

► Parasites intracellulaires obligatoires, les virus dépendent d'un grand nombre de facteurs cellulaires pour accomplir leur cycle de multiplication. Parmi ceux-ci, les microARN (miARN) ont récemment émergé comme d'importants modulateurs des infections virales. Ces petites molécules régulatrices agissent comme des répresseurs de l'expression des gènes. Au cours de l'infection, ils peuvent agir sur des ARN cibles d'origine cellulaire mais aussi virale. Cette synthèse fait le point sur les différents mécanismes, directs et indirects, impliquant ces miARN dans la régulation des virus et aborde les possibles applications thérapeutiques qui peuvent en découler. ◀

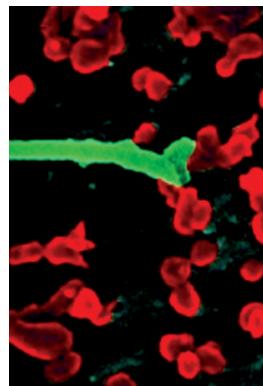
Parasites intracellulaires obligatoires, les virus dépendent exclusivement de la machinerie cellulaire pour accomplir leur cycle de réplication et produire de nouvelles particules infectieuses. En réponse à cette invasion, la cellule met en place différentes stratégies de défense afin d'éliminer ce pathogène. De leur côté, les virus évoluent et s'adaptent aux différentes stratégies de défense de la cellule qu'ils infectent, ce qui conduit à une « course à l'armement » constante entre virus et cellule.

Une des voies cellulaires impliquée dans cette dynamique d'interaction entre les virus et leur hôte est la voie reposant sur les microARN (miARN). Ces petits ARN sont des ARN non-codants qui participent à la régulation, au niveau post-transcriptionnel, de l'expression de gènes jouant un rôle dans de nombreux processus cellulaires. Ils sont transcrits sous la forme d'un long précurseur dont la maturation s'effectue en deux étapes : dans le noyau, par le microprocesseur (Drosha et DGCR8 [*DiGeorge critical syndrome region 8*]), et, après export dans le cytoplasme, par Dicer et son cofacteur TRBP (*tat RNA-binding protein*). Le miARN mature est alors chargé sur une protéine Argonaute et dirigé vers son ARN messager (ARNm) cible grâce à la

Vignette (Photo © Inserm - Thérèse Couderc).

Importance des microARN cellulaires dans la régulation des infections virales

Paula López, Erika Girardi, Sébastien Pfeffer



Architecture et Réactivité de l'ARN, Université de Strasbourg, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS, 15, rue René Descartes, 67084 Strasbourg, France. spfeffer@unistra.fr

séquence « seed » correspondant aux nucléotides 2 à 8 qu'il contient. Cette séquence lui permet de guider la protéine Argonaute sur ses ARNm cibles par appariement de séquence, le plus souvent dans la région 3' non traduite (UTR) de ces ARNm. La fixation de la protéine Argonaute sur un ARNm induit l'inhibition de l'initiation de sa traduction et sa dégradation par le recrutement de protéines à l'origine de sa déadénylation (Figure 1) [1].

Dans cet article, nous passerons en revue les techniques couramment utilisées pour identifier les miARN impliqués dans les infections virales ainsi que leurs cibles. Nous décrirons ensuite quelques exemples de virus dont l'infection est modulée par des miARN et discuterons des possibles applications thérapeutiques résultant du ciblage de ces ARN régulateurs.

Identification des miARN impliqués dans le contrôle de l'infection virale

Le potentiel de régulation des miARN est très important : il existe en effet environ 2 000 gènes codant des miARN qui ont été annotés dans le génome humain. En raison du faible nombre de nucléotides requis pour leur interaction avec leur cible, chacun de ces miARN peut potentiellement participer à la régulation de nombreux ARNm, y compris ceux qui ont une origine virale. L'expression et l'abondance de ces molécules régulatrices diffèrent selon le type cellulaire étudié, ce qui a un impact sur le réseau de cibles potentielles. Une des premières approches à mettre en œuvre lorsqu'on veut identifier les miARN participant à la régulation de l'infection par un virus donné sera donc de déterminer le profil d'expression de ces miARN dans les cellules qu'il

