



HAL
open science

micro-ARN et cancer colorectal

Romain Chautard, Sajida Ibrahim, Maxime Gueguinou, Thierry Lecomte,
William Raoul

► **To cite this version:**

Romain Chautard, Sajida Ibrahim, Maxime Gueguinou, Thierry Lecomte, William Raoul. micro-ARN et cancer colorectal. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 2019, 10.1684/hpg.2019.1896 . hal-02438640

HAL Id: hal-02438640

<https://hal.science/hal-02438640v1>

Submitted on 14 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Titre : micro-ARN et cancer colorectal

Title: MicroRNAs in colorectal cancers

Auteurs : Romain Chautard^{1,2}, Sajida Ibrahim², Maxime Guéguinou², Thierry Lecomte^{1,2}, William Raoul^{2,3}

¹CHRU de Tours, Hôpital Trousseau, service d'hépatogastro-entérologie et de cancérologie digestive, 37044 Chambray-lès-Tours, France

²EA 7501, GICC, équipe PATCH, Université de Tours, France

³Inserm UMR 1069, Nutrition Croissance et Cancer (N2C), Université de Tours, France

Auteur correspondant : Romain Chautard ; service d'hépatogastroentérologie et de cancérologie digestive, Hôpital Trousseau, CHRU de Tours, 37044 Chambray-lès-Tours, France ; Tel : +33632939352 ; mail : romain.chautard@etu.univ-tours.fr

Lien d'intérêt : Tous les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article

Mots-clés : micro-ARN, cancer colorectal, biomarqueur, diagnostic, pronostic, thérapie

Keywords: micro-RNA, colorectal cancer, biomarker, diagnostic, prognostic, therapeutics

Résumé :

Les micro-ARN (miR) sont de petits ARN simple brin. Leur rôle est de réguler la traduction d'ARN messager cible. Ils impactent ainsi le fonctionnement global de notre organisme. Leur dérégulation est impliquée dans un grand nombre de mécanismes pathologiques, notamment dans l'initiation et la progression tumorales colorectales. Il est possible de détecter les fluctuations d'expression des miR dans les tissus digestifs, le sang et les selles. Certains miR ont été identifiés comme des potentiels biomarqueurs diagnostiques et pronostiques du cancer colorectal (CCR). Leurs dérégulations participent également aux mécanismes de résistance à certains médicaments anti-tumoraux. La mesure du niveau d'expression de miR est une piste pour la recherche de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des traitements couramment prescrits dans le CCR. Ils sont également des cibles thérapeutiques potentielles car l'induction pharmacologique de la sur- ou sous-expression de certains miR pourrait être utilisée afin de modifier les caractéristiques des tumeurs et servir de base pour de nouvelles thérapies en oncologie. Les miR représentent des éléments clés du développement du CCR avec des perspectives d'applications prometteuses et innovantes en pratique clinique.

Abstract:

MicroRNAs (miR) are small single-stranded RNAs. Their role is to post-transcriptionally regulate the expression of target mRNA. They influence the homeostasis of our organism. Dysregulated expression of many miR is involved in pathogenic mechanisms, particularly colorectal cancer (CRC) initiation and development. MiR levels of expression are detected in blood, stool and digestive tissue. Therefore, certain miR can be used as diagnostic and prognostic biomarkers in CRC. Also, some dysregulated miR contribute to drug resistance. Measuring levels of expression of those miR can be used to categorize patients according to their risk of drug-resistance in order to improve their survival. Lastly, artificially modifying miR regulation can be adopted to treat CRC. MiR are key factors in CRC development and their bedside usage is promising and innovative.

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde et la deuxième cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. Sa cancérogénèse est liée à l'accumulation progressive de dérégulation d'expression de gènes. Les deux grandes voies principales sont celle de l'instabilité chromosomique et celle de l'instabilité des microsatellites. Elles conduisent à des altérations génétiques multiples participant à la progression du processus cancéreux. Le développement tumoral est régi par des dérégulations des voies de signalisation intracellulaires et des interactions extracellulaires auxquelles s'associent des modifications du microenvironnement.

