

Université de Montréal

**Prédiction de boucles de régulation associant
microARN et gènes régulés par le récepteur de l'acide
rétinoïque dans le cancer du sein**

par

Asma Boufaden

Département de Biochimie, Institut de Recherche en Immunologie et Cancérologie
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.
en Bio-informatique
option Recherche

Juin 2011

© Asma Boufaden, 2011

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé :

**Prédiction de boucles de régulation associant microARN et gènes
régulés par le récepteur de l'acide rétinoïque dans le cancer du
sein**

présenté par :

Asma Boufaden

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Daniel Sinnett, président-rapporteur

Dr. Sylvie Mader, directeur de recherche

Dr. François Major, co-directeur

Dr. Nicolas Lartillot, membre du jury

Résumé

Le récepteur de l'acide rétinoïque RAR est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires liant le ligand acide rétinoïque (AR). En présence de son ligand, RAR induit la transcription de ses gènes cibles alors qu'en son absence la transcription est inhibée. Le mécanisme de régulation de RAR est altéré dans les lignées cellulaires humaines de carcinome mammaire dû à une baisse de capacité de synthèse de l'AR. Aussi, l'expression des microARN (miR) est perturbée dans le cancer du sein et un grand nombre de gènes ont été identifiés, après une analyse *in-silico*, comme des cibles prédites des miRs. Ces derniers peuvent être régulés pas des facteurs de transcription et ils sont capables d'inhiber la prolifération cellulaire et d'induire l'apoptose via la régulation de leurs cibles. Ainsi, les miRs peuvent jouer un rôle dans le mécanisme de régulation de RAR et être impliqués dans des boucles de régulation avec ce récepteur.

Dans le cadre de ce travail, nous décrivons une approche développée pour prédire et caractériser des circuits de régulation au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel dans le cancer du sein. Nous nous sommes intéressés aux boucles de régulation de type *feed-forward* où RAR régule un miR et en commun ils régulent un ensemble de gènes codants pour des protéines dans les cellules tumorales mammaires MCF7 et SKBR3. Ces circuits ont été construits en combinant des données de CHIP-chip de RAR et des données de micro-puces d'ADN tout en utilisant des outils *in-silico* de prédiction des gènes cibles de miRs. Afin de proposer le modèle approprié de régulation, une analyse *in-silico* des éléments de réponse de l'AR (RARE) dans les promoteurs des miRs est réalisée. Cette étape permet de prédire si la régulation par RAR est directe ou indirecte. Les boucles ainsi prédites sont filtrées en se basant sur des données d'expression de miR existantes dans des bases de données et dans différentes lignées cellulaires, en vue d'éliminer les faux positifs. De plus, seuls les circuits pertinents sur le plan biologique et trouvés enrichis dans Gene Ontology sont retenus. Nous proposons également d'inférer l'activité des miRs afin d'orienter leur régulation par RAR. L'approche a réussi à identifier des boucles validées expérimentalement. Plusieurs circuits de régulation prédits semblent être impliqués dans divers aspects du développement de l'organisme, de la prolifération et de la différenciation cellulaire. De plus, nous avons pu valider que let-7a peut être induit par l'AR dans les MCF7.

Mots-clés : RAR, microARN, boucles de régulation, RARE, transcription, post-transcription.

Abstract

The retinoic acid receptor (RAR) is a type of nuclear receptor that is activated by the ligand retinoic acid (RA). In the presence of ligand, RAR induces the transcription of its targets whereas in the absence of ligand the transcription is blocked. The mechanism of regulation of RAR is altered in breast cancer cell lines due to a reduced capacity to synthesize RA. Also aberrant patterns of microRNA (miR) expression have been reported in human breast cancer and a number of genes involved in breast cancer progression have been identified by *in-silico* analysis to be targets of miRs. The miRs could be controlled by transcription factors and via the regulation of their mRNA targets, the miRs could promote apoptosis and even inhibit cell proliferation. Hence, the miRs may play a role in the mechanism of regulation of RAR and could be involved in regulatory loops with this receptor.

In this work, we describe an approach developed for the prediction and characterization of mixed transcriptional and post-transcriptional regulatory circuits in breast cancer. We concentrated in particular on feed-forward loops, in which RAR regulates a miR, and together with it, a set of joint target protein coding genes in human breast cancer cell lines MCF7 and SKBR3. These loops are constructed by combining CHIP-chip datasets of RAR with datasets of DNA microarrays and by using miR target prediction tools. In order to predict the appropriate model of regulation, *in-silico* analysis was performed to look for retinoic acid response element (RARE) in miR promoter. This step could identify if the regulation by RAR is direct or indirect. The regulatory loops will be then filtered, in order to reduce the number of false positive, based on databases designed to represent human miR expression profiles in different tissues or cell types. Moreover, only biologically relevant circuits enriched in Gene Ontology were retained. Also, we propose to infer miR activity in order to detect their regulation by RAR. This approach was able to find some existing experimental data. Several regulatory circuits seem to be involved in various aspects of organism development, proliferation and cell differentiation. Furthermore, we were able to validate the induction of let-7a by RA in MCF7 cells.

Keywords : RAR, microRNA, regulatory loops, RARE, transcription, post-transcription.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Liste des sigles et des abréviations	xii
Remerciements	xiv
1 INTRODUCTION	1
1.1 Cancer du sein	1
1.1.1 Épidémiologie : Situation actuelle	1
1.1.2 Facteurs de risque	1
1.1.2.1 Facteurs de risque familiaux	2
1.1.2.2 Facteurs de risque hormonaux	2
1.1.2.3 Autres facteurs de risque	2
1.1.3 Types de tumeurs mammaires	3
1.2 Le récepteur des rétinoïdes et le récepteur des œstrogènes	4
1.2.1 Rôles physiologiques	4
1.2.1.1 Rôle physiologique de l'acide rétinoïque	4
1.2.1.2 Rôle physiologique des œstrogènes	5
1.2.2 Structure des récepteurs nucléaires	7
1.2.3 Mécanisme d'action des récepteurs nucléaires	8

1.2.3.1	Signalisation nucléaire classique	8
1.2.3.2	Mécanisme de régulation par phosphorylation des récepteurs	11
1.2.3.3	Mécanisme de régulation via des facteurs de transcription	11
1.2.4	Acide rétinoïque et traitement du cancer	12
1.2.5	Rôle de l'acide rétinoïque dans le cancer du sein	12
1.3	Les microARN	14
1.3.1	La biogenèse des miRs	15
1.3.2	La régulation de la biogenèse des miRs	18
1.3.3	Modes de régulation de l'expression post-transcriptionnelle des gènes par les miRs	20
1.3.3.1	Inhibition de la traduction de l'ARNm via les miRs	22
1.3.3.2	Dégradation de l'ARNm via les miRs	24
1.3.3.3	Activation de l'ARNm via les miRs	25
1.3.4	La nomenclature des miRs	26
1.3.5	microARN et cancer du sein	28
1.3.5.1	Les miRs comme bio-marqueurs	31
1.3.5.2	les miRs oncogènes	31
1.3.5.3	les miRs suppresseurs de tumeur	32
1.3.5.4	Effet thérapeutique des miRs	34
1.3.6	microARN et acide rétinoïque	35
1.4	Méthodes bio-informatiques pour la prédiction des boucles de régulation entre facteurs de transcription et miRs	39
1.4.1	Motifs de régulation impliquant facteurs de transcription et microARN	39
1.4.2	Identification des gènes cibles des miRs	43
1.4.2.1	TargetScan	44
1.4.2.2	miRanda	46
1.4.2.3	MicroCosm	49
1.4.2.4	PicTar	49
1.4.2.5	Autres outils	50
1.4.3	Identification des gènes et des miRs régulés par des facteurs de trans- cription	54

1.4.3.1	Méthodes biochimiques	55
1.4.3.2	Méthodes in-Silico	58
1.4.4	Outils de prédiction de boucles de régulation entre miRs et facteurs de transcription	60
2	PROJET DE RECHERCHE	62
2.1	Hypothèses et objectifs	62
2.2	Matériels et méthodes	64
2.2.1	Recherche in-silico des RAREs	64
2.2.2	Bases de données et croisement des données	64
2.2.3	Calcul de la spécificité des outils	65
2.2.4	Analyse Gene Ontology	65
2.2.5	Inférence de l'activité des miRs	66
2.2.6	IPA et analyse des réseaux	67
2.2.7	Culture cellulaire	67
2.2.8	Extraction totale de l'ARN	68
2.2.9	PCR en temps réel (RT-PCR) des gènes	68
2.2.10	PCR en temps réel (RT-PCR) des miRs	69
2.3	Résultats	71
2.3.1	Identification des miRs régulés par RAR	71
2.3.2	Choix de l'outil de prédiction des gènes cibles de miRs	74
2.3.3	Construction des boucles de régulation	77
2.3.4	Critères de filtration des boucles de régulation	78
2.3.5	Inférence de l'activité des miRs	82
2.3.6	Analyse du réseau de régulation des gènes cibles de miRs	84
2.3.7	Validations expérimentales	88
3	DISCUSSION ET PERSPECTIVES	98
3.1	Fonctions des boucles de régulation	98
3.2	miRs prédits pour être régulés par RAR	99
3.3	Outils de prédiction des gènes cibles de miRs	102
3.4	Analyse des boucles de régulation prédites	104

3.5	Validation avec le jeu de données de ER_α	106
3.6	Boucles prédites pour RAR	109
3.7	Conclusion	113
	Bibliographie	115
	Appendices	138
	A Boucles de régulation prédites pour RAR_α et RAR_γ	138
	B Boucles de régulation pour ER_α et RAR_α	171

Liste des tableaux

1.1	Les isoformes des récepteurs des rétinoïdes RAR et RXR ainsi que leurs ligands respectifs.	9
1.2	miRs exprimés de manière différentielle entre tissus normaux et tissus tumoraux.	29
1.3	miRs exprimés de manière différentielle suite à un traitement par l'AR dans différentes lignées cellulaires.	37
1.4	Outils bio-informatiques de prédiction des ARNms cibles des miRs.	53
1.5	Enrichissement des sites de liaison de RAR α et RAR γ au niveau des promoteurs des gènes régulés par l'AR+CHX dans les lignées MCF7 et SKBR3.	57
2.1	Résultats du test binomial pour la comparaison des proportions de prédiction validées expérimentalement entre TSC et MicroCosm/PicTar/miRanda.	76
2.2	Exemples de boucles de régulation obtenues, par l'approche développée, pour RAR α	79
A.1	Boucles de régulation prédites pour RAR α et RAR γ dans les MCF7.	139
A.2	Boucles de régulation prédites pour RAR α et RAR γ dans les SKBR3.	153
B.1	Boucles de régulation uniques pour ER α par rapport à celles de RAR α dans les MCF7.	171
B.2	Les miRs régulés par RAR α et ER α dans les cellules MCF7.	177
B.3	Boucles de régulation communes à RAR α et ER α dans les MCF7.	178
B.4	Boucles de régulation uniques pour RAR α par rapport à celles de ER α dans les MCF7.	179

Table des figures

1.1	<i>Schéma de la voie de synthèse de l'AR.</i>	5
1.2	<i>Différentes régions (A à F) ainsi que les domaines caractéristiques (DBD, LBD, AF1 et AF2) d'un récepteur nucléaire.</i>	7
1.3	<i>Éléments de réponse de l'acide rétinoïque (RARE).</i>	9
1.4	<i>Différents types de RAREs.</i>	10
1.5	<i>Biogenèse des miRs chez les animaux.</i>	17
1.6	<i>Types des sites de liaison des miRs.</i>	21
1.7	<i>Motifs des circuits de régulation.</i>	41
1.8	<i>Types de sites d'appariement à la région graine du miR.</i>	45
1.9	<i>Algorithme et pipeline utilisé pour la prédiction des gènes cibles des miRs chez la drosophile par miRanda.</i>	47
1.10	<i>L'algorithme PicTar.</i>	51
2.1	<i>Diagramme de l'approche pour la prédiction de boucles de régulation entre RAR, miR et les gènes régulés par ces derniers.</i>	72
2.2	<i>Distribution du nombre d'occurrence des motifs en fonction de leurs positions par rapport au centre de la région liée par RARα.</i>	73
2.3	<i>Comparaison des outils de prédiction des gènes cibles de miRs par rapport aux résultats de Tarbase pour 105 miRs.</i>	75
2.4	<i>Comparaison de TS, TSC et miRanda au niveau de leur spécificité et sensibilité.</i>	76
2.5	<i>Représentation du type de boucle feed-forward analysé dans nos travaux.</i>	78
2.6	<i>Intersection des boucles de régulation de RARα dans MCF7 et SKBR3.</i>	81

2.7	<i>Intersection des boucles de régulation de RARα et ERα dans MCF7 traitée à l'AR+CHX et à E2+CHX.</i>	81
2.8	<i>Inférence de l'activité du miR-181a dans les boucles prédites pour ERα.</i>	83
2.9	<i>Réseau de régulation généré par IPA pour 36 gènes présents dans les boucles prédites pour RARα dans les MCF7.</i>	85
2.10	<i>Fonctions moléculaires et cellulaires générées par IPA pour les 60 gènes présents dans les boucles prédites pour RARα dans les MCF7.</i>	86
2.11	<i>Fonctions moléculaires et cellulaires générées par IPA pour les 41 miRs présents dans les boucles prédites pour RARα dans les MCF7.</i>	86
2.12	<i>Réseau d'interaction des miRs enrichis dans les catégories cycle cellulaire, développement cellulaire, prolifération et croissance des cellules au niveau des boucles prédites pour RARα dans les MCF7.</i>	88
2.13	<i>Réseau de régulation généré par IPA pour 45 gènes présents dans les boucles prédites pour RARα dans les SKBR3.</i>	89
2.14	<i>Fonctions moléculaires et cellulaires générées par IPA pour les 122 gènes présents dans les boucles prédites pour RARα dans les SKBR3.</i>	90
2.15	<i>Fonctions moléculaires et cellulaires générées par IPA pour les 48 miRs présents dans les boucles prédites pour RARα dans les SKBR3.</i>	90
2.16	<i>Régulation du miR-181a et du miR-21 par E2 dans les MCF7.</i>	91
2.17	<i>Gènes cibles potentiels prédits pour miR-181a et pour ERα dans les MCF7.</i>	92
2.18	<i>Induction du miR-21 et du let-7a par l'AR dans les MCF7.</i>	93
2.19	<i>Induction du let-7a par l'AR dans les MCF7.</i>	94
2.20	<i>Gènes cibles potentiels du miR-21 et du let-7a prédits pour RAR dans les MCF7.</i>	95
2.21	<i>Cinétique d'induction par l'AR du miR-21, let-7a et miR-181a dans les SKBR3.</i>	96

Liste des sigles et des abréviations

ADN	: acide désoxyribonucléique
ADNc	: ADN complémentaire
APL	: leucémie aigüe promyélocytaire
AR	: acide rétinoïque
ARNm	: acide ribonucléique messenger
ChIP	: immunoprécipitation de la chromatine
ChIP-chip	: ChIP suivie d'une hybridation sur des micropuces d'ADN
CHX	: cycloheximide, inhibiteur de la synthèse protéique
DGCR8	: Di George Critical Region 8, enzyme qui participe au clivage du pri-miR
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle Medium
DR	: répétition directe (Direct Repeat)
E2	: 17 β -estradiol
ER	: récepteur des œstrogènes (α ou β)
ERE	: élément de réponse aux œstrogènes
EST	: marqueur de séquence exprimée (expressed sequence tag)
FT	: facteur de transcription
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HOX	: homeobox
IL8	: Interleukin-8
MCF7	: lignée cellulaire de carcinome mammaire exprimant ER
miR	: microARN
miRISC	: microRNA RNA-induced silencing complex
NcoR	: Nuclear receptor corepressor

NF-kB	:	Nuclear Factor kappa beta
nt	:	nucléotide
ORF	:	open reading frame
PGR	:	progesterone receptor
pre-miR	:	précurseur de miR
pri-miR	:	primary transcript of miR
Pu	:	purine
RAR	:	récepteur de l'acide rétinoïque (α ou β ou γ)
RARE	:	élément de réponse de l'acide rétinoïque
RBP	:	RNA-binding protein
RT-PCR	:	real time polymerase chain reaction
RXR	:	récepteur rétinoïde X (α ou β ou γ)
SKBR3	:	lignée cellulaire de carcinome mammaire exprimant RAR mais non ER
TGFB1	:	Transforming growth factor beta 1
TNF	:	Tumor necrosis factor
TP53	:	Tumor protein 53
TS	:	TargetScan
TSC	:	version conservée de TS
TSS	:	site d'initiation de la transcription
UTR	:	région non traduite

Remerciements

Je tiens à adresser ma reconnaissance et mes remerciements les plus sincères à Dr. Sylvie Mader pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour m'avoir proposé ce sujet passionnant, pour son aide, ses directives précieuses et pour m'avoir encouragée à faire du Wet Lab, ce qui m'a permis de découvrir ce domaine très exaltant et dans lequel j'ai pu acquérir de nouvelles habiletés et connaissances.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Dr. François Major pour avoir accepté d'être mon co-directeur durant ma maîtrise.

Je remercie Dr. Daniel Sinnett et Dr. Nicolas Lartillot pour l'intérêt porté à ce travail en acceptant d'être le jury de ce mémoire.

Mes remerciements vont également aux membres du labo, et particulièrement à David Laperrière et Malika Aïd pour les nombreuses discussions constructives, les conseils qu'ils m'ont donnés, les programmes fournis ainsi que pour leurs bonnes humeurs, David pour les corrections qu'il m'a suggérées lors de la rédaction de ce mémoire et Malika pour ses encouragements et son aide préciseuse. Je remercie Maxime (je n'oublierai pas ta blague sur l'éthanol) et Marieke qui répondaient toujours à mes questions et me conseillaient en ce qui concerne les aspects biologiques de mon projet, Khalid pour m'avoir encadré lors de la culture cellulaire, pour ses conseils précieux, pour son enthousiasme, sa bonne humeur et ses encouragements. Une pensée pour Edlie, Nader et Martine pour leurs aides et leurs conseils.

Je suis particulièrement reconnaissante à Véronique Lisi, doctorante au lab de François Major, mon coach pour la réalisation des expériences sur les miRs et qui m'a donné le goût de persévérer dans le wet lab. Je n'oublierai pas les journées entières que tu m'as consacrées, ton excellente humeur, ta patience, les innombrables discussions fructueuses, tes conseils pertinents, tes encouragements et ton grand soutien moral lorsque je me plaignais des expériences qui n'accrochaient pas.

Je remercie le programme canadien de bourse de la francophonie pour le financement qu'il m'a attribué durant mes sessions préparatoires et durant ces deux années de maîtrise.

Enfin, un énorme et ineffable merci à toute ma famille qui a toujours été présente quand j'en avais besoin.
À mes parents, merci pour m'avoir toujours soutenue dans ce que j'entreprenais, pour

votre amour, votre encouragement, à mon père pour toutes ses petites attentions qui remontent le moral et pour ta présence réconfortante malgré la distance qui nous sépare. Merci à mon grand-frère et ma petite sœur pour votre soutien et vos encouragements. Un grand grand merci à mon conjoint qui a cru en moi ; qui, par son attitude toujours positive, a su me réconforter dans les moments les plus difficiles et à me pousser d'aller de l'avant. Merci pour ta patience et ta compréhension.

Pour terminer, je tiens à dédier ce mémoire à ma grand-mère, avec toute mon affection.

Chapitre 1

INTRODUCTION

1.1 Cancer du sein

1.1.1 Épidémiologie : Situation actuelle

Le cancer du sein est une maladie complexe impliquant une variété de modifications dans l'expression et la structure des gènes. Ce type de cancer est le plus fréquent chez les femmes avec une incidence plus forte dans les pays développés [274]. Selon la société canadienne du cancer, plus de 23200 nouveaux cas seront diagnostiqués d'un cancer du sein au Canada en 2010. Ces statistiques, ont légèrement augmenté par rapport à l'année 2009 (500 de plus), placent le cancer du sein au deuxième rang sur le plan de mortalité chez les femmes avec environ 5300 cas de décès estimés en 2010. Il est évident qu'il faut aussi tenir compte de la taille et du vieillissement de la population puisque le cancer du sein frappe surtout les femmes âgées.

Le taux de mortalité par cancer du sein a baissé de plus de 30% depuis les années 80 grâce au dépistage par mammographie et à l'efficacité des traitements adjuvants reçus à la suite d'une chirurgie du cancer du sein. Toutefois, des avancées thérapeutiques sont nécessaires afin de continuer à diminuer le taux de rechute et de mortalité.

1.1.2 Facteurs de risque

Le cancer du sein est principalement causé par une prolifération incontrôlable des cellules épithéliales des canaux mammaires ou des lobules du sein. Cette maladie est

qualifiée de multifactorielle et plusieurs facteurs de risque augmentent son incidence.

1.1.2.1 Facteurs de risque familiaux

L'hérédité et les facteurs génétiques représentent 5 à 10 % de l'ensemble des cancers mammaires. Le risque est d'autant plus élevé en cas de cancer du sein chez une parente de premier degré. Hall et al.[81] ont été les premiers à montrer une association entre les gènes BRCA (BReast Cancer gene) et le risque d'un cancer familial précoce du sein. Les femmes qui héritent d'une mutation des gènes BRCA-1 ou BRCA-2 représentent 10% des cas du cancer du sein et de l'ovaire, où BRCA-1 est associé à la fois au cancer du sein et de l'ovaire et BRCA-2 plutôt au cancer du sein [148].

1.1.2.2 Facteurs de risque hormonaux

Les hormones œstrogéniques endogènes ou facteurs œstrogéniques exogènes augmentent le risque du cancer du sein. Une exposition prolongée aux œstrogènes endogènes est associée à un risque élevé de cancer du sein car ces hormones favorisent la prolifération des tissus mammaires [170]. Ainsi, le risque du cancer du sein augmente avec une puberté précoce, une ménopause tardive, l'absence d'allaitement, la nulliparité (aucune grossesse) ou une grossesse tardive.

Les hormones exogènes telles que les pilules contraceptives peuvent induire un très faible risque du cancer du sein. Aussi, les traitements hormonaux prescrits lors de la ménopause peuvent augmenter de 24% le risque de développer un cancer du sein [1].

1.1.2.3 Autres facteurs de risque

Les facteurs environnementaux comme l'alimentation peuvent augmenter le risque de développer un cancer du sein [107]. Une analyse du tissu adipeux de 329 patients a suggéré un impact de différents acides gras par rapport au risque du cancer du sein [29]. Cette analyse a tenu compte de l'âge et de l'indice de masse corporelle des patientes et elle stipule les bienfaits des régimes de type méditerranéens dans la diminution du risque du cancer sein. D'autres facteurs, comme l'âge, l'obésité, le tabagisme de longue durée, l'alcool, une croissance rapide des adolescentes, peuvent augmenter le risque du cancer du sein [39, 76].

1.1.3 Types de tumeurs mammaires

Des critères histopathologiques et cliniques ainsi que des informations sur le grade, le stade et la présence de certains récepteurs au niveau des tumeurs permettent leur classification. Le récepteur des œstrogènes ER, de la progestérone PR et le récepteur membranaire HER sont couramment utilisés comme bio-marqueurs pour une classification pathologique du cancer du sein [174]. L'analyse des profils d'expression génique sur puces à ADN a permis de raffiner la classification des tumeurs mammaires. Les tumeurs peuvent être ainsi classées en fonction des profils d'expression des ARNm [164, 220] et actuellement de plus en plus en se basant sur les profils d'expression des microARN [131, 25] qui s'avèrent encore plus précis [132]. L'objectif de ces classifications est de mieux adapter les traitements et de comprendre la résistance de certains types de tumeurs à ces derniers. On distingue actuellement sur la base d'une classification par patrons d'expression des gènes les types de tumeurs suivants :

- Les tumeurs lumineales-A : ce sont des tumeurs qui expriment $ER\alpha$ et PR ($ER+/PR+$). Ces tumeurs constituent 55-65% des tumeurs mammaires et approximativement 75-85% de ces dernières répondent positivement au traitement hormonal [204].
- Les tumeurs lumineales-B : cette classe de tumeur, encore très mal définie, comprend les phénotypes $ER+/PR-$ et $ER-/PR+$ [174]. Le traitement hormonal est moins efficace pour cette classe que chez la classe Luminale-A [176, 17].
- Les tumeurs HER2-positives ($HER2+$) : ces tumeurs expriment le récepteur membranaire HER2 dont l'amplification génique est présente dans 13-20% des tumeurs mammaires et $\sim 55\%$ sont $ER-/PR-$ [47]. Il existe une corrélation inverse entre l'expression de HER2 et l'expression de ER et PR [173]. Le développement d'anticorps contre HER2 et des essais cliniques montrent le bénéfice de leurs utilisations sur des patientes [171].
- Les tumeurs basales ou triples négatives : ce sont les tumeurs qui n'expriment aucun des récepteurs cités ci-dessus et présentent le pronostique le plus défavorable. Ces tumeurs répondent à la chimiothérapie, mais avec un risque élevé de rechute et de progression de la tumeur. Cette classe est encore mal définie et des thérapies moins toxiques et plus performantes restent à développer pour ce type de tumeur [165].

1.2 Le récepteur des rétinoïdes et le récepteur des œstrogènes

Nous présentons dans cette section deux récepteurs nucléaires, le récepteur des rétinoïdes et le récepteur des œstrogènes, qui jouent conjointement d'importants rôles dans le cancer du sein et autour desquels s'articulent nos travaux de recherche.

1.2.1 Rôles physiologiques

1.2.1.1 Rôle physiologique de l'acide rétinoïque

L'acide rétinoïque (AR) est la forme biologiquement active de la vitamine A. L'homme est incapable de synthétiser cette vitamine, appelée également rétinol, dont la principale source est l'alimentation. Le rétinol est présent dans des produits d'origine animale, en particulier le foie et les huiles de foie de poisson, et dans certains aliments végétaux comme la carotte, l'épinard, le poivron et le persil. Le terme de vitamine A comprend tous les composés naturels et synthétiques possédant certaines activités biologiques du rétinol ou de l'AR. Les formes actives de la vitamine A, appelés aussi rétinoïdes, sont le rétinol, les ester de rétinol, le rétinol et l'AR. Différentes enzymes interviennent dans la conversion de la vitamine A en AR. Le rétinol est tout d'abord oxydé de façon réversible par des alcools déshydrogénases en un métabolite intermédiaire appelé rétinol. Le rétinol est ensuite oxydé de manière irréversible en AR par des aldéhydes déshydrogénases (voir figure 1.1).

Les rétinoïdes sont primordiaux dans l'embryogenèse, le maintien de la vision, la reproduction, le métabolisme, la différenciation tissulaire, l'hématopoïèse, le développement osseux et la spermatogenèse. Une carence ou un excès de vitamine A peuvent entraîner divers troubles. Il a été observé chez l'humain et chez le rat qu'une carence en vitamine A est associée à une altération de la vision sous faible éclairage. En effet, une grande concentration de vitamine A a été trouvée dans la rétine. De même, un excès ou une carence en vitamine A a des effets tératogènes durant l'embryogenèse [185]. D'autres études ont aussi établi qu'une déficience en vitamine A entraîne des retards de croissance [257] et une augmentation de la sensibilité aux infections chez l'humain [141]. Un autre rôle physiologique de la vitamine A et de ses dérivés est le maintien de l'intégrité de l'épithé-

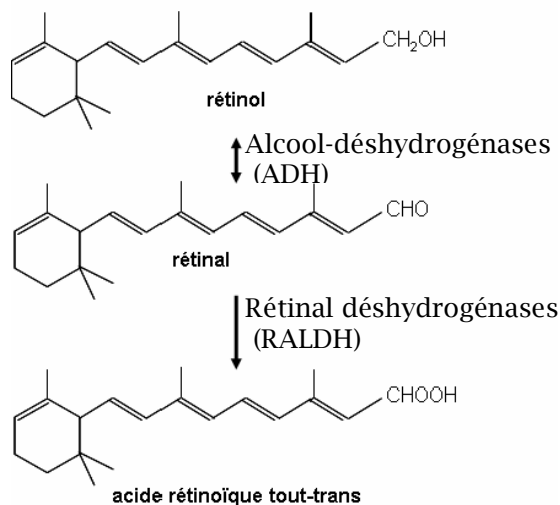


FIGURE 1.1 – *Schéma de la voie de synthèse de l'AR.*
 Figure adaptée de [279].

lium de la peau et des muqueuses [275]. L'AR permet donc une différenciation épithéliale appropriée et empêche le développement de la métaplasie squameuse. Il permet aussi de stimuler la croissance des kératinocytes à partir des cellules souches et module leur différenciation dans les différentes strates de l'épiderme [268]. Ainsi, une carence en vitamine A, chez les animaux, induit des défauts de différenciation des cellules épithéliales qui sont toutefois réversibles par des traitements à l'AR. Nous décrirons un peu plus loin l'aptitude des rétinoïdes à agir comme agents antiprolifératifs aussi bien sur les cellules saines et les cellules malignes.

1.2.1.2 Rôle physiologique des œstrogènes

Les œstrogènes constituent un groupe de stéroïdes dérivé du cholestérol. La forme principale d'œstrogène est le 17β -estradiol (E2). Plusieurs enzymes de la famille cytochrome P450 interviennent dans la conversion du cholestérol en androgènes, puis ces derniers sont convertis par aromatisation en œstrogènes. Avant la ménopause, les œstrogènes proviennent principalement des ovaires. Après la ménopause, les niveaux d'œstrogènes circulants chutent fortement et leur synthèse, tout comme pour l'homme, s'effectue à l'extérieur des gonades, au niveau du tissu adipeux, des os, du cerveau et dans les cellules des muscles squelettiques [201].

Les œstrogènes ont des effets sur le système nerveux, où ils exercent des effets neuroprotecteurs. Ainsi, des doses picomolaires de E2 soutiennent la survie cellulaire dans des conditions de privation de sérum [252]. Ils permettent également d'améliorer les performances de la mémoire verbale et les fonctions cognitives dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson [5]. Les œstrogènes régulent aussi l'homéostasie du squelette osseux. A la puberté, la sécrétion des gonadotrophines augmente la synthèse des œstrogènes qui induisent une croissance rapide des os pendant 3 ou 4 ans. Les risques d'ostéoporose liés à l'âge sont dus à la baisse de synthèse d'œstrogènes chez la femme après la ménopause et à la baisse de synthèse d'androgènes chez l'homme [5]. Un autre rôle exercé par les œstrogènes est leur effet protecteur sur le système cardiovasculaire. En effet, l'incidence de maladies cardiovasculaires est beaucoup moins élevée chez les femmes avant la ménopause que chez les hommes du même âge.

Après la ménopause, les risques de maladies chez les femmes rejoignent ceux des hommes. Les œstrogènes jouent aussi un rôle anti-athérosclerotique en réduisant la densité des lipoprotéines (LDL) et en favorisant la fibrinolyse, processus permettant la dissolution des caillots sanguins [62].

Chez la femme, le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires, lors de la puberté, sont assurés par les œstrogènes en stimulant la maturation des ovaires. Ils participent, lors de chaque cycle menstruel, à la maturation de la muqueuse utérine et à la mise en place de la nidation en cas de fécondation. Les glandes mammaires sont rudimentaires à la naissance, les stéroïdes ovariens sont essentiels aux étapes subséquentes de développement à la puberté, durant la vie adulte et la grossesse. Jusqu'à la ménopause, les œstrogènes stimulent la prolifération et la différenciation de l'épithélium des canaux lactophores et la formation de lobes alvéolaires nécessaires à la lactation durant les cycles ovariens [134].

Comme nous l'avons mentionné précédemment (section 1.1.2.2, p.2), l'exposition aux œstrogènes est un facteur déterminant dans l'initiation, la promotion et la progression du cancer du sein. Ces molécules induisent la prolifération des cellules épithéliales mammaires à travers les récepteurs des œstrogènes ($ER\alpha$). La majorité des cancers du sein

ont une croissance hormono-dépendante associée à la surexpression de $ER\alpha$. La concentration locale en œstrogènes est dix fois plus élevée dans les tissus cancéreux que dans les tissus normaux [32]. Des anti-œstrogènes sont utilisés pour inhiber l'activité de ER (ex. tamoxifène et fulvestrant connu sous le nom de ICI). Alternativement, des inhibiteurs d'aromatase peuvent être utilisés pour bloquer la synthèse locale des œstrogènes (ex. anastrozole).

1.2.2 Structure des récepteurs nucléaires

Le mécanisme moléculaire d'action des rétinoïdes et des œstrogènes passe par une interaction avec leurs récepteurs respectifs. Le récepteur de l'acide rétinoïque (RAR), à l'encontre du récepteur des œstrogènes (ER), fait partie de la famille des récepteurs nucléaires des hormones non-stéroïdiennes. Tous les deux sont des protéines qui agissent dans le noyau comme facteur de transcription (FT). Les récepteurs nucléaires ont une structure modulaire et chaque région possède un rôle précis [280] comme l'illustre la figure 1.2.

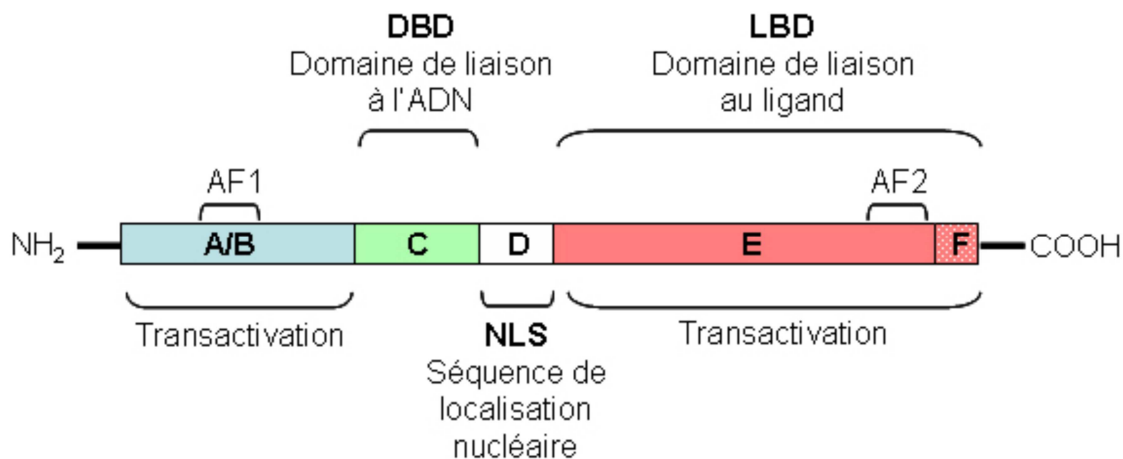


FIGURE 1.2 – Différentes régions (A à F) ainsi que les domaines caractéristiques (DBD, LBD, AF1 et AF2) d'un récepteur nucléaire.
Figure adaptée de [279].

La région **A/B** est extrêmement variable d'un récepteur nucléaire à l'autre en termes de taille, de séquence d'acides aminés et en termes de présence ou non d'une fonction d'activation de la transcription AF-1. Ce domaine est indépendant de la liaison du ligand. Il peut lier des coactivateurs, et/ou d'autres facteurs de transcription comme la protéine

de liaison à la boîte TATA (TBP) et la protéine de liaison à CREB [229].

La région **C** est une région très conservée et permet au récepteur de reconnaître des séquences spécifiques d'ADN (Domain Binding Domain : DBD) afin d'activer la transcription des gènes cibles [138].

La région **D** est une région peu conservée entre les récepteurs nucléaires. Cette région charnière entre C et E peut contenir le signal de localisation nucléaire (Nuclear Localization Signal : NLS). Dans le cas du récepteur de réxinoïdes RXR, cette région est aussi impliquée dans la liaison à l'ADN [117].

La région **E** est une région très conservée contenant le domaine de liaison du ligand (Ligand Binding Domain : LBD) et un domaine de transactivation AF-2. Le domaine AF-2 ne permet la transcription des gènes que si le ligand est lié à son récepteur. Ce domaine lie plusieurs coactivateurs et corépresseurs [7]. Aussi, la région E contient l'interface de dimérisation qui permet selon le récepteur de former des homo-dimères (comme pour ER) ou des hétérodimères comme pour RAR avec RXR. Pour RAR et RXR, le domaine AF-1 et AF-2 peuvent contenir des sites de phosphorylation [20, 209].

Finalement, la région **F** est absente chez certains récepteurs et n'est pas fortement conservée. Dans le cas de l'un des isoformes du récepteur de l'acide rétinoïque (RAR α), la présence de cette région semble indispensable à l'activité du domaine AF-2 [210]. L'absence de la région F transforme les récepteurs de l'acide rétinoïque en inhibiteurs de la transcription [46].

1.2.3 Mécanisme d'action des récepteurs nucléaires

1.2.3.1 Signalisation nucléaire classique

En général, les récepteurs nucléaires se lient à l'ADN sous forme de dimères où le DBD de chaque monomère reconnaît un demi-site de six nucléotides. L'AR agit par l'intermédiaire de deux familles de récepteurs : les RAR et les RXR. Chaque famille se compose de 3 isotypes (α , β , γ) et chaque isotype possède au moins 2 isoformes engendrés par épissage alternatif et/ou issus de plusieurs promoteurs, qui se distinguent par leurs séquences amino-terminales [183]. Les RAR lient les isomères tout-trans et 9-cis de l'AR alors que les RXR lient seulement l'isomère 9-cis de l'AR (voir tableau 1.1). Les œstrogènes (E2)

peuvent être liées par deux isoformes : ER α et ER β .

TABLE 1.1 – Les isoformes des récepteurs des rétinoïdes RAR et RXR ainsi que leurs ligands respectifs.

Gènes	isoformes	ligand
RAR α	$\alpha 1, \alpha 2$	AR tout-trans et 9-cis
RAR β	$\beta 1, \beta 2, \beta 3, \beta 4$	
RAR γ	$\gamma 1, \gamma 2$	
RXR α	$\alpha 1, \alpha 2$	AR 9-cis
RXR β	$\beta 1, \beta 2$	
RXR γ	$\gamma 1, \gamma 2$	

RAR et RXR agissent sous forme de dimères en se liant à des séquences spécifiques d'ADN nommées RARE (retinoic acid response element) constituées de deux séquences directement répétées (DR : Direct Repeat) de 6 nucléotides conservés de type (A/G)G(G/T)TCA séparées par 1, 2 ou 5 nucléotides [139] (voir figure 1.3). Le récepteur ER peut former des homodimères ou des hétérodimères et il se lie à une séquence consensus de 15pb appelée élément de réponse aux œstrogènes (ERE). Ce récepteur reconnaît des palindromes (IR : Inverted Repeat) dont les demi-sites (A/G)GGTCA sont espacés de trois nucléotides. Les EREs peuvent se situer à de longues distances du site d'initiation de la transcription [37, 51].

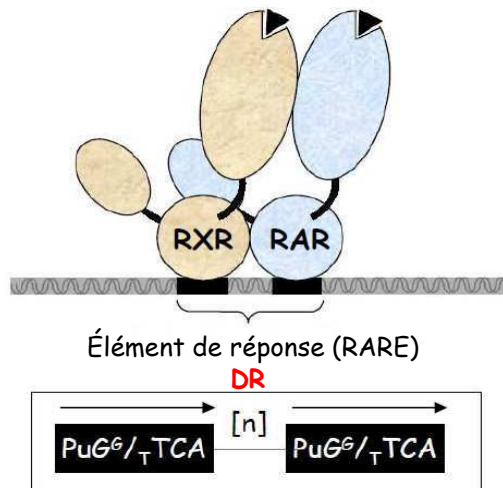


FIGURE 1.3 – Éléments de réponse de l'acide rétinoïque (RARE). L'hétérodimère RAR-RXR reconnaît des éléments de réponse RARE composés de demi-sites PuG(G/T)TCA (Pu : purine) directement répétées (DR) avec $n = 1, 2$ ou 5 . Figure adaptée de [2].

La découverte et l'analyse des promoteurs des gènes cibles de l'AR a permis d'identifier

de tels motifs (figure 1.4). L'efficacité de liaison de RAR-RXR est plus faible sur les DR1, plus forte sur les DR2 et encore plus forte sur les DR5 [122]. Ces derniers représentent la majorité des RAREs naturels. Des RAREs possédant des DR1 peuvent fixer également des homo-dimères RXR ou d'autres récepteurs nucléaires tel que PPAR (peroxysome proliferatoractivated) ou COUP-TF (Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor) [53].

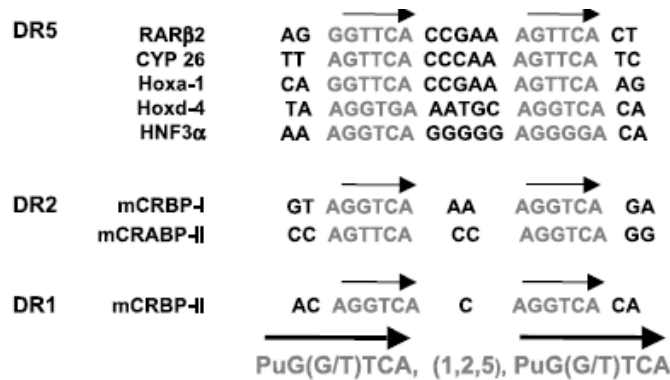


FIGURE 1.4 – *Différents types de RAREs d'après [265].*

Les dimères RAR-RXR sont associés en permanence à l'ADN. En absence d'AR, le dimère RAR-RXR se retrouve principalement dans le noyau et la transcription des gènes cibles de l'AR est réprimée via le recrutement de corépresseurs de type NCoR et SMRT qui agissent par l'intermédiaire de désacétylases d'histones [265]. En présence d'AR, RAR-RXR change de conformation, permettant le relâchement des corépresseurs et le recrutement des coactivateurs et résultant en la transcription des gènes cibles de l'AR. Certains des coactivateurs comprennent une activité histone acétylase comme par exemple p160, p300, SRC-1, SRC-2, SRC-3. De même, ces coactivateurs comprennent des complexe de remodelage de la chromatine (SWI/SNF) et des composantes du complexe médiateur (TRAP/DRIP) qui aident à l'assemblage du complexe de pré-initiation de la transcription [265]. Il est également possible qu'en présence de l'AR des corépresseurs comme NRIP/RIP140 et LCoR viennent réprimer l'expression des gènes via ces récepteurs [276, 233]. Il a été aussi rapporté que lorsque le dimère RAR-RXR se lie à des RAREs de type DR1, sa polarité est inversée (5'-RAR/RXR-3') et il y a un changement de son activité qui bascule de celle d'un activateur à celle d'un répresseur des gènes cibles

de l'AR [265].

Concernant ER, l'absence d'œstrogènes maintient le récepteur inactif, par un complexe formé des protéines chaperonnes (HSP70 et 90), dans le cytoplasme et dans le noyau. En présence d'œstrogènes, il y a un changement de conformation qui permet au récepteur de se dissocier de ce complexe et qui favorise la dimérisation des récepteurs. Les dimères de ER peuvent lier des EREs et ils induisent ainsi la transcription des gènes en recrutant des co-activateurs.

1.2.3.2 Mécanisme de régulation par phosphorylation des récepteurs

La phosphorylation constitue un niveau supplémentaire de contrôle de l'activité de la transcription des récepteurs nucléaires. Cette modification post-traductionnelle de RAR et de ER peut influencer la transcription des gènes de façon non-génomique. En réponse à l'AR ou aux œstrogènes, différentes kinases peuvent être activées, notamment les voies MAPK (mitogen-activated protein kinases), PI3K-AKT (phosphatidylinositol 3-kinase), PKC, AMPc-PKA. Parmi les cibles de ces kinases, on trouve des protéines du cytosquelette [57], des protéines membranaires [251] et des facteurs de transcription comme CREB, p21, NF-kB, cFos, AP1 et cJun [263]. RAR et ER ainsi que leurs co-facteurs sont aussi des cibles de ces kinases. Il a été par exemple montré que la déphosphorylation de RAR α /RXR α altère la liaison du récepteur sur l'ADN [120]. De même, la phosphorylation du résidu sérine 369 de RAR α augmente la capacité de l'hétérodimère RAR/RXR à se fixer sur l'ADN [182].

1.2.3.3 Mécanisme de régulation via des facteurs de transcription

Les récepteurs de l'acide rétinoïque et des œstrogènes peuvent aussi être recrutés comme co-régulateurs par d'autres facteurs de transcription pour contrôler la régulation de leurs gènes cibles. Cette régulation est indépendante de leurs domaines de liaison à l'ADN. L'exemple le plus connu dans la littérature concerne le mécanisme de régulation par le complexe AP1. AP1 est un hétérodimère formé d'un partenaire de la famille Fos et un partenaire de la famille Jun. Le promoteur des gènes cibles du complexe AP1 ne contient pas d'élément de réponse reconnu par RAR ou par ER. Néanmoins, RAR, en

présence de l'AR, peut réprimer la transcription de ses gènes via une transrépression de la voie de signalisation du complexe AP1 alors que ER augmente leur transcription [191, 231]. Un des mécanismes qui expliquerait l'action transrépressive de l'AR serait une interaction directe entre RAR et un membre du complexe AP1 [191]. Un autre exemple similaire montre une interaction physique et fonctionnelle entre RAR/RXR et le facteur de transcription SP1 en présence de l'AR. Cette interaction permet d'induire la transcription du gène uPA (urokinase plasminogen activator) qui serait impliqué dans le remodelage des tissus et des métastases [207].

1.2.4 Acide rétinoïque et traitement du cancer

L'AR est utilisé pour le traitement de certains types de cancers et il permet de restaurer une différenciation normale de certaines cellules tumorales [259]. Par exemple, l'administration d'AR à des patients atteints d'une leucémie aiguë promyélocytaire (APL), maladie causée par une translocation entraînant la fusion du gène PML et du récepteur de l'acide rétinoïque $RAR\alpha$, permet de stimuler la différenciation des cellules leucémiques en des granulocytes normaux [65]. Aussi, l'AR permet de causer une différenciation à certains stades des neuroblastes chez l'humain [10, 147]. Plusieurs études cliniques et pré-cliniques ont utilisé les rétinoïdes seuls ou en combinaison avec d'autres thérapies pour le traitement du cancer du sein, des ovaires, des reins, de la tête et du cou, de la peau et de la prostate [259]. Néanmoins, il existe une résistance au traitement du cancer par les rétinoïdes.

Les rétinoïdes ont été ainsi utilisés car ils peuvent induire la différenciation cellulaire, l'arrêt de la prolifération et l'apoptose. Toutefois, il n'est pas complètement clair si les rétinoïdes induisent ces mécanismes séparément ou tous ensemble [259].

1.2.5 Rôle de l'acide rétinoïque dans le cancer du sein

Il a été montré que l'AR a des propriétés anti-prolifératives et pro-apoptotiques dans certaines lignées humaines de carcinome mammaire [264]. L'AR permet l'induction de gènes pro-apoptotiques incluant les caspases 7 et 9 [264]. Il a été aussi proposé que ces propriétés sont dues à un arrêt du cycle cellulaire, à la phase G1, à travers la répression de la cycline D1/E2 et des kinases associées [115].

Des défauts de voie de signalisation du récepteur de l'acide rétinoïque RAR ont été mis en évidence dans les cellules cancéreuses y compris le cancer du sein. Plusieurs lignées humaines de carcinome mammaire ont une capacité réduite de synthèse de l'AR [154] ce qui peut induire des modifications importantes au niveau du mécanisme de régulation de RAR. Il a été démontré que les cellules cancéreuses de type luminal, qui sont sensibles à l'AR et exprimant $ER\alpha$ (catégorie qui regroupe 75% des tumeurs diagnostiquées) n'ont au contraire pas la capacité de synthétiser l'AR, probablement en raison d'une faible expression de l'enzyme RALDH3 (enzyme qui catalyse l'oxydation in vitro de l'isomère tout-trans du rétinol en AR) dans les tumeurs [277]. Aussi, deux isoformes de RAR, $RAR\alpha_2$ et $RAR\beta_2$ sont inactivés par une hyperméthylation de leurs promoteurs dans plusieurs tumeurs mammaires [63, 240]. Ainsi, les différents isoformes de RAR sont hautement exprimés dans les cellules normales épithéliales mammaires et certains sont réprimés dans le cancer du sein. Il semblerait que chez l'humain, l'expression de RAR diminue à mesure que la tumeur devient plus agressive [262]. Un isoforme de RAR, $RAR\alpha_1$ est toutefois induit par le récepteur des œstrogènes $ER\alpha$ et il est requis pour la transcription des gènes et la prolifération des cellules par ER [184].

A l'opposé des effets antiprolifératifs de l'AR, les œstrogènes stimulent la prolifération des tumeurs mammaires exprimant $ER\alpha$. Hua et al. [86] ont conclu que l'activation des voies de signalisation de l'AR viennent contrecarrer les voies de signalisation par les œstrogènes et vice-versa. Il s'avère aussi que l'expression de $RAR\alpha$ corrèle avec une inhibition de la croissance des cellules par les rétinoïdes [67]. D'autres effets pro-apoptotiques de l'AR ont été rapportés à travers l'induction de l'expression du gène HOXA5. Cette sur-expression résulte en l'apoptose des cellules via des voies de signalisation dépendantes du gène suppresseur de tumeur p53 dans la lignée cellulaire humaine MCF7 ou via l'activation des gènes caspase 2 et 8 dans la lignée cellulaire Hs578T [41, 42].

Certains types de tumeurs mammaires répondent assez bien aux rétinoïdes, d'autres sont moins sensibles. Plusieurs facteurs affectent la réponse à ce type de traitement tel que les voies de synthèse et de signalisation par l'AR, la régulation de l'expression des gènes par RAR, l'hyperméthylation des promoteurs de certains récepteurs et l'implication

d'autres voies de signalisation. Une meilleure compréhension de ces facteurs nous permettra de mieux élucider les mécanismes d'action des rétinoïdes et leur importance dans le traitement du cancer du sein. Nos travaux de recherche s'inscrivent ainsi dans l'axe portant sur l'appréhension de la régulation de l'expression des gènes par RAR, en particulier les microARN.

1.3 Les microARN

La découverte des microARN (miR), comme une nouvelle classe de régulateurs de l'expression génique, a suscité un grand intérêt de la recherche scientifique, qui n'a cessé de croître durant ces 10 dernières années. Le rôle initial attribué aux ARN (ARNr, ARNt, ARNm) était celui d'intermédiaires nécessaires pour la synthèse protéique. Toutefois, l'identification du premier microARN *lin-4*, en 1993, chez le nématode *C. elegans* par Lee et al. [118] met en évidence une nouvelle fonction qu'on pourrait associer aux ARN. Le gène *lin-4* participe au contrôle du développement larvaire chez le nématode et il est requis pour la sous-expression de la protéine LIN-14. Les auteurs de [118] ont alors déterminé que le produit du gène *lin-4* n'était pas une protéine, mais il était plutôt composé de deux transcrits l'un de 61 nucléotides et l'autre de 22 nucléotides. Les auteurs ont suggéré alors que le plus petit transcrit, qui est le plus abondant, est le produit final du plus long transcrit. Ce long transcrit formerait une tige boucle avec le plus petit transcrit dans l'un des bras de la tige. Les auteurs de [118] ont été les premiers à caractériser ce qui seront appelés plus tard les précurseurs de miR (61 nucléotides) et le miR mature (22 nucléotides). Le plus petit des ARN a une séquence complémentaire à plusieurs éléments répétés dans la région 3'UTR (UnTranslated Region) de l'ARNm LIN-14. Il a alors été supposé que *lin-4* pourrait réguler la traduction de LIN-14 via une interaction ARN-ARN antisens qui provoquerait un arrêt de la synthèse de la protéine LIN-14. En 2000, un nouveau miR, *let-7* (lethal), a été découvert chez *C. elegans*. Ce miR contrôle la transition entre le stade larvaire et le stade adulte. En effet, le gène *let-7* code pour un ARN de 21 nucléotides qui inhibe l'accumulation des protéines LIN-41, LIN-42 et LIN-28 en se fixant sur la région non traduite 3'UTR de leurs ARNm correspondants [178]. Des séquences

homologues du gène *let-7* ont été identifiées chez toutes les espèces d'invertébrés et de vertébrés à symétrie bilatérale. De plus, quelle que soit l'espèce considérée, l'expression de *let-7* est contrôlée au cours du développement [162]. Cette nouvelle découverte a permis de généraliser le mécanisme d'action de *lin-4* et de *let-7* et d'ouvrir de nouveaux horizons dans différents axes de recherche centrés sur ces ARNs non-codants qui se trouvent impliqués dans plusieurs processus biologiques. Ces ARNs non-codants sont renommés en 2001, microARN [112].

1.3.1 La biogenèse des miRs

Les microARN sont une classe de petits ARN non-codants d'une longueur d'environ 22 nucléotides. A ce jour, 17341 miRs matures sont répertoriés dans la base de données miRBase (release 16, Septembre 2010) dans 142 espèces, parmi lesquels nous trouvons 1049 miRs décrits chez l'humain, 667 chez la souris, 176 miRs chez *Drosophila melanogaster*, 213 miRs chez *Arabidopsis thaliana*. Les génomes sont répartis entre les métazoaires, les mycétozoaires, les viridiplantes, les chromalveolates et les virus et ils possèdent au moins un miR dont le nombre varie d'une espèce à l'autre (par exemple pour certains virus et pour certaines plantes un seul miR est recensé). Les miRs peuvent jouer un rôle important dans la régulation de plusieurs processus biologiques tels que le développement des organismes, l'apoptose, la prolifération cellulaire, la métastase et la différenciation cellulaire [245]. Les miRs peuvent être localisés dans les introns des gènes codants pour des protéines, rarement dans les exons de certains gènes, dans des régions intergéniques et dans les UTRs. D'une manière approximative, 50% des loci des miRs chez les mammifères se trouvent à proximité d'autres miRs dans le génome. Ces groupements de miRs sont transcrits à partir d'une seule unité transcriptionnelle (UT), mais il existe des cas exceptionnels où les miRs sont transcrits à partir de promoteurs séparés [103]. Quelques miRs sont générés à partir d'UT non-codantes ou d'UT qui codent pour des protéines. Chez l'homme, parmi les miRs situés dans des unités géniques codants des protéines, 88% des miRs seraient dans des introns, 10% dans des exons (dont 12% dans les régions 5'UTR, 52% dans les cadres de lecture ouverts et 36% dans les 3'UTR) et 2% à cheval sur des introns-exons [271].

La production d'un miR mature passe par 5 étapes principales (voir figure 1.5) :

1. Transcription des gènes des miRs : les miRs sont tout d'abord transcrits en un transcrit primaire nommé *pri-miRNA*. Dans la plupart des cas, cette transcription est effectuée par l'ARN polymérase II [119]. Toutefois, un petit nombre de miRs qui sont associés avec des répétitions Alu peuvent être transcrits par l'ARN polymérase III [27]. L'ARN polymérase est responsable de la synthèse d'ARN à partir d'une matrice d'ADN et il existe chez les eucaryotes 4 différentes polymérases (I, II, III et IV). L'ARN pol I est responsable de la synthèse des longs ARN ribosomiques, l'ARN pol II permet la synthèse d'un ARNm, l'ARN pol III synthétise les ARN de transfert ou certains ARN ribosomiques et l'ARN pol IV est spécialisé dans la transcription de l'ADN mitochondrial. Ainsi, comme la transcription des gènes des miRs peut être dépendante de l'ARN pol II et les facteurs qui lui sont associés, ces derniers peuvent être régulés dans des conditions et des types cellulaires spécifiques. Aussi, une étude a suggéré que les miR et les gènes codants pour des protéines partagent les mêmes mécanismes de régulation par modification de la chromatine [19] ;
2. Excision du pri-miRNA : les pri-miRNA sont de longs transcrits de plusieurs kilobases contenant une tige boucle. Le pri-miRNA est clivé, dans le noyau, par la ribonucléase nucléaire de type III *Drosha* associée à son cofacteur *DGCR8* pour donner le produit pre-miRNA (précurseur). Le pre-miRNA est un ARN de 60-100 nucléotides replié sous forme d'une tige boucle. Pour les gènes des miRs qui se trouvent dans des régions introniques (dans le même sens que le gène hôte), ces derniers vont passer directement par la machinerie d'épissage où l'intron excisé constitue le pre-miRNA. Il existe alors deux modèles pour obtenir le pre-miRNA à partir de l'intron excisé. Le premier modèle suggère que le pre-miRNA est produit par le complexe *Drosha-DGCR8* qui intervient au niveau du spliceosome avant que l'intron ne soit excisé [104]. Le deuxième modèle montre que l'intron court qui a été excisé peut être produit sans passer par le complexe *Drosha-DGCR8* et se replie sous forme de tige boucle. Le pre-miRNA ainsi produit est aussi nommé pre-mirtron [186] ;
3. Exportation du pre-miRNA vers le cytoplasme : le pre-miRNA est transporté du noyau au cytosol par transport actif GTP-dépendant grâce à l'exportine-5 ;

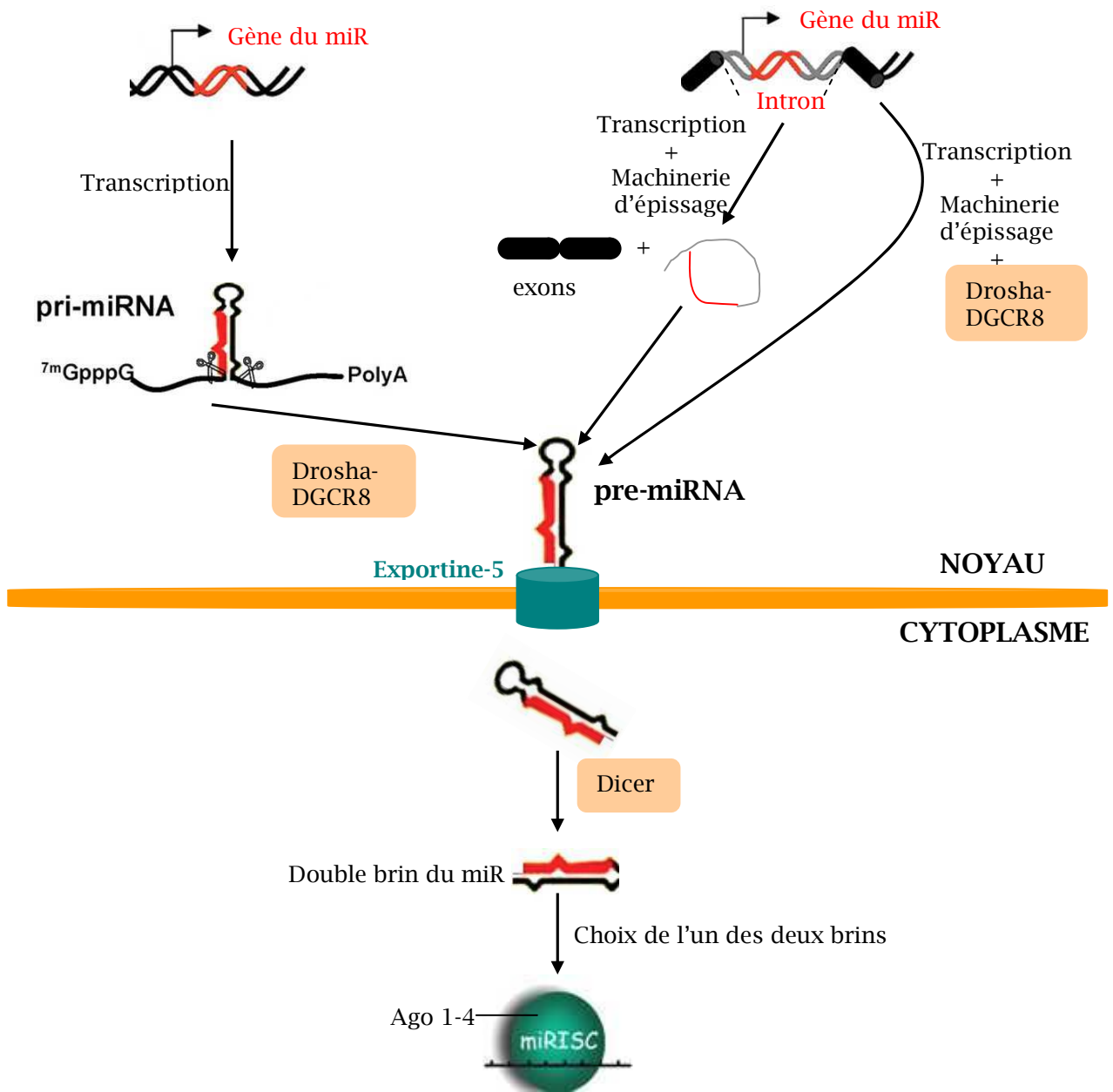


FIGURE 1.5 – Biogenèse des miRs chez les animaux. La voie de gauche représente la maturation des gènes des miRs qui sont localisés dans les exons ou dans des régions intergéniques. Les deux autres voies représentent la maturation des gènes des miRs introniques. Deux modèles sont observés : dans le premier, l'intron est excisé et libéré par la machinerie d'épissage sans passer par le complexe Drosha-DGCR8 alors que dans le deuxième le complexe Drosha-DGCR8 prend place après que le transcrit soit lié au splicesome et avant que l'intron ne soit excisé. m^7GpppG : coiffe avec m pour méthyl.

