l'administration systémique d'un anti-corps neutralisant ou l'administration intranasale d'un inhibiteur sélectif du récepteur I du TGFβ. Nous avons pu ainsi montrer que ces traitements restauraient la prolifération des cellules souches dans la ZSV et la production de nouveaux neurones dans le bulbe olfactif [9]. Au plan mécanistique, nous avons prouvé que l'activation de la voie TGFβ/Smad3 (*mothers against decapentaplegic homolog 3*) maintenait la quiescence des cellules souches neurales et augmentait la susceptibilité à l'apoptose radio-induite des cellules souches et des progéniteurs en prolifération [9].

Le TGFβ, un perturbateur de la niche au cours du vieillissement

Nous avons retrouvé une augmentation de la signalisation TGFβ/Smad3 dans les niches de cellules souches neurales de la ZSV de souris âgées dont la neurogenèse est significativement diminuée [9]. Nous avons donc testé l'effet de son blocage chez des animaux âgés et observé une augmentation très significative de la prolifération des cellules souches et de la neurogenèse chez les souris traitées [9]. Ainsi, l'élévation du TGFβ est également responsable d'une diminution de la neurogenèse au cours du vieillissement et pourrait être impliquée dans

la dégradation des fonctions cognitives observée chez les individus âgés.

Conclusion

Outre leur fonction dans l'homéostasie du cerveau, les cellules souches neurales adultes représentent un énorme potentiel thérapeutique pour les traumatismes cérébraux ou les maladies neurodégénératives [2]. De futures recherches devraient donc déterminer si ces résultats peuvent être étendus à la neurogenèse hippocampique et si la restauration de la neurogenèse induite par l'inhibition du TGFβ permet aussi le rétablissement des facultés cognitives des animaux irradiés ou âgés. Néanmoins, ces résultats encouragent la recherche de stratégies thérapeutiques visant à bloquer la voie du TGFβ afin de stimuler les cellules souches endogènes et limiter le déclin cognitif causé par la radiothérapie ou survenant au cours du vieillissement. ♦ **TGFβ, a troublemaker in the adult neural stem cell niche**

LIENS D'INTÉRÊT

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

REMERCIEMENTS

Ce travail a reçu le soutien de l'ANR-SEST (Neurorad), du Dim STEM-Pôle, de l'Inca (Tetratips) et d'Électricité de France (EDF).

RÉFÉRENCES

- Greene-Schloesser D, Moore E, Robbins ME. Molecular pathways: Radiation-induced cognitive impairment. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 : 2294-300.
- de Chevigny A, Lledo PM. La neurogenèse bulbaire et son impact neurologique. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 607-13.
- Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, Hen R. Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nat Neurosci* 2012 ; 15 : 1613-20.
- Lazarini F, Mouthon MA, Gheusi G, et al. Cellular and behavioral effects of cranial irradiation of the subventricular zone in adult mice. *PLoS One* 2009 ; 4 : e7017.
- Feierstein CE, Lazarini F, Wagner S, et al. Disruption of adult neurogenesis in the olfactory bulb affects social interaction but not maternal behavior. *Front Behav Neurosci* 2010 ; 4 : 176.
- Spassky N, Caille I. La niche neurogénique adulte entre dans la troisième dimension. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 17-8.
- Goldman SA, Chen Z. Perivascular instruction of cell genesis and fate in the adult brain. *Nat Neurosci* 2011 ; 14 : 1382-9.
- Andreu-Agullo C, Morante-Redolat JM, Delgado AC, Farinas I. Vascular niche factor PEDF modulates Notch-dependent stemness in the adult subependymal zone. *Nat Neurosci* 2009 ; 12 : 1514-23.
- Pineda JR, Daynac M, Chicheportiche A, et al. Vascular-derived TGF-β increases in stem cell niche and perturbs neurogenesis during aging and irradiation in the adult mouse brain. *EMBO Mol Med* 2013 ; DOI 10.1002/emmm.201202197.
- Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 2002 ; 8 : 955-62.
- Kriegstein K, Zheng F, Unsicker K, Alzheimer C. More than being protective: functional roles for TGF-beta/activin signaling pathways at central synapses. *Trends Neurosci* 2011 ; 34 : 421-9.

NOUVELLE

MiR-142-3p et leucémogénèse Suppresseur de tumeur ou oncomiR ?

Brice Lagrange¹, Romain Z. Martin¹, Nathalie Droin², Éric Solary², Jean-Noël Bastie¹, Laurent Delva¹

Rôle du microARN miR-142 dans l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est le processus physiologique qui assure le renouvellement continu de toutes les cellules sanguines (lymphocytes, granulocytes, monocytes, hématies et plaquettes) à partir

d'un nombre très restreint de cellules dites primitives. Le maintien de l'homéostasie des cellules sanguines fait intervenir des étapes de prolifération, de différenciation et de mort cellulaire. Chacune de ces étapes nécessite la participation d'un réseau complexe

¹U866 Inserm, faculté de médecine, université de Bourgogne, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France ;

²U1009 Inserm, Institut Gustave Roussy, université Paris-Sud 11, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France.