Les microARN (miR) sont des petites molécules d'ARN non codant impliquées dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes. Ils ont été découverts en 1993 par Ambros *et al.* chez le nématode *C. elegans*. Un seul miR peut réguler l'expression d'une centaine de gènes et parallèlement, un seul gène peut être régulé par plusieurs miR. Ceci étant, les environ 2500 miR matures identifiés chez l'homme proviennent de 2% du génome mais en ciblent plus de la moitié. En agissant sur l'expression des gènes, les miR sont impliqués dans un grand nombre de fonctions cellulaires physiologiques. Leur dérégulation participe au déséquilibre pathologique de ces fonctions cellulaires pouvant aboutir à des mécanismes de cancérogénèse notamment colorectale [1]. Selon leur cible, les miR ont une action oncogénique ou suppressive tumorale. Il est possible de doser la présence de miR au sein de différents liquides biologiques notamment dans le sang et les selles. De par leur participation majeure dans les processus cancéreux, l'utilisation de miR en tant que biomarqueurs ou cible thérapeutiques dans le CCR est un axe de développement prometteur.

Biosynthèse et mécanismes d'action des micro-ARN

La biosynthèse et les mécanismes d'action des miR dans les cellules humaines sont complexes (*figure 1*). Les gènes codant pour les miR sont traduits en précurseurs primaires (« pri-miR ») qui sont ensuite clivés dans le noyau (« pre-miR ») par le complexe enzymatique Drosha/DGCR8 (« Di George Critical Region 8 ») puis expulsés dans le cytoplasme. Ils sont alors pris en charge par un complexe enzymatique (« Dicer ») libérant deux miR simple brin de 18 à 22 nucléotides. Le brin le plus stable est conservé. Il correspond au miR mature. Il se lie avec une protéine Argonaute pour former l'élément central du complexe protéique RISC (« RNA-induced silencing complex »). Par complémentarité nucléotidique du miR avec sa cible, le RISC inhibe la traduction d'un ARNm cible par répression, déstabilisation ou dégradation.

« Les miR sont des régulateurs post-transcriptionnels majeurs »

Dérégulation des micro-ARN et cancer colorectal

La dérégulation des miR est associée à diverses pathologies incluant les cancers [1]. Les mécanismes de dérégulation des miR identifiés dans les cellules tumorales sont variés [6]. Des altérations génétiques (amplification, délétion, translocation) et épigénétiques (méthylation aberrante d'ADN, acétylation d'histone), fréquentes dans les mécanismes de carcinogenèse, modifient l'expression de certains miR. Le dysfonctionnement de la machinerie enzymatique des processus de maturation ou de dégradation des miR peut être également responsable de variations quantitatives et qualitatives de la fonction des miR. Enfin, des défauts de ciblage de la région complémentaire de l'ARMm cible, faisant suite à un polymorphisme génétique de cette dernière, participe également aux modulations de l'action des miR.

La dérégulation de certains miR favorise des mécanismes biologiques liés aux processus de carcinogénèse (onco-miR) correspondant à certains « hallmarks » cancéreux décrits par Hanahan et Weinberg (2011) : signaux pro-prolifératifs, anti-apoptotiques, angiogéniques et/ou d'invasion par la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) [1]. Dans le CCR, certains onco-miR dérégulent des voies de signalisation cardinales : la voie EGFR, la voie WNT/ β -caténine, la voie TGF- β /Smad et les voies de la TEM. D'autres participent aux dysfonctionnements des systèmes réparateurs de l'ADN. Ainsi, la détection de la dérégulation de certains miR est un élément potentiellement clef pour le diagnostic et le pronostic en cancérologie et notamment dans le CCR. L'utilisation de ces miR en tant que cibles thérapeutiques se présente également comme un axe de développement prometteur.

Utilisation des miR comme biomarqueurs diagnostiques

Le dépistage du cancer colorectal a démontré son efficacité dans la prise en charge du cancer colorectal. Son efficacité n'est pas parfaite et, parmi les axes d'amélioration, la recherche de tests de dépistage plus performants et plus acceptables que ceux actuellement utilisés est un enjeu important. Les miR sont détectables et stables dans le plasma et le sérum [3]. Ils sont excrétés par les cellules dans des microvésicules appelés exosomes, permettant la communication intercellulaire. Les miR sont également présents dans les selles par la continuelle exfoliation cellulaire colorectale. L'intérêt de tests diagnostiques basé sur les miR associés à la cancérogénèse colorectale est en cours d'évaluation.

La dérégulation quantitative de l'expression de certains miR détectée à partir de prélèvements de selles a été corrélée significativement avec la présence de CCR. Depuis 2010, une dizaine d'études ont évalué les performances diagnostiques de la mesure de ces dérégulations (**tableau 1**). Globalement, aucun miR dérégulé n'a été détecté de manière reproductible entre les différentes études mis à part le miR-92a. Ce dernier a été identifié dans 3 études différentes qu'il soit détecté isolement ou associé à un cluster de miR [4, 6, 8]. Toutefois, la mesure de la dérégulation de certains miR permettait de détecter des CCR avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 74% et 87% (**tableau 1**) [5]. Ces critères diagnostiques sont proches de ceux de l'actuel test immunologique fécal.