4. Excision du pre-miRNA : une fois dans le cytosol le pre-miRNA est clivé par la RNASE III *Dicer* qui permet l'hydrolyse de la structure boucle (cette étape est générée dans le noyau pour les plantes). Une fois la boucle du pre-miRNA est clivée, ce dernier se présente alors sous forme de double-brin.
5. Incorporation du miR mature dans le complexe miRISC (microRNA RNA-induced silencing complex) : dépendamment de la stabilité thermodynamique de chaque extrémité du duplexe produit par Dicer, un des deux brins sera choisi pour devenir le miR mature et l'autre brin, nommé brin passager (miR*), sera dégradé. Le brin qui possède une extrémité 5' instable (exemple GU en comparaison avec GC) est celui retenu [192]. Néanmoins, cette règle ne s'applique pas à tous les miRs. Il a aussi été observé que certains miR* sont bien conservés, tout comme le miR mature, entre les différentes espèces et que leurs expressions sont abondantes. Ces derniers peuvent aussi être fonctionnels [159]. Le miR mature est alors incorporé dans le complexe miRISC (ou RISC : RNA-induced silencing complex) qui est composé des protéines *Argonaute* (Ago 1-4) et c'est là qu'il va interagir avec ses ARNm cibles. Chez l'humain, ces protéines se lient pratiquement de la même manière au miR mature, suggérant qu'ils ne devraient pas y avoir de différences significatives au niveau de leurs fonctions [15].

1.3.2 La régulation de la biogenèse des miRs

Comme les miRs partagent les mêmes mécanismes de régulation que les gènes codants pour des protéines, le maintien de leurs niveaux d'expression dans les cellules normales est capital et une dérégulation peut entraîner diverses maladies tel que le cancer. Les miRs peuvent être régulés au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel.

La transcription est un point majeur pour la régulation de la biogenèse des miRs [103]. Par exemple, miR-34 est directement régulé par le suppresseur de tumeur p53 [82]. Dans les cellules myéloïdes différenciées, il a été observé une induction de l'expression du miR-223 via la liaison de C/EBP α à son promoteur [64]. Le groupe miR-17/20, qui code pour 6 miRs matures, est régulé par les facteurs de transcription Myc, E2F et Cycline

D1. Dans les cellules tumorales du cancer du sein, il a été aussi montré que c-Myc est activé par $ER\alpha$, suite à une stimulation par l'estradiol (E2), et c-Myc est recruté dans le promoteur de miR-17-92 [38]. Les résultats de [140] montrent que pri-miR-181a/b et pri-miR-21 sont des gènes cibles primaires sous l'action transcriptionnelle de ER. Dans les cellules tumorales du cancer du pancréas PaTu-T, il a été montré que l'expression du miR-10a est induite par l'AR et que cette expression est perdue lors d'un traitement avec un agoniste ou un siARN spécifique à $RAR\alpha$. Il a été identifié un RARE de type DR5 fonctionnel et qui induit l'expression du gène HOXB4 où est localisé miR-10a au niveau de sa région 3' [232]. Pour les gènes des miRs qui sont localisés dans les introns des gènes codants pour des protéines, ils partagent en général le même promoteur de leur gène hôte [104].

Les miRs peuvent également être régulés au niveau post-transcriptionnel. Par exemple, miR-21 est induit par la voie de signalisation de BMP (bone morphogenetic protein)/ $TGF\beta$ (transforming growth factor- β) sans activer la transcription de ce dernier. Il a été proposé que les protéines SMAD, activées par BMP/ $TGF\beta$, interagissent avec Drosha et la protéine DDX5 afin de stimuler le complexe Drosha-DGRC8, bien que ces mécanismes de régulation ne sont toujours pas clairs [49]. Un modèle a été proposé par [38] suggérant que la maturation des précurseurs de la famille miR-17-92 est retardée de manière E2-dépendante. D'autres modèles ont également été présentés mettant en évidence le mécanisme par lequel la protéine LIN28 est responsable de la suppression de let-7 en bloquant Drosha et en interférant avec Dicer [224].

La biogenèse des miRs est aussi contrôlée par plusieurs boucles de régulation impliquant à la fois des FTs et les miRs. Nous pouvons citer l'exemple où la famille miR-17/20 est régulée par E2F, c-Myc, Cycline D1 qui à leurs tours sont régulés par cette famille. Il existe également des boucles de régulation faisant intervenir $ER\alpha$ et le groupe miR-221/miR-222 où les deux membres de cette boucle se répriment [52]. Une étude chez l'humain a montré que Dicer est contrôlé par son propre produit, let-7, qui se lierait à son 3'UTR ainsi qu'à sa région codante [216]. Il existe plusieurs exemples mettant en évidence des boucles de régulation entre les miRs et les FTs, dans la littérature, chez différentes espèces.

1.3.3 Modes de régulation de l'expression post-transcriptionnelle des gènes par les miRs

Nous avons vu précédemment que la dernière étape de la biogenèse des miRs consiste en leurs incorporation dans le complexe miRISC. En effet, au sein de ce complexe le miR mature reconnaît sa cible et contrôle la traduction et/ou la dégradation des ARNm. Chez les plantes, il existe une complémentarité presque-parfaite entre le miR et sa cible induisant une dégradation de l'ARNm mais également une inhibition de la traduction [113]. Chez les animaux, le duplexe miR-ARNm adopte des structures plus variables et la majorité des miRs se lient à leurs cibles de façon imparfaite.

L'interaction entre le miR-ARNm dépend principalement de la complémentarité entre la région 5' du miR, plus spécifiquement des nucléotides 2 à 8 ou 2 à 7, appelée région "graine", et la région 3'UTR de l'ARNm cible (figure 1.6). Ce critère a été établi suite à l'observation de l'interaction entre *lin-4* et la région 3'UTR de l'ARNm LIN-14 au niveau de 3 sites. En effet, il a été montré que la région 5' est la portion la plus conservée chez les miRs métazoaires [127]. De plus, il a été observé que la région 5' de certains miRs, chez la drosophile, est parfaitement complémentaire à des éléments dans le 3'UTR d'ARNm. Ces éléments étaient responsables de la répression de la traduction et de la dégradation de l'ARNm [12]. Des études expérimentales ont aussi montré la sensibilité de la régulation des miRs suite à la suppression de certains nucléotides dans la région "graine" [31]. Il a aussi été noté que la position 1 du miR interagit souvent avec un A sur l'ARNm cible [79]. De même, des analyses protéomiques ont montré l'importance de la région "graine" dans la suppression de la traduction des ARNm ciblés par les miRs [16, 194].

Des études récentes ont également montré que l'interaction entre le miR et l'ARNm peut s'effectuer en l'absence d'une complémentarité au niveau de la région "graine". En effet, une faible complémentarité à l'extrémité 5' du miR peut être compensée par un appariement au niveau de l'extrémité 3'. Ces sites compensatoires sont observés pour des miRs dont la région 5' contient un mésappariement ou un appariement de type wobble G-U tel que noté entre *let-7* et la région 3'UTR de l'ARNm LIN-41 chez *C. elegans*. D'après [79], les nucléotides 13-16 du miR sont les plus importants pour le pairage à son extrémité 3' et

ils sont aussi les mieux conservés en dehors de la région "graine". Toutefois, il existe aussi des sites qui sont ciblés par les miRs, nommés "les sites au centre", où aucun appariement n'a été observé ni au niveau de la région "graine" ni à l'extrémité 3'. Ces sites ont plutôt un appariement contigu de 11 à 12 nucléotides au centre du duplexe miR-ARNm [199]. Généralement, le duplexe miR-ARNm possède des mésappariements ou des protubérances dans la région centrale (positions 10-12 du miR) afin d'éviter un clivage endonucléolytique de l'ARNm par le miR. Ce clivage est possible lorsqu'un miR est associé à Ago2 car seule cette protéine possède une activité endonucléasique via son domaine RNase H-like [128].

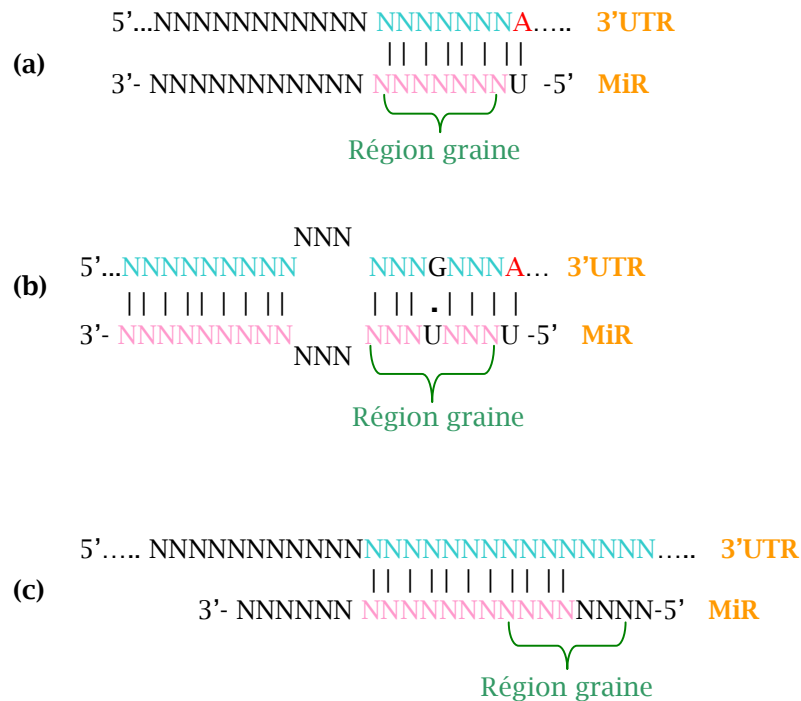


FIGURE 1.6 – *Types des sites de liaison des miRs.* (a) Les sites canoniques ont une complémentarité parfaite à l'extrémité 5' du miR de la position 2 à 8 et en général la position 1 du miR interagit avec un A de la région 3'UTR de l'ARNm cible. (b) Les sites compensatoires à l'extrémité 3' du miR ont un mésappariement ou un appariement de type wobble G-U dans la région "graine" compensé par un excellent appariement à l'extrémité 3'. (c) Les sites au centre ne présentent ni un appariement parfait dans la région graine ni un appariement parfait compensé par l'extrémité 3'.

Toutefois, le miR peut se lier à l'ARNm cible en dehors de la région 3'UTR, spécialement dans la région codante ORF (Open Reading Frame) ou la région 5'UTR. Par exemple, miR-148 inhibe l'expression de l'ARNm DNMT3b en interagissant avec son ORF [56]. Il a été aussi montré que let-7 est capable de réprimer la traduction de l'expression

d'un gène rapporteur en se liant soit à son 5'UTR ou à son 3'UTR [136].

Le miR peut réprimer la traduction et/ou dégrader l'ARNm de sa cible en s'appariant en général au 3'UTR de ce dernier. Néanmoins, cet appariement n'est possible que si la structure secondaire de l'ARNm cible est accessible. Ainsi, le site cible de l'ARNm ne doit pas être impliqué dans d'autres appariements intra-moléculaires et toute structure secondaire doit être ôtée ou dépliée. Aussi, il est important que suite à l'appariement, le duplexe miR-ARNm expose une stabilité thermodynamique. De plus, la structure de l'ARNm peut être modifiée par de multiples protéines qui se lient aux régions UTR [273]. De nombreux exemples démontrent actuellement une dynamique de régulation des ARNm par les RBP (RNA binding protein) et les miRs ainsi que l'influence des RBP sur l'activité et/ou le recrutement des miRs à leurs cibles. Par exemple, la protéine HuR est capable de supprimer la répression du miR-122 sur l'ARNm de CAT1 sous stress cellulaire [24]. Cette même RBP permet de recruter let-7 afin d'inhiber l'expression de c-Myc [102]. Aussi, il a été montré que la protéine Dnd1 (Dead end) interdit l'action de plusieurs miRs en bloquant l'accessibilité à leurs cibles [100].

Différentes méthodes expérimentales ont permis d'identifier les cibles des miRs. Ces méthodes se basent, par exemple, sur la surexpression ou la répression d'un miR dans un type cellulaire et l'identification à la suite des gènes réprimés/exprimés ou l'identification des gènes immuno-précipités avec les protéines associées au complexe miRISC. De même, la technique de séquençage à haut débit, des protéines Ago-immuno-précipitées, a permis d'identifier les miRs et leurs cibles (pour revue [215]). Également, des outils bio-informatiques, que nous détaillerons un peu plus loin dans cette première partie, permettent de prédire les gènes cibles des miRs.

1.3.3.1 Inhibition de la traduction de l'ARNm via les miRs

Le miR permet d'inhiber la traduction des ARNm, ce qui conduit à la modification des niveaux des protéines, sans affecter en général les niveaux d'ARNm. Ces mécanismes ne sont pas encore bien compris et les résultats de plusieurs études sont parfois contradictoires. Selon différentes études, cette inhibition peut s'effectuer au niveau de l'initiation

de la traduction ou ultérieurement à cette phase. Il a été montré que les protéines Ago1-4 sont impliquées dans le mécanisme de répression de la traduction par les miRs. Toutefois, certaines études stipulent que certaines protéines Ago sont plus puissantes que d'autres au niveau de cette répression.

L'inhibition de l'initiation de la traduction a été observée, pour la première fois, dans les cellules HeLa en utilisant des gènes rapporteurs mono ou bicistroniques dont le 3'UTR est ciblé par let-7 ou le miR artificiel CXCR4 [168]. Des gradients de polysomes montrent alors que les ARNm ciblés par let-7 se retrouvent dans des fractions où les polysomes sont moins présents, en comparaison avec des ARNm qui ne sont pas les cibles de let-7. Une telle observation indique qu'une répression de l'initiation de la traduction est causée par une défaillance lors du recrutement des ribosomes sur l'ARNm. D'autres observations, de la sorte, ont été notées dans d'autres cellules tel que KEK293T, Huh7 et chez *C. elegans*. Différents groupes ont également montré que les ARNm coiffés sont réprimés par les miRs alors que les ARNm possédant une coiffe non fonctionnel à leurs extrémités 5', ainsi que ceux dont la traduction est indépendante de la coiffe, ne sont pas réprimés par les miRs. Sur des ARNm bicistroniques, seul le premier cistron traduit de façon coiffe-dépendante est réprimé par let-7 alors que le deuxième, traduit de façon coiffe-indépendante par une IRES (Internal Ribosome Entry Site : recrute des ribosomes), ne l'est pas [168]. Dans [105], les auteurs ont montré que la protéine Ago2 se lie, à travers deux résidues aromatiques, (bien que faiblement) à la structure de coiffe suggérant que cette liaison entre en compétition avec eIF4E (eukaryotic initiation factor : lie la coiffe des ARNm) et inhibe l'initiation de la traduction. Cependant, les travaux de [59] ont démontré que la mutation des deux résidus aromatiques de Ago2 interfère plutôt au niveau de la liaison avec une protéine nommée GW182. Cette dernière fait partie du complexe miRISC et elle est nécessaire pour la répression par les miRs. Une étude *in-silico* a indiqué que la protéine Ago2 ne possède pas la même structure que eIF4E, suggérant qu'elle ne sera pas capable de se lier à la coiffe [258]. D'autres travaux ont proposé que le complexe miRISC interfère avec eIF4F afin d'éviter l'initiation de la traduction des ARNm cibles des miRs. Il a été mentionné que la répression exercée par les miRs, sur l'initiation de la traduction, peut être due à une inhibition de la sous-unité ribosomale 60S de se joindre à celle 40S par les

miRs (pour revue complète, [61]).

D'autres études ont proposé que les miRs inhibent la post-initiation de la traduction. Ces observations découlent des analyses de sédimentation des polysomes. Certaines publications ont trouvé que plusieurs miRs et protéines Ago sont associés à des fractions polysomales chez les mammifères et chez les plantes. Ainsi, les miRISC co-sédimenteraient avec leurs polysomes vraisemblablement via leurs associations avec leurs cibles. Cet argument a permis d'émettre l'hypothèse que les miRs inhibent l'étape de l'élongation lors de la traduction [61]. D'autres groupes montrent que la traduction, conduite par les sites d'entrée interne pour le ribosome IRES, est réprimée par la machinerie des miRs. Les IRES fournissent un site de liaison interne du ribosome sans que ça requiert la présence d'une coiffe à l'extrémité 5' de l'ARNm. Ces résultats entrent en contradiction avec les études qui stipulent que la présence d'une coiffe à l'extrémité 5' de l'ARNm ou que les ARNm dont la traduction est indépendante de la coiffe ne sont pas réprimés par les miRs. En effet, les auteurs de [167] ont observé que la traduction des ARNm, conduite par une IRES, est réprimée par le miR artificiel CXCR4. Ils ont alors suggéré un modèle dans lequel les miRs peuvent inhiber l'étape de l'élongation de la traduction en causant une terminaison précoce de la traduction par "*drop-off*" des ribosomes de l'ARNm, comme cela a été observé pour des ARNm sans codons de terminaison.

Des zones floues restent encore à élucider concernant les mécanismes moléculaires par lesquels les miRs agissent pour inhiber la traduction de leurs cibles. Il existe des contradictions entre différents travaux. Il est possible que ces différences sont dues à des artefacts d'expériences ou bien que les miRs exercent leurs actions via divers mécanismes.

1.3.3.2 Dégradation de l'ARNm via les miRs

L'effet majeur exercé par les miRs se situe au niveau de la répression de la traduction, c'est à dire au niveau de l'expression des protéines. Cependant, il a été montré également leurs impacts dans la dégradation des ARNm. Les groupes de [16] et [194] ont quantifié les niveaux d'expression des ARNm suite à la transfection ou à l'inhibition de l'expression des miRs au niveau des cellules. Ils ont ainsi montré que la déstabilisation des ARNm

cibles était un composant majeur de l'activité des miRs. Les miRs causent la dégradation de leurs ARNm cibles chez l'humain, *C. elegans*, la drosophile et le poisson zèbre.

Plusieurs travaux montrent que le miR déstabilise son ARNm cible via une déadénylation ou un décoiffage de l'extrémité 5' et une digestion exonucléatique du 5→3'. Par exemple, les travaux de [253] montrent que dans les cellules cancéreuses embryonnaires P19 de souris, l'ARNm *lin-28* est déadénylé par miR-125 dont le niveau d'expression augmente au cours de la différenciation neuronale. Chez les mammifères, pour qu'un miR entraîne un clivage endonucléolytique sur un ARNm, la présence de la protéine Ago2 est essentielle, car seule cette protéine possède une activité endonucléasique via son domaine *RNAse H-like* [128].

Il s'avère que les composantes de la machinerie des miRs et le processus de répression ne sont pas toujours localisés dans le cytosol et qu'ils peuvent être associés à différentes organelles ou structures. Les ARNm réprimés par les miRs peuvent être stockés dans des foci cytoplasmiques appelés P-Bodies (Processing bodies) ou dans une autre classe d'agrégats cytoplasmiques nommés SG (Stress granules) [266]. Les P-Bodies sont enrichis en protéines qui participent à la répression de la traduction par les miRs, tels que Ago2 et GW182 (les protéines GW182 font partie des composants des P-Bodies qui sont également appelés GW bodies) et les miRs eux-mêmes [61]. Les P-Bodies sont également enrichis en protéines nécessaires à la déadénylation, au décoiffage et à la dégradation des ARNm.

1.3.3.3 Activation de l'ARNm via les miRs

Des études récentes montrent que les miRs peuvent, dans certaines conditions, activer la traduction des ARNm. Il a été montré que miR-373 induit l'expression de la protéine E-cadherin et de la protéine CSDC2 (cold-shock domain-containing protein C2) en se liant aux promoteurs de ces dernières. Des mutations au niveau de la séquence du miR-373 indiquent que l'induction de ces gènes est spécifique à la séquence du miR-373 [169]. Aussi, il été rapporté que miR-10a interagit avec la région 5'UTR de l'ARNm codant pour des protéines ribosomales afin d'induire leur traduction. MiR-10a se lie immédiatement en aval des motifs de régulation 5'TOP (motifs trouvés exclusivement dans les ARNm des métazoaires et caractéristiques des gènes codants pour des protéines ribosomales) et ce miR est trouvé fonctionnellement inter-connecté au complexe de régulation de ces motifs

[13]. Un autre exemple met en évidence l'activation de la traduction de l'ARNm HCV (Hépatite C virus) par miR-122 qui se lie à deux sites au niveau du 5'UTR de ce gène [83]. D'autres études montrent que sous stress cellulaire (appauvrissement du milieu de culture des cellules) ou par la croissance des cellules jusqu'à l'atteinte d'une confluence (arrêt du cycle à la phase G0), miR-369 permet d'augmenter la traduction d'un ARNm rapporteur en se fixant à la séquence ARE (AU-Rich Element) du TNF- α placée dans son 3'UTR. Cette augmentation de la traduction est due au recrutement d'Ago2 et d'une protéine nommée FXR1 via miR-369 sur la séquence ARE [221]. Il a été aussi démontré qu'en général les miRs ont le potentiel de réguler la traduction de leurs cibles en fonction du cycle cellulaire : dans les cellules quiescentes, les miRs activent la traduction alors que dans les cellules en prolifération, les miRs répriment la traduction [222]. Par exemple, let-7 ou le miR artificiel CXCR4 ont augmenté respectivement la traduction de leurs gènes rapporteurs HMGA2 et CX lors de l'arrêt du cycle cellulaire [222].

1.3.4 La nomenclature des miRs

La base de données miRBase (<http://www.mirbase.org/>) recense la nomenclature, les séquences et les annotations des miRs. Tous les miRs déposés dans cette base de données ont leurs coordonnées chromosomiques dans le génome. L'ajout de nouveaux miRs nécessite des démonstrations par clonage, par étude d'expression et/ou maturation et doivent faire l'objet d'une publication scientifique [78]. Il est important d'uniformiser la nomenclature utilisée pour les miRs vu leur nombre croissant et pour faciliter aussi l'utilisation de ces données par divers programmes informatiques.

Les caractéristiques principales, qui découlent du schéma suivi pour la nomenclature (chez les plantes et les virus la nomenclature est différente), sont :

1. Le nom du miR contient 3 lettres indiquant l'organisme d'origine et d'un suffixe numérique (ex : hsa-miR-22, hsa pour homosapiens).
2. La séquence du miR mature peut être prédite d'être exprimée de plus d'un précurseur (pre-miR) se trouvant sur des loci différents (ex : hsa-miR-124-1, hsa-miR-124-2). Ces miRs ont la même séquence du miR mature.

3. Les séquences paralogues de miRs matures qui diffèrent d'un ou deux nucléotides ont des noms suivis de lettres (ex : hsa-miR-10a, hsa-miR-10b).
4. Comme le miR mature peut prendre naissance de l'un des deux brins du pre-miR (soit le bras 5' (5p) de la tige soit le bras 3' (3p)), on peut trouver ces deux notations : hsa-miR-140-5p ou hsa-miR-140-3p. Ces notations sont privilégiées lorsque les données ne sont pas suffisantes pour déterminer le produit prédominant. Dans le cas contraire, on utilisera les notations hsa-miR-140 et hsa-miR-140* (* forme moins abondante). Également, nous pouvons trouver ces notations hsa-miR-X-s (bras 5') ou hsa-miR-X-as (bras 3') [78].
5. Il existe quelques exceptions pour la nomination des miRs tels que par exemple let-7, lin-4 ou bantam.

Les miRs qui figurent dans miRBase sont les pre-miR et les miRs matures. Très peu de pri-miRs sont annotés et déterminés. Ces pri-miRs ont une taille qui peut atteindre plusieurs kb, comme par exemple le cas du pri-miR-21 qui a une longueur de 3433 nucléotides et dont le pre-miR se trouve entre les positions 2445 et 2516. Pourquoi il est ainsi difficile de déterminer les gènes des miRs ? Rappelons que les gènes des miRs peuvent être exprimés individuellement et que plusieurs existent sous forme d'un groupe de 2 à 7 gènes. Ces gènes sont excisés d'introns se trouvant dans des gènes codants pour des protéines ou des gènes non-codants. Pareillement les gènes des miRs peuvent se trouver dans les exons de régions codantes pour des protéines ou des régions non-codantes et même dans le 3'UTR de gènes codants pour des protéines [35]. Chez les mammifères, les gènes des miRs peuvent se trouver dans des régions répétées et des éléments transposables peuvent être impliqués dans la création de nouveaux miRs [267]. De ce fait, les promoteurs des gènes des miRs ne possèdent pas les mêmes propriétés caractéristiques que celles des gènes codants pour des protéines. Pour les gènes qui codent pour des protéines, plusieurs études ont caractérisé les éléments minimaux nécessaires à leur transcription. Un ensemble de séquences font partie de différentes classes des promoteurs minimaux tels que les boîtes TATA, l'élément initiateur (Inr), l'élément DPE (Downstream promoter element), les îlots CpG et l'élément BRE (TFIIB recognition element). De tels éléments ne sont pas encore bien caractérisés chez les gènes des miRs et remonter du miR mature ou du pre-miR

vers le pri-miR ou le gène du miR n'est pas une tâche facile. En général, il a été suggéré que les miRs qui se trouvent dans les introns d'autres gènes et dans la même orientation sont transcrits par le même promoteur du gène hôte [104]. Néanmoins, un tiers des miRs colocalisés dans des gènes codants pour des protéines seraient transcrits par leur propre promoteur [160]. Par exemple, le gène de miR-21, localisé dans le 10ème intron du gène TMEM49, est transcrit par son propre promoteur situé dans l'intron de TMEM49 mais peut également être transcrit par le promoteur de TMEM49 [35].

Il est possible d'avoir des informations sur l'étendue de la région pouvant contenir le pri-miR. Ces informations peuvent être inférées à partir d'une analyse collective des caractéristiques génomiques tels que : les sites d'initiation de la transcription (TSS), les îlots CpG, les marqueurs de séquences exprimés EST (expressed sequence tag) qui se chevauchent avec de l'ADNc, les données de DITAG et 5'CAGE, les sites de liaison de facteur de transcription et les sites de polyadénylation (polyA) [78]. L'analyse de telles données nécessite, toutefois, une attention particulière quant à leurs interprétations pour la prédiction des extrémités 5' et 3' du pri-miR. La base de données miRBase a proposé ce type d'informations pour quelques miRs à la version 10.0. Toutefois, vu la difficulté de mettre à jour ces données et la nécessité de validations expérimentales, miRBase a éliminé cette section dans ses versions postérieures.

1.3.5 microARN et cancer du sein

Iorio et al [90] ont été les premiers à montrer que l'expression des microARN (miR) est altérée dans le cancer du sein en comparaison aux tissus normaux. Ils ont identifié 29 miR par les techniques de puce à ADN et de Northern blot sur 76 échantillons de tumeurs mammaires et 14 lignées humaines de carcinome mammaire. Plusieurs études se succédèrent par la suite, mettant en évidence les variations des profils d'expression des miRs dans les tumeurs mammaires [93, 247, 166, 223, 195, 25]. Le nombre de miR différentiellement exprimé n'a cessé de croître du fait de la découverte en continu de nouveaux miRs dans le génome [166, 157]. Le tableau 1.2, adapté de [271] et auquel nous avons rajouté certains miRs à partir de la littérature, recense de manière non exhaustive les

variations d'expression des miRs dans les tumeurs mammaires en comparaison aux tissus sains. Ces miRs peuvent être réprimés ou sur-exprimés et leurs expressions altérées sont associées à une perturbation du cycle cellulaire, de la prolifération cellulaire et de l'apoptose [238, 244, 270].

TABLE 1.2 – miRs exprimés de manière différentielle entre tissus normaux et tissus tumoraux.

hsa-miR	Expression	hsa-miR	Expression	hsa-miR	Expression
9	Red	125b	Red	204	Red
10b	Red	126	Red	205	Red
17-5p	Red	127	Red	206	Green
20a	Red	131	Green	210	Green
21	Green	136	Green	213	Green
27b	Red	140	Red	320	Red
29a	Green	143	Red	326	Red
29b	Green	145	Red	335	Red
29c	Green	149	Green	355	Red
30a-3p	Red	155	Green	365	Green
31	Red	170	Green	451	Red
98	Green	181b	Green	497	Red
101	Red	181d	Green	let-7a	Red
106b	Green	191	Green	let-7d	Red
122a	Green	196	Green	let-7f	Yellow
122b	Green	202	Green	let-7i	Green
125a	Red	203	Green		

La couleur verte indique une sur-expression et la couleur rouge une sous-expression dans le tissu tumoral. La couleur jaune indique qu'au moins deux articles ont détecté une variation d'expression inverse pour le miR. Les miRs en gras sont ceux que nous avons rajouté. Ces résultats proviennent des données de puces à miRs, de qPCR, de clonage, de "bead-based flow cytometric miR expression profiling" et de Northern blot [75, 87, 90, 92, 126, 211, 219, 243].

Plusieurs mécanismes interviennent dans la dérégulation de l'expression des miRs. Ces derniers sont fréquemment localisés sur des régions chromosomiques tels que des sites fragiles pouvant subir des délétions ou des amplifications et pouvant induire la formation de tumeurs mammaires [36]. Aussi, des modifications épigénétiques sur des loci de miRs, comme miR-9-1 et miR-34, ont été rapportées dans le cancer du sein induisant une répression de l'expression de ces derniers [121, 130]. L'hyperméthylation du miR-9 se produit tôt lors du développement du cancer du sein et la répression de ces miRs peut causer la prolifération des cellules, comme pour le cas du miR-34, qui joue un rôle dans la sénescence et l'apoptose.

Il a été aussi observé une dérégulation de la machinerie de maturation des miRs, où certaines enzymes de cette machinerie sont dérégulées. A titre d'exemple, une perte de l'expression de Dicer, enzyme responsable de la production des miRs, corrèle avec un pronostic très défavorable et cette perte est associée aux tumeurs basales et ER négatives (ER-) [25, 77]. Il semblerait qu'une perte partielle de Dicer favorise les transformations malignes et une ablation complète de Dicer est délétère pour la survie des tumeurs. Les travaux de [143] et [206] ont révélé que Dicer peut fonctionner comme un suppresseur potentiel de la métastase dans le cancer du sein. En effet, la famille miR-103/107 cible l'ARNm de Dicer et une corrélation inverse entre ces derniers a été observé dans plusieurs lignées humaines de carcinome mammaire. La suppression de l'expression de Dicer permet d'accroître la capacité métastatique dans les cellules tumorales du cancer du sein.

D'autres études ont établi un lien entre les miRs, les SNP (Single Nucleotide Polymorphism) et le cancer du sein. Il existe des SNP dans des loci contenant des miRs ou dans des sites d'interaction de certains miRs avec leurs cibles. Un SNP (G, T) dans la région 5' d'ancrage de miR-125a entraîne une diminution de l'expression du miR issu de l'allèle "T" [55]. Ce SNP est retrouvé dans 8,3% (6 sur 72 cas) des cancers du sein, avec une hétérozygotie T//G [125]. La perte ou la réduction de l'expression du miR-125a induit l'expression de ses gènes cibles ERBB2 et ERBB3. Ces gènes sont amplifiés dans ~30% des cellules cancéreuses du sein chez l'humain et ils prédisposent les individus porteurs de l'allèle "T", pour miR-125a, au cancer du sein. Un SNP (C, T) dans le 3'UTR de ER α modifie la capacité de miR-453 à réguler l'expression de ce dernier dans les cellules cancéreuses mammaires. L'allèle "T" atténue la répression par miR-453, ce qui induit un niveau élevé des protéines ER α et ce qui augmente le niveau du risque du cancer du sein chez les femmes en pré-ménopause [213].

Les miRs peuvent aussi être régulés par des FTs puisque la majorité sont produits par l'ARN polymérase II. La protéine Twist, qui favorise la progression métastatique de cellules cancéreuses mammaires, augmente la transcription de l'expression du miR-10b et contribuerait à un taux élevé de ce dernier dans des cellules métastatiques [137]. Aussi, plusieurs miRs sont régulés par des FTs inductibles par des hormones, tel que le récepteur

des oestrogènes [52, 38, 234, 140, 23] et tout récemment le récepteur d'acide rétinoïque au niveau du cancer du sein [214]. La régulation de certains miRs par ces FTs peut induire l'inhibition de la prolifération cellulaire ainsi que l'apoptose.

1.3.5.1 Les miRs comme bio-marqueurs

Les études d'expression des miRs dans le cancer du sein, mettant en place une signature d'expression des miRs, ont permis de montrer leur importance au niveau de la classification des tumeurs et comme outil pronostic d'évaluation de la progression de la tumeur. Les études pionnières de [204] ont permis de classer les tumeurs mammaires selon la taxonomie présentée à la section 1.1.3. Par exemple, une étude, utilisant des données d'expression de puces à miRs, a examiné l'association de leurs profils d'expression aux caractéristiques cliniques et à la survie des patientes. Cette étude a montré que la sur-expression du miR-21 est associée à un état avancé de la tumeur, une métastase des nœuds lymphatiques et un très faible taux de survie [237]. En outre, une sous-expression du miR-335 et miR-126 est fortement corrélée avec une rechute métastatique chez les patientes ayant un cancer du sein [211]. Une autre étude a identifié 4 miRs (miR-7, miR-128a, miR-210 et miR-516-3p) associés avec l'agressivité des tumeurs ER+ et les tumeurs ne présentant pas de nœuds lymphatiques et où miR-210 est plutôt lié à une rechute précoce des patientes [68]. De même, l'expression du miR-10b a été associée à la progression clinique et aux métastases dans le cancer du sein [137]. Il a été ainsi montré que miR-10b est sous-exprimé chez les patientes qui ne présentent pas de métastases. Toutefois, 50% des patientes ayant une métastase exposent des niveaux d'expression élevés du miR-10b dans les tumeurs primaires.

1.3.5.2 les miRs oncogènes

Comme l'expression des miRs est perturbée dans le cancer du sein, il a été suggéré qu'ils jouent le rôle d'oncogènes (nommé oncomiR) ou de suppresseurs de tumeurs. Les oncogènes sont des gènes capables d'induire la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses.

Le plus célèbre oncogène est miR-21 dont la sur-expression a été identifiée dans les tissus tumoraux mammaires en comparaison avec les tissus sains. Ainsi, la suppression *in-vitro*

et *in-vivo* du miR-21 augmente l'apoptose des cellules [200]. Plusieurs gènes cibles du miR-21 ont été identifiés tels que TPM1 qui joue un rôle important au niveau de la liaison des microfilaments et la régulation du cytosquelette [250]. miR-21 cible aussi les gènes suppresseurs de tumeur PTEN et la protéine PDCD4 ce qui suggère son rôle comme oncogène dans le développement du cancer du sein. Un autre exemple est le miR-27a dont l'activité oncogénique est attribuée en partie à la suppression du répresseur Sp (specificity protein) par ZBTB10. Les caractéristiques prolifératives des cellules cancéreuses du sein sont associées à la sur-expression des gènes Sp. L'inactivation du miR-27a dans les cellules MDA-MB-231 induit l'expression de ZBTB10 et réduit l'abondance des gènes Sp. Ce miR réprime de même l'expression de Myt-1, un inhibiteur de la protéine cdc2/cyclin B, et par conséquent l'activité de cette dernière est augmentée induisant la prolifération des cellules cancéreuses du sein [149]. Des sites fonctionnels et spécifiques du miR-27a, miR-96 et miR-182 ont été identifiés dans le 3'UTR de l'ARNm du gène suppresseur de tumeur FOXO1. L'expression de FOXO1 est connue pour être réprimée dans les tissus tumoraux en comparaison aux tissus sains dans le cancer du sein. Aussi, les niveaux d'expression de ces miRs sont élevés dans la lignée cellulaire MCF-7 alors que le niveau d'expression de la protéine FOXO1 est très bas. Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs anti-sens de ces 3 miRs induit une augmentation de l'expression de FOXO1 et une baisse du nombre de cellules suggérant un effet oncogénique de ces miRs [80]. Il a été aussi proposé que miR-155 est un oncogène vu qu'il cible les gènes suppresseurs de tumeurs SOCS1 et CASP3 et il se présente ainsi en tant que suppresseur potentiel de l'apoptose. La sur-expression du miR-155 dans les cellules tumorales mammaires semble mener à l'activation de STAT3 à travers les voies de signalisation de JAK ainsi que la stimulation de ces cellules par interferon γ , interleukin 6 (IL6) et la lipopolysaccharide, protéines jouant un rôle dans l'inflammation. Ces résultats suggère que miR-155 fait le pont entre l'inflammation et le cancer du sein [94].

1.3.5.3 les miRs suppresseurs de tumeur

Un suppresseur de tumeur est un gène qui limite la progression tumorale et dont une mutation ou une perturbation de son expression conduit la cellule à évoluer vers un état cancéreux. Un miR suppresseur de tumeur inhibe la tumorigénèse en réprimant des on-

cogènes.

A l'encontre des oncomiRs, les miRs suppresseurs de tumeurs sont sous-exprimés dans les cellules cancéreuses en comparaison aux cellules normales [246]. miR-125a et miR-125b sont réprimés dans les tumeurs surexprimant HER2. En effet, ces deux miRs peuvent supprimer l'expression de HER2 et HER3. Ces derniers sont deux importants récepteurs tyrosine kinase fréquemment dérégulés dans le cancer du sein. La restauration de l'expression du miR-125a/b réduit la croissance, la migration et l'invasion des cellules tumorales suggérant un effet thérapeutique de ces miRs dans la suppression des tumeurs [193]. D'autres études, montrent que miR-205 est réprimé dans les tissus tumoraux mammaires ainsi que dans les lignées cellulaires MCF-7, MDA-MB-231 et MCF-10A. La sur-expression de ce miR, dans les MCF-7, est associée à une réduction de la prolifération cellulaire et à la survie clonogénique en ciblant les gènes HER3 et VEGF-A qui sont entre autres impliqués dans le développement des cancers [235]. Une corrélation inverse entre le niveau d'expression du miR-27b et le gène CYP1B1 a été découverte dans les tumeurs mammaires où miR-27b est sous-exprimé et CYP1B1 est sur-exprimé. CYP1B1 fait partie des enzymes de la superfamille du cytochrome P450. Il permet de catalyser le métabolisme de certains procarcinogènes et du 17β -estradiol (E2) qui contribue à la croissance et au développement du cancer du sein. Une complémentarité presque-parfaite entre miR-27b et le 3'UTR de l'ARNm de CYP1B1 suggère que ce dernier est régulé par ce miR [219].

Le groupe miR-17/20 réprime l'abondance de la cyclin D1, supprime la prolifération des cellules MCF-7 et inhibe la transition de la phase G1/S dans le cycle cellulaire. Ainsi, il a été observé qu'une réduction des niveaux d'expression du miR-17/20 corrèle inversement avec une forte abondance de la cyclin D1 [243]. D'autres miRs, comme miR-206 et miR-145, jouent le rôle de suppresseurs de tumeur potentiels. Il a été montré que miR-206 est impliqué dans une boucle d'auto-régulation avec $ER\alpha$ où l'expression du miR-206 est fortement inhibée par $ER\alpha$ qui à son tour est réprimé par miR-206. Les niveaux du miR-206 sont élevés dans la lignée MDA-MB-231, lignée n'exprimant pas $ER\alpha$ (ER-), par opposition aux cellules MCF-7 (ER+). La sur-expression du miR-206 réduit le niveau de $ER\alpha$ dans les MCF-7 indiquant que leurs expressions sont inversement corrélées dans le cancer du sein [108]. Il est à noter aussi que miR-145 inhibe la croissance des cellules MCF-7 en ciblant le gène RTNK [227].

1.3.5.4 Effet thérapeutique des miRs

Les miRs peuvent être impliqués dans des réseaux de régulation assez spécifiques comme ceux faisant intervenir par exemple les chemins de signalisation par ER ou la signalisation par la famille HER. Ces derniers sont susceptibles de modifier la réponse à la chimiothérapie ou même aux traitements par le *trastuzumab* (ou *Herceptine* qui inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2) ou le *tamoxifène* qui est un anti-œstrogènes [156]. Il a été suggéré que miR-206, qui réprime ER α , peut être un nouveau candidat pour une thérapie endocrine afin de cibler ce récepteur. Aussi, comme miR-125a/b sont impliqués dans la signalisation des gènes de la famille HER, ces miRs peuvent être des cibles thérapeutiques afin de comprendre les mécanismes d'action du *trastuzumab* dans la perturbation des chemins de signalisation des cellules cancéreuses. Il a été montré que miR-21 est sur-exprimé dans le cancer du sein et qu'il régule le suppresseur de tumeur PTEN. Il serait alors intéressant de cibler ce miR afin de réguler PTEN qui est considéré comme un modulateur de la réponse au *trastuzumab*. Aussi, il a été montré que miR-221/222 régule p27, un important régulateur du cycle cellulaire, et que la sur-expression du p27 dans des cellules résistantes au *tamoxifène* induit la mort de ces cellules [151]. De ce fait, miR-221/222 confère une résistance à ce médicament via la répression du p27. L'exploration de la relation entre miR-221/222 et p27 peut aider à améliorer le traitement par le *tamoxifène*. De même, il a été démontré qu'un traitement par le fluvestrant (connu sous le nom ICI 182,780) confère une résistance aux cellules sensibles à E2 et à ICI [175]. En effet, ICI seul ou en combinaison avec E2 augmente l'expression du miR-221/222 après 48h de traitement. Alors que E2 seul on en combinaison avec tamoxifène réprime l'expression du miR-221/222 après 48h et 96h de traitement. Il a été déjà prouvé que miR-221/222 est impliqué dans une boucle de régulation négative avec ER α et où chaque membre réprime l'autre [264]. Il est alors possible que la surexpression du miR-221/222 dans des cellules résistantes à ICI et à E2 entraîne une répression considérable de ER α induisant le passage des cellules ER+ à ER-. Une autre étude rapporte que les cellules cancéreuses mammaires qui sont résistantes au *doxorubicine*, une drogue de chimiothérapie, présentent des modifications d'expression des miRs [109]. De

plus, les auteurs ont identifié que miR-451 régule le gène MDR1 (multidrug resistance 1), gène responsable de la résistance à plusieurs médicaments. La restauration de l'expression du miR-451, au sein de ces cellules, induit une meilleure sensibilité au traitement par le *doxorubicine* indiquant l'importance de l'implication des miRs dans le traitement du cancer du sein. Il est ainsi possible d'exploiter l'expression des miRs pour un futur usage potentiel sur le plan thérapeutique bien que l'application clinique fera face à plusieurs obstacles. Les stratégies thérapeutiques se basent sur la restauration ou l'inhibition des fonctions des miRs. Ainsi, Les inhibiteurs des miRs et les miRs synthétiques doivent être spécifiques et doivent être acheminés de manière efficace aux cellules cibles [156]. Comme un même miR peut cibler plusieurs ARNm, il est alors possible qu'il réprime un ARNm différent de celui ciblé, ce qui compromet la spécificité du miR. L'acheminement des miRs vers les cellules nécessite encore des développements bien que les vecteurs utilisés en thérapie génique (vecteurs viraux) offrent la possibilité de transférer les gènes aux organes spécifiques. Toutefois, certaines réserves sont émises à cause des expériences négatives observées dans la thérapie génique [156].

1.3.6 microARN et acide rétinoïque

Différents travaux ont montré la régulation des miRs par l'AR et ce n'est que tout récemment que ceci a été démontré dans une des lignées humaines de carcinome mammaire, les MCF7. La plupart de ces travaux ont comme point de départ des données issues de puces à miRs.

Différents miRs sont trouvés réprimés ou induits par l'AR chez des patients atteints d'une leucémie aigue promyélocytaire et dans les lignées cellulaires NB4 et HL-60 [74]. Les auteurs ont montré, par immuno-précipitation de la chromatine, qu'il existe un site de liaison du FT NF-kB en amont du let-7a-3/let-7b. Ce site est essentiel pour leur activation. Ainsi, la régulation de ces miRs est dépendante de l'AR et de NF-kB qui lui-même peut être activé par l'AR [146]. Chez un modèle de rat, présentant une malformation congénitale liée à un défaut de fermeture du tube neural (spina bifida), l'administration de l'AR a considérablement réprimé l'expression des miR-9/9*, miR-124, miR-125b [248].

Plusieurs publications ont également montré la régulation du miR-10a/miR-10b par l'AR [267, 88, 69, 150] ainsi que le miR-10c chez *Zebrafish* [283]. Ce miR est localisé dans les

gènes HOX et permet également de réguler leur transcription. L'expression du miR-10 est aussi perturbée dans plusieurs formes de cancer [3]. Chez des cellules souches embryonnaires de souris, miR-10a est induit par l'AR et la fonction de ce miR est essentielle pour la différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires. Il a ainsi été montré qu'un site de liaison du FT NF- κ B peut lier le promoteur du miR-10a [267]. Deux publications assez récentes [69, 150] montrent que dans les cellules de neuroblastome, miR-10a/miR-10b sont induits par l'AR. Dans [69], les deux miRs ciblent le répresseur NcoR2 qui est également recruté par RAR et qui est connu pour supprimer l'excroissance des neurites. Les auteurs présentent un modèle de régulation de RAR qui active la transcription de ces miRs tant que NcoR2 est réprimé par ces derniers. Dans [150], les auteurs montrent que miR-10a/10b jouent un rôle dans la différenciation, la migration et l'apoptose de ces cellules. L'activation des chemins de signalisation par l'AR résulte en des changements dans les structures de phosphorylation des protéines SR dont SFRS1. Le gène SFRS1 intervient au niveau de l'épissage des ARNm et il est une cible du miR-10a/miR-10b. Ainsi, il pourrait exister une boucle de régulation entre ces miRs et le gène SFRS1. De même, dans les cellules cancéreuses du pancréas, miR-10a est régulé par l'AR [267]. L'induction du miR-10a est perdue lors d'un traitement avec un agoniste ou un siARN spécifique à RAR α . Ce miR est localisé dans le gène HOXB4 qui est lui-même induit par l'AR et dont un RARE a été identifié comme médiateur de son expression [267].

Dans le cancer du sein, Terao et al. [167] ont montré l'induction du miR-21 par l'AR dans les cellules MCF7 et qui se trouve être le seul miR régulé par l'AR (données issues des puces à miRs). L'induction de ce miR est uniquement observée dans les cellules ER α +. Les auteurs ont montré que l'induction du miR-21 est réalisée par deux RAREs qui se trouvent en amont du pri-miR-21. Cette séquence est alors insérée dans un vecteur luciférase. Ce dernier est induit par l'AR uniquement lorsque les promoteurs sont dans le même sens d'orientation que le pri-miR-21. De plus, l'introduction de mutations, au niveau de ces deux RAREs, et une délétion des motifs nécessaires à la liaison de RAR, mettent fin à l'activation de la transcription du miR-21. Les motifs trouvés sont de type DR1 (GATTCAAAGTTCA) et DR2 (AGGTCAGGAGTTCA). Le motif DR1 présente un seul mésappariement avec la séquence consensus dans l'un des demi-sites (position en rouge).

Une autre étude [111], montre une augmentation de l'expression du miR-145 par l'AR dans des cellules provenant du cancer de l'ovaire. Ils stipulent également que c'est le cas dans les MCF7. Ils montrent aussi que l'AR réprime le gène IRS-1 dont la surexpression cause une résistance à l'AR dans les MCF7. Ils ont identifié *in-Silico* des sites de liaison de RAR au niveau des séquences flanquantes du miR-145. Comme IRS-1 est une cible connue du miR-145, dans les cellules du cancer du côlon [198], ils proposent qu'une boucle de régulation pourrait exister entre miR-145, IRS-1 et RAR α .

De ce fait, les miRs peuvent être régulés par l'AR soit directement ou indirectement. Ils peuvent également être impliqués dans des boucles de régulation avec des gènes régulés par l'AR ou même impliqués dans la transduction du signal de l'AR. Il a même été rapporté que des miRs induits par l'AR dans des cellules du neuroblastome ciblent des méthyltransférases. Ceci résulte en la déméthylation et l'induction des gènes qui sont connus pour être impliqués dans la différenciation, par l'AR, de ces cellules [48]. Le tableau 1.3 recense de manière non exhaustive les miRs régulés par l'AR dans différentes lignées cellulaires (données issues de puces à miRs, de PCR en temps réel, de Northern blot).

TABLE 1.3: miRs exprimés de manière différentielle suite à un traitement par l'AR dans différentes lignées cellulaires.

hsa-miR ¹	Maladie	Lignée	Espèce	références
15a/b, 16-1, let-7a-3, let-7c, 223, 342, 107, 181b	leucémie aigue promyélocytaire	NB4, HL-60	Humain	[74]
9, 9*, 124a, 125b	Spina Bifida		Rat	[248]
10a	Cancer du pancréas	- PaTu-T, PaTu-S - Cellules souches embryonnaires	- Humain - Souris	[88], [232]
10c		cellules embryonnaires	Zebrafish	[283]

1. Les miRs induits sont représentés en vert et ceux réprimés en rouge.

hsa-miR ¹	Maladie	Lignée	Espèce	références
10a/b, 10b*, 615-5p, 211, 212, 132, 22, 766, 135a, 490-3p, 154*, 26a-2, 296-3p, 422a, 486-3p, 378, 411*, 543, 801, 873, 107	neuroblastome	SH-SY5Y, LAN-1	Humain	[150]
10a/b, 132	neuroblastome	SK-N-BE, SH-SY5Y, LAN-1	Humain	[69, 150]
145	cancer du sein et de l'ovaire	MCF7, CAOv-3	Humain	[111]
21	cancer du sein	MCF7	Humain	[168]
100, 101, 10a, 124, 125a, 133a, 155, 181a/b/c, 200a, 21, 219, 24, 30d, 374, 9, 92, 23b, 302a/b/c/d, 367	tumeurs embryonnaires	NT2	Humain	[150]
9, 125a	médulloblastome	D283 Med	Humain	[66]
145, 22, 223*, 500, 502-3p, 574-3p, 629, 146a, let-7b*, 181a, 193a-5p, 198, 25*, 340*, 345, 483-5p, 579, 615-3p, 7, 765, 92a-1*	leucémie aigue promyélocytaire	NB4	Humain	[249]
7, 124a, 125b, 199a, 199a*, 214	neuroblastome	SH-SY5Y	Humain	[153]
let-7a/b, 7, 9, 22, 23a, 24, 26a, 30a-5p, 100, 103/107, 124a, 125a/b	neuroblastome	SK-N-BE	Humain	[114]
128	neuroblastome	SH-SY5Y	Humain	[60]
10a, 128a, 331, 124a, 409-5p, 210, 149, 9, 423, 483, 208, 184, 301, 19a, 520d*, 18a, 106a/b, 218, 20a, 137, 15b, 20b, 25, 130a, 29b, 19b, 34a, 7a, 195, 199a*, 92, 138, 93, 432*, 519e*, 101, 518f*, 526a, 21, 34, 98, 370, 525, 91	neuroblastome	SH-SY5Y	Humain	[22]
132, 16, 27a/b, 214, 197, 133a, 508-3p, 7, 1, 205, 20b	neuroblastome	SH-SY5Y	Humain	[43]
15b, 223, 342, 143, 30c, 378, 210, 10b, 194, 195, 196a, 23a, 377, 622, 181a/b, 106a, 129-1, 20b, 513-2	leucémie aigue promyélocytaire	NB4	Humain	[190]

1. Les miRs induits sont représentés en vert et ceux réprimés en rouge.

1.4 Méthodes bio-informatiques pour la prédiction des boucles de régulation entre facteurs de transcription et miRs

Les miRs et les facteurs de transcription sont des modulateurs de l'expression des gènes et ils partagent la même logique de régulation. En effet, les miRs se lient à des sites bien spécifiques, tout comme les FTs, pour réguler leurs cibles au niveau de leur 3'UTR. La majorité des gènes, si ce n'est pas tous les gènes, sont contrôlés par les FTs et >60% des gènes codants pour des protéines, chez l'humain, sont sous pression sélective pour maintenir leur liaison avec les miRs [72]. Ces derniers répriment en moyenne 200 cibles [110]. La régulation de l'expression des gènes est en réalité accomplie par deux types de trans-régulateurs qui sont les FTs et les miRs. Ces derniers interagissent entre eux, dans le contexte de boucles de régulation, afin de coordonner l'expression des gènes et où les FTs peuvent être régulés par les miRs et vice-versa.

Il existe différentes méthodes biochimiques et bio-informatiques qui, de concert, permettent de prédire de telles boucles de régulation. Nous exposons, dans cette section, ces méthodes qui nous ont permis de prédire des réseaux de régulation entre RAR, les miRs et les gènes cibles directs régulés par ces deux derniers.

1.4.1 Motifs de régulation impliquant facteurs de transcription et microARN

Les réseaux de régulation sont composés de nœuds (FTs, miRs et gènes cibles) et d'arêtes qui décrivent la relation entre ces nœuds (activation, répression). Il existe alors différents motifs de régulation qui peuvent être présents. D'une manière générale, les réseaux de régulation sont similaires à des circuits électroniques et certains sont favorisés par rapport à d'autres. Par exemple, les travaux pionniers chez *E. coli* montrent qu'il y a des motifs qui sont avantagés par l'évolution et sont plus abondants et plus récurrents que d'autres. Ainsi, $\sim 35\%$ des FTs chez *E. coli* répriment leurs propres transcription et

permettent, par conséquent, d'accélérer leurs temps de réponse au niveau transcriptionnelle [197]. De même, les miRs peuvent être impliqués dans des motifs qui sont récurrents et plus importants que d'autres. Différents travaux se sont penchés sur l'étude de tels réseaux de régulation [218, 196, 145, 242, 85]. Les motifs les plus abondants, faisant intervenir des FTs et des miRs, constituent des boucles de rétroaction (feedback loops) et des boucles *feed-forward*. La figure 1.7 représente les motifs les plus récurrents chez les mammifères. Les boucles de rétroaction sont composées de FTs et de miRs qui se régulent mutuellement. Les boucles *feed-forward* font intervenir 3 nœuds où un FT régule un miR et tous les deux contrôlent le même ensemble de gènes. Plusieurs exemples de ces boucles ont été validées expérimentalement chez plusieurs organismes. L'étude de [144] fournit une analyse du réseau de régulation des miRs, chez *C. elegans*, en utilisant d'une part des techniques expérimentales pour identifier les interactions entre FTs et miRs et d'autre part, des prédictions *in-silico* pour identifier les interactions post-transcriptionnelles entre miRs et FTs. Les motifs présents représentent des boucles où les miRs et les FTs se régulent mutuellement. Chez l'humain, par exemple, un modèle de boucle *feed-forward* a été validé et ce dernier permet de contrôler la prolifération cellulaire. Les acteurs de cette boucle sont p53, E2F, une famille de 15 miRs et leurs gènes cibles régulés en commun par ces derniers [33].

Les boucles appartenant à la classe I (figure 1.7) peuvent être qualifiées d'incohérentes selon [85, 145] et où les chemins de régulation par le FT et le miR s'opposent. Les boucles de rétroaction incohérentes permettent de maintenir des niveaux d'expression constants et stables des protéines et des miRs [218]. C'est le cas par exemple chez *C. elegans* où miR-43 et LIN-26 sont co-exprimés et fonctionnent ensemble [144]. Pour les boucles *feed-forward* incohérentes, elles permettent aussi de réguler étroitement des chemins de signalisation. Par exemple, une telle boucle a été validée expérimentalement où miR-17-5p réprime E2F1 et les deux sont activés par c-Myc. Cette boucle révèle un mécanisme par lequel c-Myc active simultanément la transcription de E2F1 et limite sa traduction, permettant ainsi un contrôle précis de la prolifération cellulaire [158]. Ce type de boucle est désirable pour des cellules qui sont ultra-sensibles au niveau d'expression d'un gène qui, conformément à ce motif de régulation, sera plus uniforme. Concernant les circuits de type II, qualifiées

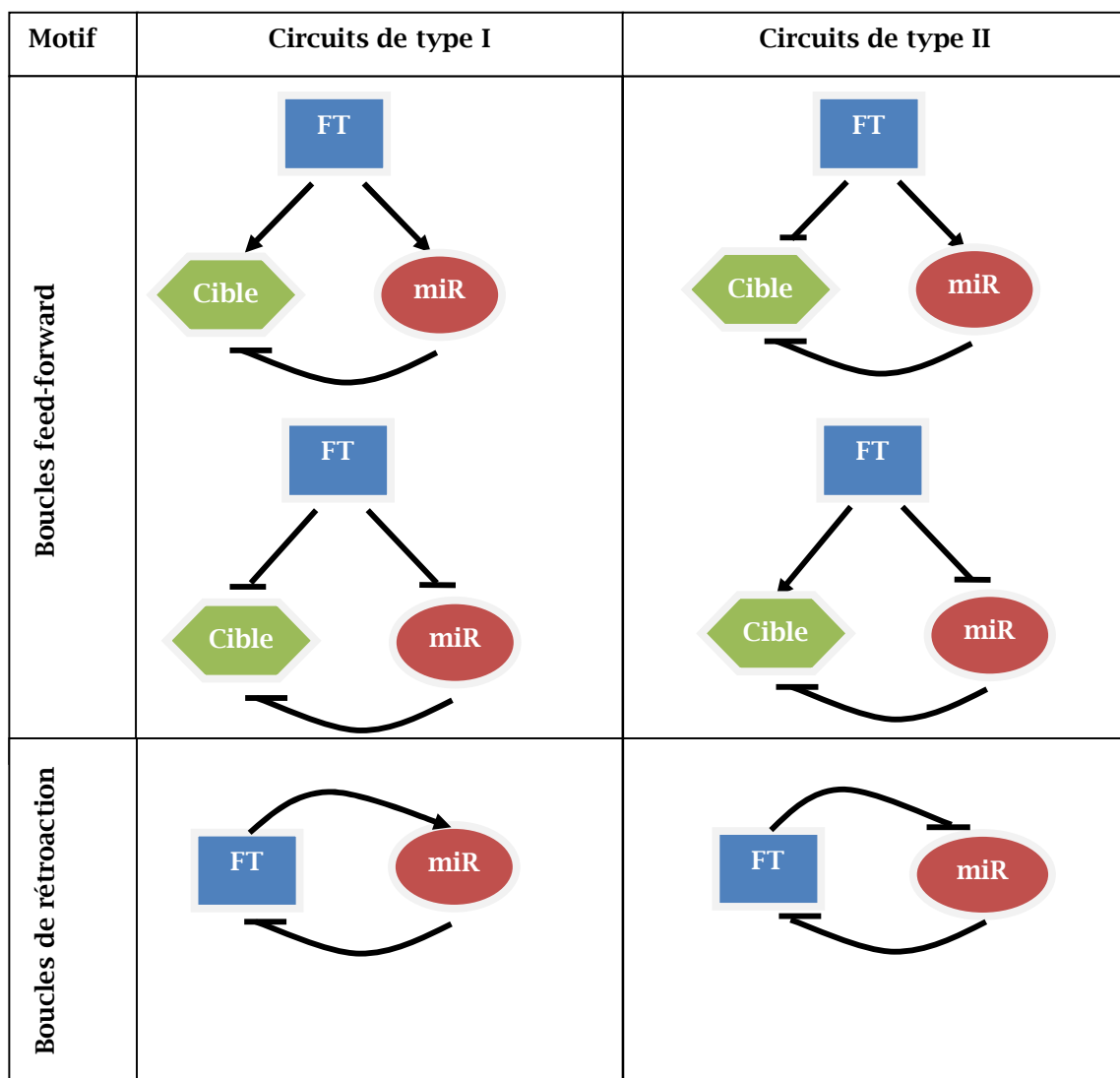


FIGURE 1.7 – Motifs des circuits de régulation. Circuit de type I : les chemins de régulation ont des effets opposés sur le gène cible. Circuits de type II : les chemins de régulation ont le même effet sur le gène cible (activation ou répression). La flèche indique une induction alors que la flèche barrée indique une répression transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle. La nomenclature suivie est celle de [218].

de boucles cohérentes, ils permettent une même régulation des gènes cibles des FTs et des miRs. Ce type de boucle permet d'assurer une répression ou une activation de la transcription. Dans ce cas, les boucles de rétroaction peuvent générer une exclusion mutuelle ou une expression bistable des miRs et des FTs impliqués [145]. Dans les cellules humaines hématopoïétiques, miR-223 et NFI-A sont impliqués dans une boucle de rétroaction de type II afin de contrôler la différenciation des cellules granulaires [64]. Quant aux boucles *feed-forward* cohérentes, elles peuvent servir comme mécanisme de surveillance afin d'assurer l'activation ou la répression des gènes cibles par les miRs et les FTs. Par exemple, il a été observé qu'une activation du récepteur ERBB2 provoque une répression de ER α et l'activation du groupe miR-221/222 qui à son tour réprime aussi ER α [52]. Il existe aussi une boucle de rétroaction cohérente entre ER α et miR-221/222 [52] et entre ERBB2 et ER α [89].

Les boucles *feed-forward* constituent l'une des importantes classes des motifs de régulation transcriptionnelle [152, 158, 197] pouvant également inclure des interactions de régulation au niveau post-transcriptionnel. Nous avons choisi de prédire ce type de boucles, dans le cadre de nos travaux de recherche, où les FTs et les miRs peuvent cibler les mêmes gènes. Ces motifs de régulation qui intègrent à la fois une régulation au niveau transcriptionnelle et post-transcriptionnelle confèrent une certaine robustesse pour la régulation des gènes. Une perturbation du niveau d'expression des miRs ou des FTs, comme dans le cas du cancer du sein, peut être critique et peut provoquer des maladies. L'identification de tels réseaux de régulation peut offrir la possibilité d'établir un plan thérapeutique pour une meilleure régulation des maladies. Les gènes et les miRs impliqués dans un réseau de régulation peuvent induire la prolifération des cellules cancéreuses, jouer un rôle dans la migration, la différenciation et l'apoptose de ces dernières. Ainsi, ces réseaux peuvent offrir un aperçu sur la transformation des cellules cancéreuses du sein, leur multiplication et leur invasion.