Laurent.Delva@u-bourgogne.fr

codants qui contrôlent de nombreux processus biologiques suivant le mécanisme d'interférence par l'ARN [12]. Ils se lient à des transcrits dont ils provoquent la dégradation prématurée ou dont ils bloquent la traduction. Parmi ces miARN, miR-142-3p apparaît comme un acteur crucial de l'hématopoïèse, et son expression est altérée dans différents types de leucémies.

Dans un contexte normal, le précurseur de miR-142-3p, miR-142, est l'un des trois miARN – avec miR-181 et miR-223 – spécifiquement exprimé au cours de l'hématopoïèse murine [1]. MiR-142 est fortement exprimé dans les cellules dendritiques, et un modèle de souris invalidée pour miR-142 a permis de montrer son rôle crucial dans l'homéostasie et le maintien des cellules dendritiques CD4⁺ [2]. La délétion de miR-142 chez le poisson zèbre a mis en évidence son implication dans l'érythropoïèse embryonnaire [3], et plusieurs études chez l'homme ont associé une expression aberrante de miR-142-3p avec un processus leucémogène, de manière directe ou indirecte (Tableau 1) (voir aussi [13]).

MiR-142-3p et les leucémies du lignage lymphoïde

Dans la translocation (8;17) décrite dans certains cas de leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B), le gène *c-MYC* est placé sous le contrôle du promoteur du gène codant pour miR-142-3p. Les conséquences de cette translocation sont, d'une part, l'absence d'expression de ce miARN et, d'autre part, l'hyperexpression de *c-MYC* induisant la transformation cellulaire [4]. Par ailleurs, dans les cellules B malignes isolées de patients atteints d'un lymphome du manteau, miR-142-3p est un des miARN dont le taux d'expression est le plus fréquemment diminué. Cette expression réduite est associée à un mauvais pronostic concernant la survie des patients [5]. *A contrario*, un rôle oncogénique de

Origine	Leucémie	Profil d'expression	Observation	Réf.
Lymphoïde	Lymphome du manteau à cellules B	Sous-exprimé	Mauvais pronostic	[5]
	LAL-T	Surexprimé	Mauvais pronostic Participation à la résistance aux glucocorticoïdes	[6]
Myéloïde	LAM (1 à 5)	Sous-exprimé	Participation au blocage de la différenciation myéloïde	[7]
	LMMC	Sous-exprimé	Corrélation à la leucocytose	[8]
	LMC	Surexprimé	Régulation par la protéine de fusion BCR/ABL	[10, 11]

Tableau 1. Implication de miR-142-3p dans la leucémogénèse. LMC : leucémie myéloïde chronique ; LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; LAL-T : leucémie aiguë lymphoblastique de type T.

miR-142-3p a été décrit au travers de son action de régulateur négatif de l'expression du récepteur alpha aux glucocorticoïdes. MiR-142-3p est surexprimé dans les cellules T leucémiques de patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique T (LAL-T). L'augmentation de l'expression de miR-142-3p est associée chez ces patients à un mauvais pronostic. Ce miARN induirait la prolifération des cellules leucémiques, ainsi que leur résistance aux glucocorticoïdes utilisés dans le traitement des LAL [6].

MiR-142-3p et les leucémies du lignage myéloïde

Sous-expression de miR-142-3p dans les LAM et les LMMC

Il a récemment été démontré que miR-142-3p était un régulateur clef de la différenciation myéloïde normale, et la diminution de son expression a été associée au développement des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). La LAM se caractérise par une accumulation de précurseurs myéloïdes arrêtés à différentes étapes de la différenciation dans la moelle osseuse, ce qui interfère avec la production de cellules sanguines normales. Une expression

altérée de miR-142-3p a été identifiée dans les cellules mononucléées du sang périphérique de patients atteints d'une LAM (de types 1 à 5 de la classification FAB). Sa surexpression restaurerait la différenciation myéloïde des progéniteurs hématopoïétiques isolés de patients [7]. Nous avons également observé un taux significativement plus faible de miR-142-3p dans les monocytes des patients atteints d'une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) en comparaison avec les monocytes de donneurs sains [8]. L'étude de l'expression de miR-142-3p nous a permis de séparer les patients en deux groupes. Chez les patients arborant un plus faible taux de miR-142-3p, le nombre de leucocytes et de monocytes est plus élevé, ce qui est un des facteurs pronostiques défavorables dans ce syndrome mixte, à la fois myélodysplasique et myéloprolifératif [9]. Nous avons démontré que miR-142-3p était impliqué dans une boucle moléculaire de rétrocontrôle avec le facteur de transcription EGR2 (*early growth response 2*), modulateur positif de la différenciation macrophagique. Dans les monocytes de patients atteints d'une LMMC, cette boucle est perturbée [8].