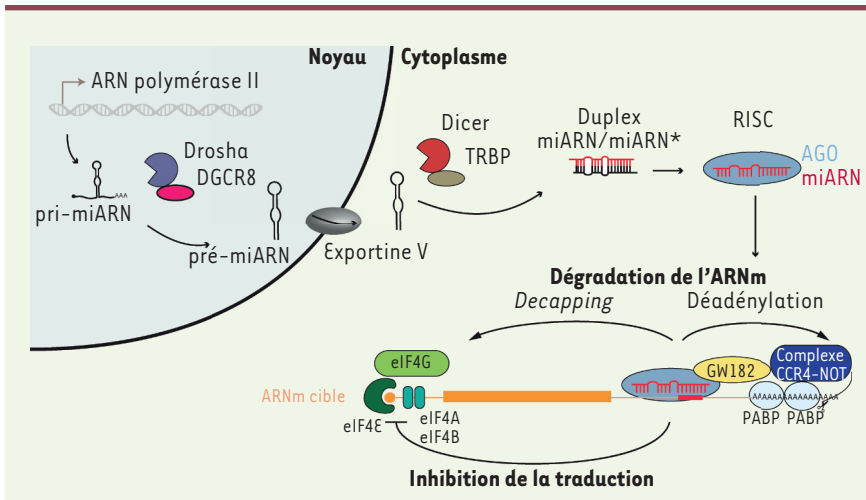


Figure 1. Biogenèse et fonction canoniques des miARN. Les gènes de miARN sont transcrits par l'ARN polymérase II en précurseur primaire de microARN (pri-miARN) qui est clivé dans le noyau par le complexe Microprocesseur (Droscha et son cofacteur DGCR8) pour produire un miARN précurseur à la structure en épingle à cheveux (pré-miARN) qui est exporté vers le cytoplasme par l'exportine V. Le pré-miARN est ensuite clivé par Dicer en duplex de miARN, qui sera ensuite chargé sur une protéine Argonaute (AGO) dans le complexe de *silencing* induit par l'ARN (RISC). Un des brins reste lié à AGO (miARN mature) et joue un rôle clef dans la régulation des gènes au niveau

post-transcriptionnel en ciblant les ARNm par liaison de la région « *seed* » (nucléotides en position 2-8) (le site de liaison représenté par un rectangle rouge). La protéine adaptatrice GW182 est recrutée par RISC et peut interagir avec les protéines de liaison à la queue polyA (PABP) induisant le recrutement du complexe de déadénylation CCR4-NOT. L'ARNm est déstabilisé par la déadénylation et le *decapping* conduisant à sa dégradation. La traduction des ARNm ciblés est également réprimée par l'inhibition de l'assemblage du complexe de préinitiation.

cible en l'absence d'infection et après l'entrée du virus en utilisant principalement le séquençage à haut débit [2]. D'autres approches, comme les puces à ARN, ont également été employées avec succès [3]. La comparaison des profils ainsi obtenus mettra en évidence des différences d'expression de certains miARN selon les conditions, indiquant leur possible implication dans l'infection. En parallèle, l'analyse globale de l'expression des ARNm pourra aider à identifier les différentes voies de régulation affectées par le virus.

Une autre approche consiste à évaluer par des études phénotypiques l'effet de la surexpression d'un miARN ou de son inhibition directement sur le virus. Les virus utilisés pour ce type d'approche sont souvent des virus modifiés génétiquement afin qu'ils expriment une protéine rapportrice, comme la GFP (*green fluorescent protein*). Cette approche a l'avantage de ne pas engendrer de biais, si on a la possibilité d'utiliser un criblage à haut débit ciblant tous les miARN connus [4]. Elle a cependant des limites, notamment pour identifier les miARN qui sont inhibés lors de l'infection. Un type cellulaire n'exprime qu'une centaine de miARN fonctionnels différents. Il est donc possible de ne pas pouvoir révéler l'intérêt du blocage d'un miARN particulier en raison de l'absence de son expression naturelle dans la cellule étudiée.

Identification des cibles du miARN

Le miARN candidat ayant été mis en évidence, l'étape suivante consiste à identifier ses cibles afin de comprendre son rôle dans la régulation de l'infection virale. Un grand nombre d'outils bioinformatiques permettent désormais de prédire les cibles des miARN identifiés. Ces outils, tels que TargetScan [5, 6], miRanda [7], PicTar [8], ou DIANA-microT [9] (cette liste n'est pas exhaustive) se fondent sur la complémentarité de séquences entre les 3'UTR des ARNm cellulaires et la séquence « *seed* » du miARN. Ils restent cependant limités

aux cibles cellulaires. Afin de pouvoir prédire les cibles virales des miARN, PW Hsu *et al.* ont développé le logiciel ViTa qui permet l'analyse des cibles potentielles au sein des différentes séquences d'ARN viral [10]. Néanmoins, l'utilisation de ces logiciels de prédiction se heurte aux limites inhérentes à l'approche utilisée, ce qui conduit inévitablement à la prédiction de nombreux faux-positifs, des cibles potentielles mais qui ne sont en fait pas impliquées dans la régulation par les miARN [11]. Ils ne tiennent également pas toujours compte des interactions possibles qui ne sont pas canoniques.

D'autres possibilités, plus directes, existent afin d'identifier les cibles des miARN identifiés. Les complexes entre miARN et ARNm cibles peuvent en effet être isolés par des méthodes d'immunoprécipitation (associées à des pontages entre protéines et ARN par action des ultra-violets, par exemple) ciblant spécifiquement les protéines Argonautes liées aux miARN [12-14]. Ainsi isolés, les ARNm cibles présents dans les complexes isolés pourront être identifiés par séquençage à haut débit. Cette technique révèle l'ensemble des ARNm cibles d'un ou plusieurs miARN et permet d'entrevoir les voies de régulation impliquées au niveau génomique. Quelle que soit l'approche utilisée, les cibles identifiées nécessitent d'être validées expérimentalement. Cela peut être réalisé dans un premier temps, à l'aide de systèmes rapporteurs reposant le plus souvent sur la luciférase, afin d'évaluer les changements d'expression de l'ARNm et/ou de la protéine liés au gène cible prédit, induits par la surexpression ou l'inhibition du miARN étudié.