1.4.2 Identification des gènes cibles des miRs

En général, le miR se lie à la région 3'UTR de l'ARNm qu'il cible. Cette région peut lier plusieurs miRs à la fois et comme nous l'avons mentionné précédemment, la région "graine" du miR (nucléotides 2-7) est un déterminant important pour sa liaison au niveau de sa cible. Différents outils bio-informatiques ont été développés pour identifier les gènes cibles des miRs. Ces outils diffèrent au niveau des algorithmes et des critères utilisés. Les caractéristiques principales utilisées pour la prédiction des gènes ciblés par les miRs sont : (i) la complémentarité requise entre la séquence du miR et les sites de liaison sur le 3'UTR de l'ARNm ; (ii) la conservation des sites de liaison du miR parmi les différentes espèces ; (iii) la stabilité thermodynamique du duplexe miR-ARNm ; (iv) la localisation du site de liaison au niveau du 3'UTR.

Nous pouvons classer les différentes méthodes en 6 catégories bien que ces catégories peuvent aussi se combiner. Ces approches sont basées sur :

1. la recherche de la complémentarité à la région graine ;
2. les caractéristiques thermodynamiques ;
3. l'accessibilité à la structure secondaire du site ciblé par le miR ;
4. l'apprentissage machine ;
5. la reconnaissance des formes ;
6. l'intégration des données d'expression des gènes cibles.

Nous allons présenter en détail 4 outils (TargetScan, miRanda, microCosm et PicTar) les plus communément utilisés pour la prédiction des gènes cibles des miRs et qui font partie de la première catégorie. Ces outils ont déjà fait leurs preuves et ont généré des cibles prédites qui ont été validé expérimentalement dans différents travaux. Bien que le critère de base pour ces approches soit la recherche d'une complémentarité entre la région graine du miR et la région 3'UTR de l'ARNm cible, ils exploitent aussi la stabilité thermodynamique, des modèles statistiques ainsi que d'autres critères pour améliorer leurs prédictions. Dans le cadre de l'approche que nous avons développé et qui sera présentée dans la deuxième partie, l'outil retenu sera celui offrant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. Il va sans dire que les outils des différentes catégories sont intéressants

et peuvent même être complémentaires. Certains adoptent une stratégie qui s'inspire de la première catégorie mais tout en se basant aussi sur d'autres critères. Nous donnerons un bref aperçu de ces méthodes. Le point de départ de ces outils est l'utilisation des bases de données pour la collecte des séquences des miRs (miRBase) et des régions 3'UTR ou même les séquences à l'extérieur de ces régions (UCSC, Ensembl, UTRdb). Dans ce qui suit, nous présentons ces méthodes et le tableau 1.4 (p.53) donne un aperçu des outils de prédiction des gènes cibles de miRs.

1.4.2.1 TargetScan

Cet outil permet la prédiction des gènes cibles de miRs chez différentes espèces. C'est la première méthode qui a été appliquée chez l'humain en utilisant une analyse de conservation parmi les génomes du rat, de la souris et du poisson (*fugu*) [123]. Différentes modifications ont été apportées à l'algorithme de TargetScan depuis sa première version qui date de 2003 jusqu'à celle d'aujourd'hui (TargetScan 5.1). Cet algorithme requiert une complémentarité parfaite à 6 bases dans la région "graine" du miR. Il existe alors différents types d'appariement à cette région comme le montre la figure 1.8. Une hiérarchie est attribuée selon l'efficacité du site où $8\text{mer} > 7\text{mer-m}8 > 7\text{mer-A1} > 6\text{mer}$. Cette efficacité corrèle avec les niveaux d'expression examinées des protéines des gènes ciblés par les miRs [16, 194]. Il a été aussi observé, suite à l'alignement de séquences sur 5 génomes différents, que la position 1 de la région du miR s'apparie assez souvent avec un A sur l'ARNm cible [124]. De plus, des sites à complémentarité imparfaite au niveau de la région graine mais compensés par un appariement à l'extrémité 3' peuvent aussi être prédits [72]. TargetScan offre aussi la possibilité de prédire des sites de liaison de miR dans les ORF des ARNm.

TargetScan a introduit des critères pour améliorer la prédiction des sites car parfois une complémentarité à la région graine n'est pas suffisante pour générer la répression par un miR. Parmi ces critères, qui permettent d'augmenter le score associé à une prédiction (en leur donnant un certain poids), on trouve :

- la composition en nucleotide AU à proximité d'un site de liaison. À partir de données de puces à ADN, réalisées dans des cellules transfectées par 11 miR, il a été montré que

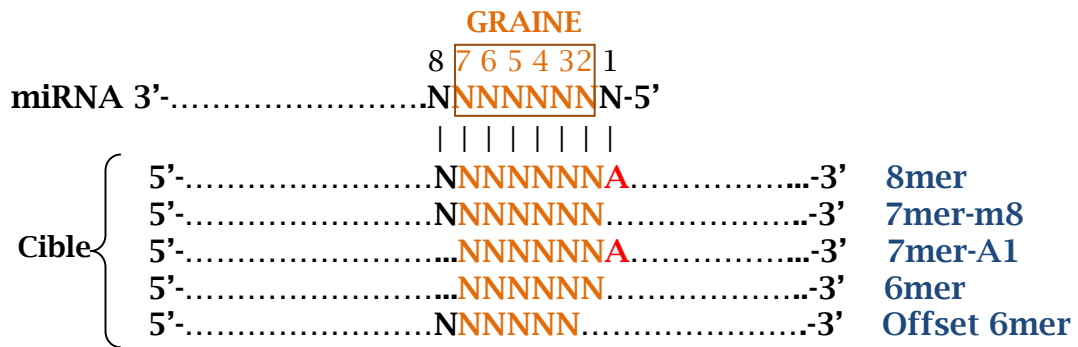


FIGURE 1.8 – Types de sites d'appariement à la région graine du miR. Le site 8mer s'apparie parfaitement avec les nucléotides 2-8 du miR, plus une adénosine face à la position 1 du miR. Le site 7mer-m8 s'apparie parfaitement avec les nucléotides 2-8 du miR. Le site 7mer-A1 s'apparie parfaitement avec les nucléotides 2-7 du miR, plus une adénosine face à la position 1 du miR. Le site offset 6mer contient 6 nucléotides qui s'apparient à ceux de la position 3-8 du miR. Figure adaptée de [72].

les régions qui flanquent immédiatement les sites conservés sont riches en nucléotides AU [79];

- proximité des sites de miR co-exprimés (8 ~40 nucléotides) qui résulte en une action coopérative induisant une plus forte répression;
- les nucléotides 13-16 sont les mieux conservés après ceux de la région graine et ils permettent d'améliorer la liaison du miR sur sa cible;
- la localisation du site de liaison le long du 3'UTR à 15 nucléotides à partir du codon stop, étant donné que le nombre des sites conservés sont rarement localisés dans ces premiers 15nt;
- les sites qui se trouvent auprès des deux extrémités de la séquence 3'UTR ont plus d'efficacité que ceux localisés dans la région centrale.

TargetScan suit les étapes suivantes pour la prédiction des gènes cibles des miRs :

1. alignement multiple des séquences 3'UTR des gènes orthologues, dans différentes espèces, en utilisant l'algorithme MultiZ,
2. recherche dans la séquence 3'UTR d'un appariement parfait, suivant les différents types d'appariement (figure 1.8), ou dans le cas d'un appariement non-parfait, il y a une recherche des sites compensatoires à l'extrémité 3' du miR,
3. étendre ces régions pour des appariements additionnels dans chaque direction 3' et 5' en autorisant les paires GU,

4. analyse du contexte de la cible suivant les critères cités ci-dessus,
5. utilisation du programme de prédiction de structures secondaires RNAfold [84] pour le duplexe miR-ARNm. Une tige-boucle artificielle est introduite à l'extrémité du miR et du 3'UTR. Cette tige-boucle sera supprimée après avoir choisi la structure qui présente le minimum d'énergie.
6. un score est alors attribué en fonction de l'appariement et du contexte de la cible (le score final est la somme de la contribution des différents critères),
7. les sites conservés sont ceux qui se trouvent à la même position chez différentes espèces. Le score de conservation assigné est égal à la somme de la longueur des branches de l'arbre phylogénétique entre les différentes espèces qui contiennent un site [72]. Pour chaque site prédit, une probabilité que ce site soit préférentiellement conservé est calculée.
8. Les cibles ainsi prédites sont rangées soit en fonction de la probabilité de conservation ou en fonction du score attribué suite à l'analyse du contexte de la cible. Les sites non conservés sont aussi prédits.

1.4.2.2 miRanda

Cet algorithme [96] a été appliqué en premier chez la *Drosophila* puis adapté pour les vertébrés. Il est basé sur 3 étapes (figure 1.9). La première consiste à appliquer l'algorithme de programmation dynamique Smith-Waterman, où l'alignement entre la séquence du miR et de la région 3'UTR s'effectue par complémentarité et non par identité. Des scores sont alors attribués comme suit :

- +5 pour les appariements canoniques ($A \equiv U$, $G \equiv C$),
- +1 pour $G \equiv U$,
- -3 pour pénaliser les autres appariements,
- -9 comme poids d'ouverture d'un trou,
- -4 pour l'extension d'un trou,
- pour tenir compte de l'asymétrie de l'alignement entre le miR et sa cible, le score d'alignement des nucléotides 2-8 est multiplié par un facteur de 4 si une complémentarité parfaite a été observée.

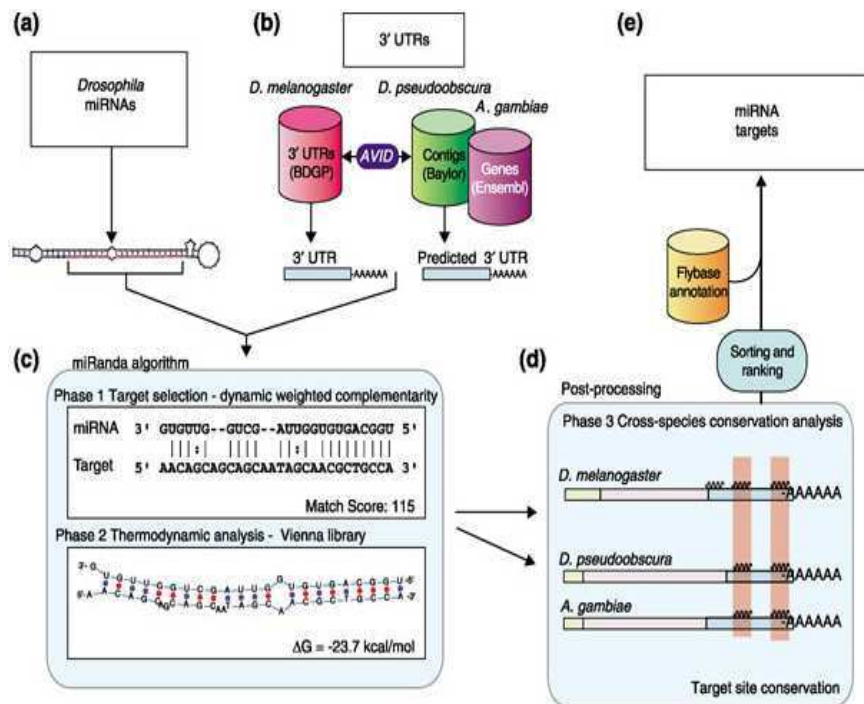


FIGURE 1.9 – *Algorithme et pipeline utilisé pour la prédiction des gènes cibles des miRs chez la drosophile par miRanda [58]. Les sources de données sont (a) les miRs et (b) les 3'UTR qui sont traitées par l'algorithme (c) miRanda qui recherche une complémentarité entre le miR et le 3'UTR en utilisant un algorithme dynamique (phase 1) et en calculant l'énergie thermodynamique du duplexe (phase 2). (d) Les résultats sont tout d'abord filtrés en cherchant les duplexes conservés par rapport à *D. pseudoobscura* et *A. gambiae* (phase 3) et ensuite ils sont triés. (e) Tous les gènes cibles prédits sont annotés en utilisant la base de données FlyBase.*

Les duplexes miR-ARNm qui sont retenus, à la suite de la phase 1, possèdent des scores d'alignement dépassant un certain seuil et pouvant être fixés par l'utilisateur. La deuxième phase de l'algorithme consiste à calculer l'énergie libre des duplexes miR-ARNm retenus en utilisant des routines de repliement de structures secondaires de Vienna 1.3 RNA (RNA lib) [236]. La séquence du miR et la séquence 3'UTR sont jointes en une séquence unique par une séquence de 8 nucléotides, contenant des bases artificielles 'X', qui ne peuvent s'apparier entre elles. Les structures qui présentent le minimum d'énergie sont retenues. La phase 3 permet d'appliquer un algorithme d'alignement (AVID [30]) qui recherche les sites conservés parmi les différentes espèces. Chez la drosophile, un duplexe miR-ARNm est considéré comme conservé si le miR cible des séquences 3'UTR orthologues chez *D. pseudoobscura* et chez *A. gambiae* et si ces séquences présentent un certain pourcentage

d'identité ($\geq 80\%$ chez *D. pseudoobscura* et $\geq 60\%$ chez *A. gambiae*). La position des sites de liaison du miR doivent être équivalentes selon l'alignement multiple effectué.

Chez les vertébrés le même principe est appliqué. Les sites conservés parmi l'humain, le rat et la souris et dont le pourcentage d'identité $\geq 90\%$ sont choisis. Ensuite, les sites conservés parmi *Zebra Fish* et *Fugu*, avec un pourcentage d'identité $\geq 70\%$, sont retenus. Ces sites doivent se trouver aux mêmes positions par rapport aux espèces sélectionnées selon l'alignement par AVID. On obtient ainsi les sites conservés chez les mammifères et chez les poissons. Les sites conservés chez les vertébrés seront alors ceux qui se trouvent aux mêmes positions sur les gènes orthologues des mammifères et des poissons.

Récemment, il y a eu une mise à jour de l'algorithme miRanda, qui intègre un modèle de régression nommé mirSVR [21]. mirSVR est un algorithme d'apprentissage supervisé permettant d'attribuer un score et un rang aux cibles prédites des miR. Cet algorithme utilise, comme ensemble de vecteurs d'états d'entraînement, des données d'expression d'ARNm. Aussi, l'algorithme tient compte des sites conservés et non conservés en se basant sur leur présence dans la famille des miRs établie par l'outil TargetScan. Comme TargetScan, miRanda a tenu compte de la composition en nucléotides AU à proximité du site de liaison du miR à sa cible. La régression par machines à vecteurs de support SVR (Support Vector Regression) modélise le degré de régulation du miR, étant donné un ensemble de caractéristiques numériques tels que :

- le score attribué à l'appariement du duplexe miR-ARNm au niveau de la région graine et à l'extrémité 3' du miR ;
- le score attribué aux séquences qui flanquent les sites de liaison du miR à sa cible et qui sont riches en nucléotides AU, ainsi que l'accessibilité à la structure secondaire de l'ARNm ;
- le score de conservation, la position du site ciblé par le miR le long de la région 3'UTR et la longueur du 3'UTR.

mirSVR calcule la somme pondérée pour le nombre de séquences prédites en fonction des critères cités ci-dessus. L'algorithme permet de tenir compte des sites multiples de

liaison pour un seul gène en additionnant les scores individuels de chaque site ciblé. Les scores peuvent être interprétés comme une probabilité empirique représentant le degré de répression d'un miR, offrant ainsi la possibilité de choisir un seuil pour le choix des gènes cibles.

1.4.2.3 MicroCosm

La base de données miRBase [78], qui contient les séquences des miRs et leurs annotations, intègre également son propre outil pour la prédiction des gènes cibles des miRs, nommé MicroCosm. Cet outil utilise l'algorithme miRanda mais avec certaines modifications. En effet, MicroCosm requiert une complémentarité parfaite à la région graine (positions 2-8) et n'accepte aucun mésappariement. Les duplexes miR-ARNm retenus sont ceux présentant une certaine stabilité thermodynamique. Les sites conservés sont ceux qui se trouvent aux mêmes positions parmi au moins deux espèces, suite à un alignement multiple par l'algorithme MLAGAN [34] des séquences orthologues dans différentes espèces. MicroCosm se base sur un modèle statistique proposé par un autre outil de prédiction de gènes cibles de miRs, RNAhybrid [34]. Ce modèle permet d'assigner une valeur p (p-value) à chaque duplexe miR-ARNm. Cette p-value permet de nous renseigner si l'hybridation de ce duplexe est favorable d'un point de vue énergétique et si elle peut être significative sur le plan biologique. En effet, étant donné que la séquence du miR est courte (22 nucléotides), il est possible d'obtenir une bonne valeur d'énergie d'hybridation fréquemment par chance. Ainsi, plus la séquence UTR du gène cible est longue, plus on a de chances de retrouver de bonnes valeurs d'énergie (plus de combinaisons possibles). Le modèle statistique proposé permet d'éliminer l'influence de la longueur du 3'UTR en utilisant la loi des valeurs extrêmes pour les énergies libres de valeurs minimales normalisées par rapport à la longueur du 3'UTR. Une p-value significative indique alors que l'énergie observée entre le duplexe miR-ARNm n'est pas le résultat d'une complémentarité aléatoire et cela suppose qu'elle est significative sur le plan biologique.

1.4.2.4 PicTar

PicTar [110] identifie deux types d'interactions : (i) des sites parfaitement complémentaires au niveau de la région graine (positions 1-7 ou 2-8) entre le miR et sa cible et (ii)

des sites avec une complémentarité non parfaite qui sont soumis à un seuil plus stricte quant à l'énergie libre requise entre le duplexe miR-ARNm.

L'algorithme de PicTar suit alors le cheminement suivant, comme montré à la figure 1.10, pour prédire les cibles des miRs :

1. Le programme nuclMap a pour entrée l'alignement multiple des séquences 3'UTR parmi 8 espèces, ainsi que les séquences de miRs co-exprimés. Ce programme permet de localiser pour chaque miR et 3'UTR les régions à complémentarité parfaite et non-parfaite.
2. Le programme RNAhybrid est utilisé pour calculer l'énergie libre entre le duplexe miR-ARNm. Cette étape permet de filtrer les duplexes qui dépasseront un certain seuil et dont les sites se trouvent à des positions chevauchantes parmi les différentes espèces. Les sites conservés et retenus sont considérés comme des ancres et une probabilité leur est attribuée.
3. La séquence 3'UTR qui a suffisamment d'ancres va recevoir un score de PicTar. PicTar utilise un modèle de markov caché HMM (Hidden Markov Model) pour calculer un score de maximum de vraisemblance qu'une séquence 3'UTR soit la cible de plusieurs miRs. Une probabilité p_i est attribuée à chaque site de liaison à un miR.
4. Les résultats sont alors combinés et le score final est la moyenne des scores obtenus chez les différentes espèces. Ce score reflète ainsi la probabilité qu'un 3'UTR soit régulé par un ensemble de miRs.
5. Les sites cibles sont alors rangés suivant leurs scores.

1.4.2.5 Autres outils

Comme nous l'avons mentionné précédemment, différents autres outils permettent de prédire les cibles des miRs. A titre d'exemple les outils DIANA-microT [142] et RNAhybrid [84] se basent plutôt sur la structure secondaire et non pas sur la séquence pour prédire les sites de liaison des miRs. Un algorithme de programmation dynamique est utilisé pour calculer l'énergie libre la plus favorable entre le miR et sa cible. Le critère de conservation est aussi appliquée afin de séparer les cibles conservées de celles non conservées. Un

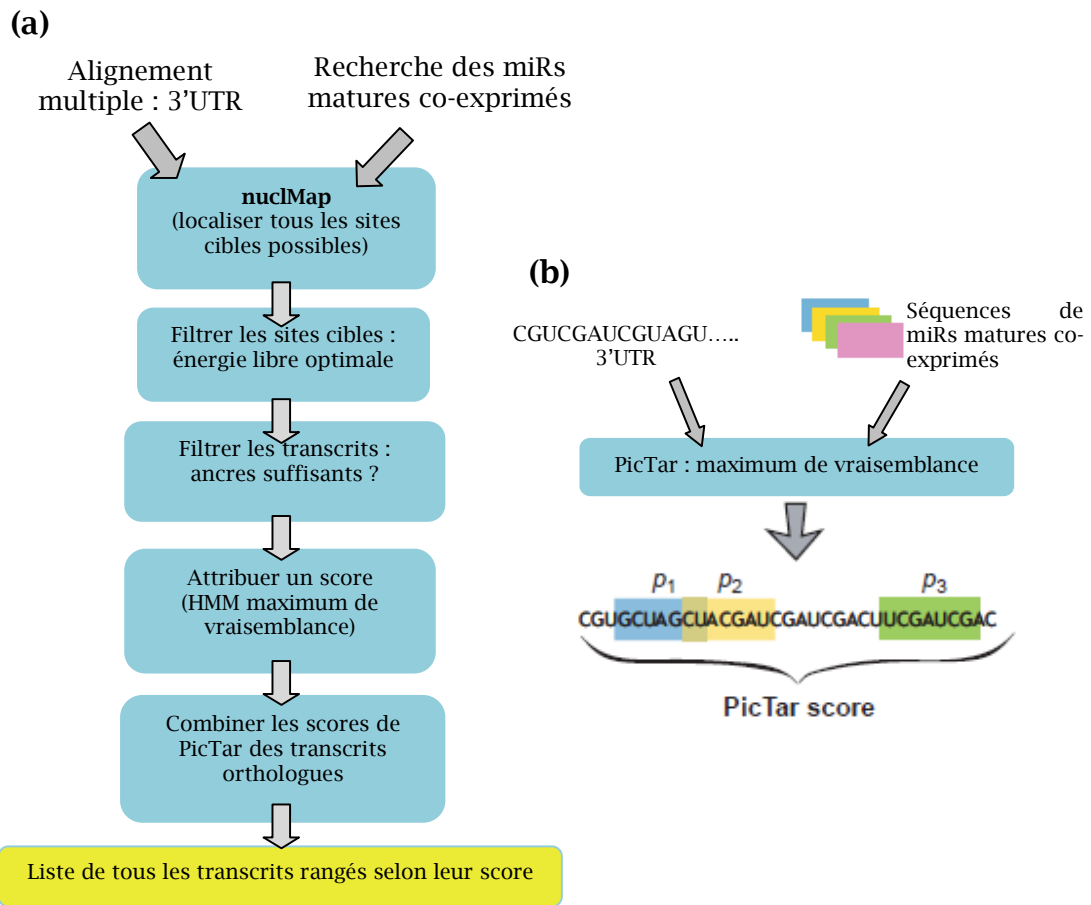


FIGURE 1.10 – L’algorithme PicTar. (a) Cheminement entrepris par l’algorithme pour prédire les cibles des miRs. (b) Calcul du score par PicTar pour chaque 3’UTR aligné afin d’obtenir le score final. Figure adaptée de [110].

autre algorithme nommé PITA [101] combine le coût d’énergie libre pour l’ouverture de la structure secondaire de l’ARNm cible et l’énergie gagnée pour la formation du duplexe miR-ARNm. Cet outil prend en compte l’accessibilité à la structure secondaire de l’ARNm qui ne doit pas être impliqué dans d’autres interactions intra-moléculaires. Toutefois, il ne tient pas compte de la conservation des sites.

L’outil TargetBoost [188] est un algorithme d’apprentissage machine. Il ne se base ni sur la complémentarité des séquences ni sur la stabilité thermodynamique. Cet algorithme utilise un classificateur pour faire l’apprentissage des caractéristiques de liaison entre le miR et sa cible. Il ne recherche pas les sites conservés mais il est possible de lui rajouter un tel filtre pour ses prédictions finales. L’algorithme rna22 [155], conçu par IBM, utilise une autre stratégie basée sur la reconnaissance des motifs partagés entre les miRs. Cet outil cherche les motifs potentiels complémentaires au niveau des ARNm. Les duplexes

miR-ARNm sont alors filtrés selon leur énergie de repliement. Cependant, cet outil ne considère pas la conservation des sites. Il n'est pas aussi performant que les outils basés sur la recherche de complémentarité à la région graine et uniquement quelques cibles prédites ont été validées expérimentalement [215].

Les méthodes citées précédemment ne considèrent pas que le miR et sa cible doivent être présents dans le même compartiment cellulaire pour que la répression soit effective. Ceci peut réduire considérablement le nombre de faux positifs pour ces outils. Différentes études ont montré l'impact des miRs sur les niveaux d'expression des ARNm. Plusieurs méthodes [225, 179, 261] ont alors exploités les données de puces à ADN et de puces à miRs pour prédire les paires miR-ARNm. Il existe alors une corrélation inverse entre le niveau d'expression d'un miR et de sa cible. En effet, des tests statistiques sont utilisés pour inférer les relations fonctionnelles entre les miRs et les ARNm en se basant uniquement sur leurs niveaux d'expression. Ces paires sont considérées comme conservées, si une forte corrélation négative est observée parmi les différentes espèces étudiées. Ainsi, combiner de telles méthodes avec celles exposées précédemment permet d'améliorer encore les prédictions.

Deux bases de données PhenomiR [187] et mimiRNA [180] représentent les profils d'expression de miRs dans différents tissus ou lignées cellulaires chez l'humain. PhenomiR fournit ainsi des informations sur l'expression différentielle des miRs à partir de l'extraction de données de plus de 296 articles scientifiques qui décrivent 542 études. Quant à mimiRNA, l'expression des miRs est obtenue à partir de données de PCR en temps réel, de puces à miRs, de clonage/séquençage et de séquençage à haut débit. Ce type de bases de données peut fournir des informations utiles quant aux miRs, qui peuvent être présents dans les lignées cellulaires qui nous intéressent et qui seront susceptibles d'être régulés par RAR.

Il existe également des bases de données qui recensent les prédictions miR-ARNm validées expérimentalement. Tarbase [161] contient 1300 entrées décrivant les interactions entre un miR et sa cible dont ~ 1000 chez l'humain. Ces données sont obtenues à partir

de plus de 200 publications scientifiques. Pour chaque interaction, Tarbase spécifie si le miR induit une dégradation ou une répression de la traduction de l'ARNm cible ainsi que la nature de l'expérience permettant cette validation. Cette base de données n'est pas exhaustive, vu qu'elle n'est pas mise à jour assez fréquemment. Toutefois, elle permet d'offrir la possibilité d'effectuer une analyse comparative quant à la performance des outils de prédiction des gènes cibles de miRs.

TABLE 1.4: Outils bio-informatiques de prédiction des ARNms cibles des miRs.

Outil	Type de la méthode	Organisme	Autre site que 3'UTR	Disponibilité de la méthode	Lien internet	Réf.
TargetScan	complémentarité à la région graine, conservation, contexte UTR	vertébrés, drosophile, ver	+	Recherche en ligne, Téléchargement	targetscan.org	[72]
miRanda	complémentarité à la région graine, conservation, richesse en AU, sites multiples	humain, souris, rat, drosophile, c.elegans	-	Recherche en ligne, Téléchargement	microrna.org	[96]
MicroCosm	complémentarité stricte à la région graine, conservation	vertébrés, drosophile, ver	-	Recherche en ligne	mirbase.org	[78]
PicTar	complémentarité à la région graine, conservation, sites multiples	vertébrés, drosophile, ver	-	Recherche en ligne	pictar.mdc-berlin.de	[110]
DIANA-microT	caractéristiques thermodynamiques, conservation	Humain, souris	-	Recherche en ligne	diana.cslab.ece.ntua.gr/microT/	[142]
RNAhybrid	caractéristiques thermodynamiques, conservation, sites multiples	vertébrés, drosophile, ver	-	Téléchargement	bibiserv.tech.fak.uni-bielefeld.de/rnahybrid/	[84]

Outil	Type de la méthode	Organisme	Autre que 3'UTR	Disponibilité de la méthode	Lien internet	Réf.
PITA	caractéristiques thermodynamiques, accessibilité au site de liaison	Humain, souris, drosophile, ver	+	Recherche en ligne, Téléchargement	genie.weizmann.ac.il/pubs/mir07/	[101]
TargetBoost	apprentissage machine, sites multiples	Drosophile, ver	-	Recherche en ligne	demo1.interagon.com/targetboost	[188]
rna22	reconnaissance de motifs	Humain, souris, drosophile, ver	+	Recherche en ligne	cbsrv.watson.ibm.com/rna22	[155]
Autres bases de données						
miRBase	séquences et annotations des miRs				mirbase.org	[78]
TarBase	cibles validées expérimentalement				diana.cslab.ece.ntua.gr/tarbase/	[161]
PhenomiR	profils d'expression de miRs dans différents tissus et lignées cellulaires				mips.helmholtz-muenchen.de/phenomir/	[187]
mimiRNA	profils d'expression de miRs dans différents tissus et lignées cellulaires, prédiction duplexe miR-ARNm				mimirna.centenary.org.au	[180]

1.4.3 Identification des gènes et des miRs régulés par des facteurs de transcription

Nous avons mentionné précédemment (section 1.3.2, p.18) que les gènes des miRs et les gènes codants pour des protéines partagent les mêmes mécanismes de régulation et qu'ils

sont régulés, au niveau transcriptionnel, par des FTs. L'identification des sites de liaison de FTs, sur l'ensemble du génome, peut s'effectuer par des méthodes biochimiques ou *in-silico*. La technique d'immuno-précipitation de la chromatine suivie d'une analyse sur micro-puce à ADN (ChIP-chip : Chromatin ImmunoPrecipitation on Chip) est largement utilisée et elle fournit des sites réellement liés par un FT. De plus, il est possible de combiner cette technique à celle de micropuce à ADN pour identifier les gènes cibles du FT d'intérêt. Toutefois, avec la technique ChIP-chip, l'interaction entre le FT et son site de fixation peut être directe ou indirecte. L'interaction est dite indirecte, pour un FT, si ce dernier peut moduler la transcription des gènes indépendamment de son domaine de liaison à l'ADN en étant recruté comme co-régulateur par d'autres FTs qui se lieraient à l'ADN. Afin, de proposer le modèle approprié pour les boucles prédites, nous proposons d'intégrer ces techniques avec une méthode de recherche *in-silico* de sites de liaison de FTs, développée au sein de notre laboratoire [11]. Nous allons décrire ces deux types de méthodes que nous avons utilisées pour la génération de nos résultats.

1.4.3.1 Méthodes biochimiques

La technique d'immuno-précipitation de la chromatine permet de générer des fragments d'ADN purifiés à l'aide d'anticorps spécifiques aux FTs d'intérêt. Cette technique, combinée aux micro-puces, permet de localiser ces fragments sur l'ensemble du génome [212]. Les micro-puces permettent ainsi d'hybrider des séquences d'ADN ou des fragments d'ADN complémentaires (ADNc) issus de la transcription inverse des ARNm grâce à l'enzyme *transcriptase inverse*. L'analyse des micro-puces permet également d'identifier les transcrits régulés entre différentes conditions.

Nous avons exploité les données publiques de [86] qui, permettent de localiser les sites de liaison du FT RAR α et RAR γ . Nous rappelons que l'expression de RAR β est perdue dans la majorité des lignées humaines de carcinome mammaire et qu'il a été observé une méthylation de l'ADN au niveau du promoteur de RAR β [240]. Notre but ici est d'utiliser les régions identifiées dans [86] pour RAR α et RAR γ afin de rechercher les miRs pouvant être régulés par ces derniers. Comme nous allons exploiter aussi des données de micro-puces à ADN (obtenues au sein de notre laboratoire) pour des gènes régulés par l'AR,

nous devons nous assurer que les sites de liaison identifiés dans [86] sont significativement enrichis au niveau des promoteurs de ces gènes et sont ainsi susceptibles de moduler leur régulation.

Les auteurs de [86] ont choisi aléatoirement 40 sites de liaison qu'ils ont pu valider par ChIP-qPCR. Les régions ainsi choisies étaient toutes significativement enrichies en comparaison à de l'ADN génomique. Un ensemble de 7 puces (Affymetrix GeneChip Human Tiling 2.0R Array Set) a été utilisé et il couvre 45 millions de sondes (oligonucléotides de 25 nucléotides toutes les 35 paires de base), en masquant les éléments répétés, pour interroger le génome humain. Cette étude a été réalisée dans la lignée humaine de cancer mammaire MCF7 et a permis également d'identifier les gènes régulés par l'AR ou par ses agonistes en utilisant des micro-puces. Ceci a pour objectif de corréler les données des sites de liaisons de RAR avec leurs effets transcriptionnels. Dans une fenêtre de 50kb autour du site d'initiation de transcription (TSS) de ces gènes, les sites de fixation de RAR ont été trouvés significativement enrichis indiquant que les gènes régulés par l'AR sont des cibles directes de RAR.

Les sites de liaison de RAR α (n= 30307) sont plus nombreux que ceux de RAR γ (n= 12796) et 84% des sites RAR γ chevauchent ceux de RAR α . Ces sites ont été identifiés avec un taux de fausse découverte de 20% [86]. En restreignant le taux de fausse découverte à 1%, le nombre de sites pour RAR α , par exemple, est diminué à 1914. Les sites ainsi identifiés peuvent être classés selon leur taux de fausse découverte.

Au sein de notre laboratoire, nous disposons de résultats issus d'un jeu de données de micro-puces (Affymetrix U133 Plus 2.0) pour des gènes régulés par l'AR en présence de la cycloheximide (CHX) [278]. La cycloheximide CHX est un inhibiteur de synthèse protéique permettant d'identifier les gènes cibles directs ou primaires de RAR. Nous allons exploiter cet ensemble de jeu de données, réalisé dans les lignées humaines du cancer du sein MCF7 et SKBR3, et qui nous offre la possibilité d'identifier les gènes régulés directement par RAR.

Nous avons procédé à la recherche des sites de fixation de RAR α et RAR γ dans une fenêtre de 50kb autour du TSS des gènes régulés par l'AR+CHX. Nous avons trouvé que ces sites étaient significativement enrichis dans les promoteurs des gènes induits par l'AR+CHX, dans les deux lignées cellulaires, en appliquant un test de Fisher exact (tableau 1.5). Le test de Fisher calcule une p-value qui renseigne sur la probabilité d'obtenir un nombre, supérieur ou égale, de promoteurs liés par un site de fixation de RAR dans un ensemble de gènes généré de manière aléatoire et de même taille. Ce test permet de comparer la proportion des gènes co-exprimés et contenant au moins un site de liaison de RAR à la proportion d'un ensemble référence de gènes liés par un site de RAR. Cet enrichissement peut supporter l'hypothèse que ces RAREs peuvent être fonctionnels.

TABLE 1.5 – Enrichissement des sites de liaison de RAR α et RAR γ au niveau des promoteurs des gènes régulés par l'AR+CHX dans les lignées MCF7 et SKBR3.

	RAR α			RAR γ		
	RARE	Gènes	p-value	RARE	Gènes	p-value
MCF7	204	72	4,933e-06	117	56	1,785e-09
SKBR3	459	182	1,703e-13	228	124	1,81e-13

Il est à noter que 70% des gènes régulés par l'AR+CHX se trouvent à ± 25 kb d'un site de liaison de RAR α dans les MCF7 et les SKBR3. Pour RAR γ , 54% et 50% des gènes régulés par l'AR+CHX se trouvent à ± 25 kb d'un site de liaison de ce dernier dans respectivement les MCF7 et les SKBR3. Il est possible que certains de ces gènes sont régulés au delà de cette distance. Ces gènes, qui ne possèdent pas de RAREs au niveau de leurs promoteurs, sont régulés toutefois de façon primaire par RAR (au moyen de l'utilisation de la CHX). Cette régulation peut aussi bien s'effectuer à travers des miRs dont la transcription ne sera pas perturbée par la CHX puisque ces derniers sont des ARNs non-codants. Dans ce cas, nous pourrions avoir des circuits linéaires où RAR régule un miR qui à son tour régule un gène.

Ces techniques présentent certes des atouts mais aussi des limitations. La technique de ChIP-chip génère des fragments qui peuvent atteindre 2kb alors que le site de liaison d'un FT comprend généralement 15-20 nucléotides. Ceci réduit la précision de les carto-

graphier, on obtient ainsi des régions liées plutôt que des sites effectivement fixés. Cette technique nécessite aussi une bonne qualité de matériel de départ (anticorps, quantité suffisante d'ADN). Les micro-puces présentent l'inconvénient d'être non reproductibles à cause des différentes sources de variations qui peuvent les affecter. Les méthodes d'analyse, les variations entre les protocoles, les plateformes utilisées, les variations techniques d'ordre biologique ou l'hybridation des sondes peuvent affecter les résultats obtenus [98]. Toutefois, il est possible de minimiser ces sources de variations par l'emploi de réplicats biologiques et de réplicats techniques, en utilisant plusieurs contrôles (ex. conditions de culture des cellules, etc.), en essayant plusieurs méthodes d'analyse et en procédant à la validation expérimentale des résultats obtenus (la majorité des gènes différentiellement exprimés dans les MCF7 et les SKBR3 ont été validés expérimentalement [278]).

1.4.3.2 Méthodes in-Silico

Une autre stratégie pour l'identification des sites de liaison de FTs est l'utilisation des approches *à priori* qui ont recours à des modèles matriciels des sites de FTs connus. Il existe des banques de données qui comprennent ces matrices construites à partir de sites validés expérimentalement et tirés de littérature ou à partir d'expériences de sélection *in-vitro*. Parmi ces banques de données, il y a TRANSFAC et JASPAR qui sont les plus connus ainsi que MatBase. La méthode la plus commune, pour représenter les sites de fixation des FTs par matrice, est de calculer la probabilité d'observer les nucléotides à chacune des positions d'un site de liaison [230]. Ce calcul se base sur la transformation d'une matrice de fréquence d'observation des nucléotides en une matrice pondérée. Cette transformation repose sur l'utilisation des équations suivantes :

$$p(b, i) = \frac{f_{b,i} + s(b)}{N + \sum_{b' \in \{A,C,G,T\}} s(b')} \quad (1.1)$$

Où : $p(b,i)$ = probabilité corrigée du nucléotide b à la position i ; $f_{b,i}$ = la fréquence du nucléotide b à la position i ; N = nombre de sites ; $s(b)$ = pseudo-poids ¹.

La matrice pondérée est construite en divisant la probabilité du nucléotide de l'équation

1. Un pseudo-poids (*pseudocount*) est une quantité ajoutée à un ensemble de données afin d'éliminer les valeurs nulles.

1.1 par sa probabilité à priori dans tout le génome et en calculant sa valeur dans une échelle logarithmique (voir équation 1.2).

$$W_{b,i} = \log_2 \frac{p(b,i)}{p(b)} \quad (1.2)$$

Le score ainsi donné à un site de liaison d'un FT correspond à la somme des poids de chacun de ses nucléotides dans la matrice pondérée. Ces scores sont ensuite normalisés entre 0 et 1. Un seuil peut être alors fixé par l'utilisateur afin de ne choisir que les sites dont le score est supérieur ou égale à ce seuil. Ces modèles matriciels présentent tout de même des inconvénients tels que la considération de l'indépendance entre toutes les positions d'un site et la possibilité de détecter des sites trop divergents par rapport au motif consensus. L'utilisation des modèles additifs, où chaque position du site lié contribue de manière additive à l'énergie de liaison du FT, permet d'améliorer les prédictions par rapport à un modèle indépendant [272].

A partir de données bibliographiques, des RAREs conservés ont été caractérisés sur la base d'un alignement parmi 3 génomes : l'humain, la souris et le rat [255]. Différents types de DR (DR1, DR2 et DR5) bien conservés ont été identifiés et ayant pour motif consensus (A/G)G(G/T)TCA. A partir de ce type de données, une matrice de fréquence a été compilée. Cette dernière servira comme modèle pour l'identification des sites de fixation de RAR. Les travaux de [11], ont permis de dériver aussi des matrices DR1, DR2 et DR5 à partir de données ChIP-chip pour RAR α effectués dans le cadre du projet ENCODE pour 1% du génome humain [9]. Nous allons exploiter ces matrices afin d'identifier le type d'interactions entre RAR et les miRs qui peuvent être régulés par ce FT. Dans la version publique de TRANSFAC, il n'y a pas de matrices modélisant les RAREs chez l'humain. Dans JASPAR, il y a la matrice pour le motif DR5.

1.4.4 Outils de prédiction de boucles de régulation entre miRs et facteurs de transcription

Au cours de ces deux dernières années, différents outils ont été développés pour la prédiction de boucles de régulation entre les miRs et les FTs. Ces dernières peuvent être des boucles de rétroaction, des boucles *feed-forward* (section 1.4.1, p.39, figure 1.7) ou une simple régulation d'un miR par un FT. Par exemple, PuTmiR [254] réalise une recherche *in-silico* des sites de liaison de FTs à une certaine distance en amont et en aval des pre-miRs. Pour cela, cette base de données utilise TRANSFAC, pour ces modèles matriciels des sites de FTs connus, et calcule un Z-score pour évaluer l'enrichissement de ces sites. Une plus récente base de données nommée MIR@NT@N [116] combine les données de PAZAR (inclut JASPAR) et oPOSSUM (prédit des sites de fixation de FTs conservés entre des organismes) pour identifier les sites de liaison des FTs en amont des gènes codants pour des protéines et des miRs. Les sites, dont les scores sont au-dessous d'un certain seuil et dont les p-values ne sont pas significatives, sont rejetés. MIR@NT@N fournit également des informations quant à la localisation des sites dans les îlots CpG, régions fréquemment associées avec les promoteurs des miRs [160]. Cette base de données combine les outils MiRanda et MicroCosm pour la prédiction des gènes cibles des miRs. CircuitsDB [71, 177] utilise la même stratégie pour la prédiction de boucles de régulation *feed-forward*. Toutefois, cette base de données recherche dans le 3'UTR des gènes codants pour des protéines des motifs sur-représentés de 7 nucléotides qui peuvent être associés à la région graine du miR mature. Ces motifs doivent être conservés chez l'humain et la souris avec un taux de fausse découverte de 10%. D'autres travaux [205, 40, 217] se basent sur la même démarche pour identifier ce genre de réseaux de régulation en utilisant différents types de base de données.

Il existe d'autres ressources, tels que TansmiR [226], miReg [18] qui représentent des liens validés expérimentalement et tirés de la littérature entre FT-miR, FT-gène et miR-gène. Aussi, les travaux de [172] permettent de prédire des boucles de régulation entre FT, miR et gènes en combinant à la fois des liens validés expérimentalement et des liens prédits par une analyse *in-silico*. Les auteurs ont ainsi exploités les données de Tarbase pour

les relations validées expérimentalement entre un miR et sa cible. Ils ont manuellement cherché dans ~ 5000 articles des relations entre FT-miR et ils ont utilisé TRANSFAC pour identifier les liens entre FT-gènes. De ce fait, il existe différents moyens possibles qui permettent de construire de tels réseaux de régulation.

Certaines de ces approches [217, 177, 40] utilisent des critères pour filtrer les boucles prédites. L'enrichissement de l'ensemble des gènes (présents dans une boucle prédite) en Gene Ontology est un critère largement utilisé. Ceci permet de sélectionner des boucles de régulation pertinentes sur le plan biologique. Des analyses de l'interactome de la liste des gènes cibles offre aussi un moyen de valider les boucles prédites. Dans [177], les auteurs filtrent les boucles par leur pertinence de fonction dans le cancer, c'est à dire en ne gardant que les miRs ou les gènes qui sont reliés au cancer. De même, pour valider les liens miR-gène, ils conservent les paires qui ont été aussi prédites par TargetScan, PicTar et miRBase.

Chapitre 2

PROJET DE RECHERCHE

2.1 Hypothèses et objectifs

Le récepteur de l'acide rétinoïque est une protéine de la super-famille des récepteurs nucléaires qui en présence de l'acide rétinoïque permet la transcription de ses gènes cibles alors qu'en son absence il y a répression de la transcription. Dans le cancer du sein, plusieurs lignées humaines de carcinome mammaire ont une capacité réduite de synthétiser de l'AR. Cette baisse de synthèse peut perturber le mécanisme de régulation de RAR. De plus, il a été montré que l'AR a des effets anti-prolifératifs et pro-apoptotiques dans certaines lignées humaines du cancer du sein. Aussi, l'expression des miRs a été trouvée perturbée dans plusieurs formes de cancer y compris le cancer du sein. Ces derniers jouent des rôles importants au niveau de la prolifération, l'apoptose et la différenciation cellulaire. Ils peuvent être qualifiés d'oncogènes ou de suppresseurs de tumeurs via la régulation, au niveau post-transcriptionnel, de leurs cibles. Les miRs peuvent ainsi être sur-exprimés ou réprimés dans le cancer du sein et leur régulation peut s'effectuer par des FTs. La biogenèse des miRs est même contrôlée par divers boucles de régulation impliquant FTs et gènes. De ce fait, les miRs peuvent participer au mécanisme de régulation de RAR et y jouer un rôle important.

Il a été déjà rapporté dans la littérature l'implication du récepteur des œstrogènes, récepteur sur-exprimé dans la majorité des cancers du sein, et des miRs dans des boucles où ces derniers régulent en commun des gènes. Nous faisons alors l'hypothèse qu'il existe des circuits de régulation entre RAR et miRs ciblant les mêmes gènes dans les cellules

tumorales mammaires traitées à l'AR.

L'objectif principale de notre travail est de prédire des boucles de régulation entre RAR et miRs régulant en commun des gènes codants pour des protéines. Pour cela, nous devons déterminer les miRs susceptibles d'être régulés par RAR en exploitant des données provenant de la technique ChIP-chip obtenues pour ce récepteur. Il faut aussi identifier les gènes cibles des miRs et ceci au moyen de l'utilisation d'outils de prédiction bio-informatiques existants dans la littérature. L'exploitation des résultats de notre laboratoire (concernant les données de micro-puces pour des cellules traitées avec de l'AR+CHX) nous permettra de confiner la liste des gènes prédits pour être des cibles des miRs à une liste de gènes prédits pour être régulés en commun par RAR et les miRs. L'approche développée doit pouvoir filtrer les résultats obtenus grâce à une analyse fonctionnelle, sur le plan biologique, des boucles prédites et en réduisant le nombre de faux positifs par l'élimination des miRs non exprimés dans les lignées cellulaires étudiées.

2.2 Matériels et méthodes

2.2.1 Recherche in-silico des RAREs

Nous avons recherché les motifs (DR1, DR2 et DR5) au niveau des données provenant de la technique ChIP-chip pour RAR α à l'aide des matrices dérivées de [255, 11]. La recherche de RAREs est effectuée aux alentours du centre de la région ChIP-chip liée par ce récepteur et dans une fenêtre de 600pb. La longueur de toutes les régions a ainsi été normalisée à 600pb afin de pouvoir comparer la distributions des différents motifs. Nous avons choisi un score de 0,6 en acceptant au plus 3 mésappariements avec le motif consensus. La méthode d'analyse des données ChIP-chip standardise les valeurs d'intensité du signal des sondes en approximant leur distribution par une loi normale centrée en 0 [99]. Les courbes ainsi obtenues, pour un site de liaison d'un FT, suivent une loi normale. Afin de pouvoir prédire si les distributions obtenues sont proches d'une gaussienne, nous avons appliqué le test de Shapiro (sous R). La p-value obtenue nous informe si notre distribution est proche d'une loi normale. Pour prédire le type d'interaction (directe ou indirecte), nous avons enlevé la restriction sur la longueur de la région (600pb). La recherche des motifs est effectuée sur toute la longueur de la séquence liée par RAR α ou RAR γ . Le seuil choisi pour le score est de 0,65, car au-delà de ce score le nombre de mésappariements avec le motif consensus dépasse 3. Pour ER α , le score choisi est de 0,7. Pour la recherche des miRs, à proximité de RAR ou ER, nous avons pris le centre de la région ChIP-chip.

2.2.2 Bases de données et croisement des données

Étant donnée que les bases de données (ainsi que le jeu de micro-puces) utilisent des annotations différentes, nous avons utilisé BioMart v0.7 (<http://www.biomart.org/>) pour la recherche des références croisées, avec Ensembl comme base de données principale. Pour les gènes, l'identifiant utilisé est le RefSeq DNA ID. Les programmes et les listes des cibles prédites de miRs, des outils TargetScan 5.1 et de miRanda 3.2a, ont été téléchargés de leurs sites respectifs (<http://www.targetscan.org/>, [64](http://www.microna.org/microna/get-</p></div><div data-bbox=)

Downloads.do). La liste des gènes ciblés par les miRs, de l'outil PicTar, a été téléchargée de UCSC hg17 (picTarMiRNA4Way). La liste des miRs utilisée est de miRBase v5 (Release 14) et celle des cibles prédites est de MicrCosm v5. Pour les bases de données d'expression des miRs, nous avons utilisé Phenomir 1.0 et mimiRNA Nov 2009. Pour TarBase, la version utilisée est v5.c qui est téléchargeable sur le site <http://diana.cslab.ece.ntua.gr/tarbase/>.

2.2.3 Calcul de la spécificité des outils

Nous nous sommes conformés à la formule qui a été utilisée par miRanda [58] et TargetScan [123] pour évaluer les performances de leur outil. Le taux estimé des faux positifs est R^-/R^+ où R^- est le nombre total des associations miR-ARNm prédites pour des séquences de miRs générées aléatoirement et R^+ est le nombre total des associations miR-ARNm prédites pour les séquences authentiques des miRs. La fraction R^- est considérée comme celle qui représente des associations miR-ARNm n'ayant aucune signification biologique. La spécificité est égale à $1 - \text{taux de faux positifs}$. Nous avons utilisé Ushuffle (<http://digital.cs.usu.edu/~mjiang/ushuffle/>) avec un modèle de Markov d'ordre 1 pour permuter les séquences des miRs matures. Nous avons construit 100 ensembles de 14 miRs dont chaque ensemble est généré en permutant aléatoirement chacun des miRs. Ces ensembles sont utilisés indépendamment pour rechercher des sites de liaison de miRs, au niveau de six 3'UTR de gènes alignés parmi l'humain, la souris et le rat, pour les programmes de miRanda et de TargetScan.

Nous avons utilisé un test binomial pour évaluer la proportion des prédictions validées expérimentalement entre les différents outils TargetScan, PicTar, miRanda et MicroCosm par rapport à TarBase (implémenté comme la fonction `prop.test` sous l'environnement R).

2.2.4 Analyse Gene Ontology

Pour tester si les gènes régulés en commun par RAR (ou ER) et les miRs sont enrichis dans une catégorie GO, nous avons réalisé une analyse avec GOEAST [269]. Pour rechercher des gènes enrichis d'une façon significative, cet outil calcule le nombre d'occurrence

de chaque terme GO dans le groupe de gènes, présents dans notre boucle, par rapport à un groupe référence. La p-value est calculée en fonction d'une distribution hypergéométrique et elle représente la probabilité que le nombre d'occurrence observé résulte d'une association aléatoire des termes GO entre le groupe testé et le groupe de référence. Les termes GO enrichis, au niveau de la liste des gènes analysés, auront les plus faibles p-value. Le taux de fausse découverte a été fixé à 0,1. Pour la correction des tests multiples, le test de Benjamin-Yekutieli est utilisé. La particularité de ce test est qu'il tient compte de la dépendance entre les termes GO. Étant donné, la nature hiérarchique de l'annotation dans GO, les p-values calculées sont loin d'être indépendantes l'une de l'autre. Comme nous avons utilisé des gènes présents dans un jeu de données de micro-puces de type Affymetrix, GOEAST offre la possibilité de choisir le groupe de référence associé à la plate-forme exploitée.

2.2.5 Inférence de l'activité des miRs

Nous avons utilisé le test de Kolmogorov-Smirnov (KS) pour inférer l'activité des miRs. Ce test n'émet aucune hypothèse quant à la distribution des données. Il détermine si deux échantillons appartiennent à des populations qui diffèrent à tout point de vue : tendance centrale ou dispersion ou aplatissement... Nous avons utilisé les prédictions de la version conservée de TargetScan avec le jeu de données de micro-puces pour les gènes régulés par RAR ou ER. Pour chaque miR, le test de KS est appliqué pour le groupe associé à ses cibles et le groupe associé à ses non-cibles. Les valeurs d'amplitude de régulation (*fold*) des micro-puces sont utilisées. La valeur moyenne est calculée pour les gènes représentés par plus d'une sonde. Le test KS calcule une statistique qui représente la différence maximale entre la fonction de distribution cumulative empirique des distributions (ECDF : empirical cumulative distribution function) pour le groupe des gènes cibles et non-cibles. Ce test produit les courbes ECDF et les box-plots (figure 2.8) pour chaque miR significatif. Le test de Benjamini-Hochberg est appliqué pour la correction des tests multiples.

2.2.6 IPA et analyse des réseaux

Une liste contenant les identificateurs des gènes et des miRs a été téléchargée dans IPA 9.0 (www.ingenuity.com), afin de générer et d'associer les réseaux, en se basant sur une base de données construite manuellement pour les chemins d'interaction extraits de la littérature. Les réseaux sont générés à partir des gènes ou des miRs fournis en entrée et nommés les cibles ("focus"), en utilisant des relations de types directes ou indirectes. Les réseaux sont rangés par scores qui mesurent la probabilité que les gènes soient inclus dans le réseau par chance. La combinaison des réseaux fournit d'autres plus grands en maximisant les relations biologiques à examiner. Le test exact de Fisher permet de déterminer la probabilité que chaque fonction biologique ou maladie associée au réseau est uniquement due à la chance. Le test est significatif si la p-value $\leq 0,05$.

2.2.7 Culture cellulaire

Les cellules MCF7 et SKBR3 sont des cellules de carcinome mammaire. Les MCF7 expriment ER α alors que les SKBR3 n'expriment pas ce récepteur.

- **Récepteur ER** : Les cellules MCF7 sont maintenues en milieu rouge α -MEM complété avec 10% de sérum fetal bovin (FBS), 1% d'antibiotique Pénicilline Streptomycine et 1% de L-Glutamine. Trois jours avant l'expérience, les cellules sont passées dans du milieu blanc DMEM complété avec 5% de sérum fetal bovin traité (FBST), 1% d'antibiotique Pénicilline Streptomycine et 2% de L-Glutamine. Les cellules ont été plaquées à 1.5×10^6 dans des petri de 15cm. Le milieu blanc est utilisé pour éliminer l'activité œstrogénique du rouge phénol (présent dans le milieu rouge) et le sérum traité au charbon sert à enlever une grande partie des stéroïdes, des facteurs de croissance et les cytokines afin de minimiser tout bruit de fond qui pourrait masquer l'effet des ligands. Les cellules ont été traitées pendant 48h avec E2 (10nmol/L) et ICI 182,780 (200nmol/L) dilués dans de l'éthanol. Pour le co-traitement (E2+ICI), ICI a été ajouté directement au milieu contenant E2.

- **Récepteur RAR** : les cellules MCF7-ATCC (American Type Culture Collection)

sont maintenues dans le milieu blanc DMEM complété avec 5% de sérum fetal bovin traité (FBST), 1% d'antibiotique Pénicilline Streptomycine, 2% de L-Glutamine et 10nmol/L de E2. Le traitement avec E2 sert à réduire au maximum les niveaux de l'AR, étant donné, qu'il existe une interaction antagoniste entre ER et RAR [86]. Cinq jours avant l'expérience, les cellules sont passées dans du milieu blanc complété avec 5% de sérum fetal bovin traité (FBST), 1% d'antibiotique Pénicilline Streptomycine et 2% de L-Glutamine sans ajouter E2, afin de réduire au maximum son niveau. Les cellules ont été plaquées à 1.7×10^6 dans des petri de 15cm. Elles ont été traitées à $1 \mu\text{M}$ d'AR dilué dans du DMSO pendant 24h.

Les cellules SKBR3 sont maintenues dans du milieu rouge DMEM complété avec 10% de sérum fetal bovin (FBS) et 1% d'antibiotique Pénicilline Streptomycine. Quatre jours avant l'expérience, les cellules sont passées dans le milieu rouge DMEM complété avec 10% de sérum fetal bovin traité (FBST) et 1% d'antibiotique Pénicilline Streptomycine. Comme les SKBR3 sont ER-, nous pouvons laisser les cellules dans du milieu rouge. Les cellules ont été plaquées à 2×10^6 dans des petri de 15cm et elles ont été traitées par l'AR à $100 \mu\text{M}$ pendant 1h, 3h, 9h et 24h.

2.2.8 Extraction totale de l'ARN

La récolte des cellules et leur lyse ont été réalisées dans $700 \mu\text{l}$ de Trizol. L'extraction totale de l'ARN est effectuée avec le Kit miRNeasy de Qiagen en suivant leur protocole et l'élution de l'ARN est produite dans $40 \mu\text{l}$ d'eau RNase-free. La quantification et la vérification de la qualité de l'ARN a été effectuée sur un spectrophotomètre.

2.2.9 PCR en temps réel (RT-PCR) des gènes

La transcription inverse de l'ARN ($2 \mu\text{g}$) a été effectuée avec le kit RevertAid H Minus First Strand cDNA synthesis de Fermentas en suivant leur protocole. Avant d'effectuer la RT-PCR, l'ADNc obtenu a été dilué dans de l'eau pure à un volume final de $200 \mu\text{l}$. La RT-PCR a été réalisée avec les sondes TaqMan de Roche et dans des plaques de 384 puits en utilisant $1,5 \mu\text{l}$ d'ADNc, $5 \mu\text{l}$ du TaqMan FastMix, $0,025 \mu\text{l}$ de chaque amorce et $1 \mu\text{l}$ de la sonde TaqMan avec un volume final de $8,5 \mu\text{l}$. La machine ABI Prism 7900HT Sequence

Detection System (Applied Biosystems) a été utilisée pour détecter l'amplification des niveaux d'expression des gènes. La machine a été programmée pour l'étape initiale à 95°C pendant 3min, suivie par 40 cycles à 95°C pendant 5s et à 60°C pendant 30s. Les résultats ont été analysés avec le logiciel SDS 2.2.2. Les expériences ont été effectuées en duplicata, en deux expériences indépendantes et la valeur moyenne a été calculée. Le contrôle endogène YWHAZ est utilisé pour les cellules traitées avec E2 et ACTB pour celles traitées avec l'AR. Le niveau d'expression relatif des gènes est déterminé en utilisant la méthode $\Delta\Delta Ct$.

2.2.10 PCR en temps réel (RT-PCR) des miRs

La transcription inverse des miRs est réalisée avec le kit Universal cDNA synthesis 16-32 rxns de chez Exiqon en suivant leur protocole où 25ng d'ARN est utilisé pour un volume de 14 μ l avec 4 μ l de 5x Reaction buffer et 2 μ l de Enzyme mix pour un volume final de 20 μ l. La RT-PCR est faite avec le kit SYBR Green master mix, Universal RT de chez Exiqon. L'ADNc obtenu est dilué 80x dans de l'eau pure. La RT-PCR est effectuée dans des plaques de 96 puits en utilisant 5 μ l de SYBR Green master mix, 0,5 μ l du LNA Fwd Primer, 0,5 μ l du LNA Rev Primer, 4 μ l d'ADNc dilué et 0,2 μ l du ROX pour un volume finale de 10,2 μ l. Certaines machines produisent des résultats fiables que si on ajoute dans chaque réaction PCR le marqueur fluorescent ROX (référence passive). Ce marqueur permet de normaliser les variations de fluorescence, non reliées à la PCR, de chaque puits afin de pouvoir comparer les signaux d'amplification à travers toute la plaque. La machine StepOnePlus System (Applied Biosystems) est utilisée pour détecter les niveaux d'expression des miRs. La machine a été programmée pour effectuer l'étape initiale à 95°C pendant 10min suivie de 40 cycles : à 95°C pendant 10s, à 60°C pendant 1min, en ajustant la rampe de refroidissement de la température (95°C à 60°C) à 100% et en activant la lecture optique à 60°C. Afin de générer la courbe de fusion (après 40 cycles), la machine est programmée pour effectuer une étape à 95°C pendant 15s suivie d'une autre à 60°C pendant 1min (les rampes de chauffage et de refroidissement sont ajustées à 100%) et une dernière à 95°C pendant 15s en ajustant la rampe à 0,7°C et en activant la collecte des données à ce niveau. Les résultats ont été analysés avec le logiciel StepOne. Les expériences ont été effectuées en duplicata, en deux expériences indépendantes et la

valeur moyenne a été calculée. Le contrôle endogène U6 (un petit ARN nucléaire) est utilisé pour les cellules traitées avec E2 ou AR. Le niveau d'expression relatif des miRs est déterminé en utilisant la méthode $\Delta\Delta\text{Ct}$.

2.3 Résultats

Nous présentons dans cette section des boucles de régulation qui lient explicitement RAR et miRs régulant tous les deux les mêmes gènes cibles (boucles *feed-forward* figure 1.7). Nous proposons une approche qui permet d'intégrer des données provenant d'une expérience de ChIP-chip pour RAR combinée à une méthode de recherche *in-silico* de sites de liaison de ce FT. A cet effet, nous établirons la relation RAR-miR. Nous allons exploiter les résultats de notre laboratoire, issus d'une expérience de micropuces, pour l'identification des gènes pouvant être régulés directement par RAR. L'outil TargetScan (version conservée), offrant la meilleure spécificité et sensibilité, est utilisé pour la prédiction de gènes cibles de miRs. Ces boucles sont alors filtrées suivant différents critères. Nous suggérons d'inférer, si possible, l'activité des miRs afin d'orienter leur régulation. La figure 2.1 présente le diagramme de notre approche. Finalement, nous proposons la validation d'au moins une boucle parmi celles choisies.