La valeur diagnostique de la mesure sérique ou plasmatique de miR a été évaluée dans le cancer colorectal (**tableau 1**). Comme pour l'analyse fécale, peu de miR ont été identifiés de manière équivalente d'une étude à l'autre, ceci témoignant d'un manque de reproductibilité. Une méta-analyse de 5 études incluant au total 580 patients a identifié la dérégulation du miR-29a comme présentant une performance diagnostique avec une sensibilité de 59% et une spécificité de 89% (AUC=0,913) [13]. Les mesures combinées de l'expression de plusieurs miR permettent d'améliorer la performance d'un test diagnostique basé sur les miR. La détection plasmatique de la dérégulation des miR-193a-3p, miR-23a et miR-338-3p permet, sur une cohorte de 162 patients, de détecter les CCR avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 84% (AUC=0,887) [14]. Les performances diagnostiques de la détection plasmatique ou sérique de l'expression différentielle de certains miR sont relativement similaires à celles des mesures dans les selles. L'avantage majeur est cependant celui de l'adhésion plus élevée de la population générale envers un prélèvement sanguin moins invasif.

De façon intéressante, Chang *et al* (2016) ont combiné l'association de mesures plasmatiques et fécales de l'expression des miR-223 et miR-92a chez 62 patients atteints de CCR et 40 sujets sains [4]. La performance diagnostique présentait une sensibilité élevée à 96,8% pour une spécificité de 75% (AUC=0,91). Ces résultats étaient similaires quel que soit le stade de la maladie, témoignant d'une bonne performance diagnostique dès le stade précoce du CCR. L'utilisation en pratique clinique de la détection plasmatique et/ou fécale de l'expression de miR à visée diagnostique est prometteuse mais nécessite d'autres études plus robustes afin de valider ce type de biomarqueur.

« L'utilisation de miR comme biomarqueurs diagnostiques pour le dépistage du CCR est prometteuse mais reste encore à améliorer »

Utilisation des miR comme biomarqueurs pronostiques du cancer colorectal et/ou prédictifs de l'effet des traitements du cancer colorectal

De nombreuses études démontrent l'utilité de mesurer l'expression de certains miR afin de définir le pronostic de la maladie et sa résistance au traitement instauré ou à introduire, afin d'optimiser la prise en charge des patients concernés.

Valeur pronostique des miRNA dans le cancer colorectal

En dehors de tout traitement médical introduit, l'expression différentielle de certains miR a été identifiée comme facteur pronostique de survie et/ou de récurrence [15]. Le miR-21 a été rapporté comme un facteur pronostique du CCR dans le plus grand nombre d'études. Deux méta-analyses récentes étudiant des patients atteints de CCR métastatique ou non, ont confirmé que la surexpression tissulaire du miR-21 était significativement associée à une diminution des survies sans progression (SSP) et globale (SG) [16,17]. Cependant, la valeur pronostique de l'expression du miR-21 est moins nette lors de sa mesure sérique ou fécale. Le miR-34a a également été rapporté associé à la survie dans le CCR dans plusieurs études. Dans deux cohortes indépendantes regroupant 286 patients atteints de CCR opérés à visée curative, la sous expression tissulaire du miR-34a-5p était significativement associée de manière indépendante à un sur-risque de récurrence [18]. Des études ont rapporté que la sous expression tissulaire de ce miR était significativement plus fréquente dans les tissus tumoraux colorectaux présentant une invasion lymphatique, une faible différenciation histologique et un stade pTNM avancé [19, 20]. Le miR-29b a également été étudié et sa sous-expression tissulaire tumorale est un facteur de risque indépendant de récurrence et de réduction de SG chez des patients opérés de CCR tous stades confondus

[21]. De même, sa faible concentration sérique est associée à un stade TNM avancé et une diminution significative de la SG [22]. La mesure de l'expression tumorale des miR est une approche susceptible de conduire à la mise en évidence de biomarqueurs pronostiques du CCR localisé et opéré à visée curative.

« La dérégulation de certain miR identifie des tumeurs colorectales à risque de récurrence »

Valeur prédictive de l'efficacité de la chimiothérapie cytotoxique

La résistance aux chimiothérapies utilisées dans le CCR est un frein majeur à l'efficacité thérapeutique. Il a été démontré que la réponse à ces traitements pouvait être modulée par certains miR [23]. De nombreux miR dérégulés dans le CCR interagissent avec des éléments participant au métabolisme des médicaments cytotoxiques, principalement le 5-FU et l'oxaliplatine. Ceci peut participer aux mécanismes de chimiorésistance de ces médicaments prescrits dans le traitement du CCR. L'identification des miR associés à ces mécanismes de chimiorésistance est une approche pour sélectionner des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de ces traitements. Quelques études cliniques ont identifié des profils d'expression tissulaires et/ou plasmatiques de miR associés à l'efficacité de chimiothérapies prescrites dans le traitement du CCR métastatique [24].

