

## Profils d'expression de microRNA et prédiction du devenir des greffes de rein chez l'homme. Docteur Dany Anglicheau

Nos travaux récents, à l'origine de ce Prix France Transplant 2011, se sont portés sur l'étude de nouvelles voies impliquées dans les mécanismes moléculaires du rejet aigu du greffon rénal. Le rejet aigu demeure évidemment une complication redoutée en transplantation d'organe solide et une meilleure compréhension de ses mécanismes moléculaires est susceptible d'une part d'améliorer nos connaissances sur les mécanismes d'agression allo-immune mais aussi de développer de nouveaux biomarqueurs diagnostiques et/ou pronostiques.

Notre objectif était de définir l'implication des micro ARN (miARN) au cours du rejet aigu du greffon rénal. La découverte des miARN constitue l'une des plus grandes avancées de la biologie des 10 dernières années. Les miARN sont une classe de petits ARN, non traduits en protéines, abondants, responsables de la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes en se fixant sur des séquences partiellement complémentaires des ARN messagers, aboutissant ainsi soit à l'induction de la dégradation de l'ARN messenger soit à l'inhibition de sa traduction. Les premiers miARN ont été décrits en 1993 mais ce n'est qu'au cours des 8 dernières années qu'un intérêt croissant s'est porté sur cette classe de molécules. On considère aujourd'hui que les miARN sont responsables de la régulation d'un tiers du génome humain. Des données émergentes suggèrent un rôle fondamental des miARN dans la régulation du système immunitaire. Jusqu'alors, aucune donnée n'existait sur l'implication éventuelle des miARN au cours de la réponse allo-immune.

Nous avons donc cherché à définir l'implication des miARN au cours du rejet aigu d'allogreffe rénale. Nous avons analysé l'expression des miARN de 33 biopsies de greffons rénaux (12 rejets aigus cellulaires et 21 biopsies normales). Sept des 33 biopsies de greffons (3 rejets aigus et 4 biopsies normales) ont été étudiées pour quantifier 365 miARN mature humaines, et plusieurs miARN différentiellement exprimés au cours de cette première étape ont été quantifiés sur les 26 autres biopsies pour validation. Nos premiers résultats ont permis de définir une signature moléculaire de miARN dans les greffons de transplantés rénaux au cours du rejet aigu cellulaire. Le rejet aigu pouvait être prédit avec une grande précision en utilisant les niveaux d'expression de plusieurs miARN.

Des études complémentaires de l'expression de miARN dans les cellules mononucléées du sang périphérique ont montré que les miARN (miR-142-5p, -155 et -223) surexprimés dans des biopsies de rejet aigu sont également fortement exprimés dans les cellules mononucléées du sang périphérique, et que la stimulation de ces cellules par la phytohémagglutinine conduit à des modifications de leur niveau d'expression. La quantification des miARN dans des cultures primaires de cellules épithéliales rénales humaines a montré que miR-30a-3p, miR-10b, et let-7c, trois miARN d'expression diminuée dans le greffon au cours du rejet

aigu, sont fortement exprimés dans les cellules épithéliales rénales, et que l'exposition de ces cellules à des cytokines pro-inflammatoires conduit à une diminution de l'expression de miR-30a-3p.

Au total, cette étude a permis de conclure que : (i) les miARN dont l'expression est augmentée au cours du rejet aigu ont essentiellement pour origine les cellules de l'immunité et traduisent l'infiltration du parenchyme du greffon par ces cellules ; (ii) l'activation de cellules mononucléées du sang conduit à de fortes modifications du profil d'expression des miARN ; (iii) les miARN dont l'expression est diminuée au cours du rejet aigu sont essentiellement d'origine cellulaire rénale et traduisent l'impact du milieu pro-inflammatoire sur ces cellules ; (iv) la mise en évidence de miARN spécifiquement régulés au cours du rejet aigu pourrait conduire au développement de nouveaux outils de surveillance de la réponse allo-immune.

Ces premiers résultats ont été publiés dans le P Natl Acad Sci USA. Ils sont à l'origine d'un projet expérimental que nous menons actuellement.