Surexpression de miR-142-3p dans les LMC

L'expression de miR-142-3p est également affectée dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), un autre syndrome myéloprolifératif. À la différence de ce qui a été observé dans les monocytes de patients atteints d'une LMMC et les cellules mononucléées de patients atteints d'une LAM, miR-142-3p est exprimé à un niveau plus élevé dans les cellules mononucléées du sang périphérique des patients atteints d'une LMC par rapport à celles des individus sains [10]. L'expression de ce miARN est dépendante de la protéine de fusion BCR (*breakpoint cluster region*)/ABL (Abelson)¹ à la fois *in vitro* et *in vivo*. L'inhibition de l'activité kinase de BCR/ABL par le mésylate d'imatinib (Glivec®) ou par un *small hairpin RNA* (shARN) dirigé contre le transcrit codant pour BCR/ABL induit une sous-expression de miR-142-3p dans deux lignées cellulaires sur trois arborant la translocation (9;22) [11]. Chez ces patients, après 14 jours de traitement avec l'imatinib, une baisse d'expression du miARN dans les cellules mononucléées est observée, avec

une tendance à la normalisation de son niveau d'expression. La LMC est caractérisée par une prolifération myéloïde monoclonale sans blocage de maturation prédominant sur la lignée granulocytaire au niveau médullaire et splénique. Un niveau d'expression élevé de miR-142-3p dans les cellules mononucléées des patients est donc cohérent avec une fonction oncogénique de ce miARN.

Conclusion

Outre les altérations de l'expression de miR-142-3p rapportées dans les leucémies, les diverses données publiées jusqu'ici semblent désigner ce miARN comme un des acteurs moléculaires du développement des leucémies à la fois lymphoïdes et myéloïdes. En fonction du contexte cellulaire, miR-142 pourrait intervenir en tant que suppresseur de tumeur ou en tant qu'oncogène. Ainsi, définir plus précisément l'impact de ce miARN dans l'hématopoïèse contribuera à une meilleure connaissance de son rôle dans le développement des hémopathies malignes. ♦

MiR-142-3p in leukaemogenesis: tumour suppressor or oncomiR?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007 ; 129 : 1401-14.
- Mildner A, Chapnik E, Manor O, et al. Mononuclear phagocyte miRNome analysis identifies miR-142 as critical regulator of murine dendritic cell homeostasis. *Blood* 2013 ; 121 : 1016-27.
- Nishiyama T, Kaneda R, Ono T, et al. miR-142-3p is essential for hematopoiesis and affects cardiac cell fate in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 ; 425 : 755-61.
- Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs — microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 259-69.
- Zhao JJ, Lin J, Lwin T, et al. microRNA expression profile and identification of miR-29 as a prognostic marker and pathogenetic factor by targeting CDK6 in mantle cell lymphoma. *Blood* 2010 ; 115 : 2630-9.
- Lu M, Zhang X, Jia H, et al. An oncogenic role of miR-142-3p in human T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) by targeting glucocorticoid receptor-alpha and cAMP/PKA pathways. *Leukemia* 2012 ; 26 : 769-77.
- Wang XS, Gong JN, Yu J, et al. MicroRNA-29a and microRNA-142-3p are regulators of myeloid differentiation and acute myeloid leukemia. *Blood* 2012 ; 119 : 4992-5004.
- Lagrange B, Martin RZ, Droin N, et al. A role for miR-142-3p in colony-stimulating factor 1-induced monocyte differentiation into macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2013 ; 1833 : 1936-46.
- Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. A prognostic score accounting for molecular lesions in chronic myelomonocytic leukemias. *J Clin Oncol* 2013 (sous presse).
- Flamant S, Ritchie W, Guilhot J, et al. Micro-RNA response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010 ; 95 : 1325-33.
- Venturini L, Battmer K, Castoldi M, et al. Expression of the miR-17-92 polycistron in chronic myeloid leukemia (CML) CD34+ cells. *Blood* 2007 ; 109 : 4399-405.
- Dunoyer P. La bataille du silence : mécanisme et inhibition du RNA silencing au cours des interactions plante/virus. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 505-12.
- Bousquet M, Dastugue N, Brousset P. MicroARN et translocations chromosomiques dans les hémopathies malignes. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 229-31.

¹ Cette protéine chimérique entre la tyrosine kinase ABL et la protéine BCR (*breakpoint cluster region*), est codée par le transcrit de fusion BCR/ABL issu du réarrangement t(9;22)(q34;q11).

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : _____ Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Pays : _____

Fonction : _____

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La récurrence locale dans tous ses états - Les soins de support en carcinologie cervico-faciale** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en _____ exemplaire, soit un total de _____ €

☐ Par chèque, à l'ordre de EDK

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature : _____

Date d'expiration : | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

ISBN : 978-2-8425-4174-3 274 pages