Exemples de régulation de l'infection virale par des miARN

Il existe un grand nombre d'exemples de régulation de l'infection virale reposant sur les miARN. Ils peuvent agir de façon directe ou indirecte et avoir un effet positif ou négatif sur l'accumulation du virus (Figure 2). Le Tableau 1 présente quelques exemples choisis dans la littérature qui rendent compte de tous les mécanismes de régulation possibles affectant une panoplie de virus taxonomiquement différents. Nous en décrivons ci-après quelques-uns plus en détails.

Effet direct : ARN viraux cibles des miARN

Ce type de régulation dans laquelle les ARN viraux sont directement ciblés par les miARN cellulaires est le moins couramment décrit et dans la plupart des cas, la fixation d'un miARN sur l'ARN du virus se traduit par un effet proviral. Ceci peut s'expliquer par le fait que, dans le cas d'une régulation négative, la pression de sélection conduit le virus à évoluer vers l'élimination de son génome du site de fixation du miARN. Ce site de liaison sera maintenu s'il confère un avantage au virus.

La première évidence d'une interaction directe entre un miARN et un ARN viral a été rapportée par Sarnow *et al.* qui ont décrit le rôle bénéfique du miARN hépatique miR-122 pour le virus de l'hépatite C (HCV). Le miR-122 guide en effet la fixation d'une protéine Argonaute au niveau de la région 5' non traduite du génome du virus, qui induit l'augmentation de l'accumulation des ARN viraux et la stimulation de la traduction des protéines virales [15-17] (→).

(→) Voir la Nouvelle de C. Mengardi et T. Ohlmann, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2015, page 612

La liaison de la protéine permet également la stabilisation du génome en le protégeant de l'activité de ribonucléases cellulaires [18]. Il s'agit donc d'un bel exemple de détournement d'un mécanisme cellulaire au bénéfice du virus. Il explique également, en partie, le tropisme tissulaire particulier du HCV pour les cellules hépatiques qui expriment spécifiquement le miR-122.

Effet indirect : régulation de cibles cellulaires

Ce type d'interaction permet la régulation de l'expression des facteurs cellulaires impliqués dans différentes étapes du cycle viral (facteurs antiviraux ou cofacteurs) ou d'éléments importants pour l'établissement de la réponse immunitaire en réaction à l'infection.

Tropisme cellulaire et entrée

L'entrée dans la cellule est la première étape du cycle viral. Elle définit également le tropisme du virus si un récepteur de surface spécifique lui est nécessaire. La régulation de l'expression de ces récepteurs cellulaires par les miARN peut ainsi permettre de moduler l'accès du virus à la cellule et le début de l'infection. C'est le cas du miR-181 qui réprime l'expression par les lymphocytes de la protéine de surface CD163 utilisée comme récepteur par le virus du syndrome respiratoire et reproducteur porcin (PRRSV). Cette modulation permet ainsi une régulation négative de l'infection virale [19].

Réplication

La réplication du génome viral, pour produire de nouvelles copies, représente une étape clé du cycle du virus qui peut également être altérée par la régulation de l'expression de cofacteurs cellulaires qui lui sont essentiels. Le virus de l'encéphalite japonaise (JEV) inhibe ainsi l'expression de miR-33a afin d'augmenter l'expression d'une de ses cibles, le facteur d'élongation EEF1A1 (*eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1*), nécessaire à la stabilisation du complexe de réplication viral [20].

Traduction

Afin de synthétiser les protéines virales nécessaires à la réplication et à la formation de nouvelles particules infectieuses, les virus dépendent exclusivement de la machinerie de traduction de la cellule. Les ARN viraux produits entrent cependant en compétition avec les ARNm de la cellule qu'ils infectent pour l'accès aux ribosomes. Les virus ont donc évolué afin de détourner les ribosomes cellulaires de leurs substrats habituels pour les rendre pleinement disponibles pour la synthèse de leurs propres protéines. Certains miARN participent à ce processus régulateur induit par le virus. C'est le cas lors de l'infection par l'entérovirus 71 (EV71) qui, comme de nombreux virus, utilise un site interne d'entrée du ribosome (IRES) pour initier la traduction de ses protéines et non une coiffe, comme l'immense majorité des ARNm cellulaires. Au cours de l'infection, le facteur ERG1 (*early growth response 1*) induit la surexpression de miR-141 qui réprime l'expression du facteur d'initiation eIF4E nécessaire à l'initiation de la traduction des ARN dépendant d'une coiffe. La synthèse des protéines cellulaires est alors arrêtée au profit de celle des protéines virales dont la traduction est indépendante d'une coiffe [21].

Réponse immunitaire

Lorsque la présence du virus est détectée par une cellule, une réponse antivirale est initiée par l'activation de voies de signalisation qui vont stimuler la réponse dépendante des interférons et la production de cytokines. Les miARN peuvent participer à la régulation de cette réponse [22]. Le miARN miR-144 agit, par exemple, comme un régulateur positif de l'infection de plusieurs virus dont le génome est constitué d'ARN : il cible l'ARNm codant TRAF6 (*TNF receptor-associated factor 6*), inhibant la réponse immunitaire reposant sur le facteur de transcription IRF7 (*interferon regulatory factor 7*) [23].