Concernant les chimiothérapies à base de 5FU, deux études mettent en évidence que la surexpression tissulaire tumorale du miR-21 chez des patients traités par 5-FU pour un CCR, est associée à une réduction de la SG indifféremment du stade tumoral [25, 26]. La surexpression des miR-107 et miR-99a-3p dans le tissu de CCR au stade métastatique, chez des patients traités par chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, est associée à de meilleures SG et SSP [27]. La recherche d'un ou plusieurs miR biomarqueur(s) de chimiorésistance au cours d'un traitement par FOLFOX a fait l'objet de nombreuses études. Les sous-expressions tissulaires tumorales des miR-150, miR-148a et miR-320e sont significativement associées à une mauvaise réponse thérapeutique à la chimiothérapie de première ligne à base de 5FU et par conséquent à une réduction de la SG [28-30]. L'étude tissulaire étant fastidieuse, la recherche de biomarqueurs miRNA sériques a également été effectuée. Il a été mis en évidence que la surexpression sérique du miR-19a était significativement associée à une mauvaise réponse thérapeutique au schéma de chimiothérapie FOLFOX [31]. Il en était de même concernant la surexpression sérique d'un panel de cinq miR (miR-20a, miR-130, miR-145, miR-216 et miR-372) sur une cohorte de 253 patients traités par chimiothérapie de première ligne pour un CCR métastatique. Ce

panel a permis d'identifier les patients chimio-résistants avec de bonnes performances diagnostiques (AUC=0.918) [32]. Dans une autre étude, la surexpression plasmatique de trois miR (miR-106a, miR-130b, miR-484) permettait d'identifier les patients atteints de CCR métastatique non répondeurs à une première ligne thérapeutique à base de FOLFOX [33]. La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer rectal a également été étudiée sur deux populations de patients ayant reçu une chimiothérapie composée de fluoropyrimidines. Pour la première population, 4 miR surexprimés permettaient d'identifier les patients répondeurs [34]. Pour la seconde, la surexpression tissulaire d'un panel de 11 miR et la sous-expression de 2 miR étaient associées à une réponse complète tumorale [35]. **« Certains miR dérégulés participent aux mécanismes de chimiorésistance »**

Valeur prédictive de l'efficacité des thérapies ciblées

Certains miR modulent également la sensibilité des tumeurs aux thérapies ciblées utilisées dans la prise en charge du CCR métastatique. Leur caractérisation pourrait permettre de distinguer en amont les patients répondeurs des non-répondeurs aux anticorps monoclonaux anti-VEGF ou anti-EGFR.

Concernant les thérapies anti-EGFR, peu d'études ont étudié la valeur pronostique de miR sur la réponse au traitement chez des patients atteints de CCR. Toutes celles réalisées mesurent uniquement l'expression tissulaire tumorale des miR. Chez des patients atteints de CCR métastatique de statut *RAS* sauvage et traités par cétuximab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, la surexpression tumorale des mir-31-5p et -3p, et la sous expression du miR-592 et du miR-181a sont corrélées à une SSP significativement diminuée [36-38]. La surexpression du miR-140-5p et la sous expression des miR-1224-5p, mir-7 et miR-181a ont également été rapportées significativement associées à une réduction de la SG [36, 38, 39]. Enfin, chez des patients atteints de CCR métastatique au statut *KRAS* muté et *BRAF* « sauvage », traité par cétuximab et irinotécan en 3^{ème} ligne thérapeutique, il a été rapporté que la surexpression tissulaire du miR-let-7a identifiait un groupe de patients aux SG et SSP allongées [40]. Cette association était renforcée chez les patients présentant un génotypage « sauvage » de la région complémentaire d'interaction entre le miR-let-7a et l'ARNm issu de *KRAS*. Cela suggère que les patients ayant une surexpression tumorale du miR-let-7a pourraient bénéficier d'un traitement par cétuximab malgré leur mutation *KRAS*.