2.3.1 Identification des miRs régulés par RAR

Le point de départ de notre approche est d'identifier les miRs pouvant être régulés par RAR. Nous avons exploité des données ChIP-chip de RAR dans les cellules MCF7 afin d'identifier les miRs présents à proximité d'un site de liaison de RAR. Nous avons aussi inclus les miRs qui peuvent se trouver dans les introns et les exons des gènes régulés par l'AR+CHX. Nous considérons que ces miRs peuvent être régulés par le même promoteur de leur gène hôte s'ils sont orientés dans le même sens que ce dernier [104].

La présence de motifs de liaison de RAR (DR1, DR2 et DR5) suggère que le mode de liaison du récepteur à l'ADN est direct, alors que leur absence peut signifier que RAR est recruté par un autre FT et ce dernier se lie à la séquence d'ADN. Nous ne devons pas aussi exclure le fait que RAR peut lier une séquence plus divergente en comparaison au motif consensus.

Nous avons trouvé un total de 158 miRs pouvant être régulés par RAR α et 65 pour RAR γ . 61 miRs sont potentiellement co-régulés par les deux récepteurs qui partagent les mêmes régions issues des données de ChIP-chip. A la figure 2.2, nous présentons la

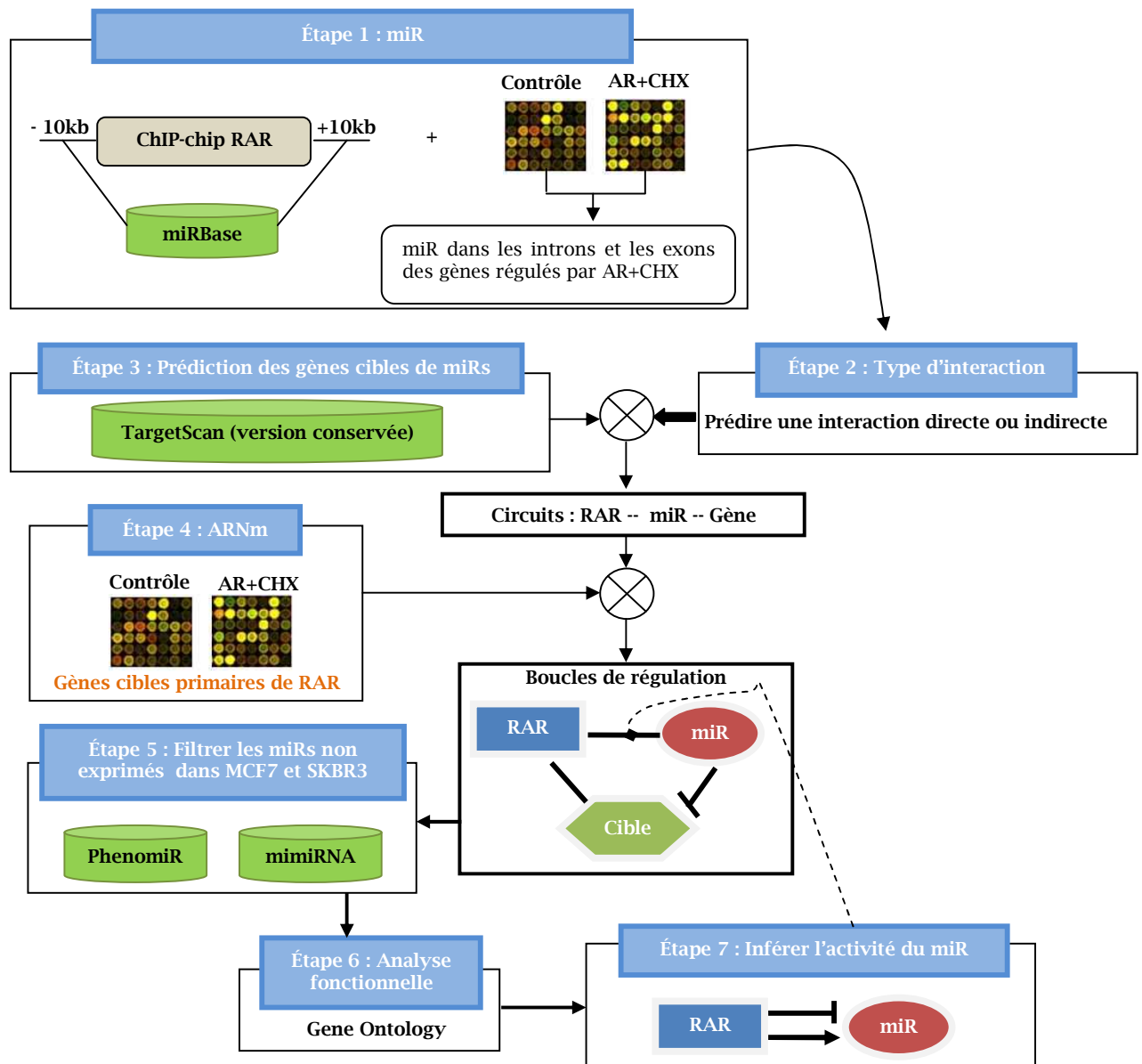


FIGURE 2.1 – Diagramme de l'approche pour la prédiction de boucles de régulation entre RAR, miR et les gènes régulés par ces derniers.

A la 1ère étape il y a recherche des pre-miRs à une distance de $\pm 10\text{kb}$ des régions ChIP-chip de RAR en utilisant miRBase. De plus, les miRs se trouvant dans les introns et les exons des gènes régulés par l'AR+CHX sont recherchés. A la 2ème étape, une recherche *in-silico* des RAREs est effectuée pour définir le type d'interaction entre RAR et miR. La 3ème étape consiste à rechercher les gènes cibles des miRs (TargetScan version conservée). Le croisement des données issues des étapes 1, 2 et 3 fournit une liste de circuits linéaires où RAR régule un miR qui à son tour réprime sa cible. L'étape 4 consiste à croiser la liste des gènes cibles primaires de RAR avec la liste des circuits linéaires déjà obtenue. Ceci nous fournit des boucles *feed-forward* où RAR et miR régulent des gènes en commun. Les résultats sont alors filtrés en ne retenant que les miRs exprimés dans les lignées cellulaires d'intérêt (étape 5). Aussi, les boucles retenues sont celles dont les gènes sont significativement enrichis en Gene Ontology (étape 6). L'activité du miR est inférée, en utilisant un test statistique, pour donner une orientation à la régulation de RAR vers miR.

distribution des positions des motifs aux alentours du centre de la région ChIP-chip de $RAR\alpha$ (voir matériels et méthodes pour plus de détails). Cette distribution nous renseigne sur le type de RARE (DR1, DR2, DR5) le plus fréquemment observé. La distribution des sites liés par un facteur de transcription, dans des régions de ChIP-chip, peut-être normalisée afin qu'elle suive une loi normale centrée en 0 [99]. Ainsi sur la figure 2.2, les motifs DR1 et DR5 semblent être enrichis autour du centre des pics de liaison de RAR et leurs distributions sont proches d'une loi normale. Le motif DR2 ne présente pas la même distribution que les autres motifs, ce qui n'exclut pas toutefois l'utilisation de ce motif.

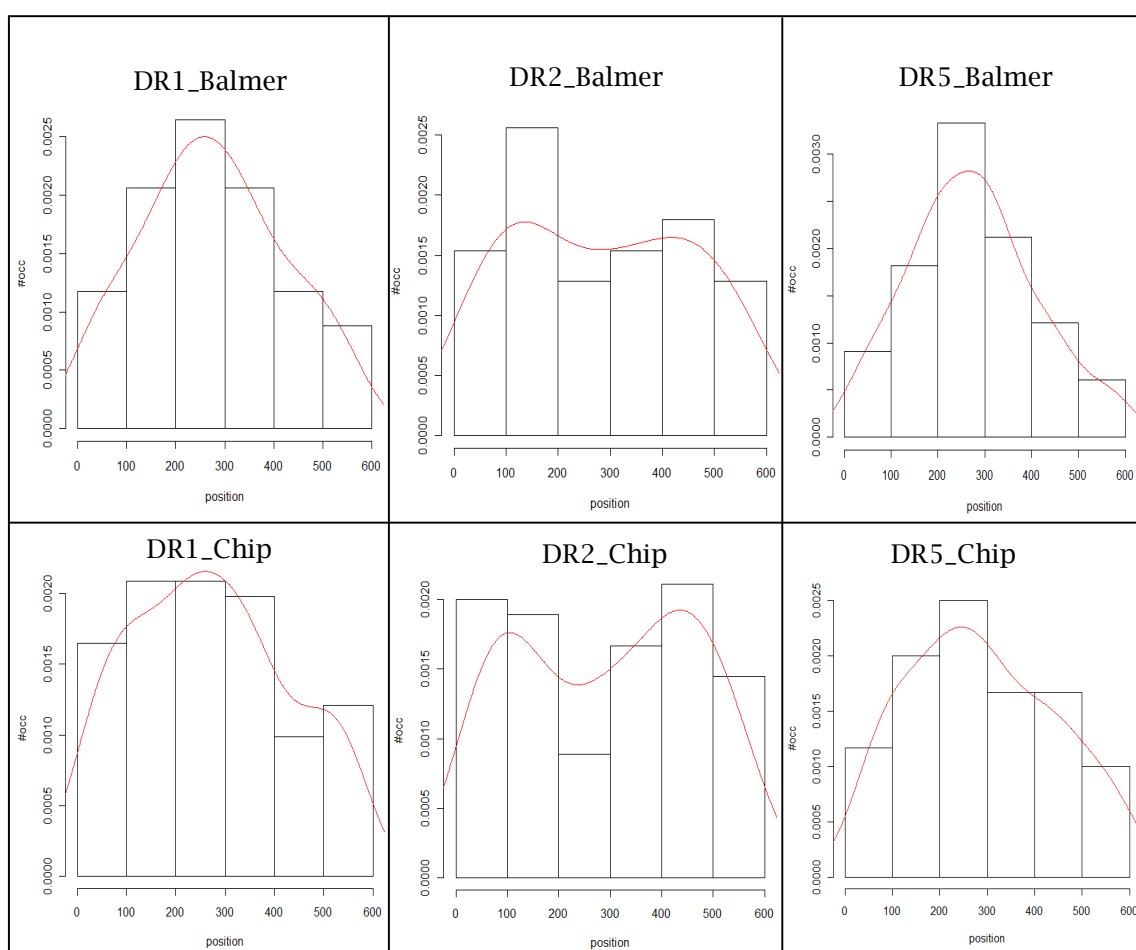


FIGURE 2.2 – Distribution du nombre d'occurrence des motifs en fonction de leurs positions par rapport au centre de la région liée par $RAR\alpha$. La nomination DRi_Chip ($i=1, 2, 5$) est attribuée aux sites identifiés par la matrice compilée à partir des données issues de la technique ChIP-chip [11] et DRi_Balmer pour l'utilisation de la matrice de [255].

2.3.2 Choix de l'outil de prédiction des gènes cibles de miRs

Nous avons choisi de comparer les quatre outils TargetScan 5.1 (TS), PicTar, miRanda 3.2a et MicroCosm v5 pour sélectionner celui à utiliser dans notre approche. Nous avons utilisé Tarbase v5.c qui contient des cibles validées expérimentalement pour 105 miRs chez l'humain afin de calculer la sensibilité ($\text{Vrais positifs}/(\text{Vrais positifs}+\text{Faux négatifs})$) et la précision ($\text{Vrais positifs}/(\text{Faux positifs}+\text{Vrais positifs})$) de chaque outil. Comme PicTar et MicroCosm n'offrent qu'une recherche en ligne des cibles des miRs, nous n'avons pu déterminer leur spécificité. Ainsi, la spécificité ($1-\text{taux de faux positifs}$) est calculée pour TS et MiRanda (pour plus de détails voir matériels et méthodes).

A la figure 2.3, nous pouvons constater que l'intersection des 4 outils fournit la plus mauvaise sensibilité vu qu'elle a le plus petit nombre de vrais positifs et le plus grand nombre de faux négatifs. Par contre l'intersection donne la meilleure précision vu qu'elle a le plus petit nombre de prédictions et de faux positifs. A l'encontre de l'intersection, l'union affiche la meilleure sensibilité et la plus mauvaise précision. Concernant les outils, TS présente la meilleure sensibilité suivi de sa version conservée, miRanda, PicTar et MicroCosm. Toutefois, TS se classe au 3ème rang quant à sa précision ; miRanda et MicroCosm ont pratiquement la même précision et sont classés au 4ème rang. La version conservée de TS a la meilleure précision suivie de l'outil PicTar. Il est évident qu'un grand nombre de prédictions ne sont pas encore validées expérimentalement. Ainsi, cette comparaison ne couvre pas la totalité des prédictions qui sont susceptibles d'être réelles sachant aussi qu'une prédiction n'est valide que dans un certain contexte cellulaire (le miR et sa cible doivent être présents dans le même compartiment cellulaire). La version conservée de TS (TSC) offre le meilleur compromis entre la spécificité et la précision.

Nous avons alors appliqué un test binomial pour évaluer la proportion des prédictions validées expérimentalement pour chaque outil en comparaison à TSC (tableau 2.3.2). Nous concluons que les proportions des vrais positifs reconnues par chaque outil séparément sont significativement différentes de ceux de TSC avec une p-value $< 0,01$.

Nous avons effectué des simulations en utilisant des séquences aléatoires de miRs sur

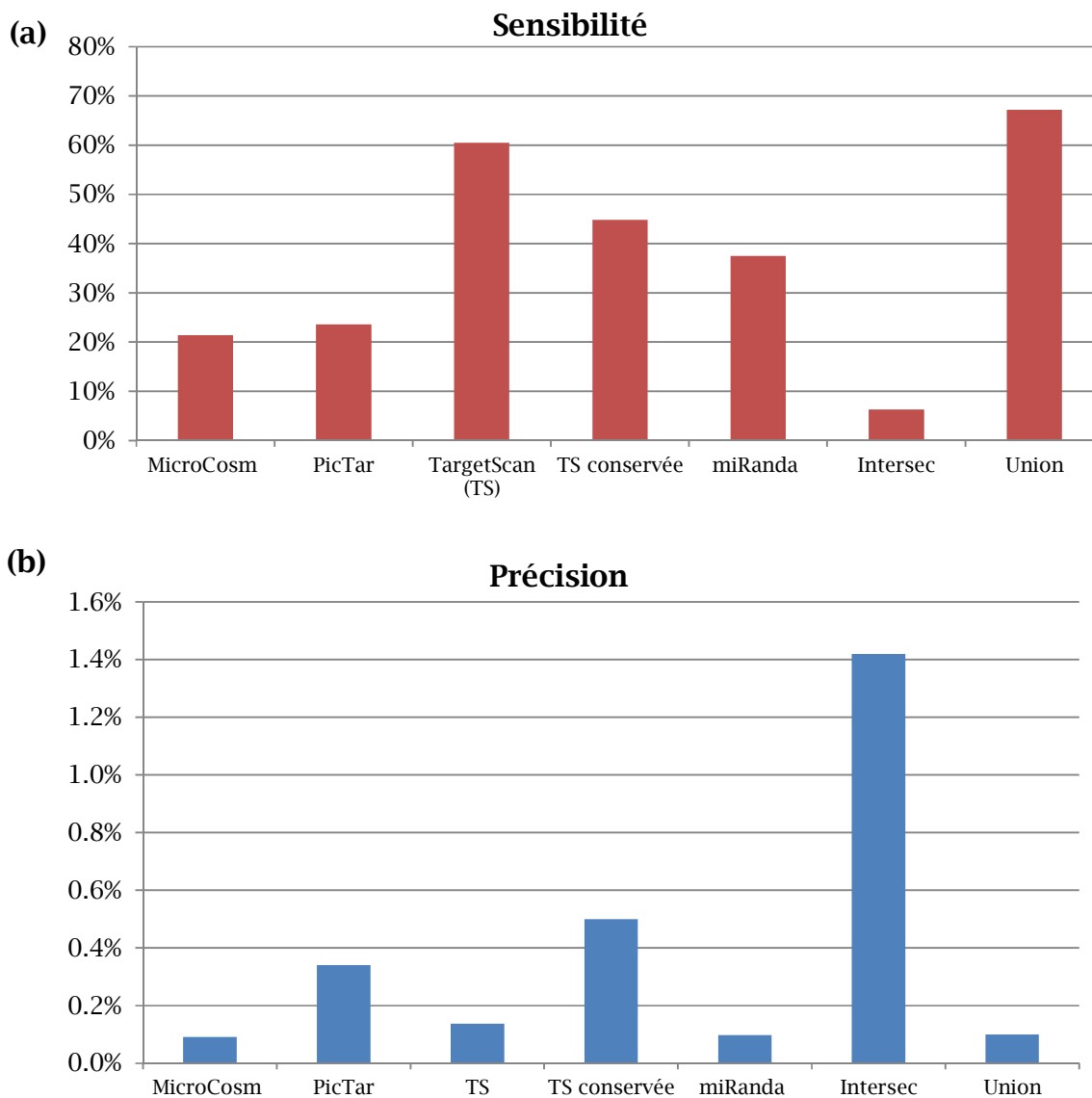


FIGURE 2.3 – Comparaison des outils de prédiction des gènes cibles de miRs par rapport aux résultats de Tarbase pour 105 miRs. (a) La sensibilité (correctement prédits/Total des prédictions correctes) et (b) La précision (correctement prédits/Total des prédictions) sont calculées pour chaque outil ainsi que pour leur intersection et leur union.

TABLE 2.1 – Résultats du test binomial pour la comparaison des proportions de prédiction validées expérimentalement entre TSC et MicroCosm/PicTar/miRanda.

Tarbase	TSC		MicroCosm		p-value	PicTar		p-value	miRanda		p-value
no.Pré ¹	no.VP ²	no.Pré	no.VP	no.Pré		no.VP	no.Pré		no.VP	no.Pré	
491	222	44103	105	114475	<2,2e-16	116	34158	6,49e-04	184	188593	<2,2e-16

1. Le nombre de prédictions totales.
2. Le nombre de vrais positifs.

Ces comparaisons sont effectuées au niveau de 105 miRs présents dans Tarbase et où les redondances ont été éliminées pour les prédictions miR-ARNm apparaissant dans plusieurs publications. Le seuil de signification choisi est $< 0,01$.

un même jeu de données de séquences 3'UTR afin de calculer la spécificité pour TS et miRanda. L'outil TSC offre le meilleur compromis spécificité/sensibilité (spécificité = 75,65%, sensibilité = 44,81%) par rapport à miRanda (spécificité = 61,71%, sensibilité = 37,47%) au niveau des sites conservés (figure 2.4). Pour TS, la spécificité (45,17%) est calculée sur l'ensemble des sites conservés et non conservés et comme miRanda ne cherche que des sites conservés nous l'avons comparé qu'à TSC.

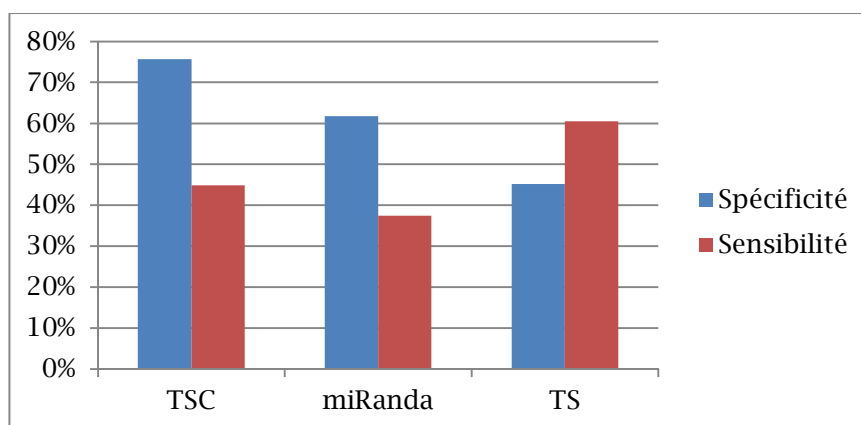


FIGURE 2.4 – Comparaison de TS, TSC et miRanda au niveau de leur spécificité et sensibilité.

2.3.3 Construction des boucles de régulation

A ce niveau, nous pouvons croiser nos données provenant de TSC, concernant les prédictions des gènes cibles de miRs, avec celles des miRs pouvant être régulés par RAR. Ceci nous fournit des circuits linéaires où RAR régule un miR qui à son tour cible un ARNm. Nous pouvons alors intégrer ces informations avec notre jeu de données de micropuces des gènes cibles primaires de RAR (cellules traitées avec de l'AR+CHX). Nous obtenons ainsi des boucles de type *feed-forward*. Nous avons également appliqué notre approche sur le récepteur des œstrogènes $ER\alpha$. Nous avons choisi ce récepteur pour valider notre méthode, vu le nombre de boucles et de validations expérimentales qui existent, pour $ER\alpha$, dans la littérature. Le jeu de données de $ER\alpha$ peut être un bon jeu test pour identifier à quel niveau nos prédictions correspondent à la réalité. Nous détaillerons un peu plus loin les résultats obtenus pour $ER\alpha$.

Nous avons ainsi obtenu pour $RAR\alpha$, dans les lignées cellulaires MCF7 et SKBR3, respectivement 491 et 1121 boucles de régulation impliquant un seul gène. Les promoteurs de $RAR\alpha$ peuvent se trouver en amont ou en aval du TSS du pre-miR. Nous avons alors regroupé tous les gènes uniques qui partagent le même miR et $RAR\alpha$ pour obtenir au final 108 boucles dans les MCF7 et 124 boucles dans les SKBR3. Chaque boucle de régulation est alors composée de $RAR\alpha$, d'un miR et du même ensemble de gènes ciblés (figure 2.5). Ces boucles impliquent 84 gènes dans les MCF7 et 179 gènes dans les SKBR3.

Pour $RAR\gamma$ nous avons obtenu un nombre moins élevé de boucles, vu que nous avons moins de régions issues des données de ChIP-chip et moins de miRs régulés. Tous les miRs qui se trouvent à ± 10 kb de $RAR\gamma$ sauf deux (miR-342-5p, miR-342-3p) se situent aussi à ± 10 kb de $RAR\alpha$ dans les MCF7 et les SKBR3. Toutefois, 78 et 68 miRs sont exclusifs à $RAR\alpha$ dans les SKBR3 et les MCF7 respectivement. Ainsi, nous avons obtenu 42 boucles de régulation formées par $RAR\gamma$ régulant un miR et un même ensemble de gènes dans les MCF7 où 40 circuits sont en commun avec $RAR\alpha$. Dans les SKBR3, nous avons obtenu 48 boucles dont 46 sont en commun avec $RAR\alpha$.

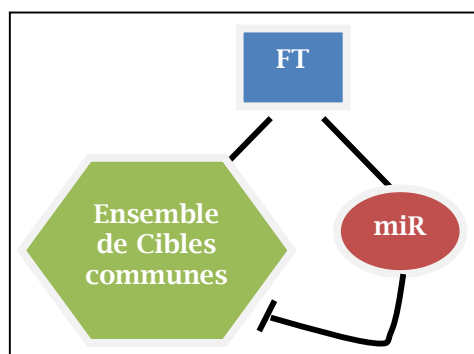


FIGURE 2.5 – Représentation du type de boucle feed-forward analysé dans nos travaux.

2.3.4 Critères de filtration des boucles de régulation

Nous proposons de réduire le nombre de faux positifs, parmi les boucles de régulation prédites, par l'élimination des miRs qui ne sont pas exprimés dans les lignées cellulaires qui nous intéressent. En effet, pour que le miR exerce sa répression sur sa cible, il est nécessaire que ces deux derniers soient présents dans les mêmes compartiments cellulaires. L'outil TSC ne tient pas compte de cette exigence et plusieurs de ces prédictions représentent des faux positifs dans certains contextes cellulaires. Pour cela, nous avons utilisé conjointement les bases de données PhenomiR et mimiRNA (voir section 1.4.2.5, p.50), afin d'avoir la plus grande liste de données d'expression de miRs et de réduire au maximum le nombre de faux négatifs, concernant les boucles que nous pourrions exclure.

Un deuxième critère de filtration consiste à ne sélectionner que les boucles pertinentes sur le plan biologique parmi les résultats obtenus. Nous avons alors analysé chacune des boucles de régulation, comme celles décrites à la figure 2.5. Nous avons recherché un enrichissement, dans les catégories de Gene Ontology (GO), de l'ensemble des gènes régulés en commun par RAR et miRs. Pour cela, l'outil GOEAST [269] permet de calculer une p-value, au moyen d'un test hypergéométrique, pour chaque paire de gène et de son terme GO associé. Pour corriger l'erreur et ajuster les p-values pour les tests multiples, nous avons choisi la méthode de Benjamini-Yekutieli avec un taux de fausse découverte de 0.1 (matériels et méthodes). Cette méthode tient en compte de la dépendance et la corrélation des catégories GO qui ne peuvent être traitées par les tests standards de Bonferroni ou de Benjamini-Hochberg. Le seuil de signification choisi est de 0.01 pour les p-values

ajustées quant à la sélection des circuits de régulations retenus.

Ces critères de filtration ont permis de réduire le nombre de boucles de régulation à 41 pour RAR α (avec un total de 60 gènes) et 17 pour RAR γ (avec un total de 39 gènes) avec 16 boucles en commun dans les MCF7. Dans les SKBR3, nous avons obtenu 48 boucles de régulation pour RAR α (avec un total 122 gènes) et 21 pour RAR γ (avec un total 70 gènes) avec 20 boucles en commun. Les listes complètes se trouvent en annexe A. Pour les boucles avec RAR α , qui contiennent le plus grand nombre de gènes et de miRs, le nombre des cibles régulés ainsi en commun s'étend de 1-17 dans les MCF7 et de 1-27 dans les SKBR3. Le tableau 2.2 présente quelques boucles choisies avec l'ensemble des gènes enrichis dans GO et le type d'interaction entre RAR α et le miR. Il est à noter que certains miRs appartenant à la même famille peuvent cibler les mêmes gènes et que différents termes GO peuvent être associés à un même gène.

TABLE 2.2: Exemples de boucles de régulation obtenues par l'approche développée pour RAR α .

location (RAR α)	miRNA	DR	GO Term	p-value	GENES
chr9 :94023224-94023847	hsa-let-7a	DR2.ChIP	regulation of apoptosis	5,95E-03	BTG2 //DYRK2//
chr9 :94023224-94023847	hsa-let-7a	DR2.ChIP	induction of programmed cell death	5,89E-03	DYRK2
chr17 :44005056-44005745	hsa-miR-10a	DR5.Balmer	negative regulation of metabolic process	8,98E-03	NcoR2
chr17 :44021759-44022382	hsa-miR-10a	indirect	negative regulation of metabolic process	8,98E-03	NcoR2
chr9 :4839518-4840329	hsa-miR-101	DR5.ChIP	negative regulation of cell differentiation	1,01E-03	SOX9//
chr9 :4839518-4840329	hsa-miR-101	DR1.ChIP	cell development	7,45E-04	SOX9 //NR-CAM//
chrX :133027032-133027791	hsa-miR-106a	DR5.ChIP	apoptosis	1,23E-03	TP53INP1 //AHRR // SQSTM1//
chr8 :65456622-65457378	hsa-miR-124	DR2.ChIP	mammary gland involution	6,11E-04	ELF3//
chr12 :6941395-6942228	hsa-miR-141	DR5.Balmer	cell migration	2,37E-03	NRCAM //FOXC1//

location (RAR α)	miRNA	DR	GO Term	p-value	GENES
chr12 :6941395-6942228	hsa-miR-141	DR5.Balmer	cell develop- ment	1,41E-03	FOXA1 //NRCAM //FOXC1//
chr3 :161598807-161599470	hsa-miR-15b	DR2.ChIP	regulation of anti- apoptosis	3,91E-03	BTG2
chr12 :6941395-6942228	hsa-miR-200c	DR5.Balmer	regulation of cell prolifera- tion	4,56E-04	ZEB1 //SOX2 //JAG2//
chr17 :55269099-55271347	hsa-miR-21	DR1.ChIP	response to retinoic acid	2,86E-04	SOX2
chr17 :55279546-55280456	hsa-miR-21	DR5.ChIP	positive regulation of anti- apoptosis	2,36E-04	BTG2
chr9 :94933507-94934130	hsa-miR-27b	DR1.Balmer	endocrine system development	1,04E-04	HOXA5 //HOXB3

Le tableau présente les coordonnées chromosomiques du site de RAR α , le miR qui se trouve à ± 10 kb, le type de RARE, l'annotation GO ainsi que la p-value associée et l'ensemble des gènes trouvés enrichis dans cette catégorie.

Il existe aussi des boucles de régulation qui sont communes aux lignées MCF7 et SKBR3, vu que certains gènes, qui sont régulés par l'AR, sont partagés entre ces dernières. Comme la majorité des circuits de régulation de RAR γ sont inclus dans ceux de RAR α , nous présentons à la figure 2.6 les données relatives à ce dernier.

Pour le récepteur ER α , nous avons utilisé les données provenant de la technique ChIP-chip de [135] et les données de micropuces de [28] réalisées dans les MCF7 traitées par E2+CHX. En appliquant l'approche présentée à la figure 2.1, nous avons obtenu 71 boucles de régulation (1764 boucles avec un seul gène) où ER α et miR régulent le même ensemble de gènes qui s'étend de 2-70 cibles. Certaines de ces boucles sont partagées par celles trouvées dans les MCF7 pour RAR α (figure 2.7). Les listes complètes se trouvent dans l'annexe B. Ainsi, ER α et RAR α peuvent réguler les mêmes miRs, comme par exemple, miR-21 qui est réprimé par E2 [234, 140, 23] et induit par l'AR [214] et qui a été prédit, par l'approche, dans des boucles de régulation avec ces deux récepteurs.

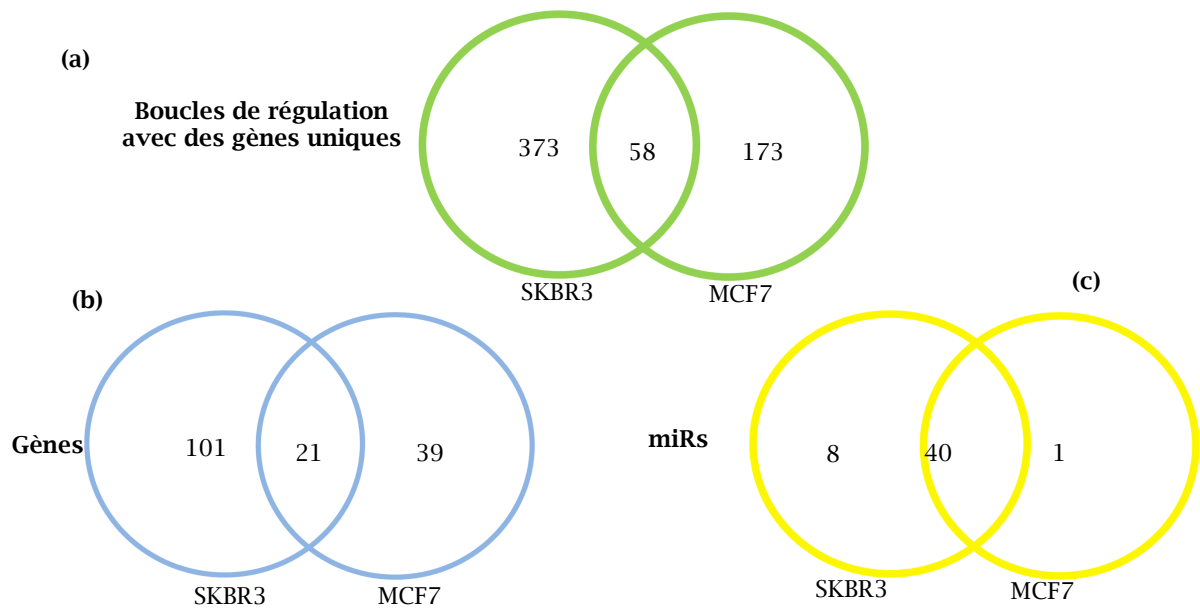


FIGURE 2.6 – Intersection des boucles de régulation de $RAR\alpha$ dans MCF7 et SKBR3. (a) Boucles de régulation avec des gènes uniques régulés par $RAR\alpha$ et un miR. (b) Ensemble des gènes et (c) miRs impliqués dans les boucles de régulation.

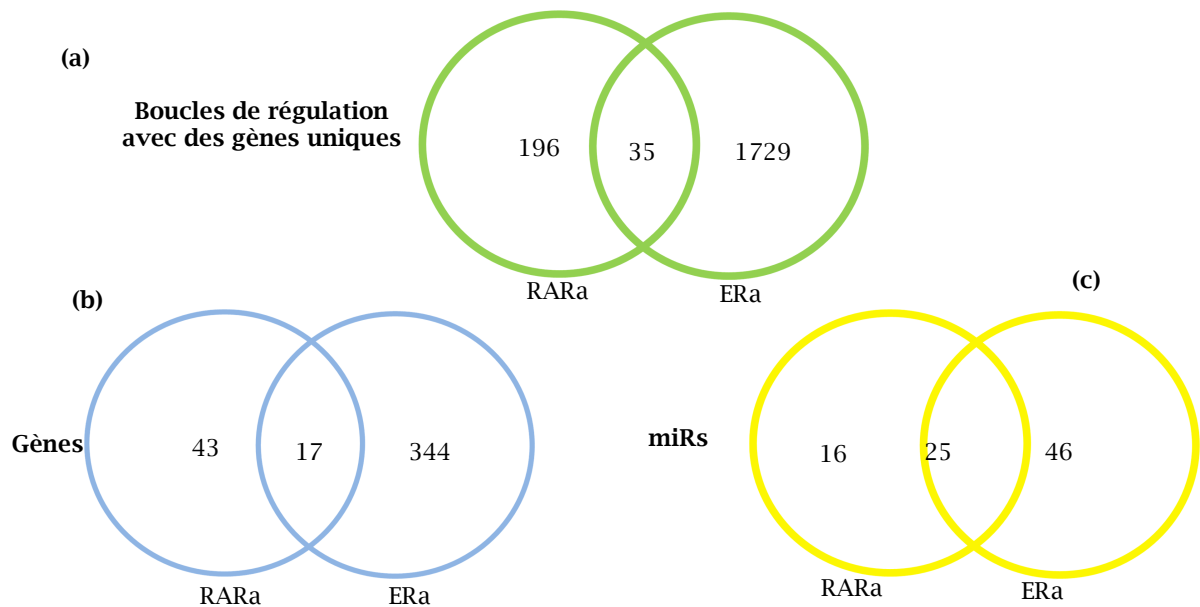


FIGURE 2.7 – Intersection des boucles de régulation de $RAR\alpha$ et $ER\alpha$ dans MCF7 traitée à l'AR+CHX et à E2+CHX. (a) Boucles de régulation avec des gènes uniques régulés par $RAR\alpha$, $ER\alpha$ et un miR. (b) Ensemble des gènes et (c) miRs impliqués dans les boucles de régulation.

2.3.5 Inférence de l'activité des miRs

Il a été montré que les miRs peuvent agir spécifiquement sur les niveaux d'ARNm qu'ils ciblent. Afin de détecter l'activité des miRs (induction ou sous-expression), nous avons appliqué le test de Kolmogorov-Smirnov (KS). Ce test a identifié correctement la répression ou la dérpression des gènes cibles de miRs, soit dans des cellules transfectées par un miR ou dans des cellules où l'expression du miR a été bloquée [225]. Ce test a l'avantage de ne pas mettre une hypothèse concernant la distribution des données à analyser (matériels et méthodes). Ainsi, si le miR est actif dans la cellule, ses cibles seront réprimées. Inversement, si les gènes cibles d'un miR sont sur-exprimés, alors ce miR est réprimé. Nous avons ainsi appliqué le test KS sur l'ensemble des valeurs d'expression (jeu de données de micro-puces) des gènes cibles et non-cibles de chaque miR prédit dans nos boucles.

Pour les boucles de régulation prédites pour $RAR\alpha$ ou $RAR\gamma$, l'activité d'aucun miR n'a pu être détectée. En effet, l'ensemble des gènes prédits dans les MCF7 et dans les SKBR3 est inférieur à 30, ce qui réduit l'efficacité de ce test. Toutefois, pour les circuits de régulation prédits pour $ER\alpha$, où l'ensemble des gènes régulés en commun par ce dernier et par un miR s'étend de 2-70, l'activité du miR-181a est trouvée réprimée (figure 2.8).

miR-181a a été détecté comme le miR avec le plus de gènes sur-exprimés, d'où ce dernier est sous-exprimé. A la figure 2.8, les valeurs d'expression des gènes cibles de miR-181a (prédits par TSC et faisant partie du jeu de données de micro-puces), représentées par la courbe rouge, sont supérieures à celles des gènes non ciblés par miR-181a (courbe bleue) pour la même fraction cumulative $F_n(x)$ (la courbe bleue qui se trouve au-dessus de la courbe rouge). De manière similaire, les box-plots montrent un excès d'expression des gènes cibles du miR-181a. Ceci est indiqué par une distribution dirigée vers des valeurs positives. Il existe une différence significative entre les deux ensembles de données (gènes cibles et non cibles du miR-181a) avec une p-value corrigée $< 0,05$. Ces résultats concordent avec ceux de [140], où miR-181a est réprimée par E2 et il a été validée comme cible primaire de $ER\alpha$. Parmi les 10 gènes prédits dans des circuits de régulation et qui

possèdent les plus grandes valeurs d'amplitude de régulation (*fold change*), nous trouvons le gène PGR (progesterone receptor) classé à la 5ème position. Ce gène a été validé expérimentalement comme cible du miR-181a [140]. Il est ainsi possible que les autres gènes soient des cibles potentielles du miR-181a.

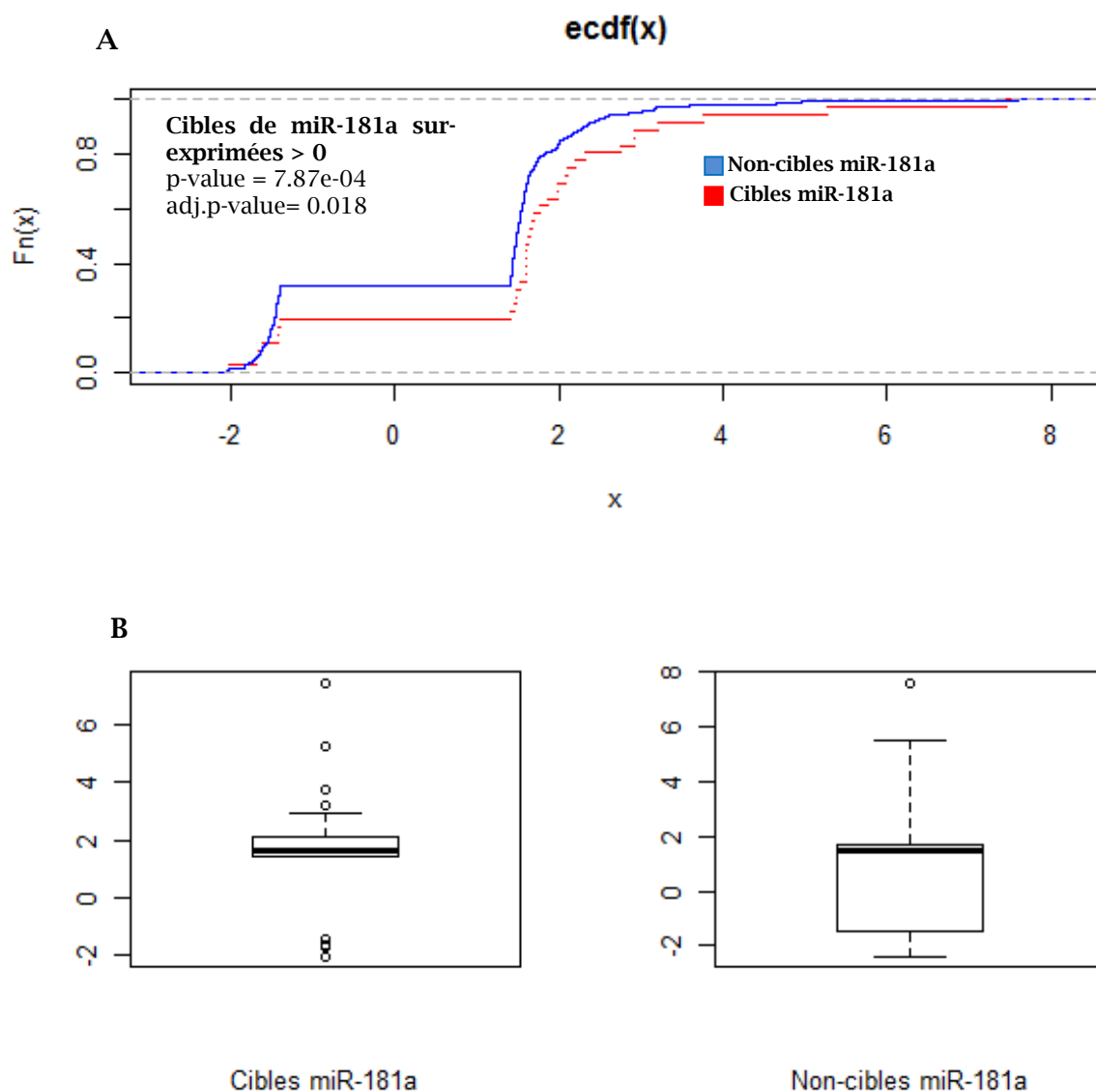


FIGURE 2.8 – Inférence de l'activité du miR-181a dans les boucles prédites pour $ER\alpha$. A. Fonction de distribution cumulative empirique (ECDF) pour les gènes cibles (rouge) et non cibles (bleu) du miR-181a par le test KS. miR-181a a été détecté comme le miR avec le plus de gènes sur-exprimés et avec une *adj.p-value* $< 0,05$. B. Box-plot des gènes cibles et non cibles du miR-181a qui montre un excès d'expression des cibles du miR-181a, indiqué par une distribution dirigée vers des valeurs positives.

2.3.6 Analyse du réseau de régulation des gènes cibles de miRs

Pour mieux comprendre les fonctions des miRs et de leurs cibles, présents dans les boucles de régulation prédites pour RAR, nous avons utilisé Ingenuity Pathways (IPA). À la figure 2.9, nous présentons l'interactome associé aux deux meilleurs réseaux de régulation générés et dont les fonctions agissent au niveau de : la mort cellulaire, le cancer, la prolifération et la croissance cellulaire, le cycle cellulaire, le développement tissulaire et cellulaire. Cet interactome, formé par 36 gènes régulés par RAR α et les miRs dans les MCF7, montre qu'il existe des nœuds fortement connectés autour du complexe NF-kB (Nuclear factor-kappa B), TNF (tumor necrosis factor), TP53 (tumor protein p53) et TGFB1 (transforming growth factor, beta 1). Le complexe NF-kB contrôle une très grande variété de gènes et il se trouve presque dans tous les types de cellules animales. Ce complexe peut être rapidement activé lorsque la cellule est exposée à des stimuli variés, physiologiques ou non. Une régulation appropriée de NF-kB apparaît cruciale puisqu'un dysfonctionnement de NF-kB serait lié à l'émergence de certaines pathologies comme le cancer [282]. De plus, l'activité du complexe NF-kB peut être modulée par l'AR. Ce complexe peut être activé par ce dernier dans la lignée humaine de carcinome mammaire T47D [95] ou au niveau des lignées cellulaires APL [146]. Le gène TNF permet d'augmenter l'activité de NF-kB et peut jouer divers rôles importants, tout comme le suppresseur de tumeur TP53 et TGFB1, au niveau de la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules. Ces différentes protéines ont une interaction directe (ligne continue) ou indirecte (ligne discontinue) avec les gènes analysés. Ainsi, l'ensemble des gènes, présents dans les boucles de régulation prédites, sont enrichis dans les catégories citées ci-dessus (figure 2.10) et y joueraient des rôles clés .

Nous avons de même examiné l'interactome formé par les miRs, dans le but de voir si ces derniers joueraient un rôle dans le cancer du sein. En effet, les miRs se trouvent enrichis dans les catégories qui nous intéressent à savoir : cancer, développement cellulaire, le désordre génétique, la croissance et la prolifération cellulaire (figure 2.11). Les miRs sont connus pour avoir ces rôles au niveau des cellules cancéreuses du sein (section 1.3.5, p.28). De plus, dans la catégorie cancer, la fonction annotée qui se trouve au premier rang est celle du cancer du sein avec 8 familles de miRs (miR-200c/miR-141, miR-10a, miR-

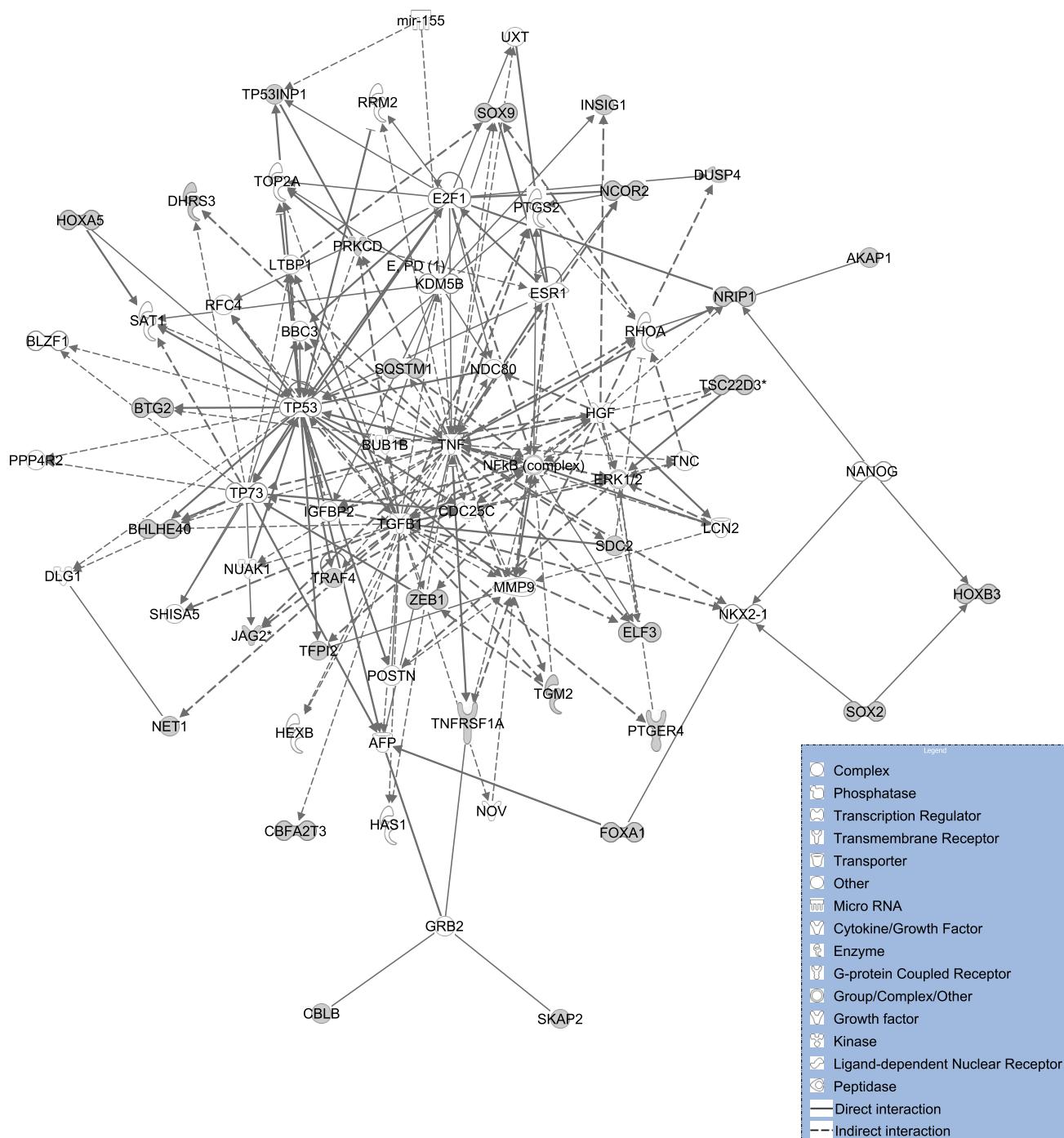


FIGURE 2.9 – Réseau de régulation généré par IPA pour 36 gènes présents dans les boucles prédites pour RAR α dans les MCF7. Les gènes avec des nœuds gris sont les gènes ciblés pour l'analyse, les autres sont ceux générés par the Pathways Knowledge Base. Les lignes entre les gènes représentent des interactions connues. Les lignes continues sont des interactions directes et les lignes discontinues sont des interactions indirectes. Les nœuds sont de différents types et ils représentent la classe fonctionnelle des gènes.

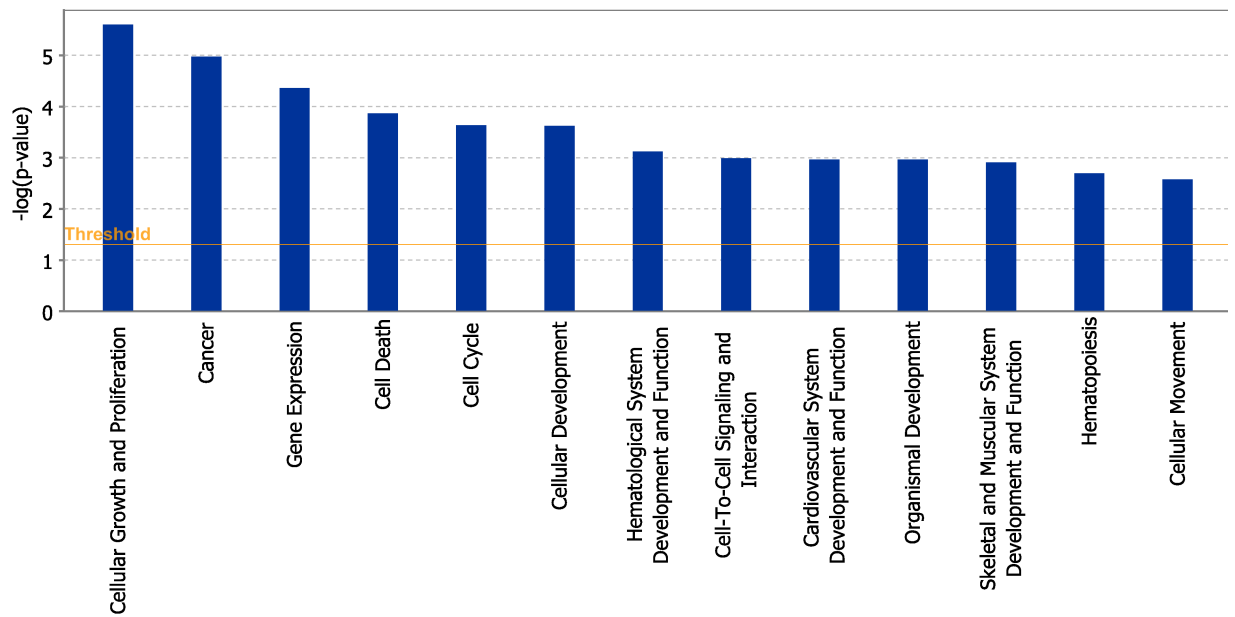


FIGURE 2.10 – Fonctions moléculaires et cellulaires générées par IPA pour les 60 gènes présents dans les boucles prédites pour $RAR\alpha$ dans les MCF7. Le seuil de signification (ligne orange) est fixée à 0,05. Les barres qui sont au-dessus de ce seuil sont significativement enrichies.

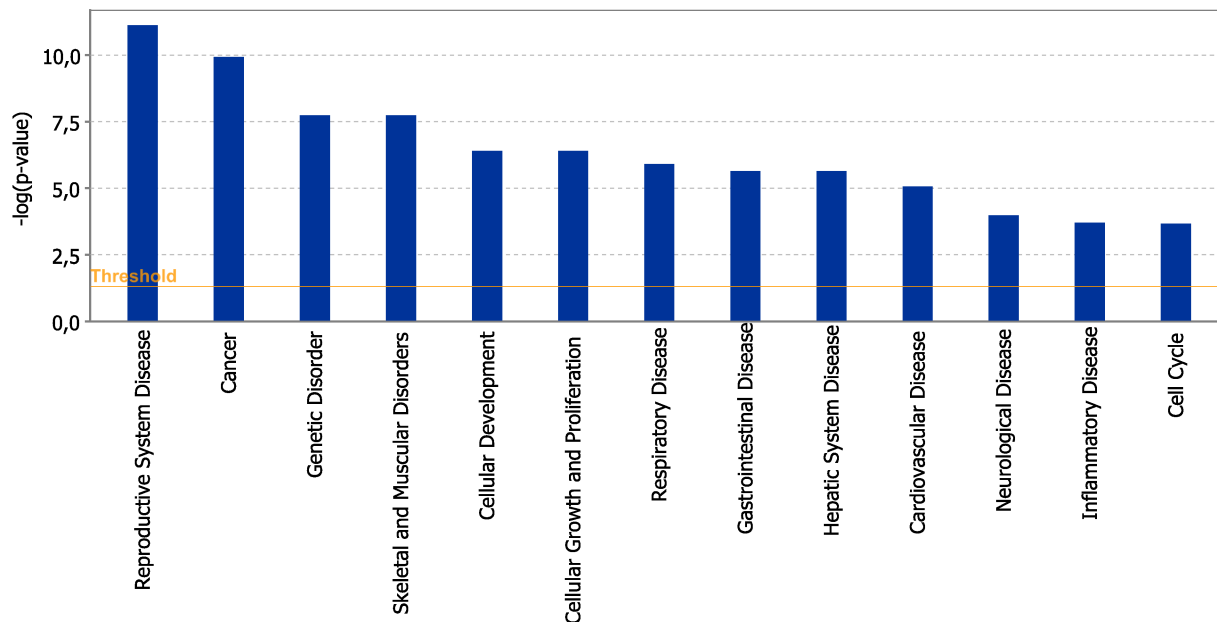


FIGURE 2.11 – Fonctions moléculaires et cellulaires générées par IPA pour les 41 miRNAs présents dans les boucles prédites pour $RAR\alpha$ dans les MCF7. Le seuil de signification (ligne orange) est fixée à 0,05. Les barres qui sont au-dessus de ce seuil sont significativement enrichies.

15b/miR-16/miR-497/miR-195, miR-106a/miR-106b/miR-93, miR-21, miR-22, miR-26b, miR-27b) connues pour y être impliquées dans la littérature.

Le réseau généré par IPA (figure 2.12), pour les miRs trouvés enrichis au niveau de la progression du cycle cellulaire, le développement cellulaire, la prolifération et la croissance des cellules, montre que ces derniers (les miRs analysés et présents dans nos boucles sont en bleu) sont également connus pour être induits par E2 (représenté en orange) ou ER (représenté en magenta). Ces miRs ont été prédits dans des boucles de régulation avec ER α . Certaines interactions avec l'AR (appelé également trétinoïne et représenté en orange) sont affichées bien qu'ils en manquent certaines (ex. miR15a-b/miR-16 induits par l'AR et jouant un rôle au niveau du cycle cellulaire), étant donné qu'elles ne sont pas encore intégrées dans la base de données de IPA (the Pathways Knowledge Base).

La même analyse a été réalisée au niveau des SKBR3 pour RAR α . Les deux meilleurs réseaux de régulation générés par IPA sont enrichis au niveau de la mort cellulaire, le développement du système de reproduction, l'expression des gènes, l'assemblage et l'organisation cellulaire (figure 2.13). L'interactome est formé par 45 gènes, présents dans les boucles de régulation prédites (représentés en bleu), avec 3 nœuds fortement connectés. Ces derniers représentent le complexe NF-kB, les voies kinasiques MAPK et le gène IL8. Les voies MAPK peuvent être activées par l'AR et peuvent contrôler la transcription de ces gènes cibles en phosphorylant différents facteurs. Finalement, le gène IL8 est surexprimé dans la majorité des cellules cancéreuse du sein ER- tels que les SKBR3 [6] et c'est une cible primaire de l'AR dans notre jeu de données de micro-puces.

L'ensemble des 122 gènes et des 48 miRs, prédits dans des boucles de régulation avec RAR α dans les SKBR3, sont trouvés enrichis dans différentes fonctions moléculaires (figure 2.14 et figure 2.15). Les boucles sont ainsi liées au cancer, à la mort et la prolifération cellulaire. Ces fonctions peuvent être causées par une perturbation de l'expression des miRs, dans le cancer du sein. Cette perturbation peut ainsi avoir des conséquences sur la régulation des gènes cibles des miRs.

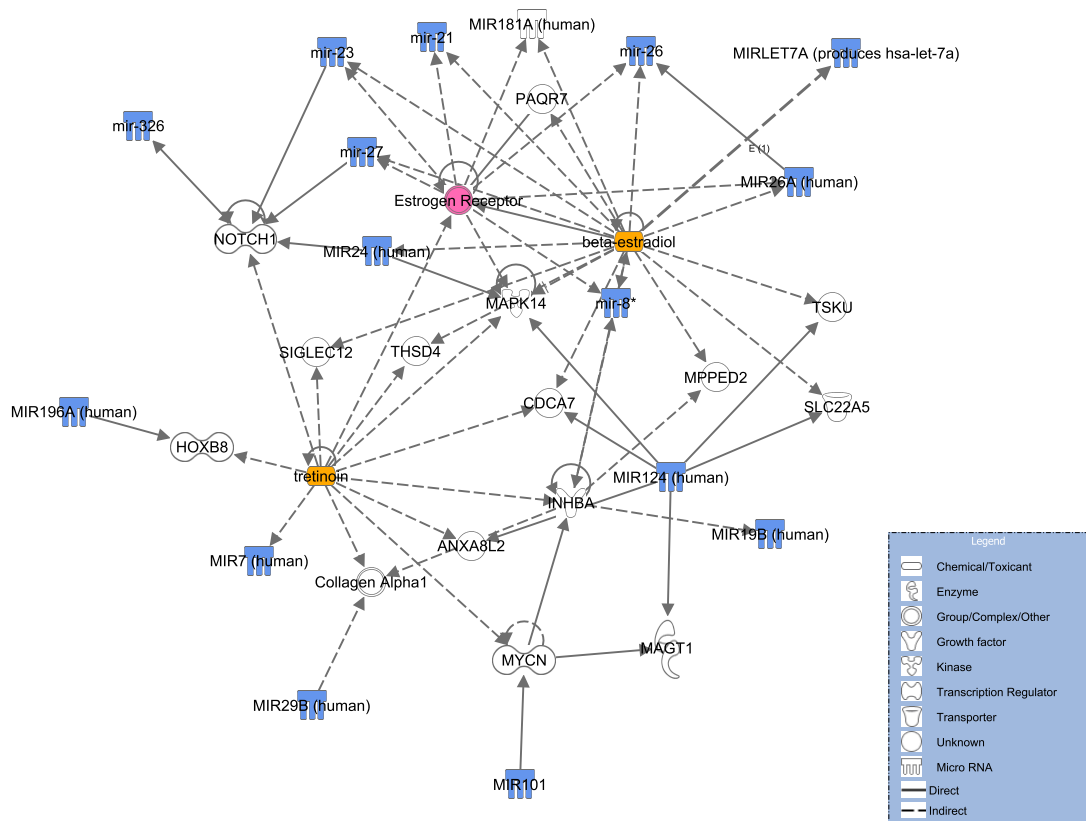


FIGURE 2.12 – Réseau d'interaction des miRs enrichis dans les catégories cycle cellulaire, développement cellulaire, prolifération et croissance des cellules au niveau des boucles prédites pour $RAR\alpha$ dans les MCF7. Les nœuds en bleu représentent les miRs analysés, les nœuds en orange représentent les ligands E2 (beta-estradiol) et AR (tretinoïn) et le nœud en magenta représente ER. Les autres nœuds sont générés par the Pathways Knowledge Base. Les lignes continues représentent des interactions directes et les lignes discontinues représentent des interactions indirectes.

2.3.7 Validations expérimentales

◇ Le récepteur des œstrogènes

Certaines des boucles prédites pour $ER\alpha$ ont été validées expérimentalement comme par exemple celle faisant intervenir ce dernier qui réprime miR-181a, qui à son tour cible le gène PGR dans les MCF7 [140]. PGR est un membre de la famille des récepteurs des hormones stéroïdiennes, tout comme ER, et peut être induit au niveau transcriptionnel par E2 [8]. Aussi, miR-21 est connu pour être réprimé d'une manière $ER\alpha$ -E2 dépendante dans les MCF7 en ciblant BCL-2, PDCD4, PTEN [23, 140, 234].