L'apoptose

La manifestation ultime de la réponse antivirale de la cellule est sa mort programmée afin d'éviter la pro-

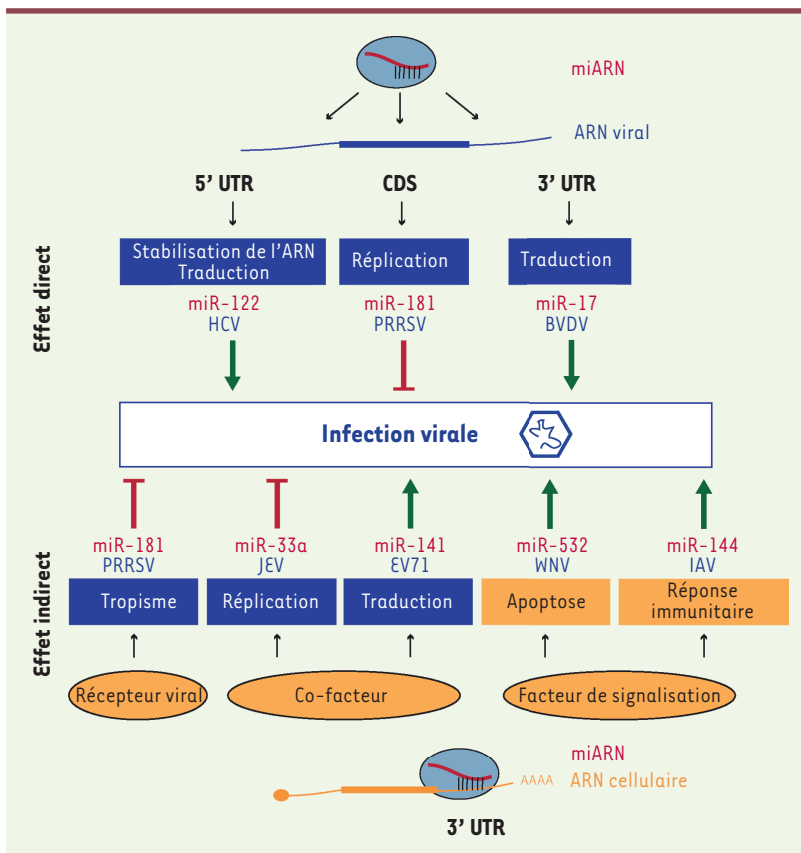


Figure 2. Exemples de mécanismes d'action des miARN modulant l'infection virale. A. L'effet direct du miARN sur la régulation du virus se produit par le ciblage direct des ARN viraux, soit du génome, soit des transcrits, dans différentes régions telles que 3'UTR, 5'UTR ou des séquences codantes (CDS). La liaison entraîne une stabilisation de l'ARN, une traduction améliorée ou une réplication altérée. B. L'effet indirect implique la modulation de l'expression d'un transcrit cellulaire codant un facteur hôte nécessaire pour une ou plusieurs étapes du cycle viral. La modulation de l'expression des récepteurs impacte l'entrée du virus, régulant ainsi son tropisme. Les cofacteurs nécessaires aux complexes de réplication ou à la traduction peuvent réduire ou améliorer la réplication virale et la production de protéines virales, respectivement. Les miARN participent également à l'amélioration ou à la répression des réponses cellulaires à l'infection, par exemple en inhibant ou stimulant la réponse immunitaire ou en stimulant des mécanismes de défense tels que l'induction de l'apoptose. Les étapes du cycle viral sont représentées en bleu tandis que les facteurs de l'hôte et les voies associées sont marqués en orange.

pagation du virus aux cellules environnantes. Certains virus utilisent cependant cette mort cellulaire qui, au contraire, facilite alors leur libération dans l'environnement extracellulaire. La régulation de facteurs contrôlant l'apoptose par des miARN peut ainsi être exploitée par ces virus. C'est le cas du virus du Nil occidental (WNV), dont l'infection induit l'expression du miARN Hs-154 qui cible deux facteurs anti-apoptotiques, CTFC (*CCCTC-binding factor*) et ECOP (*epidermal growth factor receptor-coamplified and overexpressed protein*), favorisant la mort de la cellule qu'il infecte [57].

Régulation de l'activité des miARN par les virus

Lorsqu'un miARN exerce un effet antiviral, qu'il soit direct ou indirect, le virus évolue afin de contourner cet effet inhibiteur. Cette évolution peut se traduire par l'apparition de mutations dans la séquence virale ciblée par le miARN mais elle peut aussi reposer sur des mécanismes moléculaires plus complexes. La réplication du virus de la vaccine n'est ainsi pas concernée par des régulations dépendant de miARN, dont il induit la dégradation globale et non spécifique. Sa protéine VP55 possède une activité polymérase qui ajoute une queue poly A aux miARN, ce qui déclenche leur dégradation par des ribonucléases [24]. Certains miARN sont également inhibés spécifiquement par des virus. C'est le cas de miR-27 dont la stabilité est fortement réduite par le cytomégalo virus murin (MCMV). Surexprimé expérimentalement dans les cellules, miR-27 présente un effet antiviral qui n'est pas observé dans les cellules qui ne sont pas transformées [25]. L'échappement à l'effet

antiviral de miR-27 du MCMV repose sur l'expression d'un transcrit viral qu'il cible, qui induit la dégradation du miARN mature [26,27]. Ce phénomène peut apparaître dans des conditions particulières dans lesquelles l'ARN cible du miARN est fortement exprimé et présente un degré de complémentarité élevé avec le miARN [28].