Des études ont également analysé les liens entre l'expression des miRNA et l'efficacité du bévacicumab chez des patients traités pour un CCR métastatique. La première étude menée par Boisen *et al* (2014)

a montré que la surexpression du miR-664-3p et la sous-expression du miR-455-5p sur prélèvements tissulaires avant traitement étaient associées à des meilleures SG et SSP [41]. Deux autres études ont rapporté que la surexpression tissulaire et plasmatique du miR-126 avant l'initiation d'un traitement par bévacizumab étaient associées à la réponse tumorale au traitement [42, 43]. L'augmentation de l'expression du miR-126 mesurée sur échantillon plasmatique précocement à 3 semaines d'initiation du bévacizumab était associée à l'absence de réponse au traitement [43]. Dans une autre étude plus récente, une augmentation de plus de 30% de l'expression du miR-155-5p mesurée sur échantillon plasmatique à 1 mois de traitement par bévacizumab était associée significativement à une réduction de SG et SSP [44]. Dans cette même étude, la surexpression basale plasmatique des miR-20b-3p, miR-29b-3p et miR-155-5p identifiait les patients répondeurs avec une SG et SSP significativement supérieures comparativement à l'expression médiane de ces miR. L'identification de patients répondeurs avant l'initiation du traitement par bévacizumab a également été réalisée dans une autre étude avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 64% par la mesure tissulaire de la surexpression de la combinaison de 4 miR (miR-92b-3p, miR-3156-5p, miR-10a-5p, miR-125a-5p) [45].

« L'identification de miR biomarqueurs de résistance aux anticorps anti-EGFR ou anti-VEGF permettrait d'optimiser la prise en charge des patients atteints de CCR métastatique »

Utilisation de modulateurs « thérapeutiques » de miR

Les miR dérégulés participant à l'initiation et à la progression cancéreuse colorectale pourraient également être des cibles thérapeutiques. Il existe deux méthodes d'utilisation thérapeutique des miR. La première consiste à introduire dans les cellules tumorales des miR pathologiquement sous-exprimés afin de rééquilibrer leur action (méthode « mimic-miR »). La seconde repose sur l'utilisation d'éléments antagonistes inhibant l'effet des miR surexprimés (méthode « antago-miR »). Les études in vitro basées sur ces approches thérapeutiques appliquées à des lignées cellulaires cancéreuses colorectales sont encourageantes. En effet, selon les miR ciblés, est observée une réduction des caractéristiques cancéreuses de ces cellules : prolifération, migration, invasion, angiogenèse. La modulation thérapeutique de(s) miR cible(s) permet également de sensibiliser les cellules étudiées à divers agents thérapeutiques utilisés en pratique clinique. Ainsi, la co-administration de modulateurs thérapeutique(s) de miR et de traitement usuel à base de chimiothérapie ou thérapie ciblée optimise l'efficacité anti-tumorale in vitro.

Cependant, les résultats sont moins probants in vivo sur modèle murin et encore moins sur l'homme. Les trois problématiques majeures étant la spécificité de la cible, la stabilité du vecteur et de l'agent thérapeutique, et le type de système de délivrance cellulaire. Une étude de phase 1 a été menée sur 47 patients atteints d'hépatocarcinome ou de cancer solide avec métastases hépatiques – dont 3 patients atteints de CCR – réfractaires aux traitements. Celle-ci visait à étudier l'utilisation thérapeutique d'un mimic-miR-34a vectorisé par voie liposomale, co-administré avec de la dexaméthasone [46]. Les patients ont présenté de nombreux effets secondaires sévères liés au traitement et plus de deux tiers d'entre eux ont présenté une progression tumorale. L'étude a alors été précocement arrêtée. D'autres études sur modèles murins sont en cours de réalisation afin d'élucider ces problèmes et de progresser dans cette voie thérapeutique.

« L'utilisation thérapeutique de miR est un champ d'application très récent et nécessite de nombreuses optimisations »

Conclusion

Depuis quelques années, les miR font l'objet d'études visant à déterminer leur utilisation en pratique clinique en tant que biomarqueurs diagnostiques et pronostiques mais aussi en tant que cibles ou agents thérapeutiques. En effet, leur rôle de régulateurs post-transcriptionnels les place en tant qu'acteurs essentiels des mécanismes d'initiation et de progression tumorale notamment dans le CCR. Certains résultats sont prometteurs mais leur application et leur validation en pratique clinique nécessitent la poursuite des efforts scientifiques employés sur cette voie de recherche.

« Take home messages » :

- Les miR sont des courtes séquences d'ARN simple brin régulateurs post-transcriptionnels.
- La dérégulation de certains miR participe à l'initiation et la progression de processus cancéreux.
- La mesure de leur dérégulation dans le sang ou les selles peut permettre de détecter le CCR avec une sensibilité et spécificité proche de celle du test immunologique fécal.
- La mesure de leur dérégulation après le diagnostic de CCR peut permettre également de caractériser l'agressivité de la tumeur et sa sensibilité aux différents traitements oncologiques afin d'optimiser la prise en charge des patients.
- L'utilisation de modulateurs thérapeutiques de miR est en développement.