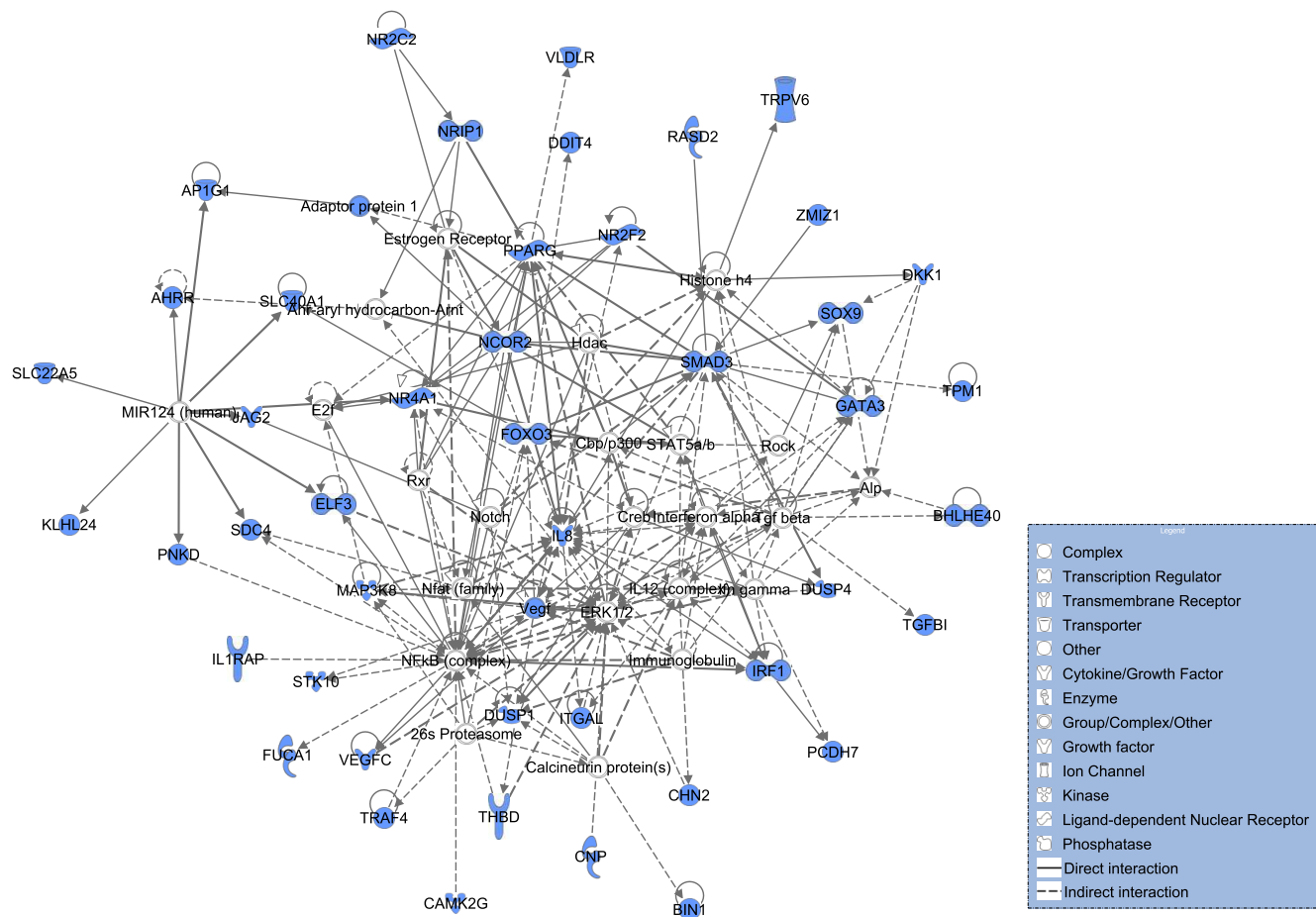


FIGURE 2.13 – Réseau de régulation généré par IPA pour 45 gènes présents dans les boucles prédites pour $RAR\alpha$ dans les SKBR3. Les gènes avec des nœuds bleus sont les gènes ciblés pour l'analyse, les autres sont ceux générés par the Pathways Knowledge Base. Les lignes entre les gènes représentent des interactions connues. Les lignes continues sont des interactions directes et les lignes discontinues sont des interactions indirectes. Les nœuds sont de différents types et ils représentent la classe fonctionnelle des gènes.

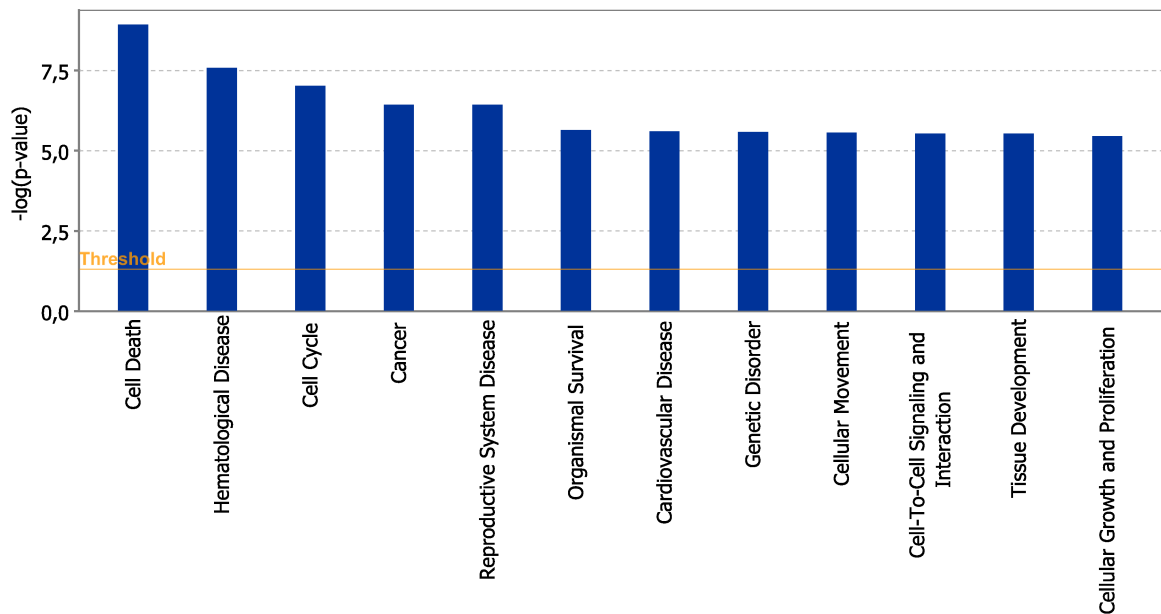


FIGURE 2.14 – Fonctions moléculaires et cellulaires générées par IPA pour les 122 gènes présents dans les boucles prédites pour $RAR\alpha$ dans les $SKBR3$. Le seuil de signification (ligne orange) est fixée à 0,05. Les barres qui sont au-dessus de ce seuil sont significativement enrichies.

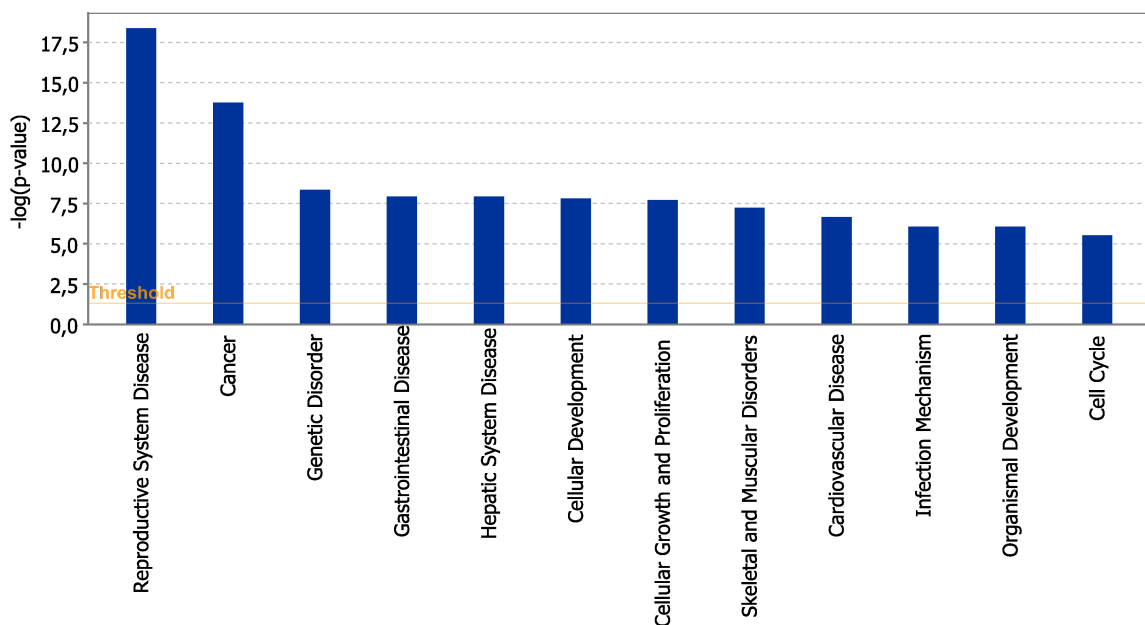


FIGURE 2.15 – Fonctions moléculaires et cellulaires générées par IPA pour les 48 miRNAs présents dans les boucles prédites pour $RAR\alpha$ dans les $SKBR3$. Le seuil de signification (ligne orange) est fixée à 0,05. Les barres qui sont au-dessus de ce seuil sont significativement enrichies.

Nous avons pu inférer l'activité du miR-181a (sous-exprimé) dont ses gènes cibles ont été trouvés sur-exprimés. Nous proposons qu'il est alors possible que les gènes possédant les plus grandes amplitudes de régulation soient des cibles potentielles de ce miR. Nous avons utilisé les mêmes conditions de culture cellulaire que celle utilisées par [140] pour observer une répression par E2, pour miR-181a (éventuellement miR-21), et pour vérifier la présence de ces gènes et quantifier leurs niveaux d'expression. A la différence de [140], nous avons utilisé une autre technique pour la quantification des miRs (voir matériels et méthodes). Sur la figure 2.16, nous observons que miR-181a et miR-21 sont réprimés par E2 alors qu'ils sont induits sous ICI (condition rajoutée par rapport à [140]). Ce dernier est un anti-œstrogène permettant d'inhiber ou de dégrader ER et il bloque dans ce cas la répression par E2. La régulation de ces miRs par ER est donc vérifiée. Lors d'un co-traitement avec E2+ICI, nous observons une légère augmentation par rapport à la condition E2.

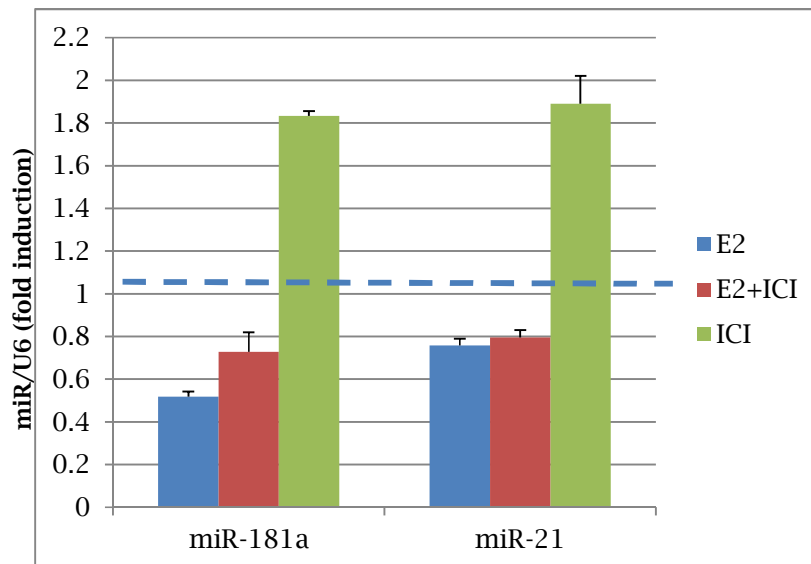


FIGURE 2.16 – Régulation du miR-181a et miR-21 par E2 dans les MCF7. Niveaux d'expression du miR-181a et miR-21 par RT-PCR dans les cellules MCF7 traitées par E2, ICI ou E2+ICI pendant 48h. Les données sont normalisées par rapport au contrôle endogène U6. Les niveaux d'expression pendant les traitements sont comparés par rapport au contrôle éthanol. Expériences réalisées en deux réplicats biologiques et en duplicata.

Nous avons choisi 5 gènes (PGR, CALCR, CYP26B1, MYBL1, EGR3) à quantifier

(figure 2.17). Tous ces gènes sont sur-exprimés et induits par E2 alors qu'ils sont fortement réprimés par ICI et E2+ICI (sauf CALCR pour la condition E2+ICI). Ils ont le même profil d'expression que PGR, une cible connue du miR-181a. Leur régulation est assurée par ER et il est fort possible que CALCR, CYP26B1, MYBL1 et EGR3 soient des cibles potentielles du miR-181a. Pour vérifier cette hypothèse, il faudrait transfecter les cellules MCF7 avec miR-181a et quantifier les niveaux d'expression des ARNm et des protéines.

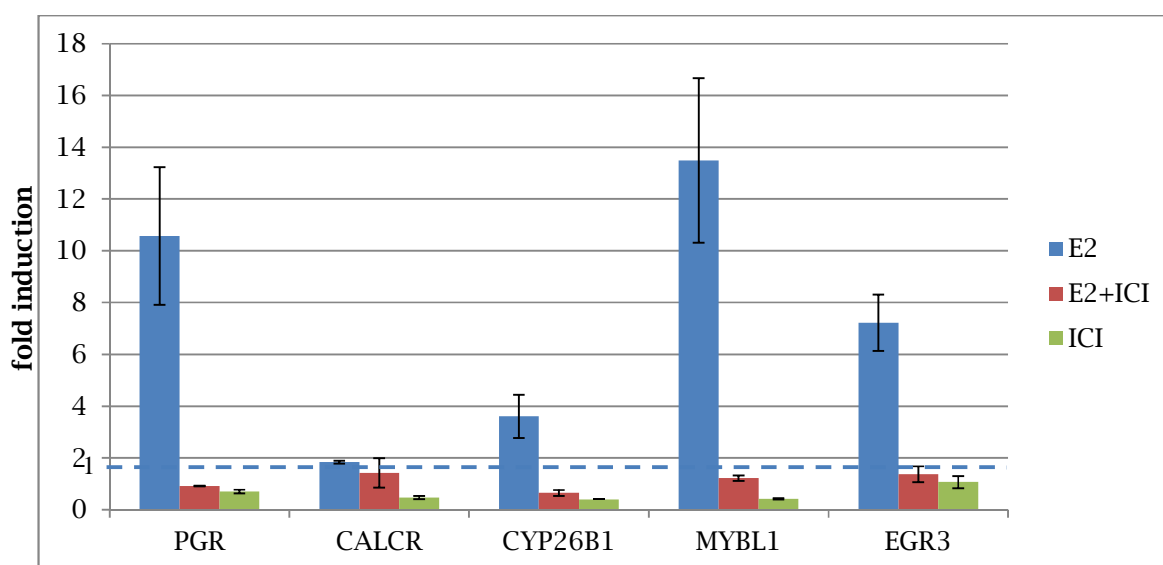


FIGURE 2.17 – Gènes cibles potentiels prédits pour miR-181a pour ER α dans les MCF7. Niveaux d'expression de PGR (cible connue du miR-181a), CALCR, CYP26B1, MYBL1 et EGR3 par RT-PCR dans les cellules MCF7 traitées par E2, ICI ou E2+ICI pendant 48h. Les données sont normalisées par rapport au contrôle endogène Ywhaz. Les niveaux d'expression pendant les traitements sont comparés par rapport au contrôle éthanol. Expériences réalisées en deux réplicats biologiques et en duplicata.

◇ Le récepteur de l'acide rétinoïque

Les travaux très récents de [214] montrent que miR-21 est induit par l'AR (à partir d'un jeu de données de puces à miRs) dans les MCF7 et que c'est une cible directe de RAR. Ce miR est régulé par deux RAREs de type DR1 et DR2. Parmi les miRs prédits d'être impliqués dans des boucles de régulation par l'approche développée, nous avons choisi de vérifier la régulation du let-7a, connu pour être régulé par l'AR dans la leucémie aiguë promyélocytaire [74]. Le let-7a-3 a été trouvé régulé par NF-kB (qui lui-même est activé par l'AR) via un site de liaison pour ce FT [74]. Au niveau de nos boucles de régulation,

le précurseur prédit est le let-7a-1 et non le let-7a-3 qui donnent tout de même naissance au même miR mature mais dont les précurseurs se trouvent sur des loci différents.

Nous avons utilisé les mêmes conditions de culture cellulaire que [214]. Nous observons bien une induction du miR-21, qui représente notre contrôle positif, et du let-7a après 24h de traitement par l'AR (figure 2.18). Un motif de type DR2 a été prédit pour let-7a uniquement pour RAR α . Pour miR-21, nous avons prédit des motifs de type DR1, DR2 et DR5 ainsi qu'une interaction indirecte, qui concerne une région identifiée par la technique ChIP-chip, pour RAR α et RAR γ .

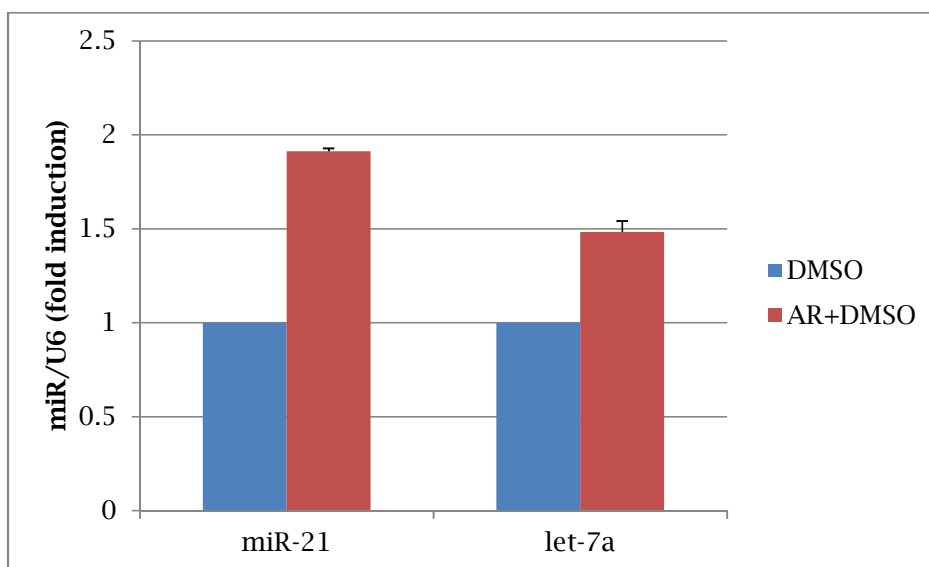


FIGURE 2.18 – Induction du miR-21 et du let-7a par l'AR dans les MCF7. Niveaux d'expression du miR-21 et du let-7a par RT-PCR dans les cellules MCF7 traitées par l'AR (1 μ M) pendant 24h. Les données sont normalisées par rapport au contrôle endogène U6. Les niveaux d'expression pendant les traitements sont comparés par rapport au contrôle DMSO. Expériences réalisées en deux réplicats biologiques et en duplicata.

Afin de s'assurer de l'induction du let-7a, nous avons réalisé deux expériences indépendantes qui nous ont permis d'observer une différence significative entre les valeurs d'expression de l'échantillon contrôle et les valeurs d'expression de l'échantillon traité avec l'AR (figure 2.19). Le let-7a n'avait jamais été rapporté comme miR induit par l'AR dans les cellules MCF7.

Dans les boucles de régulation prédites, miR-21 et RAR régulent un ensemble commun

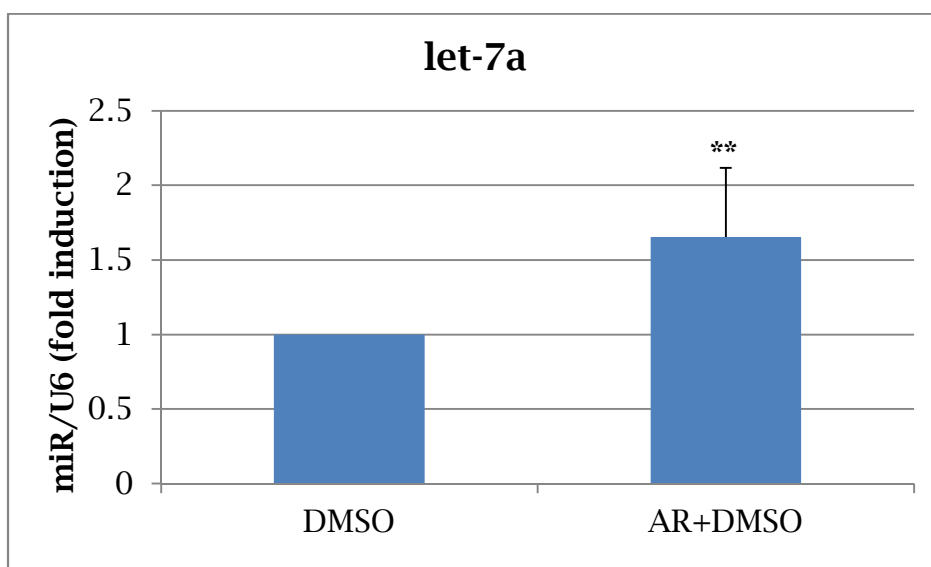


FIGURE 2.19 – Induction du *let-7a* par l'AR dans les MCF7. Niveaux d'expression du *let-7a* par RT-PCR dans les cellules MCF7 traitées par l'AR ($1\mu\text{M}$) pendant 24h. Les données sont normalisées par rapport au contrôle endogène U6. Les niveaux d'expression pendant les traitements sont comparés par rapport au contrôle DMSO. Moyenne \pm écart-type pour des expériences réalisées en deux réplicats biologiques, en duplicata et en deux expériences indépendantes. ** Valeurs significativement plus élevées par rapport aux valeurs du contrôle ($p\text{-value} < 0,05$, $t\text{-test de Student}$, $p\text{-value} = 0,03304$).

de 3 gènes : BTG2, SOX2, TGFBI. Le gène BTG2 est connu pour être une cible directe de RAR dans les MCF7 [54]. De même, BTG2 est aussi connu comme cible du miR-21 dans la lignée cellulaire du cancer du larynx Hep-2 [129]. Le gène TGFBI est validé comme cible du miR-21 dans les MCF7 [133], et SOX2 chez des cellules embryonnaires de souris [202].

Pour *let-7a*, nous avons prédit une boucle dans laquelle RAR α et ce dernier régulent en commun un ensemble de 6 gènes (BTG2, DYRK2, Ctextbfa2T3, CPEB2, DUSP4, TMPRSS2).

Parmi les gènes cibles du *let-7a* nous avons choisi de quantifier BTG2, Ctextbfa2T3, DUSP4 et TMPRSS2 et pour miR-21 ses trois cibles (figure 2.20). Les gènes BTG2, TGFBI et TMPRSS2 sont induits par l'AR avec une forte induction pour TGFBI. Il est donc possible que ces gènes soient induits par RAR et réprimés par le miR au niveau de l'expression de leurs protéines. Le gène SOX2 est réprimé par l'AR, ce qui pourrait concorder avec l'induction du miR-21. Les gènes DUSP4 et Ctextbfa2T3 ne sont pas

régulés par l'AR. Il est possible que les boucles impliquant ces gènes soient des faux positifs ou que nous sommes en présence d'une boucle où RAR induit un gène et le miR le réprime gardant ainsi un niveau stable d'expression de ce gène (boucles incohérentes section 1.4.1, p.39).

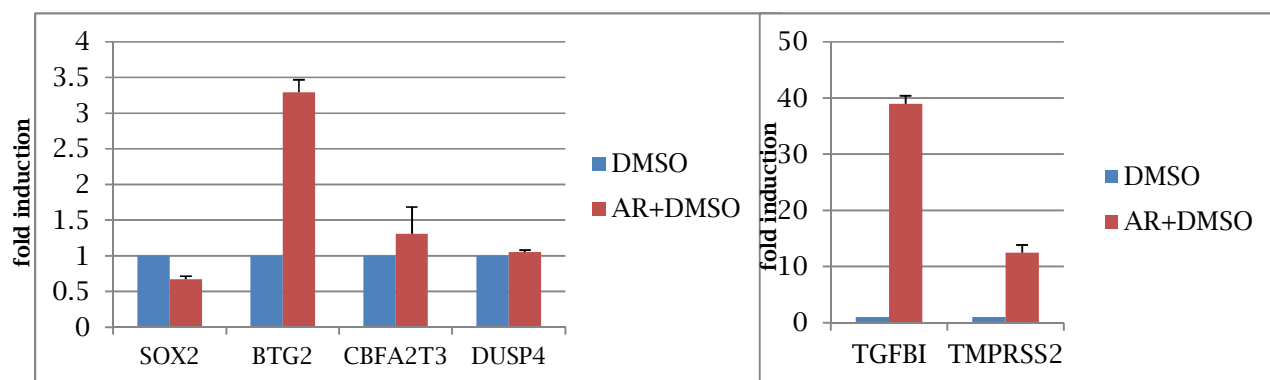


FIGURE 2.20 – Gènes cibles potentiels du miR-21 et de let-7a prédits pour RAR dans les MCF7. Niveaux d'expression de TGFBI (miR-21), SOX2 (miR-21), BTG2 (miR-21/let-7a), TMPRSS2 (let-7a), Ctextbfa2T3 (let-7a) et DUSP4 (let-7a) dans les cellules MCF7 traitées par l'AR. Les données sont normalisées par rapport au contrôle endogène ACTB. Les niveaux d'expression pendant les traitements sont comparés par rapport au contrôle DMSO. Expériences réalisées en deux réplicats biologiques et en duplicata.

Nous avons réalisé une cinétique pour ces miRs dans les SKBR3. Ces cellules sont sensibles à l'AR, possèdent des niveaux élevés de RAR α et sont ER-. Nous avons rajouté miR-181a qui n'est pas prédit dans des boucles de régulation avec RAR α ou RAR γ dans les SKBR3 ou dans les MCF7. Ce miR n'est pas trouvé induit par l'AR dans les MCF7 et il peut constituer un vrai négatif. Aucun des miRs n'est régulé par l'AR sur une période de 24h (figure 2.21). En effet, dans [214] il a été aussi montré que miR-21 n'est pas induit par l'AR dans les SKBR3 traitées pendant 48h ce qui corrobore nos résultats.

Le miR-21 et le let-7a sont induits par l'AR dans les MCF7 qui sont ER+. Le miR-21 est aussi réprimé par E2 dans les MCF7 et il a été montré que c'était une cible directe et régulée au niveau transcriptionnelle par ER en utilisant la CHX. Il a ainsi été observé que le niveau d'expression du pri-miR-21 demeure inchangé en comparant les conditions E2 et E2+CHX [140]. Toutefois, dans une autre étude [234], le niveau d'expression du miR-21 (mature) augmente sous l'effet de la CHX. Il est alors possible que la régulation

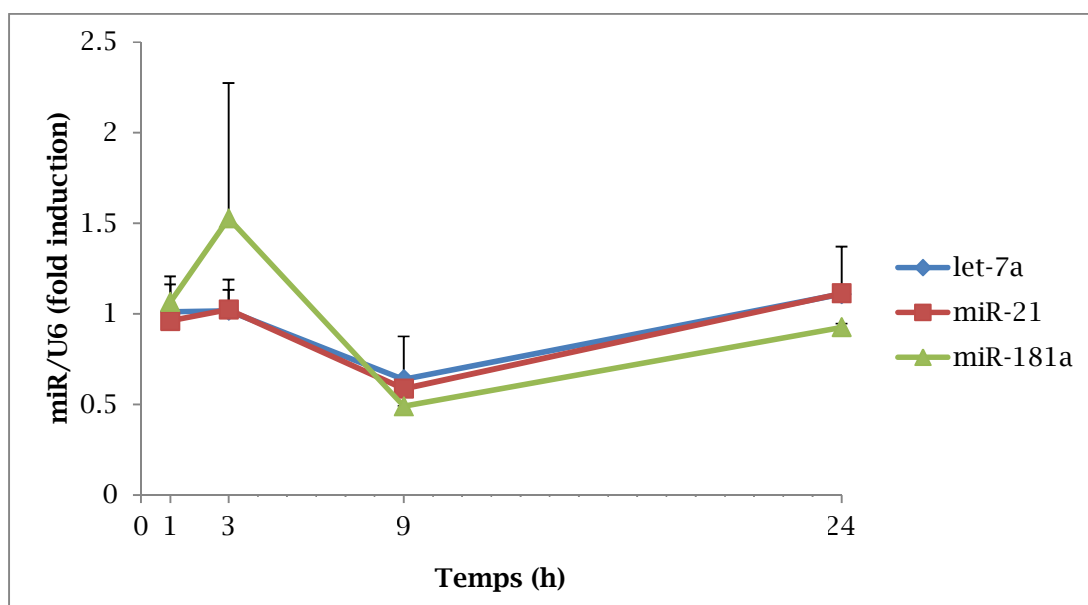


FIGURE 2.21 – Cinétique d'induction par l'AR du miR-21, let-7a et miR-181a dans les SKBR3. Niveaux d'expression des miRs par RT-PCR dans les cellules SKBR3 traitées par l'AR ($1\mu M$) sur une période de 24h. Les données sont normalisées par rapport au contrôle endogène U6. Les niveaux d'expression pendant les traitements sont comparés par rapport au contrôle DMSO. Expériences réalisées en deux réplicats biologiques et en duplicata.

de ce miR s'effectue par des mécanismes primaires (directe) et secondaires (indirecte). Ce miR est aussi trouvé induit dans les MCF7 par E2 et une région provenant de données de la technique ChIP-chip pour $ER\alpha$ est responsable de cette induction [23].

Il a été identifié, dans [214], deux RAREs (DR1, DR2) médiateurs de l'expression du miR-21 dont un se chevauche avec un ERE provenant des données de ChIP-chip de [135] (données que nous avons utilisé pour prédire des boucles de régulation pour $ER\alpha$). Cette région a été évaluée par ChIP et il s'avère que $ER\alpha$ se lie à cette dernière en absence de l'AR alors qu'en présence d'AR seul $RAR\alpha$ est recruté à cette même région. Nous avons prédit une interaction indirecte entre $ER\alpha$ et miR-21 au niveau des boucles prédites pour cette région, en fixant le score à 0.7 et en autorisant au maximum deux mésappariements avec la séquence consensus. L'analyse in-silico de cette séquence fournit un site de type IR3 (GGGACA GAG TGAGAC) pour $ER\alpha$, avec 3 mésappariements (représentés en rouge), en comparaison au motif consensus, mais le score obtenu pour cette région est faible (0,45). Des sites de type IR0 - 6 sont également identifiés avec des mésappariements allant de 3 à 5 nucléotides et avec de faibles scores n'excédant pas 0,61. Il se pourrait alors

que ER α se lierait à une séquence plus divergente de la consensus. Il y a aussi une autre alternative où ER α pourrait être recruté par AP1. Ce dernier active la transcription du miR-21, par une interaction directe avec 3 sites de liaison localisés dans le promoteur de ce miR, dans les cellules HL-60 [73]. Ces trois sites de liaison de AP1 se situent bien dans cette même région.

Concernant le motif DR1 (GATTCA A AGTTCA), médiateur de l'expression du miR-21, cette séquence se trouve bien parmi une région identifiée pour RAR α , au niveau des boucles prédites, et possédant même le plus haut score (0,79). Même remarque pour le motif DR2 (AGGTCA GG AGTTCA) qui possède un score de haute affinité de 0,99. Quant au motif DR5, que nous avons prédit pour cette région, il possède le plus bas score de 0,68 et il chevauche le motif DR2. Ces différents motifs se trouvent en amont du TSS du pre-miR-21 à peu près à 4290 nucléotides. Les motifs ayant les plus hauts scores sont ainsi les plus propices pour être réellement fonctionnels. Nous avons également prédit une interaction indirecte entre RAR α et miR-21 au niveau d'une région qui se trouve à 729 nt en aval du TSS du pre-miR-21. Cette même région contient des sites prédits in-silico pour AP1 (le plus haut score est de 0,79). Cette région peut représenter un faux positif ou un vrai positif sachant que les miRs peuvent être régulés en aval de leurs TSS [23].

Pour le let-7a-1, nous avons prédit un unique site de type DR2 (ATGTTA CC AGTTCA) présentant deux mésappariements avec la séquence consensus (en rouge) et un score de 0,65. Ce site se trouve en aval du TSS du pre-let-7a-1 à 5520nt. Aucun site ER α n'est prédit pour ce miR bien que ce dernier est retrouvé réprimé par E2 dans les MCF7 conformément au jeu de données de [140] mais aucune validation par RT-PCR n'a été réalisée. Il est possible qu'un ERE existe mais pour le let-7a-3. Nous avons pu également identifier des sites in-silico, pour NF-kB, en amont et en aval du let-7a-1 et à ± 10 kb, avec un plus haut score de 0,92, pour un site situé à 7683 nt en amont du TSS du pre-let-7a-1. Soit que le let-7a-1 est induit, dans ce cas, par l'un des sites de NF-kB ou par RAR α . Il faudrait tout d'abord vérifier quel précurseur est réellement induit par l'AR (let-7a-1 ou let-7a-3) afin de procéder ensuite à la détermination du mécanisme de son induction.

Chapitre 3

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

3.1 Fonctions des boucles de régulation

Les boucles de régulation étudiées peuvent être de deux types : cohérentes ou incohérentes [218]. Dépendamment de la régulation exercée par le FT sur le miR, si ces deux derniers agissent de manière cohérente sur la cible commune on parle alors de boucles de régulation cohérentes (type II) et dans le cas contraire de boucles de régulation incohérentes (type I) (section 1.4.1, p.39). Avec l'approche développée, il est possible de classer les circuits de régulation sauf, si l'inférence de l'activité du miR est possible, comme pour le miR-181a. Dans ce cas, nous savons que ce miR est réprimé et que ces cibles sont induites (à partir du jeu de données de micropuces) et par conséquent les boucles ainsi obtenues sont cohérentes. Dans le cas contraire, nous avons uniquement l'information sur la régulation du FT sur ces gènes cibles (induction ou répression). Les deux types de circuits ont des comportements différents. Les boucles *feed-forward* cohérentes confèrent une certaine robustesse quant à la régulation du gène ciblé par le FT et le miR, en assurant par exemple sa répression en cas de perte de l'un de ces deux acteurs. Les boucles incohérentes permettent de définir et de maintenir un état stable d'une protéine. Les niveaux de cette dernière peuvent fluctuer considérablement au cours du temps et se propager à travers tout un réseau de régulation, puisque les processus de dégradation de l'ARNm et de la traduction de protéines sont de nature stochastique. Ce type de boucle permet de contrôler ces fluctuations, via les miRs, dans le cas où le FT subit des variations qui se répercutent sur sa cible. Une autre fonction intéressante, discutée dans [196], est celle où ce genre de boucle permet l'expression d'une protéine dans un intervalle de temps défini.

Ceci peut être le cas, lors de l'existence d'un écart temporel entre l'activation d'un gène et sa répression par un miR dont la maturation est retardée ou s'il existe une différence d'affinité entre les deux promoteurs associés au FT et au miR.

Nous avons également proposé qu'il est possible d'avoir des circuits linéaires de régulation où un gène cible primaire de RAR est régulé via un miR. Ces gènes ne possèdent pas de RAREs à $\pm 25\text{k}$ de leurs TSS, ce qui n'exclut pas qu'ils peuvent être régulés au-delà de cette distance. Néanmoins, ces circuits peuvent coexister avec les boucles *feed-forward* et avec le mécanisme classique de transcription des gènes. Ce type de motif est largement prédit dans la littérature, il est trouvé significativement enrichi dans les travaux de [205] et il a été classé au 3ème rang parmi les structures de réseaux analysées, avec les boucles *feed-forward* classées au 1er rang. Dans la littérature, il a été montré que la régulation de certains gènes par $\text{ER}\alpha$ s'effectue à travers les miRs [52, 234]. Par exemple, TIMP3 est un gène considéré comme cible primaire de ER, par rapport au jeu de données que nous avons utilisé de [28]. Ce gène ne possède pas de ERE (conformément au jeu de données ChIP-chip pour $\text{ER}\alpha$) et il a été validé comme cible du miR-221/222 qui lui même est réprimé par $\text{ER}\alpha$ [52].

3.2 miRs prédits pour être régulés par RAR

Nous avons choisi de chercher les miRs dont les TSS se trouvent à $\pm 10\text{kb}$ des régions provenant de données de la technique ChIP-chip pour $\text{RAR}\alpha$ et $\text{RAR}\gamma$ [86]. En général, la distance observée, entre un site de liaison pour RAR et le TSS des gènes connus pour être régulés par ce dernier (pas nécessairement dans le cancer du sein), est aux alentours de 10kb [255]. Nous estimons ainsi que les miRs peuvent être également régulés à l'intérieur de cet intervalle. De plus, vu que les coordonnées chromosomiques exploitées sont celles du pre-miR et que le pri-miR peut se trouver à quelques kb du précurseur (ex. le pre-miR-21 se trouve à 2445nt du pri-miR-21), nous augmentons les chances d'identifier des régions promotrices qui se trouveraient peut-être bien en amont des pri-miR. Il est aussi d'usage de chercher des sites de liaison de FTs à quelques kb en aval de l'extrémité 3' du pre-miR. Par exemple, la base de données PuTmiR [254] propose la recherche de tels sites à 10kb en amont de l'extrémité 5' du pre-miR et à 10kb en aval de son extrémité 3'. Les

sites qui sont localisés en amont du pre-miR sont toutefois plus conservés que ceux qui se retrouvent en aval [172]. Toutefois, les sites en aval sont fonctionnels et ont été validés expérimentalement chez certains miRs. De plus, les miRs peuvent être contrôlés par des éléments distaux (enhancer ou silencer) de régulation [260]. Il est certain qu'en modifiant l'intervalle en kb, pour la recherche des miRs pouvant être régulés par RAR, soit en le réduisant ou en l'augmentant, on va retrouver moins ou plus de boucles. Néanmoins, il existerait des boucles de régulation communes qui survivront aux critères de filtration et qui pourront attester de la robustesse des résultats trouvés. Concernant les miRs prédits pour être régulés par $ER\alpha$, nous avons choisi une fenêtre de 50 kb autour de leurs TSS car $ER\alpha$ est connu pour réguler des gènes à de très grandes distances [37].

Il faut aussi rappeler que la présence d'un RARE dans la région régulatrice d'un miR n'implique pas nécessairement que ce miR soit une cible physiologique des rétinoïdes. Néanmoins, pour révéler la fonctionnalité d'un RARE, nous avons couplé la technique de ChIP-chip aux micro-puces (réalisés au sein de notre laboratoire) pour étudier la transcription des gènes cibles associés et nous avons trouvé que ces sites étaient enrichis dans les promoteurs de ces gènes (tableau 1.5). Ceci n'implique pas forcément que ces RAREs soient nécessairement fonctionnelles pour les miRs mais ceci ne conteste pas le contraire. Ce qui est intéressant avec les données de ChIP-chip utilisées, c'est que ces dernières sont issues des cellules MCF7 traitées avec des agonistes spécifiques à $RAR\alpha$ et $RAR\gamma$ (ou avec E2 pour $ER\alpha$). Ceci permet de localiser réellement les régions liées par ces récepteurs en présence du ligand. Il est possible qu'en absence du ligand, on ait plus de régions liées par le récepteur, dont certaines peuvent représenter des faux positifs puisqu'elles disparaîtront en présence du ligand. Ceci était la cas, par exemple, pour des données de ChIP-chip de $ER\alpha$ utilisées pour identifier les régions responsables de l'induction du miR-21. En effet, le traitement des cellules par E2 a réduit le nombre des sites liés par $ER\alpha$ (3 sites) pour ne laisser qu'un seul, réellement médiateur de l'expression du miR-21 [23].

Bien que nous avons utilisé un jeu de données, réalisé dans les MCF7, pour identifier des miRs régulés par RAR dans les SKBR3, ces deux lignées cellulaires partagent des gènes régulés en commun, sous l'effet de l'AR, et ayant des régions régulatrices communes. Il est toutefois certain qu'il pourrait exister certaines différences au niveau des sites réelle-

ment liées et fonctionnels pour RAR dans les SKBR3. Nous avons ainsi des faux positifs ainsi que des faux négatifs, même pour les prédictions dans les MCF7, quant aux miRs contrôlés par RAR.

Nous avons proposé de combiner la technique de ChiP-chip avec une méthode d'analyse *in-Silico* [11], pour identifier les miRs à proximité d'un RARE et de prédire le type d'interaction (directe ou indirecte) entre RAR et miR. En effet, l'utilisation uniquement de la méthode d'analyse *in-Silico* peut générer beaucoup de prédictions en identifiant plusieurs RAREs qui peuvent ne pas être réellement liés. La technique de ChIP-chip permet de restreindre ce nombre à ceux réellement liés et offrant la possibilité d'augmenter l'intervalle autour du TSS des miRs ou des gènes pour la recherche des sites de liaison de FTs. Par conséquent, ceci peut améliorer la spécificité et la sensibilité par rapport aux miRs régulés par un FT. Il existe aussi un autre moyen, que nous n'avons pas exploité et qui peut réduire le nombre de faux positifs, c'est celui de rechercher les RAREs conservés. De nombreuses données suggèrent que la régulation des gènes cibles de l'AR est très contrôlée et qu'au cours de l'évolution, les RAREs fonctionnels ont subi une forte pression de sélection. La conservation de quelques RAREs, obtenus à partir des données bibliographiques, a été étudié sur la base d'un alignement de trois génomes : humain, souris et rat [255]. Malgré le peu d'organismes utilisés, les DR étudiés présentent une bonne conservation entre les 3 génomes. D'où l'hypothèse que les RAREs seraient conservés phylogénétiquement au niveau de leur séquence nucléotidique et/ou de leur motif et/ou de leur localisation à proximité des gènes cibles de l'AR [281].

Une meilleure définition de la structure des pri-miRs et de leurs annotations peut améliorer considérablement l'identification des régions promotrices responsables de leur régulation. Dans [189], les auteurs ont pu délimiter les extrémités de 59 pri-miRs dont 36 sont conservés parmi 3 génomes (humain, rat et souris), toutefois, ceci représente un très faible nombre de miRs. Tout récemment, un outil a été publié permettant d'identifier le TSS des pri-miRs en utilisant des données de ChIP-seq (technique plus précise que la ChIP-chip et qui offre le séquençage des régions liées au lieu de les hybrider sur une puce) des motifs liés par l'ARN polymérase II (RPolII) qui transcrit la majorité des miRs. Les

résultats ont été validés en examinant la conservation, le contenu en îlots CpG et les marqueurs d'activation des histones au niveau des régions promotrices identifiées. Le modèle a été appliqué pour évaluer les changements au niveau de la transcription des miRs dans les cellules MCF7 traitées par E2. Utiliser un tel modèle dans le futur peut être d'une très grande aide pour mieux localiser les promoteurs médiateurs de l'expression des miRs.

3.3 Outils de prédiction des gènes cibles de miRs

Les outils existants diffèrent au niveau des critères choisis pour identifier les gènes ciblés par les miRs, mais fournissent des liens miR-ARNm qui ont été validés expérimentalement. Nous avons choisi de comparer 4 outils (TargetScan (TS), MicroCosm, PicTar, miRanda) basés sur la recherche d'une complémentarité avec la région "graine". La plupart des méthodes adoptent cette hypothèse qui se trouve être renforcée par une étude, qui a obtenu la structure d'un important composant du "silencing complex" (à l'intérieur duquel le miR exerce son activité), en établissant les bases biochimiques pour le rôle des régions "graines" [228]. Il existe, toutefois, des cibles qui ne respectent pas cette règle puisqu'il est possible d'avoir des mésappariements au niveau de cette région. Les mécanismes de liaison et d'action des miRs ne sont pas totalement compris et sont complexes. Ceci rend encore plus difficile la tâche à ces outils de prédiction, vu par exemple l'édition des miRs qui peut changer sa séquence mature et ainsi sa spécificité pour ses cibles [26]. De plus, il existe des RBP (RNA binding protein) qui influencent l'activité et/ou le recrutement des miRs à leurs cibles en bloquant par exemple l'accessibilité à ces dernières [100]. Ces différentes méthodes génèrent ainsi des faux positifs et des faux négatifs et utilisent le critère de conservation pour améliorer les associations miR-ARNm.

Les quatre outils choisis présentent chacun ses avantages et ses inconvénients. TS offre une flexibilité au niveau de la complémentarité entre le miR et le 3'UTR qu'il cible. Cet outil tient compte d'autres critères tels que la richesse en nucléotides AU à proximité d'un site de liaison de miR ou la conservation des nucléotides 13-16 qui permettent d'améliorer la liaison du miR sur sa cible. Il autorise également la détection des sites conservés et non

conservés et identifie des sites à l'extérieur du 3'UTR. Toutefois, il ne tient pas compte de la coopération des miRs à cibler le même gène et à concurrencer peut-être bien entre eux alors que PicTar propose un modèle probabiliste permettant de tenir compte de cette combinaison. Cependant, PicTar est moins flexible quant à la complémentarité à la région graine. Il considère aussi que le nombre de sites de liaison pour un miR, au niveau du 3'UTR de sa cible, ne doit pas être petit. Ceci n'est pas nécessairement vrai car il y a des évidences qui montrent que les sites multiples pour un même miR ne sont pas tous requis pour sa liaison et ne sont pas tous médiateurs de sa répression. L'outil miRanda s'est inspiré récemment de TS quant à certains critères pour l'identification des gènes cibles de miRs (la composition en nucléotides AU à proximité du site de liaison du miR, la position du site le long du 3'UTR) en intégrant les sites non conservés. Cette méthode tient compte de la coopération des miRs à cibler le même gène. Néanmoins, cet outil ne prédit pas des sites à l'extérieur du 3'UTR. Finalement, MicroCosm propose un modèle statistique qui permet d'estimer si l'énergie observée est le résultat d'une complémentarité aléatoire et donc si elle peut réellement avoir une signification biologique. Toutefois, il requiert une complémentarité parfaite à la région "graine".

La comparaison des différents outils et le choix d'un, reste toutefois une tâche difficile. Certes, certaines relations miR-ARNm ont été validées expérimentalement, mais beaucoup d'autres ne le sont pas encore. Certains outils n'offrent pas leurs programmes pour téléchargement, comme PicTar et Microcosm (sachant que bien d'autres outils sont aussi concernés), rendant ainsi difficile leur évaluation quant à leur spécificité. De plus, l'ensemble des données utilisées par ces méthodes, pour prouver leur efficacité, sont diverses rendant impossible une comparaison directe de leurs performances. Nous avons trouvé que la version conservée de TS offrait le meilleur compromis entre spécificité (en comparaison à miRanda) et sensibilité (en comparaison à miRanda, PicTar et MicroCosm). Cet outil a été choisi au final et nous avons proposé de réduire le nombre de faux positifs en ne retenant que les paires miR-ARNm exprimées dans les lignées cellulaires qui nous intéressent. Ceci peut pourtant pénaliser l'approche par rapport aux miRs pouvant être régulés par RAR et générer des faux négatifs. Certains des miRs peuvent être exprimés dans les cellules d'intérêt, et sous l'effet de l'AR, ils seront réprimés ou induits par RAR.

D'autres miRs peuvent ne pas être exprimés et donc absents de ces lignées, mais sous l'effet de l'AR, ils seront soit exprimés ou sous-exprimés. Le défi restera toujours celui de trouver le meilleur compromis entre spécificité et sensibilité.

3.4 Analyse des boucles de régulation prédites

Nous avons fusionné le réseau de régulation transcriptionnel et post-transcriptionnel afin d'obtenir des boucles de type *feed-forward* impliquant RAR, miRs et les mêmes gènes cibles. Nous avons proposé de ne choisir que les boucles enrichies dans GO au niveau de l'ensemble des gènes régulés en commun par RAR et les miRs. Les catégories GO enrichies et les plus représentées décrivent plusieurs aspects de développement de l'organisme comme la croissance et la prolifération cellulaire, la mort cellulaire et le cycle cellulaire. Ces résultats concordent avec les fonctions associées aux miRs à travers ses gènes cibles [244] et avec la signification biologiques des boucles *feed-forward* rapporté dans [85]. De plus, en utilisant l'outil IPA, nous avons trouvé que les gènes ainsi que les miRs impliqués dans les circuits sont en relation avec le cancer et plus spécifiquement le cancer du sein au premier rang (figure 2.11 et figure 2.15). L'une des catégories enrichies, pour les miRs, concerne le désordre génétique. En effet, dans le cancer du sein plusieurs gènes des miRs subissent des mutations et/ou des amplifications qui modifient leurs expressions [256, 90]. A l'échelle des gènes uniques, ces derniers se trouvent être enrichis dans des catégories qui sont aussi assez pertinentes telles que l'apoptose et la différenciation cellulaire. Ces observations sont en accord avec l'idée que les boucles prédites jouent des rôles importants dans des processus complexes reliées, d'une manière général, au cancer et peut être bien à l'action anti-proliférative de l'AR. Ainsi, une perturbation de l'expression des acteurs principaux des boucles de régulation prédites dans le cancer du sein, à savoir RAR et les miRs, peut influencer considérablement certains mécanismes responsables peut-être bien du développement des tumeurs.

Nous avons trouvé au niveau du réseau généré par IPA, dans les MCF7 (figure 2.9), des nœuds fortement connectés autour des gènes NF-kB, TNF, TP53 et TGFB1. L'activité de NF-kB et de TGFB1 peuvent être modulées par l'AR et ces derniers jouent des rôles dans

la suppression de la croissance cellulaire [146, 239]. TNF permet d'augmenter l'activité de NF- κ B et joue divers rôles au niveau de l'apoptose et la prolifération cellulaire. C'est une importante cytokine pro-inflammatoire qui participe dans le développement et la progression du cancer du sein [181]. L'expression du gène TP53 est trouvée perturbée dans le cancer du sein et plusieurs polymorphismes de ce gène ont été observés. Ces mutations sont suggérées comme étant reliées au développement de ce cancer [4]. Au niveau des cellules SKBR3, nous avons trouvé que le gène IL8, cible primaire de l'AR selon notre jeu de données de micro-puces, représente un nœud fortement connecté. Ce gène est connu pour être sur-exprimé dans les cellules ER-, comme les SKBR3, leur conférant en partie le potentiel d'augmenter l'invasion cellulaire [6]. Tous ces résultats attestent encore une fois que les boucles prédites jouent des rôles importants au niveau du cancer du sein.

Parmi les boucles prédites, nous avons fait l'hypothèse que certaines pouvaient représenter des circuits linéaires (RAR - miR - gène cible) pour les gènes qui ne possèdent pas de RARE à \pm 25kb. Pour RAR α , 30% et 22% des boucles représentent des circuits linéaires respectivement dans les MCF7 et les SKBR3. Pour RAR γ , 51% et 45% des boucles représentent des circuits linéaires respectivement dans les MCF7 et les SKBR3. En examinant les fonctions de ces circuits, nous trouvons que certains sont impliqués dans l'apoptose, la différenciation, le cycle cellulaire et l'organisation de la membrane cellulaire. Ces circuits ouverts participent à la régulation des processus biologiques tels que les processus enzymatiques (glycosylation, la phosphodiesterase, l'hydrolase). Ils prennent part aussi dans le développement cellulaire où par exemple certains gènes permettent la régulation de la protéine Ras dont l'activation peut causer la croissance, la différenciation et la survie des cellules.

Nous avons proposé d'inférer l'activité des miRs, au niveau des boucles de régulation prédites, à partir de l'expression des ARNm cibles de ces derniers afin de prédire le type de régulation par RAR (induction ou répression). Nous nous sommes basés sur les listes de gènes cibles prédits par TSC qui peuvent contenir des faux positifs et manquer des vrais positifs. Nous supposons que beaucoup de ces cibles prédites ne sont pas encore validées expérimentalement et qu'elles peuvent toutefois fournir des résultats assez probants pour l'activité cellulaire des miRs. Cette hypothèse peut-être soutenue par le fait que le test

de Kolmogorov Smirnov, utilisé dans cet objectif, a prouvé son efficacité sur des données provenant de micro-puces pour des miRs dont l'activité a été validée expérimentalement [225]. Il faut noter que les résultats sont aussi dépendants de l'outil de prédiction utilisé. Nous avons pu uniquement inférer l'activité du miR-181a, pour des boucles prédites pour ER α dans les MCF7, avec TSC. Les autres outils PicTar, miRanda et MicroCosm n'ont pu détecter l'activité de ce miR. Les résultats peuvent aussi dépendre de l'ensemble des gènes présents dans le jeu de données de micro-puces. De même, nous devons tenir compte que l'activité des miRs n'est pas toujours déterminée par l'expression de ces cibles dans les cellules. Cette activité peut-être affectée par les RBP qui peuvent contrecarrer l'action des miRs [100]. Pour les circuits de régulation prédits pour RAR, nous n'avons pu inférer l'activité d'aucun miR. Étant donné le petit nombre des gènes ciblés par les miRs, aucun des résultats générés n'est statistiquement significatif, bien qu'il existe des associations miR-ARNm validées expérimentalement.

3.5 Validation avec le jeu de données de ER α

Dans la littérature, il existe beaucoup de travaux qui mettent en évidence les relations entre ER α et les miRs, dans le cancer du sein, et plus spécifiquement dans la lignée cellulaire MCF7. Au contraire, il n'y a que tout récemment qu'une publication a mis en évidence la relation entre RAR et les miRs dans le cancer du sein. Nous avons alors choisi le jeu de données de ER α comme un jeu test pour comparer nos résultats à ceux validés expérimentalement.

Il existe alors des boucles impliquant ER α et miR-21 qui régulent les gènes BCL2, PDCD4, SOX2 et CDK6 [70, 202, 234]. Le récepteur ER α est connu pour réprimer miR-21. Le gène BCL2 peut être régulé via une interaction entre AP1 ou SP1 avec ER α ou par deux EREs présents dans sa séquence codante [163]. Pour CDK6, nous avons prédit un circuit linéaire (pas de ERE trouvé à ± 50 kb de son TSS), résultat similaire à celui rapporté dans la littérature [70]. La relation miR-21–SOX2 a été validée chez la souris [202] sachant que ce miR possède la même séquence mature en comparaison à l'humain.

Nous avons prédit un circuit ouvert pour ce gène avec ER α et miR-21. Pour PDCD4, nous avons prédit une boucle de régulation mais il n’y a aucune évidence dans la littérature d’une interaction directe entre ER α et PDCD4, ce qui n’exclut pas la possibilité qu’il peut être régulé au niveau transcriptionnel par ce récepteur. Nous avons prédit des boucles où ER α réprime miR-181a et miR-26a, en régulant en commun PGR. Cette boucle a été validée dans [140] en proposant que PGR peut être régulé à deux niveaux par E2 : un effet direct transcriptionnel et un effet indirect post-transcriptionnel via les miRs.

Nous avons proposé un ensemble de quatre gènes (CALCR, CYP26B1, MYBL1, EGR3) pouvant être régulés par miR-181a. Nous avons trouvé que ces quatre gènes étaient induits sous E2 et fortement réprimés par ICI. Deux de ces gènes (MYBL1 et CYP26B1) ne possèdent pas de EREs à \pm 50kb de leurs TSS. Leur régulation peut s’effectuer alors via miR-181a et ils seront ainsi impliqués dans des circuits linéaires. Les quatre gènes interviennent au niveau des mêmes catégories GO que PGR pour la régulation des processus cellulaires et biologiques et ils peuvent constituer des boucles potentielles.

Pour miR-21, nous avons également prédits d’autres cibles communes avec ER α . Les gènes TIAM1 et TIMP3 sont des cibles connues du miR-21 et interviennent au niveau de l’invasion des cellules dans le cancer du sein [45, 203]. Ils partagent le même profil de régulation que BCL2, SOX2 et PDCD4, qui jouent des rôles au niveau du développement, de la différenciation et de la mort cellulaire. De même, notre analyse nous fournit plusieurs autres gènes, cibles communes entre ER α , miR-181a et miR-26a dont certaines partagent les mêmes processus biologiques que PGR.

Notamment certains miRs réprimés par ER α et validés expérimentalement (miR-181b, miR-26b, miR-200c, miR-27b, miR-23b) sont trouvés par l’approche. Dans la littérature, il n’y a pas encore d’évidence quant aux gènes pouvant être régulés en communs par les miRs et ER α , bien que certaines associations miR-ARNm ont été validées expérimentalement, mais pas nécessairement dans le cancer du sein. En comparaison avec l’outil PuTmiR [254], qui identifie des sites de liaison de FTs à \pm 10kb en amont et en aval respectivement de l’extrémité 5’ et 3’ du pre-miR, ni miR-21 ni miR-200c ne sont prédits pour être régulés par ER. Nous avons trouvé, avec les données de ChIP-chip de ER α ,

des sites EREs à des distances qui ne dépassent pas les 10kb pour ces deux miRs. Pour miR-181a/b, miR-26b, miR-27b et miR-23b, nous avons identifié des EREs mais à des distances dépassant les 10kb. Nous avons choisi d'identifier des miRs à ± 50 kb d'un site de liaison de $ER\alpha$. Il est certain qu'avec uniquement une analyse *in-silico* et à une telle distance, on trouverait beaucoup plus de miRs, mais les résultats ne seront pas assez fiables vu le grand nombre de sites ERE pouvant être générés. PutmiR a bien identifié miR-26a et rappelons que cet outil ne se limite pas à l'analyse d'un seul FT, mais en considère plusieurs.

En comparaison à CircuitsDB [71] et MIR@NT@N [116], qui prédisent des boucles de régulation comme les nôtres de type *feed-forward*, ces bases de données n'identifient aucune boucle pour miR-21, miR-181a et miR-26a. Il faut dire que CircuitsDB cherche des sites EREs à -900/+100 autour des TSS des miRs et des gènes. MIR@NT@N cherche des sites à 10kb en amont du TSS des miRs et des gènes et des sites à 5kb en aval des gènes. Bien évidemment, ces outils recherchent des boucles pour tous les FTs et certaines des boucles prédites pour certains facteurs ont été validées. Ces outils qui identifient aussi des miRs régulés par des FTs (sans être impliqués dans un circuit), n'ont pas réussi à prédire aucune régulation par ER pour les autres miRs (miR-181b, miR-26b, miR-200c, miR-27b, miR-23b). Nous pouvons remarquer que la distance choisie pour la recherche des sites de liaison de FTs est un critère très important à considérer. Toutefois, uniquement CircuitsDB (et PuTmir) a réussi à identifier une boucle avec miR-375 dont la régulation peut-être dépendante de $ER\alpha$ [50]. Il serait intéressant d'allier les données de ChIP-chip des FTs, à une recherche *in-silico* et aux données de micro-puces (pour gènes et miRs), pour la prédiction de telles boucles de régulation. Ceci permet d'inclure des sites potentiels ayant des scores de haute affinité, par une analyse *in-silico*, et qui sont manqués par une méthode *in-vivo*. Aucun de ces outils, ni même notre approche, n'ont réussi à prédire une boucle avec miR-221/222, comme cela a été montré dans la littérature [52]. L'expression de ce groupe de miRs est perdue des les cellules $ER+$. Une région proche du TSS du pre-miR-222 a été validée comme responsable de l'expression du groupe miR-221/222 (les deux miRs se trouvent sur le même chromosome et à 945nt). En effectuant une analyse *in-silico*, nous avons trouvé deux EREs (IR3) avec un très faible score aux alentours de

0,3. C'est peut-être pour cette raison qu'aucun des outils n'est arrivé à détecter ces miRs.

L'approche développée bien qu'elle se restreint à trois FTs ($ER\alpha/RAR\alpha/RAR\gamma$) et à certaines lignées cellulaires (MCF7 pour $ER\alpha/RAR\alpha,\gamma$ et SKBR3 pour $RAR\alpha,\gamma$), fournit tout de même des résultats qui sont assez proches de la réalité. Il est néanmoins possible de l'étendre et de la généraliser à plusieurs FTs et à plusieurs types cellulaires. Vu le nombre de données publiques qui peuvent être exploitées, il est faisable de développer un tel outil qui permet d'affiner encore plus les résultats en exploitant différentes sources de données.

3.6 Boucles prédites pour RAR

Aucun des outils présentés précédemment ne prédit des boucles ou même une régulation par RAR au niveau des miRs. En effet, RAR ne fait pas partie des FTs présents dans les bases de données publiques TRANSFAC et JASPAR (contient uniquement le motif DR5). Le travail de [214] est jusqu'à ce jour le seul à mettre en évidence une régulation de RAR pour le miR-21 au niveau du cancer du sein. Le récepteur $RAR\alpha$ et non $RAR\gamma$ permet l'induction du miR-21. Ceci a été montré suite à l'utilisation d'agonistes spécifiques pour ces récepteurs [214]. La plupart des travaux, qui ont cherché des miRs régulés par RAR, sont réalisés au niveau de la leucémie aiguë promyélocytaire (APL) et chez les cellules du neuroblastome (tableau 1.3).