Les miARN, cibles ou outils thérapeutiques

L'utilisation de miARN comme molécules thérapeutiques n'a pas conduit jusqu'à présent à l'élaboration d'un médicament. Les miARN restent néanmoins très prometteurs pour le traitement de plusieurs pathologies [29], y compris pour les maladies infectieuses. Leur utilisation comme traitement antiviral montre qu'ils présentent une très faible immunogénicité. Du fait de leur conservation au cours de l'évolution, ils peuvent être testés dans différents modèles animaux pour des essais précliniques. Des premiers essais ont ainsi été conduits afin de moduler l'infection par le virus de la grippe H1N1, qui peut être inhibé par plusieurs miARN spécifiques des cellules épithéliales respiratoires. L'administration intranasale de ces miARN a permis de contrôler l'infection et d'inhiber la réplication du virus chez la souris [30]. Bloquer un miARN jouant un rôle viral est également envisageable. Plusieurs études portant sur l'utilisation



microARN	Virus	Effet	Cible	Références
miR-122	HCV	Proviral	Direct : 5'UTR viral	[15, 40-42]
miR-485	NDV et H5N1	Proviral/ Antiviral	Indirect : ARNm RIG-I Direct : ARN viral de H5N1 (gène PB1)	[3]
miR-141	EV71	Proviral	Indirect : ARNm eIF4E	[21]
miR-142-3p	EEEV	Proviral/ Antiviral	Direct : 3'UTR viral	[43]
miR-17, let-7	Pestivirus (BVDV)	Proviral	Direct : 3' UTR viral	[38]
miR-301a	JEV	Proviral	Indirect : réponse IFN	[44]
miR-144	IAV, EMCV, VSV	Proviral	Indirect : ARNm TRAF6	[23]
miR-146a	HeV	Proviral	Indirect : ARNm RNF11	[45]
miR-24, miR-93	VSV	Antiviral	Direct : gènes viraux L and P	[46]
miR-221, miR-222	HIV-1	Antiviral	Indirect : ARNm CD4	[2]
miR-181	PRRSV	Antiviral	Indirect : ARNm CD163	[19]
miR-181	PRRSV	Antiviral	Direct : ORF4 viral	[47]
miR-130	PRRSV	Antiviral	Direct : 5'UTR viral	[48]
miR- 542-5p, miR-24 et autres	IAV, RSV	Antiviral	Indirect : voie p38 MAPK	[49]
miR-223	DENV-2	Antiviral	Indirect : ARNm STMN1	[50]
miR-199, miR-214 et autre	MCMV, HCMV, MHV-68, SFV	Antiviral	Indirect : voie ERK/MAPK, synthèse des prostaglandines, stress oxydatif, voie PI3K/AKT	[4]
miR-33a	JEV	Antiviral	Indirect : ARNm EEF1A1	[51]
miR-34, miR-15, and miR-517	DENV, WNV, JEV	Antiviral	Indirect : voie Wnt	[52]
miRNA-3614-5p	DENV	Antiviral	Indirect : ARNm ADAR1	[53]
miR-127-3p, miR-486-5p et autres	IAV	Antiviral	Direct : génome viral	[30]
miR-25, let-7, et miR-130	HCV	Antiviral	Indirect : cofacteurs de HCV	[54]
miR-323, miR-491, and miR-654	IAV	Antiviral	Direct : ARN viral (gène PB1)	[55]
miR-532	WNV	Antiviral	Indirect : ARNm SESTD1	[56]
Hs-154	WNV	Antiviral	Indirect : ARNm CTFC and ECOP	[57]
miR-555	Poliov	Antiviral	Indirect : ARNm hnRNP C	[58]
miR- 155	VSV, SeV	Antiviral	Indirect : ARNm SOCS	[59]
miR-197	EV71	Antiviral	Indirect : ARNm RAN	[60]

Tableau 1. Exemples de régulation d'infections virales par des miARN. Virus de l'hépatite C : HCV ; virus de la maladie de Newcastle : NDV ; virus de la grippe A subtype H5N1, H5N1 ; Entérovirus 71 : EV71 ; virus de l'encéphalite équine orientale : EEEV ; virus de la diarrhée virale bovine : BVDV ; virus de l'encéphalite japonaise : JEV ; virus de la grippe A : IAV ; virus de l'encéphalomyocardite : EMCV ; virus de la stomatite vésiculeuse : VSV ; virus Hendra : HeV ; virus de l'immunodéficience humaine 1 : HIV-1 ; virus du syndrome respiratoire et reproducteur porcin : PRRSV ; virus respiratoire syncytial : RSV ; virus de la Dengue : DENV ; cytomégalovirus murin : MCMV ; cytomégalovirus humain : HCMV ; gammaherpèsvirus-68 murin : MHV-68 ; virus de la forêt Semliki : SFV ; virus du Nil occidental : WNV ; virus Sendai : SeV.

d'inhibiteurs du miR-122 comme traitement antiviral ont en effet été menées, d'abord avec le développement du Miravirsen (*Santaris Pharma*), qui bloque son activité [31, 32], et avec son optimisation, sous la forme du RG-101 (une forme conjuguée à une N-acétylgalactosamine favorisant sa pénétration dans les cellules hépatiques), qui ont permis de contrôler l'infection et de réduire la charge virale de patients infectés par le HCV [33].