Références :

1. **Drusco A, Croce CM. MicroRNAs and Cancer: A Long Story for Short RNAs. Adv Cancer Res 2017 ; 135:1-24.**
2. **Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. Signal Transduct Target Ther 2016 ; 1:15004.**
3. Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci* 2010 ; 101(10):2087-92
4. Chang PY, Chen CC, Chang YS, *et al.* MicroRNA-223 and microRNA-92a in stool and plasma samples act as complementary biomarkers to increase colorectal cancer detection. *Oncotarget* 2016 ; 7(9):10663-75.
5. Kalimutho M, Del Vecchio Blanco G, Di Cecilia S, *et al.* Differential expression of miR-144* as a novel fecal-based diagnostic marker for colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2011 ; 46(12):1391-402.
6. Koga Y, Yasunaga M, Takahashi A, *et al.* MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010 ; 3(11):1435-42.
7. Wu CW, Ng SC, Dong Y, *et al.* Identification of microRNA-135b in stool as a potential noninvasive biomarker for colorectal cancer and adenoma. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20(11):2994-3002.
8. Wu CW, Ng SS, Dong YJ, *et al.* Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. *Gut* 2012 ; 61(5):739-45.
9. Huang Z, Huang D, Ni S, *et al.* Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010 ; 127(1):118-26.
10. Kanaan Z, Roberts H, Eichenberger MR, *et al.* A plasma microRNA panel for detection of colorectal adenomas: a step toward more precise screening for colorectal cancer. *Ann Surg* 2013 ; 258(3):400-8.
11. Ng EK, Chong WW, Jin H, *et al.* Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009 ; 58(10):1375-81.
12. Wang Q, Huang Z, Ni S, *et al.* Plasma miR-601 and miR-760 are novel biomarkers for the early detection of colorectal cancer. *PLoS One* 2012 ; 7(9):e44398.
13. **Zhi ML, Liu ZJ, Yi XY, *et al.* Diagnostic performance of microRNA-29a for colorectal cancer: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2015 Dec 22;14(4):18018-25.**
14. Yong FL, Law CW, Wang CW. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR-193a-3p, miR-23a and miR-338-5p for early detection of colorectal cancer. *BMC Cancer* 2013 ; 13:280.
15. Hibner G, Kimsa-Furdzik M, Francuz T. Relevance of MicroRNAs as Potential Diagnostic and Prognostic Markers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19(10).
16. Chen Z, Liu H, Jin W, *et al.* Tissue microRNA-21 expression predicted recurrence and poor survival in patients with colorectal cancer - a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016 ; 9:2615-24.
17. **Gao S, Zhao ZY, Wu R, *et al.* Prognostic value of microRNAs in colorectal cancer: a meta-analysis. Cancer Manag Res 2018 ; 10:907-929.**
18. Gao J, Li N, Dong Y, *et al.* miR-34a-5p suppresses colorectal cancer metastasis and predicts recurrence in patients with stage II/III colorectal cancer. *Oncogene* 2015 ; 34(31):4142-52.
19. Li C, Wang Y, Lu S, *et al.* MiR-34a inhibits colon cancer proliferation and metastasis by inhibiting platelet-derived growth factor receptor α . *Mol Med Rep* 2015 ; 12(5):7072-8.
20. Zhang X, Ai F, Li X, *et al.* MicroRNA-34a suppresses colorectal cancer metastasis by regulating Notch signaling. *Oncol Lett* 2017 ; 14(2):2325-2333.
21. Inoue A, Yamamoto H, Uemura M, *et al.* MicroRNA-29b is a Novel Prognostic Marker in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015 ; 22 Suppl 3:S1410-8.
22. Basati G, Razavi AE, Pakzad I, *et al.* Circulating levels of the miRNAs, miR-194, and miR-29b, as clinically useful biomarkers for colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016 ; 37(2):1781-8.
23. **To KK, Tong CW, Wu M, *et al.* MicroRNAs in the prognosis and therapy of colorectal cancer: From bench to bedside. World J Gastroenterol 2018 ; 24(27):2949-2973.**
24. **Madurantakam Royam M, Kumarasamy C, Baxi S, *et al.* Current Evidence on miRNAs as Potential Theranostic Markers for Detecting Chemoresistance in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical and Clinical Studies. Mol Diagn Ther 2019 ; 23(1):65-82.**
25. Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, *et al.* MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008 ; 299(4):425-36.
26. Oue N, Anami K, Schetter AJ, *et al.* High miR-21 expression from FFPE tissues is associated with poor survival and response to adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Int J Cancer* 2014 ; 134(8):1926-34.
27. Molina-Pinelo S, Carnero A, Rivera F, *et al.* MiR-107 and miR-99a-3p predict chemotherapy response in patients with advanced colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014 ; 14:656.