A l'aide des micropuces pour miRs, Terao et al. [214] ont pu montrer qu'un seul miR était induit directement et de manière prédominante par $RAR\alpha$ dans les cellules ER+ (MCF7) et pas dans les cellules ER- (SKBR3). Ils ont validé trois nouvelles cibles du miR-21 (ICAM-1, PLAT, IL1B) qui étaient réprimés sous l'effet de l'AR. Ce miR est connu pour être réprimé d'une manière ER-E2 dépendante dans les MCF7 et son expression est liée à la croissance et à la progression des cellules cancéreuses du sein [234, 70]. Il existe ainsi une interaction antagoniste entre ER et RAR. Une autre étude montre que ce miR est induit par E2 [23]. Ces divergences peuvent être dûes aux différentes conditions de culture cellulaire utilisées. Les résultats de [214] fournissent des évidences contradictoires

quant au rôle du miR-21 dont l'induction peut être désavantageuse à l'effet anti-prolifératif de l'AR. Toutefois, miR-21, à travers sa répression des gènes ICAM-1, PLAT et IL1B, a le potentiel de réduire la motilité cellulaire. D'autres études sont requises pour montrer l'effet anti-prolifératif de l'AR via miR-21.

Les 3 gènes ICAM-1, PLAT et IL1B ne figurent pas dans la liste des gènes régulés par l'AR dans notre jeu de données de micro-puces. Nous avons prédit une boucle avec RAR α , miR-21 et le gène BTG2 (dans les MCF7) où ce dernier est connu pour être une cible directe de RAR (dans les MCF7) et de miR-21 (dans les cellules Hep-2). La suppression de l'expression de BTG2 dans les cellules cancéreuses du sein accroît la motilité des cellules, les métastases et la croissance des tumeurs [208]. Nous avons trouvé que ce gène est induit par l'AR (figure 2.20). Il est possible que sa répression s'effectue au niveau de sa protéine et dans ce cas l'effet attendu n'est pas celui désiré vu le rôle de BTG2 dans le cancer du sein. Une autre possibilité est celle où miR-21 n'agit pas sur l'expression de BTG2 (même au niveau protéique) gardant ainsi l'action anti-proliférative de l'AR. Un cas similaire est observé dans les MCF7 pour le gène PDCD4, cible connue du miR-21 [70], mais qui est toutefois induite par l'AR sachant que ce gène inhibe la croissance et la survie des cellules cancéreuses [214]. Une autre boucle prédite implique le gène TGFBI, connue comme cible du miR-21 dans les MCF7 [133]. L'expression de ce gène est perdue dans la plupart des cancers et il a été suggéré d'agir comme un gène suppresseur de tumeurs [91]. Ce gène est induit par l'AR et nous pouvons faire les mêmes remarques que pour BTG2. Nous pouvons constater que parfois la présence d'un miR et de sa cible, dans un contexte cellulaire, n'implique pas forcément une régulation certaine. Nous avons prédit un circuit linéaire entre RAR α , miR-21 et SOX2 (ne possède pas de RARE à ± 10 kb de son TSS). Le gène SOX2 est trouvé réprimé par l'AR (figure 2.20) et par miR-21 dans les cellules embryonnaires de souris [202]. Ce gène favorise la prolifération cellulaire et la tumorigenèse, dans le cancer du sein, en facilitant la transition G₁/S dans le cycle cellulaire. En bloquant l'expression de SOX2, les cellules s'accumulent au niveau des phases G₀/G₁ [44]. Nous faisons l'hypothèse que ce circuit peut expliquer l'action anti-proliférative de l'AR via la régulation de SOX2 par miR-21.

Il a été montré que la région promotrice du miR-21 recrute $ER\alpha$ en absence de l'AR alors qu'en présence d'AR seul $RAR\alpha$ est recruté. Nous avons trouvé que cette région contient 3 sites de AP1, connus pour activer la transcription du miR-21 dans les cellules HL-60. Il est possible que $ER\alpha$ soit recruté par ces sites pour réprimer l'expression du miR-21 et que même $RAR\alpha$ pourrait être recruté par ces derniers pour activer miR-21. ER et RAR peuvent être recrutés par AP1 et en général ER augmente la transcription de certains de ces gènes cibles alors que RAR les réprime [191, 231]. Dans ce cas, et pour les miRs, ER et RAR pourraient avoir des rôles inverses.

Nous avons trouvé que let-7a-1 peut être induit par l'AR dans les MCF7 (figures 2.18 et 2.19). Cette régulation a été déjà observée dans d'autres lignées cellulaires [74, 114]. Dans [74], les auteurs ont trouvé que cette induction, pour le let-7a-3, est réalisée par NF-kB. Dans notre cas, nous avons prédit un RARE de type DR2 pour le let-7a-1 ainsi que des sites de liaison de NF-kB aux alentours de ± 10 kb de son TSS. L'abondance des membres de la famille let-7 est réduite dans le cancer du sein [241]. La famille let-7 régule la croissance des tumeurs via leurs cibles Ras et HMGA2 [241]. D'autres importants gènes qui contrôlent le cycle cellulaire sont réprimés par la famille let-7 tels que les membres de la familles des cyclines [97]. Nous avons prédit des boucles de régulation avec les gènes BTG2, TMPRSS2 et des circuits linéaires pour CtextbfA2T3 et DUSP4. L'expression des gènes CtextbfA2T3 et DUSP4 n'a pas bougé sous l'effet de l'AR. Ces circuits peuvent représenter des faux positifs ou bien l'action du let-7a est observable au niveau protéique. Ces deux gènes sont représentés comme gènes candidats suppresseurs de tumeurs dans le cancer du sein et leurs expressions sont réduites dans les tumeurs mammaires [106, 14]. Concernant les gènes BTG2 et TMPRSS2 (gène sur-exprimé dans le cancer de la prostate), ces derniers sont induits par l'AR et peuvent être réprimés au niveau de l'expression de leurs protéines. La fonction attribuée au let-7a, à travers ces boucles, est toutefois contradictoire à celle d'inhibiteur de la prolifération cellulaire. Par ailleurs, il faut confirmer l'élément qui contrôle la régulation du let-7a et quel précurseur est réellement induit dans ce cas.

Ni miR-21 [214] ni let-7a n'est induit par l'AR dans les cellules SKBR3 (ER-). Dans la littérature, let-7a est trouvé réprimé par E2 (données de micropuces à miRs) dans les MCF7

sans aucune validation par RT-PCR [140]. Il serait intéressant d'investiguer la régulation de ce miR par E2 et AR.

Ce qui est surprenant dans l'article de [214], c'est qu'un seul miR (miR-21) est trouvé induit par l'AR dans les MCF7. Ceci peut être dû aux conditions utilisées pour la culture des cellules. En effet, les conditions de culture cellulaire utilisées jouent un rôle important dans l'observation de l'induction des miRs. En modifiant ces conditions, nous avons perdu l'expression de ces miRs sous l'effet de l'AR. Ceci démontre combien les miRs sont sensibles à tout bruit de fond, qui peut masquer l'effet de leur régulation, vu leurs petites tailles. Il a même été rapporté que la méthode de transfection des cellules par les miRs influence leur effet de répression [136]. Notre analyse du jeu de données des micro-puces à miRs de [214] n'identifie pas le let-7a comme un miR significativement induit. A part miR-21, nous avons trouvé miR-10a significativement enrichi. Ce miR est induit par l'AR dans le cancer du pancréas et dans le neuroblastome [22, 69, 88, 150, 232]. Le miR-10a se trouve dans les gènes HOX et il est amplifié dans le cancer du sein [247]. Un modèle a été proposé par [69] où RAR régule miR-10a qui réprime NcoR2 dans le neuroblastome. De même, un antagoniste de RAR α inhibe l'expression du miR-10a qui régule la métastase des cellules cancéreuses du pancréas par la suppression de l'expression des gènes HOXB1 et HOXB3 [232]. Nous avons prédit une boucle de régulation entre RAR α , miR-10a, les gènes NcoR2 et HOXB3 dans les MCF7 et avec les gènes NAV1, NcoR2, CAMK2G et NR2C2 dans les SKBR3. Toutefois, nous n'avons observé aucune induction du miR-10a par l'AR dans les expériences réalisées dans les MCF7 et les SKBR3. Ainsi, l'expression d'un miR sous certaines conditions et dans un contexte cellulaire n'est pas nécessairement reproductible dans d'autres lignées cellulaires. Dans [111], miR-145 est trouvé induit par l'AR dans les MCF7. Il a été suggéré que des RAREs identifiés *in-silico* peuvent induire son expression. Il a été proposé que ce miR peut être impliqué dans une boucle avec RAR en régulant IRS-1. Ce gène est une cible connue du miR-145 dans le cancer du côlon et il a été retrouvée réprimé par l'AR dans les MCF7 [111]. Nous n'avons identifié aucune boucle, avec notre approche, pour miR-145 .

3.7 Conclusion

L'objectif principal de ce travail était la prédiction de boucles de régulation entre RAR, miRs et gènes régulés en commun par ces derniers dans le cancer du sein. A cette fin, nous avons développé une approche qui permet de construire des boucles de type *feed-forward*. Nous avons intégré les données issues de la technique ChIP-chip de RAR α et RAR γ avec le jeu de données de micro-puces, réalisés au sein de notre laboratoire, pour les gènes régulés par RAR de manière directe (grâce à l'utilisation de la cycloheximide CHX). Nous avons proposé de prédire le type d'interaction (directe ou indirecte) entre RAR et les miRs, régulés par ce dernier, grâce une recherche *in-silico* effectuée sur les données de ChIP-chip de RAR. L'utilisation de l'outil TSC nous a permis d'identifier les gènes cibles des miRs. Cet outil a été choisi car il avait le meilleure compromis spécificité/sensibilité par rapport à PicTar, miRanda et MicroCosm. Parmi les boucles de régulation prédites, nous avons fait l'hypothèse que certaines représentaient des circuits linéaires ; où RAR régule un miR qui à son tour régulerait un gène. En effet, certains gènes ne possédaient pas de RAREs à une certaine distance de leurs TSS. Nous avons proposé que leur régulation peut s'effectuer au niveau post-transcriptionnel via les miRs. Ces réseaux de régulation ont été soumis à des critères de filtration pour ne retenir que ceux qui étaient pertinents sur le plan biologique. L'analyse de ces réseaux a montré que certaines boucles interviennent au niveau de différents aspects du développement de l'organisme, de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Nous avons validé l'approche avec un jeu test du récepteur ER α .

Avec cette approche, nous avons réussi à trouver certains résultats validés expérimentalement. Nous avons ainsi proposé certaines relations à investiguer, comme celles faisant intervenir miR-181a et ses gènes cibles et dont l'activité de ce dernier a pu être inférée. De même, nous avons réussi à identifier, par RT-PCR, deux miRs (impliqués dans des boucles prédites) pouvant être induits par RAR, dans le cancer du sein, et dont un a été déjà publié dans un article.

Le travail présent s'est focalisé sur trois récepteurs (RAR α , RAR γ et ER α) dans un

certain contexte cellulaire. Il est certain que pour des raisons techniques et biologiques nous avons pu manquer plusieurs circuits de régulation. L'approche peut être étendue à plusieurs FTs et à plusieurs lignées cellulaires. Il serait intéressant dans le futur de mieux définir les promoteurs et les TSS des pri-miRs afin d'avoir une bien meilleure compréhension quant à leur régulation. Cette étape est cruciale pour améliorer les prédictions proposées. On peut aussi exploiter des méthodes de recherche *in-silico* avec les données de ChIP-Seq, technique encore plus précise que la ChIP-chip. Cette technique permet de séquencer le site lié par un FT (au lieu de l'hybrider sur une puce) et l'associe à une localisation unique dans le génome. Ceci permet d'éviter les artefacts d'hybridation. De plus, la ChIP-seq permet de localiser des sites de liaison d'un FT à l'intérieur d'un intervalle de quelques dizaines de nucléotides.

Avec cette approche, nous avons trouvé des résultats validés expérimentalement. La méthode peut ainsi représenter un moyen qui offrira un aperçu sur la transformation des cellules cancéreuses du sein, leur multiplication et leur invasion.

Bibliographie

- [1] Breast cancer and hormonal contraceptives : further results. collaborative group on hormonal factors in breast cancer. *Contraception*, 54(3) :1S–106S, September 1996.
- [2] Keriél A. *Implications de la kinase de TFIIF dans les mécanismes de régulation de la transcription*. Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur Strasbourg I, Juin 2002.
- [3] Lund A.H. mir-10 in development and cancer. *Cell Death and Differentiation*, 17 :209–14, 2010.
- [4] Borossen-Dale A.L. Tp53 and breast cancer. *Hum Mutat*, 21(3) :292–300, 2003.
- [5] Sherwin B.B. Estrogen effects on cognition in menapausal women. *Neurology*, 48 :S21–6, 1997.
- [6] Chavey C. Il-8 is a novel marker for breast cancer. *Breast Cancer Res*, 7, 2005.
- [7] Rochette-Egly C. Nuclear receptors : integration of multiple signalling pathways through phosphorylation. *Cell Signal*, 15(4) :355–66, 2003.
- [8] Lange C.A. Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer. *Steroids*, 73 :914–21, 2008.
- [9] ENCODE Project Consortium. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the encode pilot project. *Nature*, 447(7146) :799–816, 2007.
- [10] Reynolds C.P. Differentiating agents in pediatric malignancies : retinoids in neuroblastoma. *Curr. Oncol. Rep.*, 2 :511–18, 2000.
- [11] Laperrière D. *Identification in silico d'éléments de réponse de récepteurs nucléaires impliqués dans le cancer du sein*. Mémoire de maîtrise. <http://hdl.handle.net/1866/4040>, Université de Montréal, Avril 2008.

- [12] Lai E.C. Micrnas are complementary to 3'utr sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation. *Nat. Genet*, 30 :363–364, 2002.
- [13] Ørom U.A. et al. Microrna-10a binds the 5'utr of ribosomal protein mrnas and enhances their translation. *Moll Cell*, 30(4) :460–71, 2008.
- [14] Armes J.E. et al. Candidate tumor suppressor genes on chromosome 8p in early-onset and high grade breast cancers. *Oncogene*, 23 :5697–5702, 2004.
- [15] Azuma-Mukai A. et al. Characterization of endogenous human argonautes and their mirna partners in rna silencing. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 105 :7964–69, 2008.
- [16] Baek D. et al. The impact of micrnas on protein output. *Nature*, 455 :64–71, 2008.
- [17] Bardou V.J et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol.*, 21(10) :1973–79, 2003.
- [18] Barh D. et al. mireg : a resource for microrna regulation. *J Integr Bioinform*, 7(1), August 2010.
- [19] Barski A. et al. Chromatin poises mirna- and protein-coding genes for expression. *Genome Res*, 19(10) :1742–51, 2009.
- [20] Bastien J. et al. The phosphorylation site located in the a region of retinoic x receptor alpha is required for the antiproliferative effect of retinoic acid (ra) and the activation of ra target genes in f9 cells. *J Biol Chem*, 277 :28683–9, 2002.
- [21] Betel D. et al. Comprehensive modeling of microrna targets predicts functional non-conserved and non-canonical sites. *Genome Res*, 11(8) :R90, August 2010.
- [22] Beveridge N.J. et al. Down-regulation of mir-17 family expression in response to retinoic acid induced neuronal differentiation. *Cell Signal*, 21 :1837–1845, 2009.
- [23] Bhat-Nakshatri P. et al. Estradiol-regulated micrnas control estradiol response in breast cancer cells. *Nucleic Acids Res*, 37(14) :4850–61, August 2009.
- [24] Bhattacharyya S.N. et al. Relief of microrna-mediated translational repression in human cells subjected to stress. *Cell*, 125 :1111–24, 2006.
- [25] Blenkiron C. et al. Microrna expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biology*, 8(10) :R214, 2007.

- [26] Blow M.J. et al. Rna editing of human micrnas. *Genome Biol*, 7 :R27, 2006.
- [27] Borchert G.M. et al. Rna polymerase iii transcribes human micrnas. *Nature Struct. Mol. Biol*, 13 :1097–1101, 2006.
- [28] Bourdeau V. et al. Mechanisms of primary and secondary estrogen target gene regulation in breast cancer cells. *Nuc Acid Res*, 36(1) :76–93, 2008.
- [29] Bourgnoux P. et al. Diet, cancer, and the lipidome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(3) :416–21, Mars 2006.
- [30] Bray N. et al. Avid : A global alignment program. *Genome Res*, 13 :97–102, 2003.
- [31] Brennecke J. et al. Principles of microrna-target recognition. *PLoS Biol*, 3 :e85, 2005.
- [32] Brodie A. et al. Aromatase in the normal breast and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 61 :281–6, 1997.
- [33] Brosh R. et al. p53-repressed mirnas are involved with e2f in a feed-forward loop promoting proliferation. *Mol Syst Biol*, 4(229), 2008.
- [34] Brudno M. et al. Lagan and multi-lagan : Efficient tools for large-scale multiple alignment of genomic dna. *Genome Res*, 13(4) :721–31, 2003.
- [35] Cai X. et al. Human micrnas are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mrnas. *RNA*, 10 :1957–1966, 2004.
- [36] Calin G.A. et al. Human microrna genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 :2999–3004, 2004.
- [37] Carroll J.S. et al. Chromosome-wide mapping of estrogen receptor binding reveals long-range regulation requiring the forkhead protein foxa1. *Cell*, 122 :33–43, 2005.
- [38] Castellano L. et al. The estrogen receptor-alpha induced microrna signature regulates itself and its transcriptional response. *PNAS*, 106(37) :15732–37, September 2009.
- [39] Chajès V. et al. Association between serum trans-monounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the e3n-epic study. *Am J Epidemiol*, 167(11) :1312–20, juin 2008.

- [40] Chen C.Y. et al. Coregulation of transcription factors and micrnas in human transcriptional regulatory network. *BMC Bioinformatics*, 12, February 2011.
- [41] Chen H. et al. Hoxa5-induced apoptosis in breast cancer cells is mediated by caspases 2 and 8. *Molecular and Cellular Biology*, 24(2) :924–35, January 2004.
- [42] Chen H. et al. Hoxa5 acts directly downstream of retinoic acid receptor b and contributes to retinoic acid-induced apoptosis and growth inhibition. *Cancer Res*, 67(17) :8007–13, 2007.
- [43] Chen H. et al. mir-7 and mir-214 are specifically expressed during neuroblastoma differentiation, cortical development and embryonic stem cells differentiation, and control neurite outgrowth in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 394 :921–927, 2010.
- [44] Chen Y. et al. The molecular mechanism governing the oncogenic potential of sox2 in breast cancer. *J Biol Chem*, 283(26) :17969–78, 2008.
- [45] Cottonham C.L. et al. mir-21 and mir-31 converge on tiam1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells. *J Biol Chem*, 285(46) :35293–302, 2010.
- [46] Damm K. et al. Functional inhibition of retinoic acid response by dominant negative retinoic acid receptor mutants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90 :2989–93, 1993.
- [47] Dandach N. et al. Chromogenic in situ hybridization : a novel approach to a practical and sensitive method for the detection of her2 oncogene in archival human breast carcinoma. *Lab Invest.*, 82(8) :1007–14, 2002.
- [48] Das S. et al. Microrna mediates dna demethylation events triggered by retinoic acid during neuroblastoma cell differentiation. *Cancer Res*, 70(20) :7874–81, October 2010.
- [49] Davis B.N et al. Smad proteins control drosha-mediated microrna maturation. *Nature*, 454 :56–61, 2008.
- [50] De Souza Rocha Simonini P. et al. Epigenetically deregulated microrna-375 is involved in a positive feedback loop with estrogen receptor alpha in breast cancer cells. *Cancer Res*, 70(22) :9175–84, 2010.

- [51] DeschÃˆnes J. et al. Regulation of greb1 transcription by estrogen receptor alpha through a multipartite enhancer spread over 20 kb of upstream flanking sequences. *J Biol Chem*, 282(24) :17335–9, 2007.
- [52] Di Leva G. et al. MicroRNA cluster 221-222 and estrogen receptor alpha interactions in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102(10) :706–21, May 2010.
- [53] Drenth J. et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and retinoic acid receptors differentially control the interactions of retinoid x receptor heterodimers with ligands, coactivators, and corepressors. *Mol Cell Biol*, 17 :2166–76, 1997.
- [54] Donato L.J et al. Suppression of mammary carcinoma cell growth by retinoic acid : the cell cycle control gene btg2 is a direct target for retinoic acid receptor signaling. *Cancer Res*, 27(2) :609–15, 2007.
- [55] Duan R. et al. Single nucleotide polymorphism associated with mature mir-125a alters the processing of pri-mirna. *Hum Mol Genet*, 16 :1124–1131, 2007.
- [56] Duursma A.M. et al. mir-148 targets human dnmt3b protein coding region. *RNA*, 14 :872–77, 2008.
- [57] Dvorak Z. et al. Expression protein stability and transcriptional activity of retinoic acid receptors are affected by microtubules interfering agents and all-trans-retinoic acid in primary rat hepatocytes. *Mol Cell Endocrinol*, 267 :89–96, 2007.
- [58] Enright A.J et al. MicroRNA targets in drosophila. *Genome Biology*, 5 :RI, 2003.
- [59] Eulalio A. et al. Gw182 interaction with argonaute is essential for mirna mediated translational repression and mrna decay. *Nat. Struct. Mol. Biol*, 15 :346–53, 2008.
- [60] Evangelisti C. et al. Mir-128 up-regulation inhibits reelin and dcx expression and reduces neuroblastoma cell motility and invasiveness. *FASEB J*, 23 :4276–87, 2009.
- [61] Fabian M.R. et al. Regulation of mrna translation and stability by micrnas. *Annu Rev Biochem*, 79 :351–79, 2010.
- [62] Farhat M.Y. et al. The vascular protective effects of estrogen. *Faseb J*, 10(5) :615–24, 1996.
- [63] Farias E.F. et al. Retinoic acid receptor alpha2 is a growth suppressor epigenetically silenced in mcf-7 human breast cancer cells. *Cell Growth Differ*, 13(8) :335–41, 2002.

- [64] Fazi F. et al. A minicircuitry comprised of microRNA-223 and transcription factors nfi-a and c/ebpalpha regulates human granulopoiesis. *Cell*, 123 :819–31, 2005.
- [65] Fenaux P. et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia by retinoids. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*, 313 :101–28, 2007.
- [66] Ferretti E. et al. MicroRNA profiling in human medulloblastoma. *Int. J. Cancer*, 124 :568–77, 2009.
- [67] Fitzgerald P. et al. Retinoic acid receptor α expression correlates with retinoid-induced growth inhibition of human breast cancer cells regardless of estrogen receptor status. *Cancer Res*, 57 :2642–50, 1997.
- [68] Foekens J.A. et al. Four mirnas associated with aggressiveness of lymph node-negative, estrogen receptor-positive human breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(35) :13021–26, 2008.
- [69] Foley N.H. et al. MicroRNAs 10a and 10b are potent inducers of neuroblastoma cell differentiation through targeting of nuclear receptor corepressor 2. *Cell Death and Differentiation*, January 2011.
- [70] Frankel L.B. et al. Programmed cell death 4 (pdc4) is an important functional target of the microRNA mir-21 in breast cancer cells. *J Biol Chem*, 283(2) :1026–33, 2008.
- [71] Friard O. et al. Circuitsdb : a database of mixed microRNA/transcription factor feed-forward regulatory circuits in human and mouse. *BMC Bioinformatics*, 11(435), August 2010.
- [72] Friedman R.C et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research*, 19 :92–105, 2009.
- [73] Fujita S. et al. mir-21 gene expression triggered by ap-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism. *J Mol Biol*, 378(3) :492–504, 2008.
- [74] Garzon R. et al. MicroRNA gene expression during retinoic acid-induced differentiation of human acute promyelocytic leukemia. *Oncogene*, 26 :4148–57, 2007.
- [75] Gebeshuber C.A. et al. mir-29a suppresses tristetraprolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis. *EMBO Rep*, 10 :400–5, 2009.

- [76] Gerber B. et al. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 79(2) :265–76, Mai 2003.
- [77] Grelier G. et al. Prognostic value of dicer expression in human breast cancers and association with the mesenchymal phenotype. *Br J Cancer*, 7(16) :2591–600, 2009.
- [78] Griffiths-Jones S. et al. mirbase : tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Res*, 36 :D154–D158, 2008.
- [79] Grimson A. et al. MicroRNA targeting specificity in mammals : determinants beyond seed pairing. *Mol Cell*, 27 :91–105, 2007.
- [80] Guttilla I. et al. Coordinate regulation of foxo1 by mir-27a, mir-96, and mir-182 in breast cancer cells. *The Journal of Biol. Chem.*, 284 :23204–16, 2009.
- [81] Hall J.M. et al. Closing in on a breast cancer gene on chromosome 17q. *Am J Hum Genet*, 50(6) :1235–42, 1992.
- [82] He L. et al. microRNAs join the p53 network-another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nature Rev. Cancer*, 7 :819–22, 2007.
- [83] Henke J.I. et al. microRNA-122 stimulates translation of hepatitis c virus rna. *EMBO J*, 27(24) :3300–10, 2008.
- [84] Hofacker I.L. et al. Fast folding and comparison of rna secondary structures. *Monatshefte fur Chemie*, 125 :167–188, 1994.
- [85] Hornstein E. et al. Canalization of development by microRNAs. *Nat Genet*, 38 :S20–S24, 2006.
- [86] Hua S. et al. Genomic antagonism between retinoic acid and estrogen signaling in breast cancer. *Cell*, 137 :1259–71, 2009.
- [87] Huang G.L. et al. Clinical significance of mir-21 expression in breast cancer : Sybr-green i-based real-time rt-pcr study of invasive ductal carcinoma. *Oncol Rep*, 21 :673–79, 2009.
- [88] Huang H. et al. mir-10a contributes to retinoid acid-induced smooth muscle cell differentiation. *The journal of biology chemistry*, 285(13) :9383–89, 2010.
- [89] Hurtado A. et al. Regulation of erbb2 by oestrogen receptor-pax2 determines response to tamoxifen. *Nature*, 456(7222) :663–6, 2008.

- [90] Iorio M.V. et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res*, 65(16) :7065–69, 2005.
- [91] Irigoyen M. et al. Tgfbi expression is associated with a better response to chemotherapy in nsclc. *Mol Cancer*, 9(130), 2010.
- [92] Ivanovska I. et al. Micrnas in the mir-106b family regulate p21/cdkn1a and promote cell cycle progression. *Mol Cell Biol*, 28 :2167–74, 2008.
- [93] Jiang J. et al. Real-time expression profiling of microRNA precursors in human cancer cell lines. *Nucleic Acids Res.*, 33 :5394–5403, 2005.
- [94] Jiang S. et al. MicroRNA-155 functions as an oncomir in breast cancer by targeting the suppressor of cytokine signaling 1 gene. *Cancer Res*, 70 :3119–27, 2010.
- [95] Jimenez-Lara A.M. et al. Retinoic acid protects human breast cancer cells against etoposide-induced apoptosis by nf-kappab-dependent but ciap2-independent mechanisms. *Mol Cancer*, 9(15), 2010.
- [96] John B. et al. Human microRNA targets. *PLoS Biol*, 2 :e363, 2004.
- [97] Johnson C.D. et al. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells. *Cancer Res*, 67 :7713–7722, 2007.
- [98] Johnson D.S. et al. Systematic evaluation of variability in chip-chip experiments using predefined dna targets. *Nature*, 18(3) :393–403, 2008.
- [99] Johnson W.E. et al. Model-based analysis of tiling-arrays for chip-chip. *PNAS*, 103(33) :12457–62, 2006.
- [100] Kedde M. et al. Rna-binding protein dnd1 inhibits microRNA access to target mrna. *Cell*, 131 :1273–86, 2007.
- [101] Kertesz M. et al. The role of site accessibility in microRNA target recognition. *Nat Genet*, 39 :1278–1284, 2007.
- [102] Kim H.H. et al. Hur recruits let-7/risc to repress c-myc expression. *Genes Dev*, 23(15) :1743–8, 2009.
- [103] Kim V.N. et al. Biogenesis of small rnas in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10(2) :126–39, 2009.
- [104] Kim Y.K. et al. Processing of intronic micrnas. *EMBO J*, 26 :775–83, 2007.

- [105] Kiriakidou M. et al. An mrna m7g cap binding-like motif within human ago2 represses translation. *Cell*, 129 :1141–51, 2007.
- [106] Kochetkova M. et al. Cbfa2t3 (mtg16) is a putative breast tumor suppressor gene from the breast cancer loss of heterozygosity region at 16q24.3. *Cancer Res*, 62(16) :4599–604, 2002.
- [107] Kolonel L.N et al. The multiethnic cohort study : exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer*, 4(7) :519–27, July 2004.
- [108] Kondo N. et al. mir-206 expression is down-regulated in estrogen receptor alpha-positive human breast cancer. *Cancer Res*, 68 :5004–08, 2008.
- [109] Kovalchuk O. et al. Involvement of microrna-451 in resistance of the mcf-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7(7) :2152–59, 2008.
- [110] Krek A. et al. Combinatorial microrna target predictions. *Nature Genetics*, 37(5) :495–500, 2005.
- [111] La Rocca G. et al. Regulation of microrna-145 by growth arrest and differentiation. *Experimental Cell Research*, 317 :488–495, 2011.
- [112] Lagos-Quintana M. et al. Identification of novel genes coding for small expressed rnas. *Science*, 294 :853–858, 2001.
- [113] Lanet E. et al. Biochemical evidence for translational repression by arabidopsis micrnas. *Plant Cell*, 21(6) :1762–8, 2002.
- [114] Laneve P. et al. The interplay between micrnas and the neurotrophin receptor tropomyosin-related kinase c controls proliferation of human neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104 :7957–62, 2007.
- [115] Langenfeld J. et al. Post-translational regulation of cyclin d1 by retinoic acid : a chemoprevention mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 94(22) :12070–4, October 1997.
- [116] Le BÄ©chec A. et al. Mir@nt@n : a framework integrating transcription factors, micrnas and their targets to identify sub-network motifs in a meta-regulation network model. *BMC Bioinformatics*, 12(67), March 2011.

- [117] Lee M.S. et al. Structure of the retinoid x receptor alpha dna binding domain : a helix required for homodimeric dna binding. *Science*, 260 :1117–21, 1993.
- [118] Lee R.C et al. The c. elegans heterochromic gene lin-4 encodes small rna with antisens complementary to lin-14. *Cell*, 75 :843–54, 1993.
- [119] Lee Y. et al. Microrna genes are transcribed by rna polymerase ii. *EMBO J*, 23(20) :4051–60, 2004.
- [120] Lefebvre P. et al. Protein phosphatases 1 and 2a regulate the transcriptional and dna binding activities of retinoic acid receptors. *J Biol Chem*, 270 :10806–16, 1995.
- [121] Lehmann U. et al. Epigenetic inactivation of microrna gene hsa-mir-9-1 in human breast cancer. *J. Pathol*, 214 :17–24, 2008.
- [122] Leid M. et al. Multiplicity generates diversity in the retinoic acid signalling pathway. *Trends Biochem Sci*, 17 :427–33, 1992.
- [123] Lewis B.P. et al. Prediction of mammalian microrna targets. *Cell*, 11 :787–798, 2003.
- [124] Lewis B.P. et al. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are micrnas targets. *Cell*, 120 :15–20, 2005.
- [125] Li W. et al. Germline mutation of microrna-125a is associated with breast cancer. *J Med Genet*, 46 :358–60, 2009.
- [126] Liang Z. et al. Involvement of mir-326 in chemotherapy resistance of breast cancer through modulating expression of multidrug resistance-associated protein 1. *Biochem Pharmacol*, 79 :817–24, 2009.
- [127] Lim L.P. et al. The micrnas of caenorhabditis elegans. *Genes Dev*, 17 :991–1008, 2003.
- [128] Liu J. et al. Argonaute 2 is the catalytic engine of mammalian rnai. *Science*, 305(5689) :1437–41, 2004.
- [129] Liu M. et al. Regulation of the cell cycle gene, btg2, by mir-21 in human laryngeal carcinoma. *Cell Res*, 19 :828–37, 2009.
- [130] Lodygin D. et al. Inactivation of mir-34a by aberrant cpg methylation in multiple types of cancer. *Cell Cycle*, 101(4) :673–83, 2008.

- [131] Lowery A.J et al. MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and her2/neu receptor status in breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 11(3) :R27, 2009.
- [132] Lu J. et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 435(7043) :834–8, 2005.
- [133] Lu Y. et al. A single anti-microRNA antisense oligodeoxyribonucleotide (amo) targeting multiple microRNAs offers an improved approach for microRNA interference. *Nuc Acid Res*, 37(3), 2009.
- [134] Lubahn D.B. et al. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *PNAS*, 90(23) :11162–6, 1993.
- [135] Lupien M. et al. Foxa1 translates epigenetic signatures into enhancer-driven lineage-specific transcription. *Cell*, 132(6) :958–70, March 2008.
- [136] Lytle J.R et al. Target mrnas are repressed as efficiently by microRNA-binding sites in the 5'utr as in the 3'utr. *PNAS*, 104(23) :9667–72, 2007.
- [137] Ma L. et al. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*, 449 :682–88, 2007.
- [138] Mader S. et al. Defining a minimal oestrogen receptor dna binding domain. *Nucleic Acids Res.*, 21 :1125–32, 1993.
- [139] Mader S. et al. The patterns of binding of rar, rxr and tr homo- and heterodimers to direct repeats are dictated by the binding specificities of the dna binding domains. *EMBO J.*, 12 :5029–41, 1993.
- [140] Maillot G. et al. Widespread estrogen-dependent repression of microRNAs involved in breast tumor cell growth. *Cancer Res*, 69(21) :8332–40, November 2009.
- [141] Maqsood M. et al. Vitamin a deficiency and inflammatory markers among preschool children in the republic of the marshall islands. *Nutr J*, 3(21), 2004.
- [142] Maragkakis M. et al. Accurate microRNA target prediction correlates with protein repression levels. *BMC Bioinformatics*, 10(295) :495–500, 2009.
- [143] Martello G. et al. A microRNA targeting dicer for metastasis control. *Cell*, 141 :1195–1207, 2010.

- [144] Martinez N.J et al. A c. elegans genome-scale microRNA network contains composite feedback motifs with high flux capacity. *Genes Dev*, 22 :2535–49, 2008.
- [145] Martinez N.J et al. The interplay between transcription factors and microRNAs in genome-scale regulatory networks. *Bioessays*, 31 :435–45, 2009.
- [146] Mathieu J. et al. Retinoid-induced activation of nf-kappab in apl cells is not essential for granulocytic differentiation, but prolongs the life span of mature cells. *Oncogene*, 24(48) :7145–55, 2005.
- [147] Matthay K.K. et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid : a children’s oncology group study. *J. Clin. Oncol.*, 27 :1007–13, 2009.
- [148] McPherson K. et al. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal*, 321 :624–628, September 2000.
- [149] Mertens-Talcott S.U. et al. The oncogenic microRNA-27a targets genes that regulate specificity protein transcription factors and the g2-m checkpoint in mda-mb-231 breast cancer cells. *Cancer Res*, 67 :11001–11, 2007.
- [150] Meseguer S. et al. MicroRNAs-10a and -10b contribute to retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells and target the alternative splicing regulatory factor sfrs1 (sf2/asf). *The journal of biology chemistry*, 286(6) :4150–64, February 2011.
- [151] Miller T.E. et al. MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27kip1. *J Biol Chem*, 283(44) :29897–903, 2008.
- [152] Milo R. et al. Network motifs : simple building blocks of complex networks. *Science*, 298 :824–27, 2002.
- [153] Minh T.N. et al. MicroRNA-125b promotes neuronal differentiation in human cells by repressing multiple targets. *Moleculat and Cellular Biology*, 29(19) :5290–305, 2009.
- [154] Mira-Y-Lopez R. et al. Retinol conversion to retinoic acid is impaired in breast cancer cell lines relative to normal cells. *J. Cell Physiol.*, 185 :302–9, 2000.
- [155] Miranda K.C. et al. A pattern-based method for the identification of microRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes. *Cell*, 126 :1203–1217, 2006.

- [156] Ng E.K. et al. Micrnas as new players for diagnosis, prognosis, and therapeutic targets in breast cancer. *J Oncol*, 2009, 2009.
- [157] Nygaard S. et al. Identification and analysis of mirnas in human breast cancer and teratoma samples using deep sequencing. *BMC Medical Genomics*, 2(35) :7065–69, 2009.
- [158] O’Donnell K.A. et al. c-myc-regulated micrnas modulate e2f1 expression. *Nature*, 435 :839–43, 2005.
- [159] Okamura K. et al. The regulatory activity of microrna star species has substantial influence on micro- rna and 3’ utr evolution. *Nature Structural & Molecular Biology*, 15 :354–63, 2008.
- [160] Oszolák F. et al. Chromatin structure analyses identify mirna promoters. *Genes Dev*, 22(22) :3172–83, November 2008.
- [161] Papadopoulos G.L. et al. The database of experimentally supported targets : a functional update of tarbase. *Nucleic Acids Res*, 37 :D155–D158, 2009.
- [162] Pasquinelli A.E. et al. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochromic regulatory rna. *Nature*, 408 :86–89, 2000.
- [163] Perillo B. et al. 17 β -estradiol inhibits apoptosis in mcf-7 cells, inducing bcl-2 expression via two estrogen-responsive elements present in the coding sequence. *Mol Cell Biol*, 20(8) :2890–2901, 2000.
- [164] Perou C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, 406(6797) :747–52, 2000.
- [165] Perou C.M. et al. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist*, 15 :39–48, 2010.
- [166] Persson H. et al. Identification of new micrnas in paired normal and tumor breast tissue suggests a dual role for the erbb2/her2 gene. *Cancer Res*, 71 :78–86, 2011.
- [167] Petersen C.P. et al. Short rnas repress translation after initiation in mammalian cells. *Mol. Cell*, 21 :533–42, 2006.
- [168] Pillai R.S. et al. Inhibition of translational initiation by let-7 microrna in human cells. *Science*, 309 :1573–76, 2005.

- [169] Place R.F et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *PNAS*, 105(5) :1608–1613, 2008.
- [170] Platet N. et al. Estrogens and their receptors in breast cancer progression : a dual role in cancer proliferation and invasion. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 51 :55–67, 2004.
- [171] Press M.F. et al. Her-2 gene amplification, her-2 and epidermal growth factor receptor mrna and protein expression, and lapatinib efficacy in women with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, 14(23) :7861–70, 2008.
- [172] Qiu C. et al. microRNA evolution in a human transcription factor and microRNA regulatory network. *BMC Syst Biol*, 4(90), June 2010.
- [173] Quenel N. et al. The prognostic value of c-erbB2 in primary breast carcinomas : a study on 942 cases. *Breast Cancer Res Treat*, 35(3) :283–91, 1995.
- [174] Rakha E.A et al. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 120(2) :293–308, 2010.
- [175] Rao X. et al. MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways. *Oncogene*, 30(9) :1082–97, March 2011.
- [176] Ravdin P.M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen : results of a prospective southwest oncology group study. *J Clin Oncol.*, 10(8) :1284–91, 1992.
- [177] Re A. et al. Genome-wide survey of microRNA-transcription factor feed-forward regulatory circuits in human. *Mol Biosyst*, 5(8) :854–67, August 2009.
- [178] Reinhart B.J. et al. The 21-nucleotide let-7 rna regulates developmental timing in caenorhabditis elegans. *Nature*, 403 :901–6, 2000.
- [179] Ritchie W. et al. Conserved expression patterns predict microRNA targets. *PLoS computational biology*, 5(9) :e1000513, 2009.
- [180] Ritchie W. et al. mimirna : a microRNA expression profiler and classification resource designed to identify functional correlations between microRNAs and their targets. *Bioinformatics*, 26(2) :223–227, 2010.

- [181] Rivas M.A. et al. Tnf alpha acting on tnfr1 promotes breast cancer growth via p42/p44 mapk, jnk, akt and nf-kappa b-dependent pathways. *Exp Cell Res*, 314(3) :509–39, 2008.
- [182] Rochette-Egly C. et al. Phosphorylation of the retinoic acid receptor-alpha by protein kinase a. *Mol Endocrinol*, 9 :860–71, 1995.
- [183] Rochette-Egly C. et al. Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (rars). *NURSA*, 7 :e005, 2009.
- [184] Ross-Innes C.S et al. Cooperative interaction between retinoic acid receptor-a and estrogen receptor in breast cancer. *Genes Dev.*, 24(2) :171–82, 2010.
- [185] Ross S.A. et al. Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev*, 80(3) :1021–54, 2006.
- [186] Ruby J.G. et al. Intronic microrna precursors that bypass drosha processing. *Nature*, 448 :83–86, 2007.
- [187] Ruepp A. et al. Phenomir : a knowledgebase for microrna expression in diseases and biological processes. *Genome Biology*, 11, 2010.
- [188] Saetrom O. et al. Weighted sequence motifs as an improved seeding step in microrna target prediction algorithms. *RNA*, 11 :995–1003, 2005.
- [189] Saini H.K. et al. Annotation of mammalian primary micrnas. *BMC Genomics*, 9(564), 2008.
- [190] Saumet A. et al. transcriptional repression of microrna genes by pml-rara increases expression of key cancer proteins in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 113(2) :412–21, 2009.
- [191] Schule R. et al. Retinoic acid is a negative regulator of ap-1-responsive genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(14) :6092–96, 1991.
- [192] Schwarz D.S. et al. Asymmetry in the assembly of the rna interference enzyme complex. *Cell*, 15 :199–208, 2003.
- [193] Scott G.K. et al. Coordinate suppression of erbb2 and erbb3 by enforced expression of micro-rna mir-125a ou mir-125b. *The Journal of Biol. Chem.*, 282(2) :1479–86, 2007.

- [194] Selbach M. et al. Widespread changes in protein synthesis induced by micrnas. *Nature*, 455 :58–63, 2008.
- [195] Sempere L.F. et al. Altered microrna expression confined to specific epithelial cell subpopulations in breast cancer. *Cancer Res*, 65(16) :7065–69, 2007.
- [196] Shalgi R. et al. Global and local architecture of the mammalian microrna-transcription factor regulatory network. *PLoS Comput Biology*, 3(7) :e131, 2007.
- [197] Shen-Orr S.S. et al. Network motifs in the transcriptional regulation network of escherichia coli. *Nat. Genet*, 31 :64–68, 2002.
- [198] Shi B. et al. Microrna 145 targets the insulin receptor substrate-1 and inhibits the growth of colon cancer cells. *J. Biol. Chem*, 282 :32582–3259–, 2007.
- [199] Shin C. et al. Expanding the microrna targeting code : functional sites with centered pairing. *Moll Cell*, 38 :789–802, 2010.
- [200] Si M.L. et al. mir-21-mediated tumor growth. *Oncogene*, 26(19) :2799–2803, 2006.
- [201] Simpson E. et al. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *Trends Endocrinol Metab*, 11(5) :184–8, 2000.
- [202] Singh S.K. et al. Rest maintains self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. *Nature*, 453 :223–27, 2008.
- [203] Song B. et al. Microrna-21 regulates breast cancer invasion partly by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase 3 expression. *J Exp Clin Cancer Res*, 29(29), 2010.
- [204] Sorlie T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. In *Proc Natl Acad Sci USA*, volume 98, pages 10869–74, 2001.
- [205] Su N. et al. Combinatorial regulation of transcription factors and micrnas. *BMC Syst Biol*, 4(150), November 2010.
- [206] Su X. et al. Tap63 suppresses metastasis through coordinate regulation of dicer and mirnas. *Nature*, 467 :986–90, 2010.
- [207] Suzuki Y. et al. Physical interaction between retinoic acid receptor and sp1 : Mechanism for induction of urokinase by retinoic acid. *The American Society of Hematology*, 93(12) :4264–76, 1999.

- [208] Takahashi F. et al. Breast tumor progression induced by loss of btg2 expression is inhibited by targeted therapy with the erbb/her inhibitor lapatinib. *Oncogene*, 2011.
- [209] Taneja R. et al. Phosphorylation of activation functions af-1 and af-2 of rar alpha and rar gamma is indispensable for differentiation of f9 cells upon retinoic acid and camp treatment. *Embo J*, 16 :6452–65, 1997.
- [210] Tate B.F. et al. A systematic analysis of the af-2 domain of human retinoic acid receptor alpha reveals amino acids critical for transcriptional activation and conformational integrity. *Faseb J*, 10 :1524–31, 1996.
- [211] Tavazoie S.F. et al. Endogenous human micrnas that suppress breast cancer metastasis. *Nature*, 451 :147–52, 2008.
- [212] Tavera-Mendoza L.E. et al. Genome-wide approaches for identification of nuclear receptor target genes. *Nucl Recept Signal*, 4, 2006.
- [213] Tchatchou S. et al. A variant affecting a putative mirna target site in estrogen receptor (esr) 1 is associated with breast cancer risk in premenopausal women. *Carcinogenesis*, 30(1) :59–64, 2009.
- [214] Terao M. et al. Induction of mir-21 by retinoic acid in estrogen-receptor-positive breast carcinoma cells : biological correlates and molecular targets. *J Biol Chem*, 286(5) :4027–42, February 2011.
- [215] Thomas M. et al. Desperately seeking micrna targets. *Nature structural & Molecular Biology*, 17(10) :1169–74, October 2010.
- [216] Tokumaru S. et al. let-7 regulates dicer expression and constitutes a negative feedback loop. *Carcinogenesis*, 29 :2073–77, 2008.
- [217] Tran D.H. et al. Computational discovery of mir-tf regulatory modules in human genome. *Bioinformatics*, 4(8) :371–7, February 2010.
- [218] Tsang J. et al. Micrna-mediated feedback and feedforward loops are recurrent network motifs in mammals. *Molecular Cell*, 26 :753–67, 2007.
- [219] Tsuchiya Y. et al. Micrna regulates the expression of human cytochrome p450 1b1. *Cancer Res*, 66 :9090–98, 2006.

- [220] Van't Veer L.J. et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 415(6871) :530–6, 2002.
- [221] Vasudevan S. et al. Switching from repression to activation : Micrnas can up-regulate translation. *Science*, 318(5858) :1931–34, 2007.
- [222] Vasudevan S. et al. Cell cycle control of microrna-mediated translation regulation. *Cell Cycle*, 7(11) :1545–9, 2008.
- [223] Visone R. et al. Mirnas and cancer. *Am J Pathol*, 174 :1131–38, 2009.
- [224] Viswanathan S.R. et al. Selective blockade of microrna processing by lin-28. *Science*, 320 :97–100, 2008.
- [225] Volinia S. et al. Identification of microrna activity by targets' reverse. *Bioinformatics*, 26(1) :91–97, 2010.
- [226] Wang J. et al. Transmir : a transcription factor-microrna regulation database. *Nucleic Acids Res*, 38 :D119–D122, January 2010.
- [227] Wang S. et al. mir-145 inhibits breast cancer cell growth through rtkn. *Int J Oncol*, 34 :1461–1466, 2009.
- [228] Wang Y. et al. Structure of the guide-strand-containing argonaute silencing complex. *Nature*, 456 :209–13, 2008.
- [229] Warnmark A. et al. Activation functions 1 and 2 of nuclear receptors : molecular strategies for transcriptional activation. *Mol Endocrinol*, 17 :1901–9, 2003.
- [230] Wasserman W.W. et al. Applied bioinformatics for the identification of regulatory elements. *Nat Rev Genet*, 5(4) :276–87, 2004.
- [231] Webb P. et al. The estrogen receptor enhances ap-1 activity by two distinct mechanisms with different requirement for receptor transactivator functions. *Mol Endocrinol*, 13(10) :1672–1685, 1999.
- [232] Weiss F.U. et al. Retinoic acid receptor antagonists inhibit mir-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 137(6) :2136–45, September 2009.
- [233] White J.H et al. Corepressor recruitment by agonist-bound nuclear receptors. *Vitamins & Hormones*, 68 :123–43, 2004.

- [234] Wickramasinghe N.S et al. Estradiol downregulates mir-21 expression and increases mir-21 target gene expression in mcf-7 breast cancer cells. *Nucleic Acids Res*, 37(8) :2584–95, May 2009.
- [235] Wu H. et al. Suppression of cell growth and invasion by mir-205 in breast cancer. *Cancer Res*, 19 :439–48, 2009.
- [236] Wuchty S. et al. Complete suboptimal folding of rna and the stability of secondary structures. *Biopolymers*, 49 :145–65, 1999.
- [237] Yan L.X. et al. MicroRNA mir-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis, and patient poor prognosis. *RNA*, 14(11) :2348–60, 2008.
- [238] Yan L.X. et al. Knockdown of mir-21 in human breast cancer cell lines inhibits proliferation, in vitro migration and in vivo tumor growth. *Breast Cancer Res*, 13(1) :R2, 2011.
- [239] Yang L. et al. Role of retinoid receptors in the prevention and treatment of breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 4(4) :377–88, 1999.
- [240] Yang Q. et al. 5-aza-2'-deoxycytidine induces retinoic acid receptor beta 2 demethylation, cell cycle arrest and growth inhibition in breast carcinoma cells. *Anticancer Res.*, 22(5) :2753–56, 2002.
- [241] Yu F. et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell*, 131 :1109–1123, 2007.
- [242] Yu X. et al. Analysis of regulatory network topology reveals functionally distinct class of micrnas. *Nucleic Acids Res.*, 36 :6494–503, 2008.
- [243] Yu Z. et al. A cyclin d1/microrna 17/20 regulatory feedback loop in control of breast cancer cell proliferation. *J Cell Biol*, 182 :509–17, 2008.
- [244] Yu Z. et al. MicroRNA, cell cycle and human breast cancer. *Am J Pathol*, 176(3) :1058–64, 2010.
- [245] Zhang B. et al. Micrnas and their regulatory roles in animals and plants. *J Cell Physiol*, 210 :279–98, 2007.
- [246] Zhang B. et al. Micrnas as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol*, 302 :1–12, 2007.

- [247] Zhang L. et al. Micrnas exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 :9136–41, 2006.
- [248] Zhao J.J. et al. Retinoic acid downregulates micrnas to induce abnormal development of spinal cord in spina bifida rat model. *Childs Nerv Syst*, 24 :485–92, 2008.
- [249] Zhong H. et al. Targeting smad4 links microrna-146a to the tgf-b pathway during retinoid acid induction in acute promyelocytic leukemia cell line. *Int J Hematol*, 92 :129–135, 2010.
- [250] Zhu S. et al. Microrna-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (tpm1). *The Journal of Biol. Chem.*, 282(19) :14328–36, 2007.
- [251] Zhu W.Y. et al. Retinoic acid increases tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase and paxillin in mcf-7 human breast cancer cells. *Cancer Res*, 59 :85–90, 1999.
- [252] McEwen B.S et Alves S.E. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*, 20(3) :279–307, 1999.
- [253] Wu L. et Belasco J.G. Micro-rna regulation of the mammalian lin-28 gene during neuronal differentiation of embryonal carcinoma cells. *Mol. Cell. Biol*, 25 :9198–208, 2005.
- [254] Bandyopadhyay S. et Bhattacharyya M. Putmir : a database for extracting neighboring transcription factors of human micrnas. *BMC Bioinformatics*, 11(190), 2010.
- [255] Balmer J.E et Blomhoff R. A robust characterization of retinoic acid response elements based on a comparison of sites in three species. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 96(5) :347–54, 2005.
- [256] Le Quesne J. et Caldas C. Micro-rnas and breast cancer. *Oncology*, 4 :230–41, 2010.
- [257] McLaren D. S. et Frigg M. *Sight and life manual on vitamin A deficiency disorders (VADD)*. Sight and Life, 2001.
- [258] Kinch L.N. et Grishin N.V. The human ago2 mc region does not contain an eif4e-like mrna cap binding motif. *Biol. Direct*, 15(2), 2009.
- [259] Tang X. et Gudas L.J. Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu. Rev. Pathol.*, 6 :345–64, 2010.

- [260] Fujita S. et Iba H. Putative promoter regions of mirna genes involved in evolutionarily conserved regulatory systems among vertebrates. *Bioinformatics*, 24(3) :303–308, 2008.
- [261] Cheng C. et Li L.M. Inferring microRNA activities by combining gene expression with microRNA target prediction. *PLoS one*, 3(4) :e1989, 2008.
- [262] Sun S.Y. et Lotan R. Retinoids and their receptors in cancer development and chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol*, 41(1) :41–55, 2002.
- [263] Ordonez-Moran P. et Munoz A. Nuclear receptors : genomic and non-genomic effects converge. *Cell Cycle*, 8 :1675–80, 2009.
- [264] Donato L.J. et Noy N. Suppression of mammary carcinoma growth by retinoic acid : proapoptotic genes are targets for retinoic acid receptor and cellular retinoic acid-binding protein ii signaling. *Cancer Res*, 65 :8193–99, 2005.
- [265] Bastien J. et Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Genes*, 328 :1–16, 2004.
- [266] Parker R. et Sheth U. P bodies and the control of mrna translation and degradation. *Moll Cell*, 25 :635–46, 2007.
- [267] Smalheiser N.R. et Torvik V.I. Mammalian microRNAs derived from genomic repeats. *Trends Genet*, 21 :322–326, 2005.
- [268] Fisher G.J. et Voorhees J.J. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB J*, 10(9) :1002–13, 1996.
- [269] Zheng Q. et Wang X.J. Goeast : a web-based software toolkit for gene ontology enrichment analysis. *Nucleic Acids Res*, 36 :W358–63, May 2008.
- [270] Valastyan S. et Weinberg R.A. Metastasis suppression : a role of the dicer. *Genome Biology*, 11(11) :141, 2010.
- [271] Maillot G. *Contribution À l'étude de l'expression et des fonctions des microRNAs dans les cancers du sein*. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, Octobre 2009.
- [272] Liu J. Stormo G.D. Quantitative analysis of egr proteins binding to dna : assessing additivity in both the binding site and the protein. *BMC Bioinformatics*, 6(176), 2005.

- [273] Hofacker I.L. How micrnas choose their targets. *Nature Genetics*, 39(10) :1191–92, 2007.
- [274] The Lancet. Breast cancer in developing countries. *The Lancet*, 374(9071) :1567–2131, 2009.
- [275] De Luca L.M. Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis and neoplasia. *FASEB J*, 5(14) :2924–33, 2004.
- [276] Wei L.N. Retinoids and receptor interacting protein 140 (rip140) in gene regulation. *Curr Med Chem*, 11(12) :1527–32, 2004.
- [277] Parisotto M. *Rôles de la synthèse de l'acide rétinoïque dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales mammaires*. Thèse de doctorat, Université de Montréal, Aout 2010.
- [278] Rozendaal M. *Antiproliferative effects of retinoic acid in breast cancer*. Thèse de doctorat, Université de Montréal, Juin 2011.
- [279] Vernet N. *Analyse du rôle de l'acide rétinoïque et de ses récepteurs au cours de la spermatog nese*. Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur Strasbourg I, Octobre 2006.
- [280] Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J*, 10 :940–54, 1996.
- [281] Lalevee S. *Les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque : phosphorylation et contrôle dynamique de l'association/dissociation de complexes protéiques*. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, Octobre 2009.
- [282] Gilmore T.D. Introduction to nf-kappab : players, pathways, perspectives. *Oncogene*, 25(51) :6680–4, 2006.
- [283] Durston A.J. Woltering J.M. Mir-10 represses hoxb1a and hoxb3a in zebrafish. *PLoS One*, 3(1) :e1396, January 2008.

