

## Unité Biothérapies des Maladies Génétiques, Inflammatoires et Cancers (BMGIC), U1035 INSERM, Université de Bordeaux

Equipe miRCaDe (microARNs dans le Cancer et le Développement)



### Résumé des travaux récemment publiés

Notre équipe travaille sur l'étude de plusieurs **cancers de l'adulte et de l'enfant**, dont deux types de cancer du foie: 1) le **carcinome hépatocellulaire**, une tumeur fréquente (7900 cas/an en France) et de très mauvais pronostic qui touche les adultes, et 2) l'**hépatoblastome**, une tumeur beaucoup plus rare (20-25 cas/an en France) qui se développe chez les très jeunes enfants.

Au laboratoire, nous cherchons à bloquer l'action des oncogènes **Glypican-3** et **Bêta-caténine**, deux gènes qui jouent un rôle central dans l'apparition de ces deux cancers hépatiques. Nos travaux, initiés en 2012 et publiés au printemps 2017 dans les journaux scientifiques *Hepatology Communications* (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep4.1029/full>) et *Oncotarget* ([http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=17162&author-preview=d8q](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=17162&author-preview=d8q)), ont permis d'identifier 9 nouvelles molécules, appelées **microARNs**, capables de bloquer l'action de ces oncogènes et d'inhiber la croissance d'une tumeur du foie en laboratoire.

Les microARNs sont des petites molécules naturellement produites par les cellules de notre corps et dont la fonction biologique est d'empêcher une expression trop forte de certains gènes, comme ceux intervenant dans la prolifération des cellules. Nos résultats montrent que ces 9 microARNs sont présents dans les cellules tumorales de patients mais produits en quantité beaucoup plus faible que la normale, ce qui favorise une forte expression des oncogènes Glypican-3 et Bêta-caténine et le développement tumoral. La réintroduction de ces microARNs (en particulier **miR-624-5p** et **miR-4510**) dans les cellules tumorales du foie empêche l'action des oncogènes Glypican-3 et Bêta-caténine, inhibe la prolifération des cellules, entraîne leur mort et bloque la formation d'une tumeur chez l'embryon de poulet (voir couverture du volume d'Avril 2017 du Journal *Hepatology Communications* : <http://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/hub/issue/10.1002/hep4.v1.2/>). Notre meilleur candidat, miR-4510, est efficace à la fois sur les cellules tumorales hépatiques de l'adulte et de l'enfant, et augmente l'activité du Sorafenib et du Cisplatine, deux agents chimiothérapeutiques utilisés en clinique dans le traitement respectif du carcinome hépatocellulaire et de l'hépatoblastome.

A ce stade, notre objectif est de confirmer l'effet thérapeutique de miR-4510, seul ou en association avec d'autres médicament (Sorafenib, Cisplatine), chez la souris et d'évaluer son innocuité (absence de toxicité) dans un animal entier. Pour cela, nous espérons établir un partenariat avec des industriels du médicament afin de fabriquer miR-4510 sous une forme injectable chez l'animal. Le chemin est donc encore long avant un transfert de ces microARNs vers les patients, mais ces premiers résultats sont encourageants et porteurs d'espoir pour les patients et leur famille.