Un point sur lequel des progrès restent néanmoins à faire concerne l'administration de ces molécules dans l'organisme. Celle-ci peut en effet poser problème selon le tissu qui est ciblé, particulièrement dans le cas des virus neurotropiques pour lesquels la barrière hématoencéphalique constitue un obstacle à la bonne pénétrance du médicament. Fondées sur le mode d'action des miARN, différentes applications peuvent également être envisagées non seulement pour le traitement des maladies virales, mais aussi pour leur prévention. Il est ainsi possible de détourner la fonction de miARN cellulaires afin de minimiser les risques possibles lors de l'utilisation de vaccins utilisant des virus atténués : l'insertion dans le génome du virus vaccinal d'un site de liaison pour un miARN exprimé de manière tissu-spécifique peut ainsi restreindre sa réplication et empêcher sa propagation dans certains types cellulaires. Cette approche a été testée avec le virus de la grippe dans le génome duquel l'insertion d'un site complémentaire au miARN ubiquitaire miR-21 a conduit à l'atténuation du virus dans plusieurs types cellulaires [34].

Enfin, l'ajout dans le génome viral de séquences cibles d'un miARN particulier peut également permettre de limiter la toxicité des virus oncolytiques [35]. Chez la souris, un inconvénient du traitement par le picornavirus oncolytique coxsackie A21 est le développement de myosites (ou myopathies inflammatoires, qui constituent un groupe de maladies rares auto-immunes du muscle). Ces effets secondaires touchant les myocytes peuvent être contrôlés en incluant des séquences cibles pour les miARN comme miR-206 et miR-133a, spécifiques des cellules musculaires [36].

Conclusion

Nous avons évoqué dans cette synthèse les différents moyens d'identification des miARN impliqués dans les infections virales, et les différents rôles qu'ils pouvaient jouer dans cette régulation. Les données de la littérature indiquent qu'il existe un certain nombre d'exemples de miARN cellulaires ayant des activités antivirales. Pourtant, le pouvoir inhibiteur des miARN dans le contexte d'infections virales reste un sujet controversé. Une étude menée par Bogerd *et al.* n'a en effet révélé aucune différence de production virale entre des cellules ne produisant pas de miARN (par délétion de Dicer) et la lignée parentale infectée avec différents virus [37].

D'autres virus utilisent les miARN pour leur réplication. Ils représentent donc une cible thérapeutique de choix puisqu'on peut envisager de développer de nouvelles thérapies qui les ciblent afin d'inhiber l'infection. Une étude récente indique que ce mode de régulation positive pourrait être plus utilisé qu'anticipé. Par des techniques d'immunoprécipitation de protéines Argonaute dans des lignées cellulaires

infectées par différents virus, un autre mécanisme de régulation positive directe d'un virus par un miARN a en effet été révélé [38].

Un autre mode de détournement de la voie des miARN à l'avantage des virus, que nous n'avons pas abordé ici, a été montré. Il consiste en l'utilisation de la machinerie cellulaire par certains virus pour la synthèse de leurs propres miARN [39].

Il est encore trop tôt pour affirmer que les études sur l'importance des miARN dans le contexte d'infections virales permettront la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques antivirales. Il est cependant clair que ces petits ARN régulateurs ne doivent pas être négligés. Peut-être faudra-t-il envisager de coupler l'inhibition d'un miARN proviral à une autre molécule, dans le but de proposer des outils plus puissants pour combattre les infections virales ? ♦

SUMMARY

Importance of cellular microRNAs in the regulation of viral infections

Viruses are obligatory intracellular parasites that rely on a wide range of cellular factors to successfully accomplish their infectious cycle. Among those, micro (mi) RNAs have recently emerged as important modulators of viral infections. These small regulatory molecules act as repressors of gene expression. During infection, miRNAs can function by targeting either cellular or viral RNAs. In this review, we will recapitulate what has been reported to date on this interplay between cellular miRNAs and viruses and the effect on the infection. Furthermore, we will briefly discuss the possibilities of interfering with the infection through the modulation of this pathway to develop novel antiviral therapies. ♦

REMERCIEMENTS

Notre laboratoire est financé par le Conseil européen de la recherche (ERC-CoG-647455 *RegulRNA*) et fait partie du réseau LABEX : ANR-10-LABX-0036 *NETRNA*, qui bénéficie d'un financement de l'État géré par l'Agence nationale de la recherche, dans le cadre des investissements d'avenir. EG est financée par le Programme Marie Curie de l'Union européenne par le biais du programme PRESTIGE coordonné par Campus France (PCOFUND-GA-2013-609102).

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet* 2015 ; 16 : 421-33.
2. Lodge R, Ferreira Barbosa JA, Lombard-Vadnois F, *et al.* Host microRNAs-221 and -222 inhibit hiv-1 entry in macrophages by targeting the CD4 viral receptor. *Cell Rep* 2017 ; 21 : 141-53.