Appendices

Annexe A

Boucles de régulation prédites pour RAR_α et RAR_γ

TABLE A.1: Boucles de régulation prédites pour RAR α et RAR γ dans les MCF7.

miR	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ¹	GO term
hsa-let-7a	DR2		BTC2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612; GO :0010243
hsa-let-7a	DR2		BTC2/ DYRK2/	GO :0006974; GO :0033554; GO :0010941; GO :0042981; GO :0043067
hsa-let-7a	DR2		CtctbfA2T3**/ CPEB2**/	GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889;
hsa-let-7a	DR2		BTC2/ DYRK2/ DUSP4*/	GO :0006464; GO :0043412;
hsa-let-7a	DR2		BTC2/ DYRK2/ DUSP4*/ TMPRSS2/	GO :0019538
hsa-let-7a	DR2		DUSP4*	GO :0008330; GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138;
hsa-let-7a	DR2		DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-let-7a	DR2		DYRK2/ DUSP4*/	GO :0035556;
hsa-let-7a	DR2		TMPRSS2	GO :0005044;
hsa-let-7d	DR2		BTC2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612; GO :0010243
hsa-let-7d	DR2		BTC2/ DYRK2/	GO :0006974; GO :0033554; GO :0010941; GO :0042981; GO :0043067
hsa-let-7d	DR2		CtctbfA2T3**/ CPEB2**/	GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889;
hsa-let-7d	DR2		BTC2/ DYRK2/ DUSP4*/	GO :0006464; GO :0043412;
hsa-let-7d	DR2		BTC2/ DYRK2/ DUSP4*/ TMPRSS2/	GO :0019538
hsa-let-7d	DR2		DUSP4*	GO :0008330; GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138;
hsa-let-7d	DR2		DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-let-7d	DR2		DYRK2/ DUSP4*/	GO :0035556;
hsa-let-7d	DR2		TMPRSS2	GO :0005044;
hsa-let-7f	DR2		BTC2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612; GO :0010243
hsa-let-7f	DR2		BTC2/ DYRK2/	GO :0006974; GO :0033554; GO :0010941; GO :0042981; GO :0043067
hsa-let-7f	DR2		CtctbfA2T3**/ CPEB2**/	GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889;
hsa-let-7f	DR2		BTC2/ DYRK2/ DUSP4*/	GO :0006464; GO :0043412;
hsa-let-7f	DR2		BTC2/ DYRK2/ DUSP4*/ TMPRSS2/	GO :0019538
hsa-let-7f	DR2		DUSP4*	GO :0008330; GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138;
hsa-let-7f	DR2		DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-let-7f	DR2		DYRK2/ DUSP4*/	GO :0035556;
hsa-let-7f	DR2		TMPRSS2	GO :0005044;
hsa-let-7i	indirect		BTC2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612; GO :0010243
hsa-let-7i	indirect		BTC2/ DYRK2/	GO :0006974; GO :0033554; GO :0010941; GO :0042981; GO :0043067
hsa-let-7i	indirect		CtctbfA2T3**/ CPEB2**/	GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889;
hsa-let-7i	indirect		BTC2/ DYRK2/ DUSP4*/	GO :0006464; GO :0043412;

miR	RARE -RARα	RARE -RARγ	GENES ¹	GO term
hsa-let-7i	indirect		BTG2/ DUSP4 / TMPRSS2/ DYRK2/ DUSP4	GO :0019538
hsa-let-7i	indirect		DYRK2/	GO :0008330; GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138;
hsa-let-7i	indirect			GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885;
hsa-let-7i	indirect			GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255;
hsa-let-7i	indirect			GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109;
hsa-let-7i	indirect			GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-let-7i	indirect		DYRK2/ DUSP4	GO :0035556;
hsa-let-7i	indirect		TMPRSS2	GO :0005044;
hsa-miR-101	indirect		ELF5	GO :0007398
hsa-miR-101	indirect		NRCAM*	GO :0045162; GO :0030506; GO :0045161; GO :0007413; GO :0008038; GO :0045666;
hsa-miR-101	indirect			GO :0042551; GO :0030516; GO :0007416; GO :0008037; GO :0048638; GO :0050770;
hsa-miR-101	indirect			GO :0001764; GO :0050808; GO :00048469; GO :0010975; GO :0010769; GO :0022604;
hsa-miR-101	indirect			GO :0021700; GO :0031344
hsa-miR-101	indirect		PCDH10**	GO :0007156
hsa-miR-101	indirect		SOX9/	GO :0030502; GO :0070168; GO :0032331; GO :0030238; GO :0030279; GO :0032330;
hsa-miR-101	indirect			GO :0061035; GO :0007530; GO :0001837; GO :0001502; GO :0060350; GO :0001708;
hsa-miR-101	indirect			GO :0030500; GO :0070167; GO :0060349; GO :0014032; GO :0014033; GO :0060348;
hsa-miR-101	indirect			GO :0001942; GO :0022404; GO :0022405; GO :0042303; GO :0042633; GO
hsa-miR-101	indirect		SOX9/ ELF5/	GO :0043565; GO :0009888; GO :0001071; GO :0003700
hsa-miR-101	indirect		SOX9/ ELF5/ CPFB2**/	GO :2000112; GO :0010556; GO :0010468; GO :0031326; GO :0009889;
hsa-miR-101	indirect		SOX9/ NRCAM*/	GO :0000904; GO :0000902; GO :0032989; GO :2000026; GO :0045595; GO :0048468;
hsa-miR-101	indirect			GO :0050793; GO :0051239; GO :0009653
hsa-miR-101	indirect		SOX9/ NRCAM*/ ELF5/	GO :0048856
hsa-miR-101	indirect		SOX9/ NRCAM*/ ELF5/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007;
hsa-miR-101	indirect		TP53INP1/ CPFB2**/	GO :0016337; GO :0007155; GO :0022610;
hsa-miR-101	indirect		PCDH10**/ NRCAM*/	
hsa-miR-101	indirect		SOX9/ NRCAM*/ NRCAM*/	GO :0048522; GO :0048518
hsa-miR-101	indirect		SOX9/ TP53INP1/ NRCAM*/	
hsa-miR-101	indirect		TP53INP1/	GO :0042981; GO :0010941; GO :0043067;
hsa-miR-101	indirect		BTG2	GO :0007050
hsa-miR-101	indirect			GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612;
hsa-miR-103	indirect			GO :0010243; GO :0043414; GO :0032259; GO :0006730; GO :0014070; GO :0009952;
hsa-miR-103	indirect			GO :0043434; GO :0003002
hsa-miR-103	indirect		BTG2/ DYRK2/	GO :0006974; GO :0033554; GO :0042981; GO :0043067; GO :0010941; GO :0006950
hsa-miR-103	indirect		ST8SIA4/	GO :0006464; GO :0043412; GO :0044267; GO :0019538
hsa-miR-103	indirect		BTG2/ NRIP1/	GO :0048523; GO :0048519; GO :0006350;
hsa-miR-103	indirect		BTG2/ NRIP1/ DYRK2/	GO :0048518; GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889; GO :0051716;
hsa-miR-103	indirect			GO :0060255; GO :0031323; GO :0080090; GO :0019222; GO :0050896; GO :0050794;
hsa-miR-103	indirect			GO :0050789; GO :0065007
hsa-miR-103	indirect		BTG2/ NRIP1/ ST8SIA4/	GO :0048731; GO :0048856; GO :0034645; GO :0009059; GO :0007275; GO :0032502;
hsa-miR-103	indirect		DYRK2/	GO :0044249; GO :0009058; GO :0032501
hsa-miR-103	indirect			GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885;
hsa-miR-103	indirect			GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255;
hsa-miR-103	indirect			GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109;
hsa-miR-103	indirect			GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-miR-103	indirect		DYRK2/ ST8SIA4/	GO :0016740
hsa-miR-103	indirect		NRIP1/	GO :0035259; GO :0046965; GO :0001542; GO :0030728; GO :0030331; GO :0042974;
hsa-miR-103	indirect			GO :0019915; GO :0050681; GO :0042826; GO :0035258; GO :0030521; GO :0061039;
hsa-miR-103	indirect			GO :0000118; GO :0007292; GO :0022602; GO :0008585; GO :0042698; GO :0046545;
hsa-miR-103	indirect			GO :0046660; GO :0030518; GO :0035257; GO :0016585; GO :0030522; GO
hsa-miR-103	indirect		NRIP1/ DYRK2/	GO :0010557; GO :0031328; GO :0009891; GO :0010604; GO :0031325; GO :0009893;
hsa-miR-103	indirect			GO :0048522; GO :0007165; GO :0023052
hsa-miR-103	indirect		ST8SIA4	GO :0003828; GO :0006491; GO :0008373; GO :0009311; GO :0006487; GO :0030173;
hsa-miR-103	indirect			GO :0031228; GO :0031301; GO :0006486; GO :0043413; GO :0070085; GO :0031300;
hsa-miR-103	indirect			GO :0009101; GO :0000139
hsa-miR-106a	indirect		AHRH**	GO :0048306; GO :0008624; GO :0051592;
hsa-miR-106a	indirect		PFKFB3**	GO :0003873; GO :0006003; GO :00044331; GO :0008443; GO :0019203; GO :0019200;
hsa-miR-106a	indirect			GO :0006000

miR	RARE -RARα	RARE -RARγ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-106a	indirect		SQSTM1*	GO :0030971; GO :0043130; GO :0005080; GO :0042169; GO :0032182; GO :0005770; GO :0016197
hsa-miR-106a	indirect		TP53INP1/ AHRR**/	GO :0006917; GO :0012502; GO :0010942; GO :0043063; GO :0043068;
hsa-miR-106a	indirect		SQSTM1*/ AHRR**/	GO :0006915; GO :0012501; GO :0008219; GO :0016265
hsa-miR-106b	indirect	indirect	AHRR**	GO :0048306; GO :0008624; GO :0051592;
hsa-miR-106b	indirect	indirect	PFKFB3**	GO :0003873; GO :0006003; GO :0004331; GO :0008443; GO :0019203; GO :0019200; GO :0006000
hsa-miR-106b	indirect	indirect	SQSTM1*	GO :0030971; GO :0043130; GO :0005080; GO :0042169; GO :0032182; GO :0005770; GO :0016197
hsa-miR-106b	indirect	indirect	TP53INP1/ AHRR**/	GO :0006917; GO :0012502; GO :0010942; GO :0043063; GO :0043068;
hsa-miR-106b	indirect	indirect	SQSTM1*/ AHRR**/	GO :0006915; GO :0012501; GO :0008219; GO :0016265
hsa-miR-107	indirect		BTG2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612; GO :0010243; GO :0043414; GO :0032259; GO :0006730; GO :0014070; GO :0009952; GO :0043434; GO :0003002
hsa-miR-107	indirect		BTG2/ DYRK2/	GO :0006974; GO :0033554; GO :0042981; GO :0043067; GO :0010941; GO :0006950
hsa-miR-107	indirect		STSSIA4/	GO :0006464; GO :0043412; GO :0044267; GO :0019538
hsa-miR-107	indirect		BTG2/ NRIP1/	GO :0048523; GO :0048519; GO :0006350;
hsa-miR-107	indirect		BTG2/ NRIP1/ DYRK2/	GO :0048518; GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889; GO :0051716; GO :0060255; GO :0031323; GO :0080090; GO :0019222; GO :0050896; GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007
hsa-miR-107	indirect		BTG2/ NRIP1/ STSSIA4/	GO :0048731; GO :0048856; GO :0034645; GO :0009059; GO :0007275; GO :0032502; GO :0044249; GO :0009058; GO :0032501
hsa-miR-107	indirect		DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-miR-107	indirect		DYRK2/ STSSIA4/	GO :0016740
hsa-miR-107	indirect		NRIP1/	GO :0035259; GO :0046965; GO :0001542; GO :0030728; GO :0030331; GO :0042974; GO :0019915; GO :0050681; GO :0042826; GO :0035258; GO :0030521; GO :0061039; GO :0000118; GO :0007292; GO :0022602; GO :0008585; GO :0042698; GO :0046545; GO :0046660; GO :0030518; GO :0035257; GO :0016585; GO :0030522; GO
hsa-miR-107	indirect		NRIP1/ DYRK2/	GO :0010557; GO :0031328; GO :0009891; GO :0010604; GO :0031325; GO :0009893; GO :0048522; GO :0007165; GO :0023052
hsa-miR-107	indirect		STSSIA4	GO :0003828; GO :0006491; GO :0008373; GO :0009311; GO :0006487; GO :0030173; GO :0031228; GO :0031301; GO :0006486; GO :0043413; GO :0070085; GO :0031300; GO :0009101; GO :0000139
hsa-miR-10a	DR5, indirect		HOXB3*	GO :0021563; GO :0021615; GO :0021602; GO :0060216; GO :0030878; GO :0021545; GO :0021675; GO :0048704; GO :0035270; GO :0048706; GO :0051216; GO :0048709; GO :0048562; GO :0009952; GO :0048732; GO :0048568; GO :0003002; GO :0007389; GO :0030097; GO :0001501; GO :0048534; GO :0002520; GO :0048598; GO
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NCOR2	GO :0005112; GO :0070491; GO :0017053; GO :0010553; GO :0032582; GO :0047485; GO :0010551; GO :0032583; GO :0003714; GO :0016604; GO :0016564; GO :0008134; GO :0000122; GO :0045892; GO :0051253; GO :0000988; GO :0000989; GO :0003712; GO :0016481; GO :0045934; GO :0010629; GO :0051172; GO :2000113; GO
hsa-miR-124	DR2		ADCY1**	GO :0008294; GO :0004016; GO :0006171; GO :0007616; GO :0016849; GO :0009975; GO :0009190; GO :0046058;
hsa-miR-124	DR2		AHRR**/ CPOX*/	GO :0010038
hsa-miR-124	DR2		APIG1	GO :0004089
hsa-miR-124	DR2		APIG1*/ ADCY1**/	GO :0016829
hsa-miR-124	DR2		APIG1*/ BTG2/	GO :0006730

miR	RARE -RARα	RARE -RARγ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-124	DR2		APIG1* / SLC22A5 / TP53INP1 / DYRK2 / SLITRK6 / ELF3 / AHR* / BTG2 / JAG2** / NRCAM* / ADCY1** / JAG2** / PARP9 / DYRK2 / RBMS1** / STSSIA4 / CPOX*	GO :0009987; GO :0009987;
hsa-miR-124	DR2		APIG1* / SLC22A5 / TP53INP1 / DYRK2 / ELF3 / SLITRK6 / MYADM* / AHR* / JAG2** / NRCAM* / ADCY1** / JAG2** / CNKSR3** / PARP9 / DYRK2 / RBMS1** / STSSIA4 / CPOX*	GO :0005623; GO :0044464;
hsa-miR-124	DR2		BTG2	GO :0051602
hsa-miR-124	DR2		CPOX*	GO :0046689; GO :0016634; GO :0046685; GO :0006783; GO :0043621; GO :0042168; GO :0006779; GO :0033014;
hsa-miR-124	DR2		DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145
hsa-miR-124	DR2		DYRK2/ BTG2/ DYRK2/	GO :0006974
hsa-miR-124	DR2		ELF3	GO :0060056; GO :0060443; GO :0022612;
hsa-miR-124	DR2		ELF3/ JAG2**/	GO :0060429
hsa-miR-124	DR2		ELF3/ SLITRK6/ BTG2/ JAG2**/ NRCAM*/ JAG2**/ STSSIA4/ JAG2**/	GO :0048731
hsa-miR-124	DR2			GO :0009912; GO :0060120; GO :0046629; GO :0005112; GO :0045061; GO :0042491; GO :0060113; GO :0045058; GO :0042490; GO :0001709; GO :0033077; GO :0048663; GO :0042475; GO :0008584; GO :0007219; GO :0046546; GO :0042476; GO :0016331; GO :0046661; GO :0048839; GO :0030217; GO :0043583; GO :0008406; GO
hsa-miR-124	DR2		NRCAM*	GO :0045162; GO :0030506; GO :0045161; GO :0007413; GO :0008038; GO :0045666; GO :0042551; GO :0030516;
hsa-miR-124	DR2		PARP9	GO :0003950
hsa-miR-124	DR2		SLC22A5	GO :0015651; GO :0015838; GO :0015879; GO :0042891; GO :0042895; GO :0044058; GO :0015893; GO :0015101; GO :0015697; GO :0015238; GO :0031526; GO :0015695; GO :0005903;
hsa-miR-124	DR2		SLC22A5/ AHR* / BTG2/ JAG2** / ADCY1** / JAG2** / CPOX*	GO :0042221
hsa-miR-124	DR2		SLC22A5/ TP53INP1 / DYRK2/ AHR* / BTG2/ NRCAM*/	GO :0048518
hsa-miR-124	DR2		SLC22A5/ TP53INP1 / DYRK2/ AHR* / BTG2/ NRCAM*/	GO :0050896
hsa-miR-124	DR2		SLC22A5/ TP53INP1 / DYRK2/ AHR* / BTG2/ NRCAM*/	
hsa-miR-124	DR2		SLITRK6/ BTG2/ JAG2**/ NRCAM*/	GO :0030182; GO :0048699; GO :0022008;
hsa-miR-124	DR2		SLITRK6/ BTG2/ JAG2**/ NRCAM*/ JAG2**/ STSSIA4/	GO :0007399

miR	RARE - RAR α	RARE - RAR γ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-124	DR2		ST8S1A4	GO :0003828; GO :0006491; GO :0008373; GO :0009311
hsa-miR-124	DR2		TP53INP1/ AHRR [*] / JAG2 ^{**} /	GO :0010941; GO :0042981; GO :0043067;
hsa-miR-124	DR2		TP53INP1/ AHRR ^{**} /	GO :0006917; GO :0012502; GO :0043065; GO :0010942; GO :0043068; GO :0006915;
hsa-miR-124	DR2		TP53INP1/ ELF3/ DYRK2/	GO :0006950
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	ADCV1 ^{**}	GO :0008294; GO :0004016; GO :0007616; GO :0006171; GO :0016849; GO :0009975;
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	NET1	GO :0009190; GO :0046068; GO :0009124; GO :0009187; GO :0007613; GO :0009755;
hsa-miR-141	DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	TRAF4	GO :0009123;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	BHLHB2	GO :0005089
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI	GO :0007585
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ BHLHB2/	GO :0009649; GO :0042752; GO :0048168; GO :0048167; GO :0050804;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0002070; GO :0048665; GO :0030850; GO :0002064; GO :0001708; GO :0048663;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0033500; GO :0042593; GO :0048754; GO :0001763; GO :0042445; GO :0030855;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0030324; GO :0030323; GO :0060541;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0045892; GO :0051253; GO :0016481; GO :0010629; GO :0045934; GO :0051172;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :2000113; GO :0010558; GO :0031327; GO :0009890
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0001655; GO :0048608; GO :0048732; GO :0035295; GO :0003006; GO :0045944;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ BHLHB2/	GO :0045893; GO :0051254; GO :0043565; GO :0045941
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0001071; GO :0003700; GO :0065008;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ BHLHB2/	GO :0003677; GO :0034645; GO :0009059; GO :0010467; GO :0090304;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ BHLHB2/ FOXAI*/	GO :0045666; GO :0048469; GO :0021700; GO :0045664; GO :0050767; GO :0051960;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0060284; GO :0045597; GO :0051094; GO :0030182; GO :0000026; GO :0045595;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0048699;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0051239
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0048468; GO :0009653
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI*	GO :0032808; GO :0048341; GO :0014855; GO :0055017; GO :0060038; GO :0060419;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0033002; GO :001945; GO :0048340; GO :0008301; GO :0048339; GO :0008354;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0048010; GO :0048844; GO :0060840; GO :0003208; GO :0003229; GO :0055010;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	FOXAI/ FOXAI*/	GO :0003231; GO :0035265; GO :0001974; GO :0055008; GO :0060415; GO
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	MPPE2 ^{**} / NRCAM*/	GO :0007399; GO :0048731; GO :0048856; GO :0007275
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	NRCAM*	GO :0045162; GO :0030506; GO :0045161; GO :0007413; GO :0008038; GO :0042551;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	NRCAM*	GO :0030516; GO :0007416; GO :0008037; GO :00048638; GO :0050770; GO :0001764;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	NRCAM*	GO :0050808; GO :0010975; GO :0010769; GO :0022604; GO :0031344
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	NRCAM*/	GO :0043062; GO :0016477; GO :0048870; GO :0051674; GO :0006928;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	NRCAM*	GO :0007417; GO :0040011;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	RBMS1*	GO :0003697; GO :0003690
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	TP53INP1	GO :0007050
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	TP53INP1/ FOXCI*/	GO :0048523; GO :0048519
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	TP53INP1/ FOXCI*/ BHLHB2/	GO :0005634
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	TP53INP1/ FOXCI*/ BHLHB2/	GO :0048522; GO :0048518
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	TP53INP1/ NRCAM*/	GO :0045522; GO :0048518
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	TP53INP1/ FOXCI*/	GO :0045786; GO :0051726
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	TP53INP1/ FOXCI*/	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612;
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	TP53INP1/ FOXCI*/	GO :0010243; GO :0043414; GO :0032259
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	CtextbA2T3 ^{**} / BTG2/	GO :2000112; GO :0010556; GO :0009889; GO :0031326; GO :0060255; GO :0031323;
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	CtextbA2T3 ^{**} / BTG2/ CPEB2 ^{**} /	GO :0080090; GO :0019222;

miR	RARE -RARα	RARE -RARγ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ NCOB2/ JAG2**/	GO :0005102
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ JAG2**/ SOX2**/	GO :0045137; GO :0007548; GO :0003006; GO :00222414; GO :00000003;
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ ZEB1**/	GO :0003713
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ ZEB1**/	GO :0003714; GO :0008134; GO :0000988; GO :0000989; GO :0003712;
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ NCOB2/ ZEB1**/ ZEB1**/ SOX2**/ CNKSR3**/	GO :0005515
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ SOX2**/ ZEB1**/	GO :0045944; GO :0045893; GO :0051254; GO :0045941; GO :0010628; GO :0045935; GO :0010557; GO :0051173; GO :0031328; GO :0009891; GO :0010604; GO :0031325; GO :0009893;
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ SOX2**/ NCOB2/ ZEB1**/	GO :0006355; GO :0051252; GO :0006350; GO :0045449; GO :2000112; GO :0034645; GO :0009059; GO :0010556; GO :0010468; GO :0031326; GO :0009890; GO :0019219; GO :0009889; GO :0051171; GO :0010467; GO :0090304; GO :0044249; GO :0006139; GO :0060255; GO :0009058; GO :0031323; GO :0080090; GO :0034641; GO :0006807; GO
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ SOX2**/ JAG2**/	GO :0023052
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ SOX2**/ JAG2**/ ZEB1**/ ZEB1**/ JAG2**/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007;
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ SOX2**/ NCOB2/ CNKSR3**/ NCOB2/ NRIP1/ SOX2**/ ZEB1**/ JAG2**/	GO :0048513; GO :0048731; GO :0048856; GO :0007275; GO :0032502; GO :0032501
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NRIP1/ SOX2**/ NCOB2/ ZEB1**/ ZEB1**/	GO :0000122; GO :0045892; GO :0051253; GO :0016481; GO :0010629; GO :0045934; GO :0051172; GO :2000113; GO :0010558; GO :0009890; GO :0031327; GO :0009890; GO :0044451; GO :0031324; GO :0010605; GO :0006357; GO :0009892; GO :0005654; GO :0031981; GO :0048523; GO :0070013; GO :0048519; GO :0044428; GO :0043233; GO
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	SDC2**/ SOX2**/ JAG2**/	GO :0005887; GO :0031226
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	SOX2**/ SOX2**/	GO :0048852; GO :0060235; GO :0030910; GO :0071698; GO :0071699; GO :0060788; GO :0071696; GO :0071697; GO :0048853; GO :0002052; GO :0021984; GO :0050910; GO :0045747; GO :0050957; GO :0002089; GO :0043584; GO :0043586; GO :0021879; GO :0050974; GO :0060042; GO :0045668; GO :2000179; GO :0021872; GO
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	SOX2**/ SOX2**/ HOXA5/ JAG2**/	GO :0035270; GO :0060541; GO :0048732;
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	SOX2**/ SOX2**/ HOXA5/ JAG2**/	GO :0048663; GO :0046546; GO :0046661; GO :0048839; GO :0043583; GO :0045165; GO :0007420; GO :0030182; GO :0048699; GO :0022008; GO :0007154
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**	GO :0051150; GO :0033081; GO :0030857; GO :0048596; GO :0031076; GO :0048048; GO :0010464; GO :0030856; GO :0051147; GO :0017015; GO :0045580; GO :0045619; GO :0090092;
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ HOXA5/	GO :0048704; GO :0048706; GO :0051216; GO :0048705; GO :0007389; GO :0043009; GO :0009792
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ NCOB2/ HOXA5/	GO :0030528
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ ZEB1**/ JAG2**/	GO :0007049; GO :0002376
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ HOXA5/ JAG2**/	GO :0001501; GO :0009888
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ NCOB2/ ZEB1**/ SOX2**/	GO :0016564
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ ZEB1**/ SOX2**/	GO :0048593; GO :0048592; GO :0043010; GO :0001654; GO :0003682; GO :0005667; GO :0045596; GO :0051093;
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ CNKSR3**/ SOX2**/	GO :0009966
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ HOXA5/ SOX2**/	GO :0048562; GO :0048568; GO :0043565; GO :0001071; GO :0003700;
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ HOXA5/ SOX2**/	GO :0007423; GO :0007417; GO :0042127; GO :0007399; GO :0030154; GO :0048869
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	ZEB1**/ JAG2**/ HOXA5/ SOX2**/	GO :0048598; GO :0009887; GO :0009790; GO :0009653

miR	RARE -RARc	RARE -RARc7	GENES ¹	GO term
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	BTG2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0008213; GO :0006479; GO :0045767; GO :0010243; GO :0003414; GO :0032259; GO :0006730; GO :0014070; GO :0009952; GO :0043434; GO :0003002; GO :0007389; GO :0006281; GO :0006974
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	BTG2/ SOX2**	GO :0009612; GO :0009628; GO :0030182; GO :0009605; GO :0048699; GO :0022008; GO :0042127; GO :0007399; GO :0042221; GO :0030154; GO :0048869; GO :0006350; GO :0048518;
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	SOX2**	GO :0048852; GO :00060235; GO :0030910; GO :0071698; GO :0071699; GO :0060788; GO :0071699; GO :0071697; GO :0048853; GO :0002052; GO :0021984; GO :0050910; GO :0045747; GO :0050957; GO :0043584; GO :0002089; GO :0043586; GO :0021879; GO :0050974; GO :0060042; GO :2000179; GO :0045668; GO :0021872; GO
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	TGFB1	GO :0050840; GO :0007162; GO :0051178; GO :0030198; GO :0030155; GO :0007601; GO :0050983; GO :0043062; GO :0032403; GO :0005578; GO :0003102
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	TGFB1/ SOX2**	GO :0007600; GO :0050877; GO :0003008; GO :0071842; GO :0071841;
hsa-miR-211	DR1		AKAP1*	GO :0005741; GO :0031968; GO :0019867; GO :0019901; GO :0019900; GO :0031966; GO :0005740; GO :0044429; GO :0019899; GO :0031967; GO :0031975; GO :0003723; GO :0016301; GO :0005739; GO :0031090; GO :0016772
hsa-miR-211	indirect		FOXC1*	GO :0048341; GO :0032808; GO :0014855; GO :0055017; GO :0060419; GO :0060038; GO :0033002; GO :0001945; GO :0048340; GO :0008301; GO :0048339; GO :0048010; GO :0008354; GO :0048844; GO :0060840; GO :0003208; GO :0003229; GO :0055010; GO :0003231; GO :0035265; GO :0055008; GO :0060415; GO :0001974; GO :0003206; GO :0003205; GO :0045930; GO :0035272; GO :0048644; GO :0014032; GO :0014033; GO :0046620; GO :0005720; GO :0001541; GO :00030199; GO :0000981; GO :0003709; GO :0001707; GO :0042475; GO :0048332; GO :0001704; GO :0061039; GO :0001657; GO :0035150; GO :0050880; GO :0022602; GO :0048771; GO :0048762; GO :0003018; GO :0000792; GO :0014031; GO :0060485; GO :0030203; GO :0008585; GO :0007219; GO :0042698; GO :0006022; GO :0042476; GO :0048738; GO :0046545; GO :0046660; GO :0000790; GO :0007369; GO :0003007; GO :0007498; GO :0001822; GO :0072001; GO :0001655; GO :0008406; GO :0005976; GO :0043010; GO :0048511; GO :0048608; GO :00045137;
hsa-miR-211	indirect		FOXC1*/ AKAP1*/ HHEX/ AKAP1*/	GO :0003676
hsa-miR-211	indirect		FOXC1*/ AKAP1*/ HHEX/ AKAP1*/	GO :0043231; GO :0043227
hsa-miR-211	indirect		TP53INP1/ HHEX/ AKAP1*/	GO :0035050; GO :0048732; GO :0035295; GO :0007507; GO :0008134; GO :0007420; GO :0045944; GO :0007417; GO :0008283; GO :0072358; GO :0072359; GO :0009887; GO :0045893; GO :0051254; GO :0043565;
hsa-miR-211	indirect		FOXC1*/ TP53INP1/ HHEX	GO :0045786; GO :0051726
hsa-miR-211	indirect		NET1	GO :0008190; GO :0031369; GO :0016565; GO :0030177; GO :0030947; GO :0030878; GO :0016525; GO :0006406; GO :0006405; GO :0030111; GO :0010553; GO :0032582; GO :0001889; GO :0061008; GO :0051168; GO :0010552; GO :0035270; GO :0045765; GO :0051028; GO :0043193; GO :0050657; GO :0051236; GO :0050658; GO
hsa-miR-22	DR2	DR2	NET1	GO :0005088; GO :0005089; GO :0035023; GO :0005085; GO :0001558;
hsa-miR-22	DR2	DR2	TP53INP1	GO :0007050; GO :0045786
hsa-miR-23b	DR1		ADCY1**	GO :0008294; GO :0004016; GO :0006171; GO :0007616; GO :0016849; GO :0009975; GO :0009190; GO :0046058; GO :0009187; GO :0009124; GO :0007613; GO :0009755
hsa-miR-23b	DR1		Ctextbfa2t3*/ ZEB1**/ ELP5/	GO :0008283
hsa-miR-23b	DR1		DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0032582; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713
hsa-miR-23b	indirect		DYRK2/ PTGER4**/ ZEB1**	GO :0035556
hsa-miR-23b	indirect		DYRK2/ ZEB1**	GO :0004674; GO :0004672
hsa-miR-23b	indirect		DYRK2/ ZEB1**	GO :0000287
hsa-miR-23b	indirect		ADCY1**/ ELP5	GO :0007398

miR	RARE -RARα	RARE -RARγ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-23b	indirect		EPAS1	GO :0043619; GO :0043618; GO :0043620; GO :0042415; GO :0035035; GO :0043129; GO :0048875; GO :0001974; GO :0002027; GO :0001892; GO :0006584; GO :0034311; GO :0009712; GO :0034599; GO :0003705; GO :0000981; GO :0018958; GO :0003704; GO :0030218; GO :0042537; GO :0048771; GO :0034101
hsa-miR-23b	indirect		EPAS1/ CtextbFA2T3**/ ZEB1**/ELF5/ EPAS1/ DYRK2/ EPAS1/ DYRK2/ CtextbFA2T3**/ZEB1**/ ELF5/ CPBEB2**/ EPAS1/ DYRK2/ PTGER4**/ CtextbFA2T3**/ZEB1**/ ADCY1**/ ELF5/ CPBEB2**/ EPAS1/ DYRK2/ PTGER4**/ ZEB1**/ EPAS1/ DYRK2/ PTGER4**/ ZEB1**/ EPAS1/ ELF5/ EPAS1/ ZEB1**/ EPAS1/ ZEB1**/ELF5/ PTGER4**/ ZEB1**	GO :0003700; GO :0001071 GO :0033354 GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889; GO :0060255; GO :0031323; GO :0080090; GO :0019222; GO :0050794; GO :0050789 GO :0065007 GO :0007165 GO :0010557; GO :0031328; GO :0009891; GO :0010604; GO :0031325; GO :0009893 GO :0006366; GO :0048568; GO :0005667; GO :0003713; GO :0008134; GO :0043365 GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954 GO :0051150; GO :0033081; GO :0030857; GO :0048596; GO :0031076; GO :0048048; GO :0010464; GO :0030856; GO :0051147; GO :0048593; GO :0017015 GO :0045723; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713 GO :0035556 GO :0006917; GO :0012502; GO :0010942; GO :0043065; GO :0043068; GO :0006915; GO :0012501; GO :0008219; GO :0016265; GO :0042981; GO :0010941; GO :0043067 GO :0030967; GO :0071501; GO :0032933; GO :0006991; GO :0006984; GO :0033554 GO :0006950
hsa-miR-23b	indirect		EPAS1/ CtextbFA2T3**/ ZEB1**/ELF5/ EPAS1/ DYRK2/ EPAS1/ DYRK2/ CtextbFA2T3**/ZEB1**/ TFP12**/ADCY1**/ ELF5/ CPBEB2**/ EPAS1/ DYRK2/ PTGER4**/ ADCY1**/ ZEB1**/ EPAS1/ ELF5/ EPAS1/ ZEB1**/ EPAS1/ ZEB1**/ELF5/ PTGER4**/ ZEB1**	GO :0003700; GO :0001071 GO :0033354 GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889; GO :0060255; GO :0031323; GO :0080090; GO :0019222; GO :0050794; GO :0050789 GO :0065007 GO :0007165 GO :0010557; GO :0031328; GO :0009891; GO :0010604; GO :0031325; GO :0009893 GO :0006366; GO :0048568; GO :0005667; GO :0003713; GO :0008134; GO :0043365 GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954 GO :0051150; GO :0033081; GO :0030857; GO :0048596; GO :0031076; GO :0048048; GO :0010464; GO :0030856; GO :0051147; GO :0048593; GO :0017015 GO :0045723; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713 GO :0035556 GO :0006917; GO :0012502; GO :0010942; GO :0043065; GO :0043068; GO :0006915; GO :0012501; GO :0008219; GO :0016265; GO :0042981; GO :0010941; GO :0043067 GO :0030967; GO :0071501; GO :0032933; GO :0006991; GO :0006984; GO :0033554 GO :0006950
hsa-miR-24	indirect		INSIG1/ DYRK2/ INSIG1/ DYRK2/ TP53INP1/ INSIG1/ NET1/ DYRK2/ PTGER4**/ TSC22D3/ TP53INP1/ PTGER4**/ BTG2 DYRK2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ INSIG1/ DYRK2/ IDHI/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007; GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954; GO :0007188; GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612 GO :0045723; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0004713; GO :0006917; GO :0012502; GO :0006974 GO :0033554 GO :0006950
hsa-miR-24	indirect		INSIG1/ NET1/ DYRK2/ PTGER4**/ TSC22D3/ TP53INP1/ PTGER4**/ BTG2 DYRK2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ INSIG1/ DYRK2/ IDHI/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007; GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954; GO :0007188; GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612 GO :0045723; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0004713; GO :0006917; GO :0012502; GO :0006974 GO :0033554 GO :0006950
hsa-miR-24	indirect		INSIG1/ NET1/ DYRK2/ PTGER4**/ TSC22D3/ TP53INP1/ PTGER4**/ BTG2 DYRK2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ INSIG1/ DYRK2/ IDHI/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007; GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954; GO :0007188; GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612 GO :0045723; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0004713; GO :0006917; GO :0012502; GO :0006974 GO :0033554 GO :0006950
hsa-miR-25	indirect		INSIG1/ NET1/ DYRK2/ PTGER4**/ TSC22D3/ TP53INP1/ PTGER4**/ BTG2 DYRK2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ INSIG1/ DYRK2/ IDHI/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007; GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954; GO :0007188; GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612 GO :0045723; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0004713; GO :0006917; GO :0012502; GO :0006974 GO :0033554 GO :0006950
hsa-miR-25	indirect		INSIG1/ NET1/ DYRK2/ PTGER4**/ TSC22D3/ TP53INP1/ PTGER4**/ BTG2 DYRK2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ INSIG1/ DYRK2/ IDHI/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007; GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954; GO :0007188; GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612 GO :0045723; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0004713; GO :0006917; GO :0012502; GO :0006974 GO :0033554 GO :0006950
hsa-miR-25	indirect		INSIG1/ NET1/ DYRK2/ PTGER4**/ TSC22D3/ TP53INP1/ PTGER4**/ BTG2 DYRK2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ DYRK2/ DYRK2/ BTG2/ INSIG1/ DYRK2/ IDHI/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007; GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954; GO :0007188; GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612 GO :0045723; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0004713; GO :0006917; GO :0012502; GO :0006974 GO :0033554 GO :0006950

miR	RARE - RARα	RARE - PARγ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-25	indirect	indirect	IDHI/ BTG2/	GO :0014070; GO :0009725; GO :0009719;
hsa-miR-25	indirect	indirect	IDHI/ BTG2/ INSIG1/	GO :0044281
hsa-miR-25	indirect	indirect	IDHI/ DYRK2/	GO :0030145; GO :0000287
hsa-miR-25	indirect	indirect	IDHI/ DYRK2/ BTG2/ INSIG1/ DYRK2/	GO :0006950;
hsa-miR-25	indirect	indirect	IDHI/ PCDH10**/ IDHI/ Ctextbfa2T3**/ DYRK2/ SDC2**/ BTG2/ SDC2**/ INSIG1/ DYRK2/ CPEB2**/	GO :0005488
hsa-miR-25	indirect	indirect	INSIG1	GO :0030987; GO :0071501; GO :0032933; GO :0006991; GO :0006984;
hsa-miR-25	indirect	indirect	PTGER4**	GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2	GO :0009649; GO :0042752; GO :0048168; GO :0048167
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ NRIP1/	GO :0045892; GO :0051253; GO :0016481; GO :0010629; GO :0045934; GO :0051172;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ NRIP1/ HOXA5/	GO :2000113; GO :0010598; GO :0031327; GO :0009890
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ NRIP1/ HOXA5/	GO :0006355; GO :0051252; GO :0006350;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ NRIP1/ HOXA5/ CPEB2**/	GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ NRIP1/ HOXA5/ ST8SIA4/	GO :0034645; GO :0009059; GO :0044249; GO :0009058
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ PFKFB3**/ PRKCD/ NRIP1/ HOXA5/ ST8SIA4/	GO :0044237; GO :0044238
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ PRKCD/ NRIP1/	GO :0031324; GO :0010605; GO :0009892;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ PRKCD/ NRIP1/ HOXA5/ CPEB2**/	GO :0010468; GO :0060255; GO :0031323; GO :0080090; GO :0019222;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ PRKCD/ HOXA5/ TP53INP1/	GO :0005634
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ PRKCD/ NRIP1/ HOXA5/ TP53INP1/ CPEB2**/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ PRKCD/ NRIP1/ TP53INP1/ HOXA5	GO :0048523; GO :0048519
hsa-miR-26b	indirect	indirect	HOXA5	GO :0060441; GO :0060438; GO :0060428; GO :0060425; GO :0030878;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	NRIP1/	GO :0035264; GO :0061138; GO :0060485; GO :0048704; GO :0035270; GO :0048754;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	NRIP1/	GO :0048706; GO :0051216; GO :0001763; GO :0060562
hsa-miR-26b	indirect	indirect	NRIP1/	GO :0035259; GO :0046965; GO :0001542; GO :0030728; GO :0030331; GO :0042974;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	NRIP1/ HOXA5/ TP53INP1/ CPEB2**/	GO :0019915; GO :0050681; GO :0042826; GO :0035258; GO :0030521; GO :0061039;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	TP53INP1/ CPEB2**/	GO :0000118; GO :0007292; GO :0022602; GO :0008585; GO :0042698; GO :0046545;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	BHLHB2/ PRKCD/ NRIP1/ TP53INP1/ HOXA5	GO :0046660; GO :0030518; GO :0035257; GO :0016585; GO :0030522; GO :0003873; GO :0006003; GO :0004831; GO :0008443; GO :0019203; GO :0019200;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PFKFB3**/ NRIP1/ HOXA5/	GO :0006000
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PFKFB3**/ NRIP1/ HOXA5/ ST8SIA4/	GO :0048513
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PFKFB3**/ NRIP1/ HOXA5/ ST8SIA4/	GO :0048731; GO :0048856; GO :0007275; GO :0032502
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PFKFB3**/ PRKCD/ ST8SIA4/	GO :0032501
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PFKFB3**/ ST8SIA4/ PRKCD	GO :0044262
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PRKCD	GO :0004699; GO :0032091; GO :0050732; GO :0043560; GO :0042100; GO :0004697;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PRKCD	GO :0046627; GO :0010469; GO :0046626; GO :0050821; GO :0043393; GO :0001933;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PRKCD/ CPEB2**/ PRKCD/ NRIP1/ HOXA5/	GO :0031647; GO :0046651; GO :0070661; GO :0032943; GO :0016064; GO :0042326;
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PRKCD/ CPEB2**/ PRKCD/ NRIP1/	GO :0010563; GO :0019724; GO :0001816; GO :0045936; GO :0051100; GO :0010608
hsa-miR-26b	indirect	indirect	PRKCD/ NRIP1/	GO :0019899

miR	RARE -RARα	RARE -RARγ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-26b	indirect		ST8SIA4	GO :0003828; GO :0006491; GO :0008373; GO :0009311; GO :0006487; GO :0030173; GO :0031228
hsa-miR-27b	indirect		BTG2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612; GO :0010243; GO :0043414; GO :0032259
hsa-miR-27b	indirect		BTG2/ CtextbfA2T3* / HOXA5/ HOXB3* /	GO :0006350
hsa-miR-27b	indirect		BTG2/ CBLB/ HOXA5/ HOXB3* /	GO :0008285
hsa-miR-27b	indirect		BTG2/ HOXA5/ PRKCD/ CtextbfA2T3* / CBLB/ HOXA5/ HOXB3* /	GO :0009952; GO :0003002; GO :0007389;
hsa-miR-27b	indirect		BTG2/ PRKCD/ CtextbfA2T3* / HOXA5/ HOXB3* /	GO :0060255; GO :0080090; GO :0019222; GO :0044260; GO :0043170;
hsa-miR-27b	indirect		BTG2/ PRKCD/ CtextbfA2T3* / HOXA5/ HOXB3* /	GO :0010468; GO :0031323
hsa-miR-27b	indirect		CtextbfA2T3* / HOXA5/ HOXB3* /	GO :0001071; GO :0003700
hsa-miR-27b	indirect		CBLB	GO :0002667; GO :0002669; GO :0002911; GO :0002913; GO :0046642; GO :0002664; GO :0002666; GO :0050858; GO :0050860; GO :0002643; GO :0002645; GO :0050856; GO :0046636; GO :0050854; GO :0046640; GO :0006607; GO :0045732; GO :0042130; GO :0070664; GO :0032945; GO :0050672; GO :0046634; GO :0050868; GO
hsa-miR-27b	indirect		HOXA5	GO :0060441; GO :0060438; GO :0060438; GO :0060428; GO :0060425; GO :0035264; GO :0061138; GO :0060485; GO :0048754; GO :0001763; GO :0060562
hsa-miR-27b	indirect		HOXA5/ HOXB3* /	GO :0030878; GO :0048704; GO :0035270; GO :0051216; GO :0048706; GO :0048705; GO :0048562; GO :0048732; GO :0048568; GO :0001501; GO :0048598; GO :0043009; GO :0009792; GO :0009887
hsa-miR-27b	indirect		HOXB3*	GO :0021563; GO :0021615; GO :0021602; GO :0060216; GO :0021545; GO :0021675
hsa-miR-27b	indirect		PRKCD	GO :0004699; GO :0032091; GO :0050732; GO :0043560; GO :0042100; GO :0004697; GO :0046627; GO :0010469; GO :0046626; GO :0050821; GO :0043393; GO :0001933; GO :0031647; GO :0046651; GO :0032943; GO :0007061; GO :0016064; GO :0042326; GO :0019724; GO :0001816; GO :0010563; GO :0045936; GO :0051100; GO
hsa-miR-27b	indirect		PRKCD/ CtextbfA2T3* /	GO :0008283
hsa-miR-27b	indirect		PRKCD/ CBLB/	GO :0009968; GO :0046649; GO :0023057; GO :0010648; GO :0045321; GO :0048585; GO :0001775
hsa-miR-27b	indirect		PRKCD/ CBLB/ HOXB3* /	GO :0002376
hsa-miR-27b	indirect		RNF207* / PRKCD/ CtextbfA2T3* / CBLB/	GO :0008270
hsa-miR-29a	indirect		BTG2	GO :0051602
hsa-miR-29a	indirect		CLDN1	GO :0016338; GO :0016328
hsa-miR-29a	indirect		INSIG1	GO :0030967; GO :0071501; GO :0032933; GO :0006991
hsa-miR-29a	indirect		NCOR2	GO :0005112; GO :0070491
hsa-miR-29a	indirect		TNFRSF1A	GO :0015280; GO :0005031; GO :0005035; GO :0043120; GO :0034706; GO :0050699; GO :0050909; GO :0005272; GO :0006692; GO :0006693; GO :0050729
hsa-miR-29a	indirect		TSC22D3/ TP53INP1/ BTG2/ CLDN1/ TRAF4/ INSIG1/ TNFRSF1A/ NCOR2/	GO :0065007
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		BTG2	GO :0008294; GO :0004016; GO :0006171; GO :0007616; GO :0016849; GO :0009975; GO :0009190; GO :0046058; GO :0009187; GO :0009124; GO :0007613
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		CLDN1	GO :0005741; GO :0031968; GO :0019867; GO :0019901; GO :0019900; GO :0031966; GO :0005740; GO :0044429;
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		INSIG1	GO :0030967; GO :0071501; GO :0032933; GO :0006991
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		NCOR2	GO :0005112; GO :0070491
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		TNFRSF1A	GO :0015280; GO :0005031; GO :0005035; GO :0043120; GO :0034706; GO :0050699; GO :0050909; GO :0005272; GO :0006692; GO :0006693; GO :0050729
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		TSC22D3/ TP53INP1/ BTG2/ CLDN1/ TRAF4/ INSIG1/ TNFRSF1A/ NCOR2/	GO :0065007

miR	RARE -RARα	RARE -RARγ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-301a	indirect	indirect	ADCY1**	GO :0008294; GO :0004016; GO :0006171; GO :0007616; GO :0016849; GO :0009975; GO :0009190; GO :0046058; GO :0009187; GO :0009124; GO :0009124; GO :0007613
hsa-miR-301a	indirect	indirect	AKAP1*	GO :0005741; GO :0031988; GO :0019867; GO :0019901; GO :0019900; GO :0031966; GO :0005740; GO :0044429;
hsa-miR-301a	indirect	indirect	AKAP1*/CPEB2**	GO :0003723
hsa-miR-301a	indirect	indirect	AKAP1*/PFKFB3**	GO :0016301; GO :0016772
hsa-miR-301a	indirect	indirect	ZEB1**/AKAP1*	GO :0009649; GO :0042752; GO :0048168;
hsa-miR-301a	indirect	indirect	BHLHB2/ AKAP1*/ AKAP1*/ CPEB2**	GO :0003676
hsa-miR-301a	indirect	indirect	BHLHB2/ ZEB1**	GO :0030528; GO :0001071; GO :0003700;
hsa-miR-301a	indirect	indirect	HOXA5/ HOXB3*	GO :0060441; GO :0060433; GO :0060428; GO :0060438; GO :0060425; GO :0035264
hsa-miR-301a	indirect	indirect	HOXA5	GO :0030878; GO :0035270; GO :0009952; GO :0048732; GO :0003002;
hsa-miR-301a	indirect	indirect	HOXA5/ HOXB3*	GO :0021563; GO :0021615; GO :0021602; GO :0060216; GO :0021545; GO :0021675
hsa-miR-301a	indirect	indirect	INSIG1	GO :0030967; GO :0071501; GO :0032933; GO :0006991; GO :0006984;
hsa-miR-301a	indirect	indirect	PFKFB3**	GO :0006003; GO :0003873; GO :0004331; GO :0008443; GO :0019203; GO :0019200; GO :0006000
hsa-miR-301a	indirect	indirect	ZEB1**	GO :0051150; GO :0033081; GO :0030857; GO :0048596; GO :0031076; GO :0048048; GO :0010464; GO :0030856; GO :0051147
hsa-miR-301a	indirect	indirect	ZEB1**/ HOXA5/ HOXB3*	GO :0048704; GO :0048706; GO :0051216; GO :0048705; GO :0048562; GO :0048568; GO :0007389; GO :0001501; GO :0048598; GO :0009792; GO :0043009; GO :0009887
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		BTG2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		DYRK2/	GO :0045723; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0004713; GO :0006917; GO :0012502;
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		DYRK2/ BTG2/ DYRK2/	GO :0006974
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		DYRK2/ BTG2/ INSIG1/ DYRK2/	GO :0033554
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		IDH1/	GO :0004450; GO :0006097; GO :0046487; GO :0004448; GO :0006102; GO :0006099; GO :0046356; GO :0006081; GO :0006749; GO :0009109; GO :0006084; GO :0009060; GO :0051187; GO :00050661; GO :0006518; GO :0051287; GO :0008585; GO :0046545; GO :0046660; GO :0006575; GO :0045333; GO :0016616; GO :0005777; GO :0042579; GO :0008406; GO :0016614; GO :0006790; GO :0048608; GO :0045137; GO :0015980; GO :0006732; GO :0007548; GO :0006979; GO :0051186; GO :0050662; GO :0048545; GO :0032787; GO :0048037; GO :0006091; GO :0003006; GO :0006520; GO :0005625;
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		IDH1/ BTG2/	GO :0014070; GO :0009725; GO :0009719;
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		IDH1/ BTG2/ INSIG1/	GO :0044281
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		IDH1/ DYRK2/	GO :0030145; GO :0000287
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		INSIG1/ DYRK2/ BTG2/	GO :0006950;
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		INSIG1/ DYRK2/	GO :0005488
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		IDH1/ PCDH10**/ IDH1/ Ctextbfa2T3**/ DYRK2/ SDC2**/ BTG2/ SDC2**/ INSIG1/ DYRK2/ CPEB2**/	
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		INSIG1	GO :0030967; GO :0071501; GO :0032933; GO :0006991; GO :0006984;
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		PTGER4**	GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	BHLHB2	GO :0009649; GO :0042752; GO :0048168; GO :0048167
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	Ctextbfa2T3**	GO :0045892; GO :0051253; GO :0016481; GO :0010829; GO :0045934; GO :0051175; GO :2000113; GO :0010598; GO :0031327; GO :0009890
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	Ctextbfa2T3**/ BHLHB2/	GO :0001071; GO :0003700
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	Ctextbfa2T3**/ DYRK2/ BHLHB2/ DYRK2/ FGD3/	GO :2000132; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889; GO :0060255; GO :0005634; GO :0044260
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	Ctextbfa2T3**/ DYRK2/ FGD3/	GO :0046914; GO :0046872; GO :0043169; GO :0043167
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	Ctextbfa2T3**/ FGD3/	GO :0005794

miR	RARE - RARα	RARE - RARγ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	DYRK2/ DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	FGD3	GO :0032489; GO :0043088; GO :0046847; GO :0030035; GO :0032319; GO :0008360; GO :0030031; GO :0030027; GO :0010726; GO :0005089; GO :0032318; GO :0005088; GO :0031267; GO :0035023; GO :0033124; GO :0043087; GO :0051020; GO :0033121; GO :0030811; GO :0005085; GO :0031252
hsa-miR-335	indirect	indirect	HOXB3*	GO :0021563; GO :0021615; GO :0021602; GO :0060216; GO :0030878; GO :0021545; GO :0021675; GO :0048704; GO :0035270; GO :0048706; GO :0051216; GO :0048705; GO :0048562; GO :0009952; GO :0048732; GO :0048568; GO :0003002; GO :0007389; GO :0050097; GO :0001501; GO :0048534; GO :0002520; GO :0048598; GO
hsa-miR-342-3p		DR1	CA12/ ZEB1**/	GO :0008270; GO :0046914; GO :0046872; GO :0043169; GO :0043167
hsa-miR-342-3p		DR1	CA12	GO :0004089; GO :0016836; GO :0016835; GO :0006730; GO :0016829; GO :0044281
hsa-miR-342-3p		DR1	PTGER4**	GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954; GO :0007188; GO :0019933; GO :0007187; GO :0030278
hsa-miR-342-3p		DR1	PTGER4**/ CA12	GO :0005886; GO :0071944; GO :0016021; GO :0031224
hsa-miR-342-3p		DR1	PTGER4**/ HOXB3*/ ZEB1**	GO :0002376
hsa-miR-342-3p		DR1	ZEB1**	GO :0051150; GO :0033081; GO :0030857; GO :0031076; GO :0048596; GO :0048048; GO :0010464; GO :0030856; GO :0051147; GO :0048593; GO :0017015; GO :0045580; GO :0045619; GO :0048592; GO :00990092
hsa-miR-342-3p		DR1	HOXB3*	GO :0021563; GO :0021615; GO :0021602; GO :0060216; GO :0030878; GO :0021545; GO :0021675; GO :0035270
hsa-miR-342-3p		DR1	HOXB3*/ ZEB1**	GO :0048704; GO :0048706; GO :0051216; GO :0048705; GO :0048562; GO :0048566; GO :0007389; GO :0001501; GO :0048598; GO :0009792; GO :0043009; GO :0009887
hsa-miR-365	indirect	DR2, DR5	DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-miR-365	indirect	DR2, DR5	DYRK2/ ST8SIA4/	GO :0006464; GO :0043412; GO :0016740; GO :0044267
hsa-miR-365	indirect	DR2, DR5	EPAS1	GO :0043619; GO :0043618; GO :0043620; GO :0042415; GO :0035035; GO :0043129; GO :0048875; GO :0001974; GO :0002027; GO :0001892; GO :0006584; GO :0009712; GO :0034311; GO :0034599; GO :0000981; GO :0003705; GO :0018958; GO :0003704; GO :0030218; GO :0042537; GO :0048771; GO :00034101; GO :0001894; GO
hsa-miR-365	indirect	DR2, DR5	EPAS1/ DYRK2/	GO :0033554; GO :0010557; GO :0031328; GO :0009891; GO :0010604; GO :0031325; GO :0009893; GO :0006950; GO :0048522; GO :0048518
hsa-miR-365	indirect	DR2, DR5	EPAS1/ DYRK2/ ST8SIA4/	GO :0044260
hsa-miR-365	indirect	DR2, DR5	EPAS1/ EFEMP1/	GO :0007601; GO :0050953; GO :0007600; GO :0050877
hsa-miR-365	indirect	DR2, DR5	ST8SIA4	GO :0003828; GO :0006491; GO :0008373; GO :0009311; GO :0006487; GO :0030173; GO :0031228; GO :0031301; GO :0006486; GO :0043413; GO :0070085; GO :0031300; GO :0009101; GO :0000139
hsa-miR-370	indirect		PCDH10**	GO :0007156
hsa-miR-497	indirect		TRAF4	GO :0007585; GO :0030323
hsa-miR-497	indirect		BTC2	GO :2000112; GO :0010556; GO :0009889; GO :0031326; GO :0060255; GO :0031323; GO :0080090; GO :0019222
hsa-miR-497	indirect		CxextbA2T3**/ DYRK2/ BTC2/ DYRK2/ NCOR2/ CPBB2**/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109; GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-miR-497	indirect		DYRK2/	GO :0006974; GO :0033554; GO :0010941; GO :0042981; GO :0043067;
hsa-miR-497	indirect		DYRK2/ BTC2/ DYRK2/	GO :0005112; GO :0070491; GO :0017053; GO :0010553; GO :0032582;
hsa-miR-497	indirect		NCOR2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612; GO :0010243; GO :0043414; GO :0032259
hsa-miR-7	DR1, indirect	DR1	CNP	GO :0009214; GO :0009125; GO :0004112; GO :0009187; GO :0009166; GO :0034656; GO :0008344; GO :0034655; GO :0009123; GO :0044270; GO :0030534; GO :0008081; GO :0042470; GO :0048770; GO :0007626; GO :0002226; GO :0007409; GO :0048667; GO :0048812; GO :0007017; GO :0044282; GO :0000904
hsa-miR-7	DR1, indirect	DR1	CPBB2**	GO :0006417; GO :0010608
hsa-miR-92a	indirect		BTC2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612

miR	RARE -RARα	RARE -RARγ	GENES ¹	GO term
hsa-miR-92a	indirect		DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885; GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255; GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0010675; GO :0042770; GO :0008629; GO :0004713; GO :0006917; GO :0012502;
hsa-miR-92a	indirect		DYRK2/BTG2/DYRK2/	GO :0006974
hsa-miR-92a	indirect		DYRK2/BTG2/INSIG1/	GO :0033554
hsa-miR-92a	indirect		DYRK2/	
hsa-miR-92a	indirect		IDH1/	GO :0004450; GO :0006097; GO :0046487; GO :0004448; GO :0006102; GO :0006099; GO :0046356; GO :0006081; GO :0006749; GO :0009109; GO :0006084; GO :0000906; GO :0051187; GO :0050661; GO :0006518; GO :0051287; GO :0008585; GO :0046545; GO :0046660; GO :0006575; GO :0045333; GO :0016616; GO :0005777; GO :0042579; GO :0008406; GO :0016614; GO :0006790; GO :0048608; GO :0045137; GO :0015980; GO :0006732; GO :0007548; GO :0006979; GO :0051186; GO :0050662; GO :0048545; GO :0032787; GO :0048037; GO :0006091; GO :0003006; GO :0006520; GO :0005625;
hsa-miR-92a	indirect		IDH1/BTG2/	GO :0014070; GO :0009725; GO :0009719;
hsa-miR-92a	indirect		IDH1/BTG2/INSIG1/	GO :0044281
hsa-miR-92a	indirect		IDH1/DYRK2/	GO :0030145; GO :0000287
hsa-miR-92a	indirect		INSIG1/DYRK2/	GO :0006950;
hsa-miR-92a	indirect		IDH1/PCDH10**/	GO :0005488
hsa-miR-92a	indirect		IDH1/CtextbA2T3**/	
hsa-miR-92a	indirect		DYRK2/SDC2**/INSIG1/	
hsa-miR-92a	indirect		DYRK2/CPEB2**/	
hsa-miR-92a	indirect		INSIG1	GO :0030967; GO :0071501; GO :0032933; GO :0006991; GO :0006984;
hsa-miR-92a	indirect		PTGER4**	GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954
hsa-miR-93	indirect	indirect	AHR**	GO :0048306; GO :0008624; GO :0051592;
hsa-miR-93	indirect	indirect	PFKFB3**	GO :0003873; GO :0006003; GO :0004331; GO :0008443; GO :0019203; GO :0019200;
hsa-miR-93	indirect	indirect	SQSTM1*	GO :0030971; GO :0043130; GO :0005080; GO :0042169; GO :0032182; GO :0005770;
hsa-miR-93	indirect	indirect	TP53INP1/AHR**/	GO :0006917; GO :0012502; GO :0010942; GO :0043065; GO :0043068;
hsa-miR-93	indirect	indirect	SQSTM1*/	GO :0006915; GO :0012501; GO :0008219; GO :0016265
hsa-miR-98	DR2		BTG2	GO :0051602; GO :0045768; GO :0006479; GO :0008213; GO :0045767; GO :0009612;
hsa-miR-98	DR2		BTG2/DYRK2/	GO :0010243
hsa-miR-98	DR2		CtextbA2T3**/	GO :0006974; GO :0033554; GO :0010941; GO :0042981; GO :0043067
hsa-miR-98	DR2		CPEB2**/	GO :2000112; GO :0010556; GO :0031326; GO :0009889;
hsa-miR-98	DR2		BTG2/	GO :0006464; GO :0043412;
hsa-miR-98	DR2		DUSP4*	
hsa-miR-98	DR2		BTG2/	GO :0019538
hsa-miR-98	DR2		DUSP4*TMPRSS2/	
hsa-miR-98	DR2		DUSP4*	GO :0008330; GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138;
hsa-miR-98	DR2		DYRK2/	GO :0045725; GO :0070875; GO :0005979; GO :0010962; GO :0032881; GO :0032885;
hsa-miR-98	DR2			GO :0070873; GO :0042771; GO :0010676; GO :0010907; GO :0045913; GO :0043255;
hsa-miR-98	DR2			GO :0043467; GO :0030330; GO :0008630; GO :0010906; GO :0010675; GO :0006109;
hsa-miR-98	DR2			GO :0042770; GO :0008629; GO :0030145; GO :0004713; GO :0006917; GO
hsa-miR-98	DR2		DYRK2/DUSP4*/	GO :0033556;
hsa-miR-98	DR2		TMPRSS2	GO :0005044;

1. • Gènes ne possédant pas de RARE pour RARα à ±25kb de leurs TSS. * Gènes ne possédant pas de RARE pour RARγ à ±25kb de leurs TSS. •* Gènes ne possédant pas de RARE pour RARα et RARγ à ±25kb de leurs TSS.

TABLE A.2: Boucles de régulation prédites pour RAR α et RAR γ dans les SKBR3.