28. Ma Y, Zhang P, Wang F, *et al.* miR-150 as a potential biomarker associated with prognosis and therapeutic outcome in colorectal cancer. *Gut* 2012 ; 61(10):1447-53.
29. Takahashi M, Cuatrecasas M, Balaguer F, *et al.* The clinical significance of MiR-148a as a predictive biomarker in patients with advanced colorectal cancer. *PLoS One* 2012 ; 7(10):e46684.
30. Perez-Carbonell L, Sinicrope FA, Alberts SR, *et al.* MiR-320e is a novel prognostic biomarker in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015 ; 113(1):83-90.
31. Chen Q, Xia HW, Ge XJ, *et al.* Serum miR-19a predicts resistance to FOLFOX chemotherapy in advanced colorectal cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(12):7421-6.
32. Zhang J, Zhang K, Bi M, *et al.* Circulating microRNA expressions in colorectal cancer as predictors of response to chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2014 ; 25(3):346-522014.
33. Kjersem JB, Ikdahl T, Lingjaerde OC, *et al.* Plasma microRNAs predicting clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line oxaliplatin-based treatment. *Mol Oncol* 2014 ; 8(1):59-67.
34. Svoboda M, Sana J, Fabian P, *et al.* MicroRNA expression profile associated with response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer patients. *Radiat Oncol.* 2012 ; 7:195.
35. Della Vittoria Scarpati G, Falcetta F, Carlomagno C, *et al.* A specific miRNA signature correlates with complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 83(4):1113-9.2012
36. Mosakhani N, Lahti L, Borze I, *et al.* MicroRNA profiling predicts survival in anti-EGFR treated chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with wild-type KRAS and BRAF. *Cancer Genet* 2012 ; 205(11):545-51.
37. Mlcochova J, Faltejskova-Vychytilova P, Ferracin M, *et al.* MicroRNA expression profiling identifies miR-31-5p/3p as associated with time to progression in wild-type RAS metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Oncotarget* 2015 ; 6(36):38695-704.
38. Pichler M, Winter E, Ressa AL, *et al.* miR-181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor. *J Clin Pathol.* 2014 ; 67(3):198-203.
39. Suto T, Yokobori T, Yajima R, *et al.* MicroRNA-7 expression in colorectal cancer is associated with poor prognosis and regulates cetuximab sensitivity via EGFR regulation. *Carcinogenesis* 2015 ; 36(3):338-45.
40. Ruzzo A, Graziano F, Vincenzi B, *et al.* High let-7a microRNA levels in KRAS-mutated colorectal carcinomas may rescue anti-EGFR therapy effects in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease. *Oncologist* 2012 ; 17(6):823-9.
41. Boisen MK, Dehlendorff C, Linnemann D, *et al.* Tissue microRNAs as predictors of outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first line Capecitabine and Oxaliplatin with or without Bevacizumab. *PLoS One* 2014 ; 9(10):e109430.
42. Fiala O, Pitule P, Hosek P, *et al.* The association of miR-126-3p, miR-126-5p and miR-664-3p expression profiles with outcomes of patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab. *Tumour Biol* 2017 ; 39(7):1010428317709283.
43. Hansen TF, Carlsen AL, Heegaard NH, *et al.* Changes in circulating microRNA-126 during treatment with chemotherapy and bevacizumab predicts treatment response in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015 ; 112(4):624-9.
44. Ulivi P, Canale M, Passardi A, *et al.* Circulating Plasma Levels of miR-20b, miR-29b and miR-155 as Predictors of Bevacizumab Efficacy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19(1). pii: E307.
45. Kiss I, Mlčochová J, Součková K, *et al.* MicroRNAs as outcome predictors in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab in combination with FOLFOX. *Oncol Lett* 2017 ; 14(1):743-750.
46. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, *et al.* Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2017 ; 35(2):180-188.

Figure 1. Biosynthèse et mécanismes d'actions simplifiés des miR intracellulaires.