RÉFÉRENCES

3. Ingle H, Kumar S, Raut AA, *et al.* The microRNA miR-485 targets host and influenza virus transcripts to regulate antiviral immunity and restrict viral replication. *Sci Signal* 2015 ; 8 : ra126.
4. Santhakumar D, Forster T, Laqotm NN, *et al.* Combined agonist-antagonist genome-wide functional screening identifies broadly active antiviral microRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 13830-5.
5. Lewis BP, Shih I, Jones-Rhoades MW, *et al.* Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell* 2003 ; 115 : 787-98.
6. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005 ; 120 : 15-20.
7. John B, Enright AJ, Aravin A, *et al.* Human microRNA targets. *PLoS Biol* 2004 ; 2 : e363.
8. Krek A, Grun D, Poy MN, *et al.* Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 495-500.
9. Kiriakidou M, Nelson PT, Kouranov A, *et al.* A combined computational-experimental approach predicts human microRNA targets. *Genes Dev* 2004 ; 18 : 1165-78.
10. Hsu PW-C, Lin L-Z, Hsu S-D, *et al.* ViTa: prediction of host microRNAs targets on viruses. *Nucleic Acids Res* 2007 ; 35 : D381-5.
11. Pinzón N, Li B, Martinez L, *et al.* microRNA target prediction programs predict many false positives. *Genome Res* 2017 ; 27 : 234-45.
12. Dölken L, Malterer G, Erhard F, *et al.* Systematic analysis of viral and cellular microRNA targets in cells latently infected with human gamma-herpesviruses by RISC immunoprecipitation assay. *Cell Host Microbe* 2010 ; 7 : 324-34.
13. Chi SW, Zang JB, Mele A, *et al.* Argonaute HITS-CLIP decodes microRNA-mRNA interaction maps. *Nature* 2009 ; 460 : 479-86.
14. Hafner M, Landthaler M, Burger L, *et al.* Transcriptome-wide identification of RNA-binding protein and microRNA target sites by PAR-CLIP. *Cell* 2010 ; 141 : 129-41.
15. Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, *et al.* Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005 ; 309 : 1577-81.
16. Henke JI, Goergen D, Zheng J, *et al.* microRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA. *EMBO J* 2008 ; 27 : 3300-10.
17. Mengardi C, Ohlmann T. miR-122 continue de nous surprendre. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 612-5.
18. Li Y, Yamane D, Lemon SM. Dissecting the roles of the 5'exoribonucleases Xrn1 and Xrn2 in restricting hepatitis C virus replication. *J Virol* 2015 ; 89 : 4857-65.
19. Gao L, Guo XK, Wang L, *et al.* MicroRNA 181 suppresses porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection by targeting PRRSV receptor CD163. *J Virol* 2013 ; 87 : 8808-12.
20. Chen Z, Ye J, Ashraf U, *et al.* MicroRNA-33a-5p Modulates japanese encephalitis virus replication by targeting eukaryotic translation elongation factor 1A1. *J Virol* 2016 ; 90 : 3722-34.
21. Ho BC, Yu SL, Chen JJW, *et al.* Enterovirus-induced miR-141 contributes to shutoff of host protein translation by targeting the translation initiation factor eIF4E. *Cell Host Microbe* 2011 ; 9 : 58-69.
22. Taganov KD, Boldin MP, Baltimore D. MicroRNAs and immunity: tiny players in a big field. *Immunity* 2007 ; 26 : 133-7.
23. Rosenberger CM, Podyminogin RL, Diercks AH, *et al.* miR-144 attenuates the host response to influenza virus by targeting the TRAF6-IRF7 signaling axis. *PLoS Pathog* 2017 ; 13 : e1006305.
24. Backes S, Shapiro JS, Sabin LR, *et al.* Degradation of host microRNAs by Poxvirus poly(A) polymerase reveals terminal RNA methylation as a protective antiviral mechanism. *Cell Host Microbe* 2012 ; 12 : 200-10.
25. Buck AH, Perot J, Chisholm MA, *et al.* Post-transcriptional regulation of miR-27 in murine cytomegalovirus infection. *RNA* 2010 ; 16 : 307-15.
26. Libri V, Helwak A, Miesen P, *et al.* Murine cytomegalovirus encodes a miR-27 inhibitor disguised as a target. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 279-84.
27. Marciniowski L, Tanguy M, Krmpotic A, *et al.* Degradation of cellular miR-27 by a novel, highly abundant viral transcript is important for efficient virus replication in vivo. *PLoS Pathog* 2012 ; 8 : e1002510.
28. Ameres SL, Horwich MD, Hung JH, *et al.* Target RNA-directed trimming and tailing of small silencing RNAs. *Science* 2010 ; 328 : 1534-9.
29. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, *et al.* Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from bench to clinic as next generation medicine. *Mol Ther Nucleic Acids* 2017 ; 8 : 132-43.
30. Peng S, Wang J, Wei S, *et al.* Endogenous cellular microRNAs mediate antiviral defense against influenza A virus. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018 ; 10 : 361-75.
31. Janssen HLA, Reesink HW, Lawitz EJ, *et al.* Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1685-94.
32. Ree MH van der, Meer AJ van der, Bruijnen J de, *et al.* Long-term safety and efficacy of microRNA-targeted therapy in chronic hepatitis C patients. *Antiviral Res* 2014 ; 111 : 53-9.
