilson JR, Sharp PA. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. *Nat Methods* 2007 ; 4 : 721-6.
39. 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.
40. Agrawal S, Tamsamani J, Galbraith W, et al. Pharmacokinetics of antisense oligonucleotides. *Clin Pharmacokinet* 1995 ; 28 : 7-16.
41. Lee SO, Masyuk T, Splinter P, et al. MicroRNA15a modulates expression of the cell-cycle regulator Cdc25A and affects hepatic cystogenesis in a rat model of polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 3714-24.
42. Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 405-14.
43. Godwin JG, Ge X, Stephan K, et al. Identification of a microRNA signature of renal ischemia reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 14339-44.
44. Liu W, Zabinnyk O, Wang H, et al. miR-23b targets proline oxidase, a novel tumor suppressor protein in renal cancer. *Oncogene* 2010 ; 29 : 4914-24.
45. Wang Q, Wang Y, Minto AW, et al. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *Faseb J* 2008 ; 22 : 4126-35.
46. Kato M, Putta S, Wang M, et al. TGF-beta activates akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 881-9.
47. Park SM, Gaur AB, Lengyel E, et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 894-907.
48. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009 ; 10 : 126-39.
49. Dunoyer P. La bataille du silence. Mécanisme et inhibition du RNA silencing au cours des interactions plante/virus. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 505-11.

TIRÉS À PART
D. Anglicheau

Les objectifs prioritaires dans la prise en charge de l'IRC

11/04/2011
Prix Public TTC : 65 €
344 pages – broché
ISBN : 978-2-257-20430-1

L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Prévention et traitement - 4^e édition

P. Jungers, D. Joly, N.K. Man, C. Legendre

Cette nouvelle édition de *L'insuffisance rénale chronique*, entièrement restructurée et actualisée, met tout particulièrement l'accent sur les avancées récentes dans **l'identification des mécanismes de la progression de l'insuffisance rénale et sur les moyens**, de jour en jour plus efficaces, de sa prévention. Cet ouvrage décrit en détail les règles de la **néphroprotection** et de la **cardioprotection**. Il expose les multiples progrès techniques et médicaux qui rendent l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la transplantation rénale plus performantes, plus sûres et mieux tolérées.

Clair, concis, tout en étant très complet et documenté, l'ouvrage est **illustré de plus de 100 schémas et figures**, et d'autant de tableaux, étroitement intégrés au texte.

Nouvelle édition

En vente chez votre librairie spécialisée, par correspondance ou sur notre site www.medecine.lavoisier.fr

Bon de commande à retourner complété à : LAVOISIER SAS – 14, rue de Provigny – 94236 CACHAN Cedex

L'insuffisance rénale chronique – 4^e éd.: 65 € TTC
Franco de port* à partir de 60 € si paiement joint à la commande

Quantité

Je joins mon règlement à la commande :

Montant total de : _____ €

Chèque bancaire ou postal payable en France à l'ordre de :
LAVOISIER SAS (Une facture acquittée sera jointe au colis)

(*France métropolitaine, Suisse, UE, Autres, nous consulter par mail : infos@lavoisier.fr)

Carte bancaire n° :

Date d'expiration :

Les 3 derniers chiffres situés au dos de votre carte bancaire :

Nom / Prénom :

Fonction / spécialité : Adresse :

Code postal : Ville : Tél. : E-mail :

Ces renseignements pourront figurer sur un fichier informatique. Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.

Date et signature obligatoire :

MS 04/11