Les gènes des miR sont transcrits dans le noyau par l'ARN polymérase II (Pol II) aboutissant à un précurseur primaire (pri-miR). Ce pri-miR est identifié par la protéine DGCR8 (Di George Critical Region 8) qui oriente l'activité catalytique de l'enzyme Drosha. Celle-ci clive une partie de la séquence nucléotidique résultant un précurseur secondaire (pre-miR). Ce dernier est exporté du noyau vers le cytoplasme par la protéine Exportin-5. La boucle nucléotidique terminale du pre-miR cytoplasmique est clivée par l'enzyme Dicer, libérant un duplex miR:miR* de 21-23 nucléotides. Ce duplex est incorporé au complexe RISC (RNA-induced silencing complex) composé de nombreuses protéines. Par l'intermédiaire d'une protéine Argonaute, le RISC va scinder les deux brins du duplex, conservant le plus stable correspondant au miR mature. Celui-ci se lie par complémentarité de 6-8 nucléotides à un ARNm cible. Ce dernier est soit dégradé, soit sa traduction réprimée. Dans tous les cas, cela aboutit à une diminution de production de la protéine correspondante.

Tableau 1. miR d'intérêt pour la détection de CCR.

| Type de prélèvement | Micro-ARN | Sens d'expression | Taille de Population | Caractéristiques diagnostiques | | | Référence |
|---------------------|--|-------------------|----------------------|--------------------------------|-------------|-------------|------------------------------------|
| | | | | AUC | Sensibilité | Spécificité | |
| Fécal | miR-223, miR-92a. | Surexpression | 62 CCR / 62 CTL | 0,81 | 72% | 80% | Chang <i>et al.</i> (2016) [4] |
| | miR-223, miR-92a, miR-16, miR-106b | Surexpression | | 0,84 | 74% | 82% | |
| Fécal | miR-144* | Surexpression | 35 CCR / 40 CTL | 0,83 | 74% | 87% | Kalimutho <i>et al.</i> (2011) [5] |
| Fécal | miR-17-92, miR-135 | Surexpression | 197 CCR / 119 CTL | - | 74% | 79% | Koga <i>et al.</i> (2010) [6] |
| Fécal | miR-135b | Surexpression | 104 CCR / 109 CTL | 0,79 | 78% | 68% | Wu <i>et al.</i> (2014) [7] |
| Fécal | miR-92a | Surexpression | 59 CCR / 74 CTL | - | 50% | 80% | Wu <i>et al.</i> (2012) [8] |
| Plasma | miR-223, miR-92a. | Surexpression | 62 CCR / 62 CTL | 0,78 | 76% | 71% | Chang <i>et al.</i> (2016) [4] |
| | miR-18a, miR-92a, miR-221, miR-223, miR191, miR-24 | Surexpression | | 0,79 | 76% | 69% | |
| Plasma | miR-29a | Surexpression | 100 CCR / 59 CTL | 0,84 | 69% | 84% | Chang <i>et al.</i> (2016) [9] |
| Plasma | miR-431, miR-139-3p | Surexpression | 45 CCR / 26 CTL | 0,83 | 91% | 57% | Huang <i>et al.</i> (2010) [10] |
| Plasma | miR-92a | Surexpression | 90 CCR / 50 CTL | 0,71 | 89% | 70% | Ng <i>et al.</i> (2009) [11] |
| Plasma | miR-601, miR-760 | Sous-expression | 90 CCR / 58 CTL | 0,79 | 83% | 69% | Wang <i>et al.</i> (2012) [12] |
| Plasma | miR-29a | Surexpression | 281 CCR / 299 CTL | 0,91 | 59% | 89% | Zhi <i>et al.</i> (2015) [13] |
| Plasma | miR-193a-3p, miR-23a, miR-338-5p | Surexpression | 70 CCR / 32 CTL | 0,89 | 80% | 84% | Yong <i>et al.</i> (2013) [14] |
| Fécal et Plasma | miR-223, miR-92a | Surexpression | 62 CCR / 62 CTL | 0,91 | 97% | 75% | Chang <i>et al.</i> (2016) [4] |

Abréviations : miR : micro-ARN, CCR : cancer colorectal, WNT : *wingless integration site protein*, TGF : *transformant growth factor*, EGFR : *epidermal growth factor receptor*, CTL : contrôle, AUC : *area under curve*, VEGF : *vascular epidermal growth factor*, RAS : *Rat sarcoma viral oncogene*

Remerciements :

Ce travail a été réalisé grâce au soutien du Centre Hospitalier Universitaire de Tours et de la Ligue Contre le Cancer : 16 (Charente), 37 (Indre-et-Loire), 41 (Loir-et-Cher), 53 (Mayenne), 56 (Morbihan), 72 (Sarthe) et 86 (Vienne).