

Criblage bioluminescent microARN spécifique d'une librairie d'extraits naturels de plantes pour des applications dans le remodelage cutané

Résumé :

Les microARNs jouent un rôle essentiel dans la morphogénèse et l'homéostasie cutanée. Cette classe d'ARN non codant contrôle plusieurs voies de signalisation en régulant l'expression de réseaux entiers de gènes cibles. Ils sont donc considérés comme des cibles biologiques de choix pour les stratégies de criblage de composés bioactifs. Au laboratoire, nous avons conçu une sonde d'imagerie bioluminescente inductible par les microARNs, dénommée RILES pour « *RNAi-Inducible Luciferase Expression System* » qui se prête particulièrement bien au criblage cellulaire de bibliothèques de composés synthétiques. Au cours de ce doctorat, nous avons placé le système RILES sous contrôle de l'axe de régulation TGF- β 1/microARN-21 choisi pour son rôle central dans la ré-épithélialisation cutanée. Le criblage d'une extractothèque de 37 extraits bruts de plantes nous a permis d'identifier trois extraits bruts de plantes, dont celui du Chardon Marie (*Silybum marianum* (L.) Gaertn) qui a fait l'objet d'études mécanistiques et fonctionnelles poussées. Nous avons montré que l'effet de l'extrait de Chardon-Marie sur le microARN-21 est dépendant d'un complexe contenant six flavonolignanes, appelé silymarine (SM). Des études d'immunoprécipitation de la protéine Argonaute 2 couplée à la RT-qPCR ont permis de révéler un mécanisme de régulation original du microARN-21 par cet extrait. Le séquençage à haut débit du transcriptome (RNA-seq) des kératinocytes en réponse au traitement par le TGF- β 1 et la SM a permis de mettre en évidence trois signatures d'expression génique majeures associées à la différenciation kératinocytaire, au cycle cellulaire et de façon inattendue au métabolisme des lipides. Nous avons montré que la SM bloque le cycle cellulaire en phase G0/G1, inhibe la différenciation des kératinocytes via l'inhibition de l'expression de Notch3 et active la synthèse des lipides en inhibant la phosphorylation d'AMPK et en augmentant l'activité transcriptionnelle de PPAR γ . Par ailleurs, la SM ralentit la migration cellulaire en perturbant la transition épithélio-mésenchymateuse et inhibe les réponses inflammatoires en bloquant l'activité transcriptionnelle de NF- κ B. Du fait de ces propriétés biologiques, pour certaines nouvelles, nous avons évalué l'effet thérapeutique de la SM contre le développement du psoriasis en plaques induit par l'imiquimod chez la souris. Nos résultats indiquent que la SM pourrait représenter une alternative prometteuse « naturelle » aux traitements pharmacologiques actuels pour la prise en charge de cette pathologie.