33. Ree MH van der, Vree JM de, Stelma F, *et al.* Safety, tolerability, and antiviral effect of RG-101 in patients with chronic hepatitis C: a phase 1B, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 709-17.
34. Waring BM, Sjaastad LE, Fiege JK, *et al.* MicroRNA-based attenuation of influenza virus across susceptible hosts. *J Virol* 2017 ; 92 : e01741-17.
35. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2015 ; 14 : 642-62.
36. Kelly EJ, Hadac EM, Greiner S, *et al.* Engineering microRNA responsiveness to decrease virus pathogenicity. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1278-83.
37. Bogerd HP, Skalsky RL, Kennedy EM, *et al.* Replication of many human viruses is refractory to inhibition by endogenous cellular microRNAs. *J Virol* 2014 ; 88 : 8065-76.
38. Scheel TKH, Luna JM, Liniger M, *et al.* A broad RNA virus survey reveals both miRNA dependence and functional sequestration. *Cell Host Microbe* 2016 ; 19 : 409-23.
39. Kincaid RP, Sullivan CS. Virus-encoded microRNAs: an overview and a look to the future. *PLoS Pathog* 2012 ; 8 : e1003018.
40. Sedano CD, Sarnow P. Hepatitis C virus subverts liver-specific miR-122 to protect the viral genome from exoribonuclease Xrn2. *Cell Host Microbe* 2014 ; 16 : 257-64.
41. Masaki T, Arend KC, Li Y, *et al.* miR-122 Stimulates hepatitis C virus RNA synthesis by altering the balance of viral RNAs engaged in replication versus translation. *Cell Host Microbe* 2015 ; 17 : 217-28.
42. 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.
43. Trobaugh DW, Gardner CL, Sun C, *et al.* RNA viruses can hijack vertebrate microRNAs to suppress innate immunity. *Nature* 2014 ; 506 : 245-8.
44. Hazra B, Kumawat KL, Basu A. The host microRNA miR-301a blocks the IRF1-mediated neuronal innate immune response to Japanese encephalitis virus infection. *Sci Signal* 2017 ; 10 : eaaf5185.
45. Stewart CR, Marsh GA, Jenkins KA, *et al.* Promotion of Hendra virus replication by microRNA 146a. *J Virol* 2013 ; 87 : 3782-91.
46. Otsuka M, Jing Q, Georgel P, *et al.* Hypersusceptibility to vesicular stomatitis virus infection in Dicer1-deficient mice is due to impaired miR24 and miR93 expression. *Immunity* 2007 ; 27 : 123-34.
47. Guo X -k., Zhang Q, Gao L, *et al.* Increasing expression of microRNA 181 inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication and has implications for controlling virus infection. *J Virol* 2013 ; 87 : 1159-71.
48. Li L, Gao F, Jiang Y, *et al.* Cellular miR-130b inhibits replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in vitro and in vivo. *Sci Rep* 2015 ; 5.
49. McCaskill JL, Ressel S, Alber A, *et al.* Broad-spectrum inhibition of respiratory virus infection by microRNA mimics targeting p38 MAPK signaling. *Mol Ther Nucleic Acids* 2017 ; 7 : 256-66.
50. Wu N, Gao N, Fan D, *et al.* miR-223 inhibits dengue virus replication by negatively regulating the microtubule-destabilizing protein STMN1 in EAhy926 cells. *Microbes Infect* 2014 ; 16 : 911-22.
51. Chen Z, Ye J, Ashraf U, *et al.* MicroRNA-33a-5p Modulates japanese encephalitis virus replication by targeting eukaryotic translation elongation factor 1A1. *J Virol* 2016 ; 90 : 3722-34.
52. Smith JL, Jeng S, McWeeny SK, *et al.* A microRNA screen identifies the Wnt signaling pathway as a regulator of the interferon response during flavivirus infection. *J Virol* 2017 ; 91 : e02388-16.
53. Diosa-Toro M, Echavarría-Consuegra L, Flipse J, *et al.* MicroRNA profiling of human primary macrophages exposed to dengue virus identifies miRNA-3614-5p as antiviral and regulator of ADAR1 expression. *PLoS Neg Trop Dis* 2017 ; 11 : e0005981.
54. Li Q, Lowey B, Sodroski C, *et al.* Cellular microRNA networks regulate host dependency of hepatitis C virus infection. *Nat Comm* 2017 ; 8.
55. Song L, Liu H, Gao S, *et al.* Cellular microRNAs inhibit replication of the H1N1 influenza A virus in infected cells. *J Virol* 2010 ; 84 : 8849-60.
56. Slonchak A, Shannon RP, Pali G, *et al.* Human microRNA miR-532-5p exhibits antiviral activity against West Nile virus via suppression of host genes SESTD1 and TAB3 required for virus replication. *J Virol* 2016 ; 90 : 2388-402.
57. Smith JL, Grey FE, Uhrlaub JL, *et al.* Induction of the cellular microRNA, Hs_154, by West Nile virus contributes to virus-mediated apoptosis through repression of antiapoptotic factors. *J Virol* 2012 ; 86 : 5278-87.
58. Shim BS, Wu W, Kyriakis CS, *et al.* MicroRNA-555 has potent antiviral properties against poliovirus. *J Gen Virol* 2016 ; 97 : 659-68.
59. Wang P, Hou J, Lin L, *et al.* Inducible microRNA-155 Feedback promotes type I IFN signaling in antiviral innate immunity by targeting suppressor of cytokine signaling 1. *J Immunol* 2010 ; 185 : 6226-33.
60. Tang WF, Huang RT, Chien KY, *et al.* Host microRNA miR-197 plays a negative regulatory role in the enterovirus 71 infectious cycle by targeting the RAN protein. *J Virol* 2016 ; 90 : 1424-38.

TIRÉS À PART

S. Pfeffer