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-let-7a	DR2		CASP3	GO :0030264; GO :0071763; GO :0046007; GO :0008631; GO :0004861; GO :0030889; GO :0006998; GO :0045736; GO :0001782; GO :0008625; GO :0046006; GO :0016538; GO :0030291; GO :0000737; GO :0006309; GO :0050869; GO :0034612
hsa-let-7a	DR2		CBX2	GO :0031519
hsa-let-7a	DR2		DUSP1	GO :0004726; GO :0033574
hsa-let-7a	DR2		DUSP1/ CASP3/ XYLT1/ SNN/	GO :0009628
hsa-let-7a	DR2		DUSP1/ DUSP4/	GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138; GO :0004725
hsa-let-7a	DR2		DUSP4	GO :0008330
hsa-let-7a	DR2		FGD6	GO :0032489; GO :0043088
hsa-let-7a	DR2		FGD6/ PSCD3/	GO :0001726
hsa-let-7a	DR2		GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917
hsa-let-7a	DR2		PNKD	GO :0004416
hsa-let-7a	DR2		PSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086
hsa-let-7a	DR2		XYLT1	GO :0034605; GO :0006024; GO :0006023
hsa-let-7d	DR2		CASP3	GO :0030264; GO :0071763; GO :0046007; GO :0008631; GO :0004861; GO :0030889; GO :0006998; GO :0045736; GO :0001782; GO :0008625; GO :0046006; GO :0016538; GO :0030291; GO :0000737; GO :0006309; GO :0050869; GO :0034612
hsa-let-7d	DR2		CBX2	GO :0031519
hsa-let-7d	DR2		DUSP1	GO :0004726; GO :0033574
hsa-let-7d	DR2		DUSP1/ CASP3/ XYLT1/ SNN/	GO :0009628
hsa-let-7d	DR2		DUSP1/ DUSP4/	GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138; GO :0004725
hsa-let-7d	DR2		DUSP4	GO :0008330
hsa-let-7d	DR2		FGD6	GO :0032489; GO :0043088
hsa-let-7d	DR2		FGD6/ PSCD3/	GO :0001726
hsa-let-7d	DR2		GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917
hsa-let-7d	DR2		PNKD	GO :0004416
hsa-let-7d	DR2		PSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086
hsa-let-7d	DR2		XYLT1	GO :0034605; GO :0006024; GO :0006023
hsa-let-7f	DR2		CASP3	GO :0030264; GO :0071763; GO :0046007; GO :0008631; GO :0004861; GO :0030889; GO :0006998; GO :0045736; GO :0001782; GO :0008625; GO :0046006; GO :0016538; GO :0030291; GO :0000737; GO :0006309; GO :0050869; GO :0034612
hsa-let-7f	DR2		CBX2	GO :0031519
hsa-let-7f	DR2		DUSP1	GO :0004726; GO :0033574
hsa-let-7f	DR2		DUSP1/ CASP3/ XYLT1/ SNN/	GO :0009628
hsa-let-7f	DR2		DUSP1/ DUSP4/	GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138; GO :0004725
hsa-let-7f	DR2		DUSP4	GO :0008330
hsa-let-7f	DR2		FGD6	GO :0032489; GO :0043088
hsa-let-7f	DR2		FGD6/ PSCD3/	GO :0001726
hsa-let-7f	DR2		GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917
hsa-let-7f	DR2		PNKD	GO :0004416
hsa-let-7f	DR2		PSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086
hsa-let-7f	DR2		XYLT1	GO :0034605; GO :0006024; GO :0006023
hsa-let-7i	DR2 - indirect		CASP3	GO :0030264; GO :0071763; GO :0046007; GO :0008631; GO :0004861; GO :0030889; GO :0006998; GO :0045736; GO :0001782; GO :0008625; GO :0046006; GO :0016538; GO :0030291; GO :0000737; GO :0006309; GO :0050869; GO :0034612
hsa-let-7i	indirect		CBX2	GO :0031519
hsa-let-7i	indirect		DUSP1	GO :0004726; GO :0033574
hsa-let-7i	indirect		DUSP1/ CASP3/ XYLT1/ SNN/	GO :0009628
hsa-let-7i	indirect		DUSP1/ DUSP4/	GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138; GO :0004725
hsa-let-7i	indirect		DUSP4	GO :0008330
hsa-let-7i	indirect		FGD6	GO :0032489; GO :0043088
hsa-let-7i	indirect		FGD6/ PSCD3/	GO :0001726
hsa-let-7i	indirect		GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917
hsa-let-7i	indirect		PNKD	GO :0004416
hsa-let-7i	indirect		PSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086
hsa-let-7i	indirect		XYLT1	GO :0034605; GO :0006024; GO :0006023
hsa-let-7i	indirect		CASP3	GO :0030264; GO :0071763; GO :0046007; GO :0008631; GO :0004861; GO :0030889; GO :0006998; GO :0045736; GO :0001782; GO :0008625; GO :0046006; GO :0016538; GO :0030291; GO :0000737; GO :0006309; GO :0050869; GO :0034612
hsa-let-7i	indirect		CBX2	GO :0031519
hsa-let-7i	indirect		DUSP1	GO :0004726; GO :0033574
hsa-let-7i	indirect		DUSP1/ CASP3/ XYLT1/ SNN/	GO :0009628
hsa-let-7i	indirect		DUSP1/ DUSP4/	GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138; GO :0004725
hsa-let-7i	indirect		DUSP4	GO :0008330
hsa-let-7i	indirect		FGD6	GO :0032489; GO :0043088
hsa-let-7i	indirect		FGD6/ PSCD3/	GO :0001726
hsa-let-7i	indirect		GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917
hsa-let-7i	indirect		PNKD	GO :0004416
hsa-let-7i	indirect		PSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086
hsa-let-7i	indirect		XYLT1	GO :0034605; GO :0006024; GO :0006023
hsa-let-7i	indirect		CASP3	GO :0030264; GO :0071763; GO :0046007; GO :0008631; GO :0004861; GO :0030889; GO :0006998; GO :0045736; GO :0001782; GO :0008625; GO :0046006; GO :0016538; GO :0030291; GO :0000737; GO :0006309; GO :0050869; GO :0034612
hsa-let-7i	indirect		CBX2	GO :0031519
hsa-let-7i	indirect		DUSP1	GO :0004726; GO :0033574
hsa-let-7i	indirect		DUSP1/ CASP3/ XYLT1/ SNN/	GO :0009628
hsa-let-7i	indirect		DUSP1/ DUSP4/	GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138; GO :0004725
hsa-let-7i	indirect		DUSP4	GO :0008330
hsa-let-7i	indirect		FGD6	GO :0032489; GO :0043088
hsa-let-7i	indirect		FGD6/ PSCD3/	GO :0001726
hsa-let-7i	indirect		GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917
hsa-let-7i	indirect		PNKD	GO :0004416
hsa-let-7i	indirect		PSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086
hsa-let-7i	indirect		XYLT1	GO :0034605; GO :0006024; GO :0006023
hsa-let-7i	indirect		CASP3	GO :0030264; GO :0071763; GO :0046007; GO :0008631; GO :0004861; GO :0030889; GO :0006998; GO :0045736; GO :0001782; GO :0008625; GO :0046006; GO :0016538; GO :0030291; GO :0000737; GO :0006309; GO :0050869; GO :0034612

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-let-7i	indirect		XYLT1	GO :0034605 ; GO :0006024 ; GO :0006023
hsa-miR-101	indirect		CDH5	GO :0042153 ; GO :0001955
hsa-miR-101	indirect		DUSP1	GO :0017017 ; GO :0033549 ; GO :0004726
hsa-miR-101	indirect		GABBR2	GO :0004965
hsa-miR-101	indirect		ID4	GO :0048712 ; GO :0048710 ; GO :0021895 ; GO :0014014 ; GO :0045686
hsa-miR-101	indirect		NR2F2	GO :0009956 ; GO :0060836 ; GO :0060838 ; GO :0060839 ; GO :0060849 ; GO :0072148 ; GO :0001945 ; GO :0060850 ; GO :0003706
hsa-miR-101	indirect		PHLDA1	GO :0045210
hsa-miR-101	indirect		SOX9	GO :0030502 ; GO :0070168 ; GO :0032331 ; GO :0030238
hsa-miR-101	indirect		SOX9 / NR2F2 /	GO :0003704
hsa-miR-103	indirect		ARL8A	GO :0051233 ; GO :0031902 ; GO :0043014 ; GO :0048487 ; GO :0030496 ; GO :0005765
hsa-miR-103	indirect		CAMK2G	GO :0004723 ; GO :0005954 ; GO :0004683 ; GO :0030073 ; GO :0030072 ; GO :0002790 ; GO :0046879
hsa-miR-103	indirect		DKK1	GO :0050750 ; GO :0070325 ; GO :0030178
hsa-miR-103	indirect		EFNB2	GO :0046875 ; GO :0001945
hsa-miR-103	indirect		EFNB2 / DKK1 / NAV1 /	GO :0007399
hsa-miR-103	indirect		NR2C2 /	GO :0048134 ; GO :0048136 ; GO :0000314 ; GO :0005763 ; GO :0000313 ; GO :0005761
hsa-miR-103	indirect		NR2C2 /	GO :0035259 ; GO :0046965 ; GO :0001542 ; GO :0030728 ; GO :0030331 ; GO :0042974 ; GO :0019915 ; GO :0050681 ; GO :0042826 ; GO :0035258 ; GO :0030521
hsa-miR-103	indirect		NRIP1	GO :0019915 ; GO :0050681 ; GO :0042826 ; GO :0035258 ; GO :0030521
hsa-miR-103	indirect		NRIP1	GO :0003713
hsa-miR-106a	indirect		CYP26B1	GO :0042363 ; GO :0048387 ; GO :0009111 ; GO :0042573 ; GO :0048385 ; GO :0001972
hsa-miR-106a	indirect		EFNB2	GO :0046875 ; GO :0001945
hsa-miR-106a	indirect		EFNB2 / TRIP10 / IL8 [*] /	GO :0023052
hsa-miR-106a	indirect		BAMBI / RAPGEF5 /	
hsa-miR-106a	indirect		ARL4A / MAP3K8 /	
hsa-miR-106a	indirect		IL1RAP / ARHGAP12 /	
hsa-miR-106a	indirect		SRGAP3 / VLDLR /	
hsa-miR-106a	indirect		GABBR2 / CYP26B1 /	
hsa-miR-106a	indirect		AHRR [*] /	
hsa-miR-106a	indirect		GABBR2	GO :0004965
hsa-miR-106a	indirect		IL1RAP	GO :0042094 ; GO :0004908 ; GO :0032623 ; GO :0019966
hsa-miR-106a	indirect		IL8 [*]	GO :0045091 ; GO :0042119 ; GO :0050930
hsa-miR-106a	indirect		IL8 [*] / APBB2 /	GO :0007050
hsa-miR-106a	indirect		TP53INP1 /	
hsa-miR-106a	indirect		IRF1	GO :0043374 ; GO :0045084 ; GO :0045075
hsa-miR-106a	indirect		IRF1 / TRIP10 / IL8 [*] /	GO :0050794 ; GO :0050789
hsa-miR-106a	indirect		BAMBI / RAPGEF5 /	
hsa-miR-106a	indirect		ARL4A / MAP3K8 /	
hsa-miR-106a	indirect		IL1RAP / TRPV6 [*] /	
hsa-miR-106a	indirect		ARHGAP12 / SRGAP3 /	
hsa-miR-106a	indirect		VLDLR / GABBR2 /	
hsa-miR-106a	indirect		APBB2 / CYP26B1 /	
hsa-miR-106a	indirect		NR2C2 / TP53INP1 /	
hsa-miR-106a	indirect		PLEKHG1 [*] / NANOS1 /	
hsa-miR-106a	indirect		AHRR [*] /	GO :0065007
hsa-miR-106a	indirect		IRF1 / TRIP10 / IL8 [*] /	
hsa-miR-106a	indirect		BAMBI / RAPGEF5 /	
hsa-miR-106a	indirect		ARL4A / MAP3K8 /	
hsa-miR-106a	indirect		IL1RAP / TRPV6 [*] /	
hsa-miR-106a	indirect		ARHGAP12 / SR-	
hsa-miR-106a	indirect		GAP3 / VLDLR /	
hsa-miR-106a	indirect		GABBR2 / APBB2 /	
hsa-miR-106a	indirect		CYP26B1 / SLC40A1 [*] /	
hsa-miR-106a	indirect		NR2C2 / TP53INP1 /	
hsa-miR-106a	indirect		PLEKHG1 [*] / NANOS1 /	
hsa-miR-106a	indirect		AHRR [*] /	GO :0048134 ; GO :0048136
hsa-miR-106a	indirect		NR2C2	GO :0017034 ; GO :0007165 ; GO :0051716
hsa-miR-106a	indirect		RAPGEF5	

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-106a	indirect		TRIP10/IL8*/BAMBI/ RAPGEF5/ARL4A/ MAP3K8/IL1RAP/ ARHGAP12/SRGAP3/ VLDLR/GABBR2/ APBB2/XYLTI/ CYP26B1/TP53INP1/ AHRR**	GO :0050896 ; GO :0030229 ; GO :0034189
hsa-miR-106a	indirect		TRIP10/IL8*/BAMBI/ RAPGEF5/ARL4A/ MAP3K8/IL1RAP/ ARHGAP12/SRGAP3/ VLDLR/GABBR2/ CYP26B1/AHRR**	GO :0007165 ; GO :0048387 ; GO :0009111 ; GO :0042573 ; GO :0048385 ; GO :0001972
hsa-miR-106a	indirect		TRIP10/IL8*/BAMBI/ RAPGEF5/ARL4A/ MAP3K8/IL1RAP/ ARHGAP12/SRGAP3/ VLDLR/GABBR2/ XYLTI/AHRR**	GO :0051716 ; GO :0001945
hsa-miR-106a	indirect		VLDLR	GO :0034447 ; GO :0030229 ; GO :0034189
hsa-miR-106b	indirect	DR2	CYP26B1	GO :0042363 ; GO :0048387 ; GO :0009111 ; GO :0042573 ; GO :0048385 ; GO :0001972
hsa-miR-106b	indirect	DR2	EFNB2	GO :0046875 ; GO :0001945
hsa-miR-106b	indirect	DR2	EFNB2/ TRIP10/ IL8*/ BAMBI/ RAPGEF5/ ARL4A/ MAP3K8/ IL1RAP/ ARHGAP12/ SRGAP3/ VLDLR/ GABBR2/ CYP26B1/ AHRR**	GO :0023052
hsa-miR-106b	indirect	DR2	GABBR2	GO :0004965
hsa-miR-106b	indirect	DR2	IL1RAP	GO :0042094 ; GO :0004908 ; GO :0032623 ; GO :0019966
hsa-miR-106b	indirect	DR2	IL8*	GO :0045091 ; GO :0042119 ; GO :0050930
hsa-miR-106b	indirect	DR2	IL8*/ TP53INP1/ APBB2/	GO :0007050
hsa-miR-106b	indirect	DR2	IRF1	GO :0043374 ; GO :0045084 ; GO :0045075
hsa-miR-106b	indirect	DR2	IRF1/ TRIP10/ IL8*/ BAMBI/ RAPGEF5/ ARL4A/ MAP3K8/ IL1RAP/ TRPV6**/ ARHGAP12/ SRGAP3/ VLDLR/ GABBR2/ APBB2/ CYP26B1/ NR2C2/ TP53INP1/ PLEKHG1**/ NANOS1/ AHRR**	GO :0050794 ; GO :0050789
hsa-miR-106b	indirect	DR2	IRF1/ TRIP10/ IL8*/ BAMBI/ RAPGEF5/ ARL4A/ MAP3K8/ IL1RAP/ TRPV6**/ ARHGAP12/ SR- GAP3/ VLDLR/ GABBR2/ APBB2/ CYP26B1/ SLC40A1**/ NR2C2/ TP53INP1/ PLEKHG1**/ NANOS1/ AHRR**	GO :0065007
hsa-miR-106b	indirect	DR2	IRF1/ TRIP10/ IL8*/ BAMBI/ RAPGEF5/ ARL4A/ MAP3K8/ IL1RAP/ TRPV6**/ ARHGAP12/ SR- GAP3/ VLDLR/ GABBR2/ APBB2/ CYP26B1/ SLC40A1**/ NR2C2/ TP53INP1/ PLEKHG1**/ NANOS1/ AHRR**	GO :0048134 ; GO :0048136
hsa-miR-106b	indirect	DR2	NR2C2	GO :0017034 ; GO :0007165 ; GO :0051716
hsa-miR-106b	indirect	DR2	RAPGEF5	

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-106b	indirect	DR2	TRIP10/IL8*/BAMBI/ RAPGEF5/ARL4/ MAP3K8/IL1RAP/ ARHGAP12/SRGAP3/ VLDLR/GABBR2/ APBB2/XULT1/ CYP26B1/TP53INP1/ AHRR**/	GO :0050896; GO :0030229; GO :0034189
hsa-miR-106b	indirect	DR2	TRIP10/IL8*/BAMBI/ RAPGEF5/ARL4/ MAP3K8/IL1RAP/ ARHGAP12/SRGAP3/ VLDLR/GABBR2/ CYP26B1/AHRR**/	GO :0007165; GO :0048387; GO :0009111; GO :0042573; GO :0048385; GO :0001972
hsa-miR-106b	indirect	DR2	TRIP10/IL8*/BAMBI/ RAPGEF5/ARL4/ MAP3K8/IL1RAP/ ARHGAP12/SRGAP3/ VLDLR/GABBR2/ CYP26B1/AHRR**/	GO :0051716; GO :0001945
hsa-miR-106b	indirect	DR2	VLDLR	GO :0034447; GO :0030229; GO :0034189
hsa-miR-107	indirect		ARL8A	GO :0051233; GO :0031902; GO :0043014; GO :0048487; GO :0030496; GO :0005765
hsa-miR-107	indirect		CAMK2G	GO :0004723; GO :0005954; GO :0004683; GO :0030073; GO :0030072; GO :0002790;
hsa-miR-107	indirect		DKK1	GO :0046879
hsa-miR-107	indirect		EFNB2/DKK1/NAV1/ NR2C2/	GO :0050750; GO :0070325; GO :0030178
hsa-miR-107	indirect		NR2C2	GO :0046875; GO :0001945
hsa-miR-107	indirect		NR2C2	GO :0007399
hsa-miR-107	indirect		NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763; GO :0000313; GO :0005761
hsa-miR-107	indirect		NRIP1	GO :0035259; GO :0046965; GO :0001542; GO :0030728; GO :0030331; GO :0042974;
hsa-miR-107	indirect		NRIP1/NR2C2/	GO :0019915; GO :0050681; GO :0042826; GO :0035258; GO :0030521
hsa-miR-107	indirect		CAMK2G	GO :0003713
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NCOR2	GO :0004723; GO :0005954; GO :0004683; GO :0030073; GO :0000072; GO :0002790;
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NCOR2	GO :0046879; GO :0004722; GO :0009914; GO :0015833; GO :0003001; GO :0023061;
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NCOR2	GO :0010817; GO :0005516; GO :0004721
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NCOR2	GO :0005112; GO :0070491; GO :0017053; GO :0010553; GO :0032582; GO :0047485;
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NCOR2/ NAV1/ CAMK2C/	GO :0010551; GO :0003714; GO :0032583
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NCOR2/ NAV1/ CAMK2C/	GO :0043234
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NCOR2/NAV1/NR2C2/	GO :0043228; GO :0043232
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NCOR2/NR2C2/	GO :0000988; GO :0000989; GO :0003712; GO :0005730
hsa-miR-10a	DR5, indirect		NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763; GO :0000313; GO :0005761;
hsa-miR-124	DR2		AP1G1	GO :0015935; GO :0003707; GO :0004879; GO :0007281; GO :0003735; GO :0048610
hsa-miR-124	DR2		APBB2	GO :0004089
hsa-miR-124	DR2		ELF3	GO :0045749; GO :0001540
hsa-miR-124	DR2		IRF1	GO :0060056; GO :0060443
hsa-miR-124	DR2		IRF1/JAG2**/	GO :0043374; GO :0045084; GO :0045075; GO :0046632
hsa-miR-124	DR2		NR4A1/APBB2/ TP53INP1/AHRR**/	GO :0030217
hsa-miR-124	DR2		NR4A1/ IRF1/ SLC22A5/ PCDH7/SR- GAP3/ELF3/APBB2/ XULT1/AP1G1/ PTPRE/RHO/ PARP9/ RASD2/NAV1/NR2C2/ TP53INP1/CBX2/ AHRR**/ HIVEP3/ JAG2**/	GO :0010942; GO :0043065; GO :0043068
hsa-miR-124	DR2		NR4A1/ PDE4B**/ SLC26A2/ PCDH7/SR- GAP3/ELF3/APBB2/ XULT1/AP1G1/ PTPRE/RHO/ PARP9/ RASD2/NAV1/NR2C2/ TP53INP1/CBX2/ AHRR**/ HIVEP3/ JAG2**/	GO :0009987

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-124	DR2		NR4A1/ NR2C2/	GO :0003707 ; GO :0004879
hsa-miR-124	DR2		PTPRE	GO :0007185
hsa-miR-124	DR2		RHOU	GO :0002102 ; GO :0016601
hsa-miR-124	DR2		SDC4	GO :0070053 ; GO :0051393 ; GO :0051018 ; GO :0043034
hsa-miR-124	DR2		SDC4/ NR4A1/ IRF1/ PDE4B**/ ELF3/ APBB2/ XYLT1/ APIG1/ MIIIP1/ PTPRE/ RHOU/ PARP9/ RASD2/ NAV1/ NR2C2/ TP53INP1/ KLHL24/ CBX2/ AHR**/ PNKD/ HIVEP3/ JAG2**/	GO :0044424
hsa-miR-124	DR2		SDC4/ NR4A1/ IRF1/ PDE4B**/ SLC22A5/ SLC26A2/ PCDH7/ SRGAP3/ ELF3/ APBB2/ XYLT1/ APIG1/ MIIIP1/ PTPRE/ RHOU/ PARP9/ RASD2/ NAV1/ NR2C2/ MYADM/ TP53INP1/ KLHL24/ CBX2/ AHR**/ PNKD/ HI- VEP3/ JAG2**/	GO :0005623 ; GO :0044464
hsa-miR-124	DR2		SDC4/ NR4A1/ IRF1/ PDE4B**/ SLC22A5/ SR- GAP3/ ELF3/ APBB2/ MIIIP1/ PTPRE/ RHOU/ RASD2/ NR2C2/ TP53INP1/ CBX2/ AHR**/ HIVEP3/ JAG2**/	GO :0050789 ; GO :0065007
hsa-miR-124	DR2		SDC4/ NR4A1/ IRF1/ PDE4B**/ SRGAP3/ ELF3/ APBB2/ MIIIP1/ PTPRE/ RHOU/ RASD2/ NR2C2/ TP53INP1/ CBX2/ AHR**/ HIVEP3/ JAG2**/	GO :0050794
hsa-miR-124	DR2		SDC4/ NR4A1/ IRF1/ PDE4B**/ SRGAP3/ ELF3/ APBB2/ XYLT1/ APIG1/ MIIIP1/ PTPRE/ RHOU/ PARP9/ RASD2/ NAV1/ NR2C2/ TP53INP1/ KLHL24/ CBX2/ AHR**/ PNKD/ HIVEP3/ JAG2**/	GO :0005622
hsa-miR-124	DR2		SLC22A5	GO :0015651 ; GO :0015838 ; GO :0015879 ; GO :0042891 ; GO :0042895 ; GO :0044058 ; GO :0015893 ; GO :0015101 ; GO :0015697 ; GO :0015238
hsa-miR-124	DR2		XYLT1	GO :0008271 ; GO :0015116 ; GO :0008272
hsa-miR-124	DR2		XYLT1/ PARP9/	GO :0034605
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	XYLT1/ PARP9/ ARHGEF2**	GO :0016763 GO :0030676 ; GO :0048365 ; GO :0007026 ; GO :0031114 ; GO :0031111 ; GO :0043198 ; GO :0031110 ; GO :0017048 ; GO :0070507 ; GO :0032886 ; GO :0043242 ; GO :0043244 ; GO :0051494 ; GO :0005923 ; GO :0070160 ; GO :0019992 ; GO :0043296 ; GO :0016327 ; GO :0008017
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	EFNB2	GO :0046875 ; GO :0001945
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	EFNB2/ ARHGEF2**/ GATA3/	GO :0009653

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES 2	GOID
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	EFNB2/ ARHGFP2*/ VLDLR/ GATA3/ TRAF4/	GO :0048856; GO :0032502
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	EFNB2/ VLDLR/ GATA3/	GO :0007399
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	EFNB2/ TRAF4/ VLDLR/ GATA3/	GO :0048731
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	GATA3	GO :0001823; GO :0042421; GO :0042415; GO :0032753; GO :0009713; GO :0034312; GO :0042423; GO :0048485; GO :0032673; GO :0048483; GO :0006584; GO :0009712; GO :0034311; GO :0042401; GO :0011709; GO :0018958; GO :0046165; GO :0042537; GO :0042035; GO :0001822; GO :0072001; GO :0006576; GO :0001819
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	GATA3/ VLDLR/	GO :0006066; GO :0009725; GO :0009719
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	PSD3*	GO :0005086; GO :0032012; GO :0014069
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	PSD3*/ ARHGFP2*/	GO :0005085; GO :0046578; GO :0051056; GO :0005083; GO :0030695; GO :0060589
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	TRAF4	GO :0007585
hsa-miR-135a	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	VLDLR	GO :0034447; GO :0030229; GO :0034189; GO :0005041; GO :0034185; GO :0034361; GO :0034388; GO :0030228; GO :0034381; GO :0030169; GO :00071813; GO :0071814; GO :0032994; GO :0034358; GO :0007613; GO :0005905; GO :0032496; GO :0008203; GO :0032869
hsa-miR-138	indirect		CASP3	GO :0030264; GO :0071763; GO :0046007; GO :0008631; GO :0004861; GO :0030889; GO :0006998; GO :0045736; GO :0001782; GO :0008625; GO :0046006; GO :0016538; GO :0030291; GO :0000737; GO :0006309; GO :0050869; GO :0034612; GO :0030262; GO :0001836; GO :0006921; GO :0030888; GO :0043029; GO :0051402; GO :0070997; GO :00090305; GO :0002260; GO :0001776; GO :0008637; GO :0042130; GO :0006997; GO :0004860; GO :0019210; GO :0032945; GO :0050672; GO :0070664; GO :0030216; GO :0006308; GO :0022411; GO :0071845; GO :0009913; GO :00050864; GO :0071901; GO :0050868; GO :0000079; GO :0051250; GO :0008624; GO :0002695; GO :0008629; GO :0042129; GO :0050866; GO :0009411; GO :0004197; GO :0019887; GO :0050670; GO :0032944; GO :0007063; GO :0002683; GO :0006469; GO :0019207; GO :0033673; GO :0007605; GO :0051348; GO :0048872;
hsa-miR-138	indirect		CASP3/ ZMIZ1/	GO :0007507; GO :0072358; GO :0072359; GO :0042127
hsa-miR-138	indirect		PTPRF	GO :0007185; GO :0005001; GO :0019198; GO :0004725; GO :0006470; GO :0016311
hsa-miR-138	indirect		SH3PX3	GO :0035091
hsa-miR-138	indirect		ZMIZ1	GO :0007028; GO :0048844; GO :0060840; GO :0048146; GO :0048145; GO :0001570; GO :0007569; GO :0007292; GO :0003007; GO :0048589; GO :0016607; GO :0007568
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	APBB2/ CYP26B1/	GO :0045749; GO :0001540; GO :0007090; GO :0033261; GO :0045930; GO :0010948
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	TP53INP1/	GO :0022402; GO :0007049
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	APBB2/ TP53INP1/	GO :0007050; GO :0045786
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	BHLHB2	GO :0009649; GO :0042752; GO :0048168
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	BHLHB2/ RAPGEF5/ APBB2/ ARL4A/ HOXC13/ NR2C2/ TP53INP1/	GO :0005634
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	BHLHB2/ RAPGEF5/ FBXW2/ APBB2/ CYP26B1/ HOXC13/ NR2C2/ TP53INP1/	GO :0050794; GO :0050789; GO :0065007; GO :0043227; GO :0043231; GO :0043226; GO :0043229; GO :0044424
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	BHLHB2/ RAPGEF5/ ARL4A/ FBXW2/ APBB2/ CYP26B1/ TP53INP1/	GO :0050896
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	BHLHB2/ RAPGEF5/ ARL4A/ FBXW2/ APBB2/ CYP26B1/ TP53INP1/	GO :0050896
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	CYP26B1	GO :0042363; GO :0048387; GO :0009111; GO :0042573; GO :0048385; GO :0001972; GO :0001523; GO :0016101; GO :0048384; GO :0006776; GO :0007140; GO :0006721; GO :0005501; GO :0019840; GO :0009954; GO :0006775; GO :0019748; GO :0006720; GO :0001709; GO :0033293; GO :0034754
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	CYP26B1/ HOXC13/	GO :0003002; GO :0007389
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	CYP26B1/ NR2C2/	GO :0007283; GO :0048232
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	HOXC13	GO :0043587; GO :0043586; GO :0001942; GO :0022404; GO :0022405; GO :0042303; GO :0042633

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES 2	GOID
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :00003314; GO :0005763; GO :0000313; GO :0005761
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	RAPGEF5	GO :0017034; GO :0030742
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	RAPGEF5/ CYP26B1/ NR2C2/ HOXC13/	GO :0048856
hsa-miR-141	DR5	DR1, DR2	BAPGEF5/ ARL4A/	GO :0007264
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	BAIAP2	GO :0046847; GO :0030035; GO :0008093
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	CBX2	GO :0031519
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	CYP26B1	GO :0042363; GO :0048387; GO :0009111; GO :0042573; GO :0048385; GO :0001972; GO :0048384; GO :0001523; GO :0016101; GO :0006776; GO :0007140; GO :0006721; GO :0005501; GO :0019840; GO :0009954; GO :0006775
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	HOXC13	GO :0043587; GO :0043586
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	MTHFR	GO :0004489; GO :0006555; GO :0016646; GO :0000096
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	NCOR2	GO :0005112; GO :0070491
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	NCOR2/ SMAD3/	GO :0010553; GO :0032582; GO :0010551
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	NCOR2/ SMAD3/ CBX2/	GO :0016564; GO :0000122
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	NFE2L1	GO :0006783; GO :0042168; GO :0006779; GO :0033014
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	NFE2L1/ SMAD3/ HOXC13/ ZBTB46/	GO :0006350
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	NFE2L1/ SMAD3/	GO :0043565
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	HOXC13/ NR2C2/	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	NR2C2	GO :0010694; GO :0019049; GO :0044413; GO :0044415; GO :0051832; GO :0051834; GO :0051894; GO :0010692; GO :0032916; GO :0032909; GO :0032910; GO :0010922; GO :0052173; GO :0052200; GO :0075136; GO :0030618; GO :0071636; GO :0031053; GO :0048340; GO :0002076; GO :0010718; GO :0010770; GO :0007183; GO :0010717; GO :0070410; GO :0042993; GO :0001954; GO :0032731; GO :0048339; GO :0051893; GO :0090109; GO :0003706; GO :0045668; GO :0005072; GO :0032732; GO :0050926; GO :0050927; GO :0032233; GO :0051496; GO :0070412; GO :0035196; GO :0071634; GO :0030501; GO :0031050; GO :0070918; GO :0071359; GO :0070169; GO :0032651; GO :0005160; GO :0010921; GO :0032652; GO :0019048; GO :0001836; GO :0005637; GO :0051492; GO :0035195; GO :0042307; GO :0034764; GO :0032231
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	SYTL2	GO :0070382; GO :0042043; GO :0001786; GO :0005546; GO :0006904
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	SYTL2/ SH3PX3/	GO :0035091
hsa-miR-15b	DR1, DR2	DR2	TRIP10/ CYP26B1/	GO :0008289
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	SYTL2/ SH3PX3/	GO :0046847; GO :0030035; GO :0008093
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	BAIAP2	GO :0031519
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	CBX2	GO :0042363; GO :0048387; GO :0009111; GO :0042573; GO :0048385; GO :0001972; GO :0048384; GO :0001523; GO :0016101; GO :0006776; GO :0007140; GO :0006721; GO :0005501; GO :0019840; GO :0009954; GO :0006775
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	CYP26B1	GO :0043587; GO :0043586
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	HOXC13	GO :0004489; GO :0006555; GO :0016646; GO :0000096
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	MTHFR	GO :0005112; GO :0070491
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NCOR2	GO :0010553; GO :0032582; GO :0010551
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NCOR2/ SMAD3/	GO :0016564; GO :0000122
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NCOR2/ SMAD3/ CBX2/	GO :0006783; GO :0042168; GO :0006779; GO :0033014
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NFE2L1	GO :0006350
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NFE2L1/ SMAD3/ HOXC13/ ZBTB46/	GO :0043565
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NFE2L1/ SMAD3/	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	HOXC13/ NR2C2/	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NR2C2	GO :0010694; GO :0019049; GO :0044413; GO :0044415; GO :0051832; GO :0051834; GO :0051894; GO :0010692; GO :0032916; GO :0032909; GO :0032910; GO :0010922; GO :0052173; GO :0052200; GO :0075136; GO :0030618; GO :0071636; GO :0031053; GO :0048340; GO :0002076; GO :0010718; GO :0010770; GO :0007183; GO :0010717; GO :0070410; GO :0042993; GO :0001954; GO :0032731; GO :0048339; GO :0051893; GO :0090109; GO :0003706; GO :0045668; GO :0005072; GO :0032732; GO :0050926; GO :0050927; GO :0032233; GO :0051496; GO :0070412; GO :0035196; GO :0071634; GO :0030501; GO :0031050; GO :0070918; GO :0071359; GO :0070169; GO :0032651; GO :0005160; GO :0010921; GO :0032652; GO :0019048; GO :0001836; GO :0005637; GO :0051492; GO :0035195; GO :0042307; GO :0034764; GO :0032231
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	SYTL2	GO :0070382; GO :0042043; GO :0001786; GO :0005546; GO :0006904
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	SYTL2/ SH3PX3/	GO :0035091
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	TRIP10/ CYP26B1/	GO :0008289
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	SYTL2/ SH3PX3/	GO :0046847; GO :0030035; GO :0008093
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	BAIAP2	GO :0031519
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	CBX2	GO :0042363; GO :0048387; GO :0009111; GO :0042573; GO :0048385; GO :0001972; GO :0048384; GO :0001523; GO :0016101; GO :0006776; GO :0007140; GO :0006721; GO :0005501; GO :0019840; GO :0009954; GO :0006775
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	CYP26B1	GO :0043587; GO :0043586
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	HOXC13	GO :0004489; GO :0006555; GO :0016646; GO :0000096
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	MTHFR	GO :0005112; GO :0070491
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NCOR2	GO :0010553; GO :0032582; GO :0010551
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NCOR2/ SMAD3/	GO :0016564; GO :0000122
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NCOR2/ SMAD3/ CBX2/	GO :0006783; GO :0042168; GO :0006779; GO :0033014
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NFE2L1	GO :0006350
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NFE2L1/ SMAD3/ HOXC13/ ZBTB46/	GO :0043565
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NFE2L1/ SMAD3/	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	HOXC13/ NR2C2/	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	NR2C2	GO :0010694; GO :0019049; GO :0044413; GO :0044415; GO :0051832; GO :0051834; GO :0051894; GO :0010692; GO :0032916; GO :0032909; GO :0032910; GO :0010922; GO :0052173; GO :0052200; GO :0075136; GO :0030618; GO :0071636; GO :0031053; GO :0048340; GO :0002076; GO :0010718; GO :0010770; GO :0007183; GO :0010717; GO :0070410; GO :0042993; GO :0001954; GO :0032731; GO :0048339; GO :0051893; GO :0090109; GO :0003706; GO :0045668; GO :0005072; GO :0032732; GO :0050926; GO :0050927; GO :0032233; GO :0051496; GO :0070412; GO :0035196; GO :0071634; GO :0030501; GO :0031050; GO :0070918; GO :0071359; GO :0070169; GO :0032651; GO :0005160; GO :0010921; GO :0032652; GO :0019048; GO :0001836; GO :0005637; GO :0051492; GO :0035195; GO :0042307; GO :0034764; GO :0032231

miRNA	RARE -RAR α DR1, DR2	RARE -RAR γ DR2	GENES 2	GOID
hsa-miR-16			SMAD3	GO :0010694; GO :0019049; GO :0044413; GO :0044415; GO :0051832; GO :0051834; GO :0051894; GO :0010692; GO :0032916; GO :0032909; GO :0032910; GO :0031053; GO :0052173; GO :0052200; GO :0075136; GO :0030618; GO :0071636; GO :0031053; GO :0048340; GO :0002076; GO :0010718; GO :0010770; GO :0007183; GO :0010717; GO :0070410; GO :0042993; GO :0011954; GO :0032731; GO :0048339; GO :0051893; GO :0090109; GO :0003706; GO :0045668; GO :0005072; GO :0032732; GO :0050926; GO :0050927; GO :0032233; GO :0051496; GO :0070412; GO :0035196; GO :0071634; GO :0030501; GO :0031050; GO :0070918; GO :0071359; GO :0070169; GO :0032651; GO :0051600; GO :0010921; GO :0032652; GO :0019048; GO :0001836; GO :0005637; GO :0051492; GO :0035195; GO :0042307; GO :0034764; GO :0019048; GO :0032231; GO :0070382; GO :0042043; GO :0001786; GO :0005546; GO :0006904
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	SYTL2	GO :0035091
hsa-miR-16	DR1, DR2	DR2	SYTL2/ SH3PX3/ CYP26B1/ TRIP10/ SH3PX3/ SYTL2/ SH3PX3/ AJAPI	GO :0008289
hsa-miR-191	indirect		AJAPI	GO :0005912; GO :0070161; GO :0030054
hsa-miR-191	indirect		SATB1**	GO :0035710; GO :0043367; GO :0043374; GO :0050798; GO :0060004; GO :0046632; GO :0046631; GO :0016571; GO :0042098; GO :0042098; GO :0005720; GO :0006479; GO :0008213; GO :0032943; GO :0046651; GO :0070661; GO :0000792; GO :0016363; GO :0034399; GO :0000790; GO :0043414; GO :0030217; GO :0032259; GO :0003690; GO :0006730; GO :0030098; GO :0016570; GO :0044454; GO :0016569; GO :0042110; GO :0002521; GO :0043566; GO :0000228; GO :0000785; GO :0046649; GO :0016564; GO :0030097; GO :0045321; GO :0048584; GO :0000122; GO :0001775; GO :0002520; GO :0016568; GO :0045892; GO :0051253; GO :0044427; GO :0006325; GO :0008283; GO :0005694; GO :0016481; GO :0051276; GO :0010629; GO :0045934; GO :0043565; GO :0051172; GO :2000113; GO :0009605; GO :0010558; GO :0031327; GO :0009890
hsa-miR-193b	indirect	DR2, DR5	DIO2	GO :0019336; GO :0042404; GO :0001514; GO :0006451; GO :0004800; GO :0042219; GO :0006590; GO :0042447; GO :0042403; GO :0008430; GO :0019439; GO :0009409; GO :0042446; GO :0018958; GO :0042537; GO :0009063; GO :0006575; GO :0009310; GO :0009266; GO :0046164; GO :0016054; GO :0016054; GO :0042445; GO :0006414; GO :0006417; GO :0006725; GO :0010817; GO :0010608; GO :0042282; GO :0006520; GO :0006412; GO :0044106
hsa-miR-195	indirect		BAIAP2	GO :0046847; GO :0030035; GO :0008093
hsa-miR-195	indirect		CBX2	GO :0031519
hsa-miR-195	indirect		CYP26B1	GO :0042363; GO :0048387; GO :0009111; GO :0042573; GO :0048385; GO :0001972; GO :0048384; GO :0001523; GO :0016101; GO :0006776; GO :0007140; GO :0006721; GO :0005501; GO :0019840; GO :0009954; GO :0006775
hsa-miR-195	indirect		HOXC13	GO :0043587; GO :0043586
hsa-miR-195	indirect		MTHFR	GO :0004489; GO :0006555; GO :0016646; GO :0000096
hsa-miR-195	indirect		NCOR2	GO :0005112; GO :0070491
hsa-miR-195	indirect		NCOR2/ SMAD3/ NCOR2/ SMAD3/ CBX2/	GO :0010553; GO :0032582; GO :0010551
hsa-miR-195	indirect		NFE2L1	GO :0006783; GO :0042168; GO :0006779; GO :0033014
hsa-miR-195	indirect		NFE2L1/ NCOR2/ SMAD3/ HOXC13/ NR2C2/ ZBTB46/	GO :0006350
hsa-miR-195	indirect		NFE2L1/ SMAD3/ HOXC13/ NR2C2/	GO :0043565
hsa-miR-195	indirect		NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-195	indirect		SMAD3	GO :0010694; GO :0019049; GO :0044413; GO :0044415; GO :0051832; GO :0051834; GO :0051894; GO :0010692; GO :0032916; GO :0032909; GO :0032910; GO :0010922; GO :0052173; GO :0052200; GO :0075136; GO :0030618; GO :0071636; GO :0031053; GO :0048340; GO :0002076; GO :0010718; GO :0010770; GO :0007183; GO :0010717; GO :0070410; GO :0042993; GO :0011954; GO :0032731; GO :0048339; GO :0051893; GO :0090109; GO :0003706; GO :0045668; GO :0005072; GO :0032732; GO :0050926; GO :0050927; GO :0032233; GO :0051496; GO :0070412; GO :0035196; GO :0071634; GO :0030501; GO :0031050; GO :0070918; GO :0071359; GO :0070169; GO :0032651; GO :0051600; GO :0010921; GO :0032652; GO :0019048; GO :0001836; GO :0005637; GO :0051492; GO :0035195; GO :0042307; GO :0034764; GO :0032231
hsa-miR-195	indirect		SYTL2	GO :0070382; GO :0042043; GO :0001786; GO :0005546; GO :0006904
hsa-miR-195	indirect		SYTL2/ SH3PX3/ CYP26B1/ TRIP10/ SH3PX3/ SYTL2/ SH3PX3/	GO :0035091
hsa-miR-195	indirect		SYTL2/ SH3PX3/ CYP26B1/ TRIP10/ SH3PX3/ SYTL2/ SH3PX3/	GO :0008289

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-196a	indirect	indirect	NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763; GO :0000313; GO :0005761; GO :0015935; GO :0003707; GO :0004879; GO :0007281; GO :0003735; GO :0048610; GO :0005759; GO :0005840; GO :0003713
hsa-miR-196a	indirect	indirect	RAPGEF5	GO :0017034; GO :0030742; GO :0005088; GO :0005085
hsa-miR-196a	indirect	indirect	RAPGEF5/ NR2C2/	GO :0007399
hsa-miR-19b	indirect		ARL8A	GO :0051233; GO :0031902; GO :0043014; GO :0048487
hsa-miR-19b	indirect		DHRS3	GO :0042572
hsa-miR-19b	indirect		EFNB2	GO :0046875; GO :0001945
hsa-miR-19b	indirect		ENG1/ SAFE1**/	GO :0016363; GO :0034399
hsa-miR-19b	indirect		GALNAC4S-6ST	GO :0050656
hsa-miR-19b	indirect		LONRF1**	GO :0004176
hsa-miR-19b	indirect		PHLDA1	GO :0045210
hsa-miR-19b	indirect		PLA2G10	GO :0032892; GO :0019369; GO :0032370; GO :2000191; GO :0010884; GO :0010744; GO :0000038
hsa-miR-19b	indirect		SATB1**	GO :0035710; GO :0043367; GO :0043374; GO :00050798; GO :0060004; GO :0046632
hsa-miR-19b	indirect		SLC6A6	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977
hsa-miR-19b	indirect		XYLT1	GO :0034605
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	DDIT4/ VLDLR/ JAG2**/	GO :0001666; GO :0070482
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	DUSP1	GO :0017017; GO :0033549; GO :0004726; GO :0033574
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	EFNB2	GO :0046875; GO :0001945
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	HS3ST1**	GO :0008467; GO :0034483; GO :0005796
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	IDS	GO :0004423
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	JAG2**	GO :0009912; GO :0060120; GO :0046629; GO :0045061; GO :0042491
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NCOR2	GO :0070491
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NCOR2/ JAG2**/	GO :0005112
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NR1P1	GO :0035259; GO :0046965; GO :0001542; GO :0030728; GO :0030331; GO :0042974; GO :0019915
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NR1P1/ JAG2**/ NR2C2/	GO :0008406
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	NR1P1/ JAG2**/ NR2C2/	GO :0003006
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	JAG2**/	
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	PSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	SLC6A6	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	VLDLR	GO :0034447; GO :0030229; GO :0034189; GO :0034185; GO :0005041; GO :0034361; GO :0034385; GO :0030228; GO :0034381
hsa-miR-200c	DR5	DR1, DR2	WASF1**	GO :0030041
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2	NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763; GO :0000313; GO :0005761; GO :0015935; GO :0003707; GO :0004879; GO :0007281
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	SATB1**	GO :0035710; GO :0043367; GO :0043374; GO :00050798; GO :0060004; GO :0046632; GO :0046631; GO :0016571; GO :0042098; GO :0005720; GO :0006479; GO :0008213; GO :0032943; GO :0046651; GO :0070661; GO :0000792; GO :0016363; GO :0034399; GO :0000790; GO :0030217; GO :0043414; GO :0030217; GO :0032259; GO :0006730; GO :0003690; GO :0030098; GO :0016570; GO :0044454; GO :0016569;
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	SATB1**/ NR2C2/	GO :0043565
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	TGFBI	GO :0050840; GO :0007162; GO :0005178; GO :0030198
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	TGFBI/ NR2C2/ SATB1**/	GO :0008283
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	TGFBI/ SATB1**/	GO :0032501
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	THBD/ NR2C2/	GO :0005615; GO :0044421
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	TGFBI/ THBD/	GO :0010165; GO :0051591; GO :0010212; GO :0007596; GO :0050817; GO :0032496; GO :0007599; GO :0002237; GO :0007565
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	THBD/ NR2C2/	GO :0022414; GO :0000003
hsa-miR-21	DR1, DR2, DR5, indirect	DR1, DR2, DR5, indirect	BINI	GO :0048488; GO :0048489; GO :0008021; GO :0030100; GO :0060627; GO :0051020
hsa-miR-211	indirect		BINI/ HYALA/	GO :0016044; GO :0061024
hsa-miR-211	indirect		CHN2	GO :0005070; GO :0035591; GO :0019992; GO :0030674; GO :0060090
hsa-miR-211	indirect		FBXW2/ GABBR2/	GO :0004930; GO :0007186

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-211	indirect		FEXW2/ CHN2/ BIN1/ GABBR2/	GO :0023052
hsa-miR-211	indirect		FEXW2/ CHN2/ BIN1/ GABBR2/ TP53INP1/	GO :0050794
hsa-miR-211	indirect		GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917; GO :0008066; GO :0007194; GO :0031280; GO :0051350; GO :0045761; GO :0031279; GO :0051339; GO :0030817; GO :0030814; GO :0030802; GO :0030808; GO :0030799; GO :0045211
hsa-miR-211	indirect		GABBR2/ BIN1/	GO :0044456; GO :0007268; GO :0019226; GO :0035637; GO :0045202; GO :0007267
hsa-miR-211	indirect		HYAL4	GO :0004415; GO :0007342; GO :0045026; GO :0006027; GO :0015929; GO :0006026; GO :0022412; GO :0000272; GO :0007338; GO :0030203; GO :0006944; GO :0006022; GO :0009566; GO :0061025; GO :0004553; GO :0016798; GO :0016052; GO :0005976
hsa-miR-211	indirect		TP53INP1	GO :0007050
hsa-miR-22	DR2	DR2	APBB2	GO :0045749; GO :0001540; GO :0007090; GO :0033261; GO :0045930; GO :0010948
hsa-miR-22	DR2	DR2	APBB2/ TP53INP1/	GO :0007050; GO :0045786
hsa-miR-22	DR2	DR2	DDIT4/ WASF1**/	GO :0005737
hsa-miR-22	DR2	DR2	GABBR2/ APBB2/ N4BP3/ PTGS1/ PSCD3/ MTHFR/	
hsa-miR-22	DR2	DR2	GABBR2	GO :0004965; GO :0016917; GO :0007214; GO :0008066; GO :0007194; GO :0031280; GO :0051350
hsa-miR-22	DR2	DR2	MTHFR	GO :0004489; GO :0006555; GO :0016646; GO :0000096; GO :0009066; GO :0016645
hsa-miR-22	DR2	DR2	PSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086; GO :0005545; GO :0032012
hsa-miR-22	DR2	DR2	PTGS1	GO :0014060; GO :0004666; GO :0014061; GO :0051953; GO :0001516; GO :0046457; GO :0051412; GO :0045987; GO :0050433; GO :0045907; GO :0045933; GO :0006692; GO :0006693; GO :0051385; GO :0004601; GO :0016684; GO :0046456; GO :0006636; GO :0051952; GO :0006940; GO :0019229; GO :0016209; GO :0006690; GO :0033559; GO :0051048
hsa-miR-22	DR2	DR2	PTGS1/ MTHFR/	GO :0003013; GO :0008015
hsa-miR-22	DR2	DR2	WASF1**	GO :0030041; GO :0008154; GO :0051258
hsa-miR-22	DR2	DR2	WASF1**/ APBB2/	GO :0030027
hsa-miR-22	DR2	DR2	WASF1**/ APBB2/ PSCD3/	GO :0031252
hsa-miR-22	DR2	DR2	WASF1**/ GABBR2/ APBB2/ PSCD3/	GO :0042995
hsa-miR-23b	indirect		ENCL/ SATB1**/	GO :0016363; GO :0034399
hsa-miR-23b	indirect		FUCAI	GO :0006027; GO :0006026; GO :0000272; GO :0006004
hsa-miR-23b	indirect		FUCAI/ XYLT1/	GO :0030203; GO :0006022; GO :0005976
hsa-miR-23b	indirect		IRF1	GO :0045084; GO :0045075; GO :0032655
hsa-miR-23b	indirect		IRF1/ SATB1**/	GO :0043374; GO :0046632; GO :0046631; GO :0030217
hsa-miR-23b	indirect		ITGAL	GO :0002291; GO :0002286
hsa-miR-23b	indirect		ITGAL/ IRF1/ SATB1**/	GO :0042110; GO :0046649; GO :0045321; GO :0001775
hsa-miR-23b	indirect		LASPI	GO :0030865
hsa-miR-23b	indirect		NRXN3	GO :0005246
hsa-miR-23b	indirect		PDE4B**	GO :0004115
hsa-miR-23b	indirect		PTGER4**	GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954
hsa-miR-23b	indirect		SATB1**	GO :0035710; GO :0043367; GO :0050798; GO :0006004
hsa-miR-23b	indirect		XYLT1	GO :0034605; GO :0006024; GO :0006023
hsa-miR-24	indirect		GDPD5	GO :0008889; GO :0006071; GO :0019400; GO :0019751
hsa-miR-24	indirect		KLHL24	GO :0043204
hsa-miR-24	indirect		MTHFR	GO :0004489; GO :0006555; GO :0016646; GO :0000096; GO :0009066; GO :0016645
hsa-miR-24	indirect		PTGER4**	GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954
hsa-miR-24	indirect		TSPAN14	GO :0005487
hsa-miR-24	indirect		XYLT1	GO :0034605; GO :0006023; GO :0006024; GO :0006022; GO :0008375; GO :0000271
hsa-miR-25	indirect	indirect	PTGER4**	GO :0004957; GO :0004953; GO :0004954; GO :0004955
hsa-miR-26b	indirect		BHLHB2	GO :0009649
hsa-miR-26b	indirect		NRIP1	GO :0035259; GO :0046965; GO :0001542; GO :0030728; GO :0030331; GO :0042974; GO :0019915
hsa-miR-26b	indirect		PDE4B**	GO :0004115
hsa-miR-26b	indirect		PSD3**	GO :0005086
hsa-miR-26b	indirect		RHOU	GO :0002102; GO :0016601

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-26b	indirect		SLC6A6	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328
hsa-miR-27b	indirect		CDH5	GO :0001568
hsa-miR-27b	indirect		CDH5/ NR2F2/ VEGFC/	GO :0021700
hsa-miR-27b	indirect		CDH5/ PPARG/	GO :0046875
hsa-miR-27b	indirect		EFNB2	GO :0001944; GO :0072358; GO :0072359
hsa-miR-27b	indirect		EFNB2/ CDH5/ NR2F2/ VEGFC/	GO :0048731
hsa-miR-27b	indirect		EFNB2/ HBEFG/ CDH5/ PPARG/ NR2F2/ GATA3/ VEGFC/ NR2C2/	GO :0048856; GO :0007275; GO :0032502
hsa-miR-27b	indirect		EFNB2/ HBEFG/ CDH5/ PPARG/ NR2F2/ VEGFC/	GO :0005102
hsa-miR-27b	indirect		EFNB2/ NR2F2/	GO :0001945
hsa-miR-27b	indirect		PPARG/ GATA3/	GO :0009653
hsa-miR-27b	indirect		NR2F2/ GZF1/ VEGFC/	GO :0007399
hsa-miR-27b	indirect		EFNB2/ PPARG/ NR2F2/ GATA3/ VEGFC/ NR2C2/	GO :0032489; GO :0043088; GO :0046847; GO :0030035
hsa-miR-27b	indirect		FGD6	GO :0001823; GO :0042421; GO :0042415; GO :0032753; GO :0048485; GO :0009713; GO :0034312; GO :0042423; GO :0032673; GO :0048483
hsa-miR-27b	indirect		GATA3	GO :0051547; GO :0051549; GO :0010561; GO :0035313; GO :0044319; GO :0005154; GO :0010559
hsa-miR-27b	indirect		HBEFG	GO :0042127
hsa-miR-27b	indirect		HBEFG/ CDH5/ PPARG/ GATA3/ VEGFC/	GO :0016477; GO :0048870; GO :0051674
hsa-miR-27b	indirect		HBEFG/ NR2F2/ VEGFC/	GO :2000113; GO :0010558; GO :0031327; GO :0009890
hsa-miR-27b	indirect		HBEFG/ GZF1/ PPARG/	GO :0070851; GO :0030335; GO :2000147; GO :0040017; GO :0051272; GO :0008083
hsa-miR-27b	indirect		HBEFG/ VEGFC/	GO :0030865
hsa-miR-27b	indirect		LASPI	GO :0004176
hsa-miR-27b	indirect		LONRF1*	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-27b	indirect		NR2C2	GO :0009956; GO :0060836; GO :0060838; GO :0060839; GO :0060849; GO :0072148; GO :0060850; GO :0003706; GO :0003158; GO :0045446
hsa-miR-27b	indirect		NR2F2	GO :0004416
hsa-miR-27b	indirect		FNKD	GO :0032800; GO :0051974; GO :0055094; GO :0050544; GO :0002674; GO :0050542; GO :0050543; GO :0030224; GO :0045687; GO :0051972; GO :0010891; GO :0050872; GO :0031000; GO :0045600; GO :0014015; GO :0010871; GO :0010889; GO :0014074; GO :0048713; GO :0010887; GO :0046965; GO :0033613; GO :0042953; GO :0010869; GO :0046321; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954; GO :0010745; GO :0042974; GO :0010885; GO :0010888; GO :0015909; GO :0050873; GO :0045685; GO :0002673; GO :0045598; GO :0033993; GO :0014013; GO :0009409; GO :0045923; GO :0046320; GO :0010883; GO :0050728; GO :0015908; GO :0010743
hsa-miR-27b	indirect		PPARG	GO :0043627
hsa-miR-27b	indirect		PPARG/ GATA3/	GO :0043193; GO :0030855
hsa-miR-27b	indirect		PPARG/ NR2F2/	GO :0045165
hsa-miR-27b	indirect		PPARG/ NR2F2/ GATA3/	GO :0043565
hsa-miR-27b	indirect		PPARG/ NR2F2/	GO :0000122
hsa-miR-27b	indirect		GATA3/ NR2C2/	GO :0003707; GO :0004879
hsa-miR-27b	indirect		PPARG/ NR2F2/ GZF1/ NR2C2/	

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES 2	GOID
hsa-miR-27b	indirect		PPARG/ NR2F2/ VEGFC/ GZF1/ PPARG/ SLC6A6/ PPARG/ VEGFC/	GO :0060429 GO :0046942; GO :0015849 GO :0050769; GO :0010720 GO :0046872; GO :0043169; GO :0043167
hsa-miR-27b	indirect		RNF207/ LARP1/ CDH5/ PPARG/ NR2F2/ GATA3/ FGD6/ NR2C2/ GZF1/ LONRF1 $\bullet\bullet$ / PNKD/	GO :0005488
hsa-miR-27b	indirect		RNF207/ EFNB2/ HBEGF/ CDH5/ LPHN2/ PPARG/ NR2F2/ GATA3/ SRGAP3/ VEGFC/ FGD6/ NR2C2/ GZF1/ LONRF1 $\bullet\bullet$ / EPB41L4A/ SLC6A6/ PNKD/ STK10/	GO :0008270; GO :0046914
hsa-miR-27b	indirect		RNF207/ LARP1/ PPARG/ NR2F2/ GATA3/ FGD6/ NR2C2/ GZF1/ LONRF1 $\bullet\bullet$ / PNKD/	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-27b	indirect		SLC6A6	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-27b	indirect		VEGFC	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		CAMK2G	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		DIO2	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		DIO2/ HBEGF/ ZBTB40/ FOXO3/ ARL4A/ IL1RAP/ BAIAP2/ TPM1/ NCOR2/ FBXW2/ ZMIZ1/ CAMK2G/ GPR37/ PPP1R13B/ HOXC13/ DAB2IP/ TP53INP1/ CBX2/ ZBTB46/ NA- NOS1/ TRAF4/	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		DIO2/ HBEGF/ ZBTB40/ FOXO3/ ARL4A/ IL1RAP/ BAIAP2/ TPM1/ NCOR2/ FBXW2/ ZMIZ1/ CAMK2G/ GPR37/ PPP1R13B/ HOXC13/ DAB2IP/ TP53INP1/ CBX2/ ZBTB46/ NA- NOS1/ TRAF4/	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		EMPI/ DIO2/ HBEGF/ ZBTB40/ FOXO3/ ARL4A/ IL1RAP/ BAIAP2/ TPM1/ NCOR2/ FBXW2/ ZMIZ1/ CAMK2G/ GPR37/ PPP1R13B/ HOXC13/ CLDN1/ DAB2IP/ TP53INP1/ CBX2/ ZBTB46/ NA- NOS1/ TRAF4/	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		EMPI/ HBEGF/ FOXO3/ BAIAP2/ TPM1/ ZMIZ1/ HOXC13/ CLDN1/ NAV1/ TRAF4/	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		FOXO3/ ZMIZ1/	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		FOXO3/ ZMIZ1/ HBEGF	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		HOXC13	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-29a	indirect		IL1RAP	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343

miRNA	RARE -RAR α indirect	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-29a			LASPI/ EMPI/ DIO2/ HBEGF/ ZBTB40/ FOXO3/ WASF1* / ARL4A/ IL1RAP/ BAP2/ TPML/ NCOR2/ FBXW2/ ZMIZ1/ CAMK2G/ GPR37/ PPP1R13B/ HOXC13/ TSPAN14/ CLDN1/ NAV1/ DAB2IP/ TP53INP1/ CBX2/ ZBTB46/ TRAF4/ TRAFA4/	GO :0005623; GO :0044464
hsa-miR-29a	indirect		LASPI/ EMPI/ DIO2/ HBEGF/ ZBTB40/ FOXO3/ WASF1* / ARL4A/ IL1RAP/ BAP2/ TPML/ NCOR2/ FBXW2/ ZMIZ1/ CAMK2G/ GPR37/ PPP1R13B/ HOXC13/ TSPAN14/ CLDN1/ NAV1/ DAB2IP/ TP53INP1/ CBX2/ ZBTB46/ TRAF4/ NCOR2	GO :0009987
hsa-miR-29a	indirect		TPM1	GO :0003062; GO :0003065; GO :0032059; GO :0001996; GO :0030049; GO :0033275; GO :0070252; GO :0003321; GO :0001993; GO :0005862; GO :0031529
hsa-miR-29a	indirect		TSPAN14	GO :0005487
hsa-miR-29a	indirect		WASF1* / TPM1/	GO :0031252
hsa-miR-29a	indirect		ZMIZ1	GO :0007028
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		CAMK2G	GO :0004723; GO :0005954
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		DIO2	GO :0019336; GO :0042404; GO :0004800; GO :0042219; GO :0001514; GO :0006451; GO :0006590; GO :0042447; GO :0042403
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		DIO2/ HBEGF/ ZBTB40/ FOXO3/ ARL4A/ IL1RAP/ BAP2/ TPM1/ NCOR2/ FBXW2/ ZMIZ1/ CAMK2G/ GPR37/ PPP1R13B/ HOXC13/ DAB2IP/ TP53INP1/ CBX2/ ZBTB46/ NA- NOS1/ TRAF4/	GO :0050794; GO :0050789
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		EMPI/ DIO2/ HBEGF/ ZBTB40/ FOXO3/ ARL4A/ IL1RAP/ BAP2/ TPML/ NCOR2/ FBXW2/ ZMIZ1/ CAMK2G/ GPR37/ PPP1R13B/ HOXC13/ CLDN1/ DAB2IP/ TP53INP1/ CBX2/ ZBTB46/ NA- NOS1/ TRAF4/	GO :0065007
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		EMPI/ HBEGF/ FOXO3/ BAP2/ TPML/ ZMIZ1/ HOXC13/ CLDN1/ NAV1/ TRAF4/	GO :0048731
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		FOXO3	GO :0001544; GO :0001547; GO :0001542
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		FOXO3/ ZMIZ1/	GO :0007292

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		HBEGF	GO :0051547; GO :0051549; GO :0010561; GO :00355313; GO :0044319
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		HOXC13	GO :0043587; GO :0043586
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		ILIRAP	GO :0042094; GO :0004908; GO :0032623; GO :0019966
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		LASPI/ EMP1/ DIO2/ ZBTB40/ HBEGF/ WASF1* / FOXO3/ ILIRAP/ ARL4A/ TPM1/ BAIAP2/ FBXW2/ NCOR2/ CAMK2G/ ZMIZ1/ PPIR13B/ GPR37/ TSPAN14/ HOXC13/ TSPAN14/ CLDN1/ NAV1/ DAB2IP/ TP53INP1/ CBX2/ ZBTB46/ NANOS1/ TRAF4/	GO :0005623; GO :0044464
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		LASPI/ EMP1/ DIO2/ ZBTB40/ HBEGF/ WASF1* / FOXO3/ ILIRAP/ ARL4A/ TPM1/ BAIAP2/ FBXW2/ NCOR2/ CAMK2G/ ZMIZ1/ PPIR13B/ GPR37/ TSPAN14/ HOXC13/ TSPAN14/ CLDN1/ NAV1/ DAB2IP/ TP53INP1/ CBX2/ ZBTB46/ TRAF4/	GO :0009987
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		NCOR2	GO :0005112
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		TPMI	GO :0003062; GO :0003065; GO :0032059; GO :0001996; GO :0030049; GO :0033275; GO :0070252; GO :0003321; GO :0001993; GO :0005862; GO :0031529
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		TSPAN14	GO :0005487
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		WASF1* / BAIAP2/ TPM1/	GO :0031252
hsa-miR-29b	DR1, DR5, indirect		ZMIZ1	GO :0007028
hsa-miR-301a	indirect	indirect	BHLHB2	GO :0009649; GO :0042752
hsa-miR-301a	indirect	indirect	EFNB2	GO :0046875; GO :0001945
hsa-miR-301a	indirect	indirect	GALNAC4S-6ST	GO :0050656; GO :0019319; GO :0046364
hsa-miR-301a	indirect	indirect	ILIRAP	GO :0042094; GO :0004908; GO :0032623; GO :0019966; GO :0042089; GO :0042107
hsa-miR-301a	indirect	indirect	ILIRAP/ PPARG/	GO :0045087
hsa-miR-301a	indirect	indirect	IRF1	GO :0043374; GO :0045084; GO :0045075; GO :0046632; GO :0032655; GO :0046631
hsa-miR-301a	indirect	indirect	IRF1/ PPARG/	GO :0002521
hsa-miR-301a	indirect	indirect	ITPK1	GO :0032957; GO :0043647; GO :0051766; GO :0006020
hsa-miR-301a	indirect	indirect	LONRF1*	GO :0004176
hsa-miR-301a	indirect	indirect	MID1IP1	GO :0007026; GO :0031114; GO :0031111; GO :0031110
hsa-miR-301a	indirect	indirect	PDE4B*	GO :0004115
hsa-miR-301a	indirect	indirect	PPARG	GO :0032800; GO :0051974; GO :0055094; GO :0050544; GO :0002674; GO :0050542; GO :0050543; GO :0030224; GO :0045687; GO :0051972; GO :0010891; GO :0010891; GO :0031000; GO :0045600; GO :0014015; GO :0010871; GO :0010889; GO :0014074; GO :0048713; GO :0010887; GO :0046965; GO :0033613; GO :0042953; GO :0010869; GO :0046321; GO :0004953; GO :0004954; GO :0010745; GO :0042974; GO :0010885; GO :0010888; GO :0015909; GO :0050873; GO :0045685; GO :0002673; GO :0045598; GO :0033993; GO :0014013; GO :0009409; GO :0045923; GO :0046320; GO :0010883; GO :0050728; GO :0015908; GO :0010743; GO :0005504; GO :0031348; GO :0031100
hsa-miR-301a	indirect	indirect	PPARG/ SLC6A6/	GO :0015849; GO :0046942
hsa-miR-301a	indirect	indirect	SLC6A6	GO :0001761; GO :0001762; GO :0005368; GO :0005369; GO :0015734; GO :0030977; GO :0015804; GO :0015175; GO :0005328; GO :0005326; GO :0005343
hsa-miR-32	DR1, DR2, DR5		PTGER4*	GO :0004957; GO :0004953; GO :0004954; GO :0004955
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	BHLHB2	GO :0009649; GO :0042752; GO :0048168
hsa-miR-326	DR1, DR5, indirect	DR1, DR5	FUCA1	GO :0006027; GO :0006026; GO :0000272; GO :0006004

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-326	DRI, DR5, indirect	DRI, DR5	FUCAL/TPK1/XYLTI/	GO :0005975
hsa-miR-326	DRI, DR5, indirect	DRI, DR5	FUCAL/XYLTI/	GO :0032083; GO :0006022; GO :0005976
hsa-miR-326	DRI, DR5, indirect	DRI, DR5	GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917; GO :0008066; GO :0007194; GO :0031280; GO :0051350
hsa-miR-326	DRI, DR5, indirect	DRI, DR5	ITPK1	GO :0032957; GO :0051766; GO :0043647; GO :0006020; GO :0004428; GO :0019751
hsa-miR-326	DRI, DR5, indirect	DRI, DR5	LASP1	GO :0030865; GO :0030864; GO :0005070
hsa-miR-326	DRI, DR5, indirect	DRI, DR5	TSPAN14	GO :0005487
hsa-miR-326	DRI, DR5, indirect	DRI, DR5	XYLTI	GO :0034605; GO :0006023; GO :0006024; GO :0008375; GO :0000271; GO :0016763; GO :0009408
hsa-miR-326	DRI, DR5, indirect	DRI, DR5	ZMIZ1	GO :0007028; GO :0048844; GO :0060840; GO :0048146; GO :0048145; GO :0001570; GO :0007569; GO :0007292
hsa-miR-328	DRI, DR2	DRI	MAN1C1*	GO :0004571; GO :0015924; GO :0015923; GO :0006487; GO :0030173; GO :0031228; GO :0004553; GO :0016798; GO :0031301; GO :0006486; GO :0043413; GO :0070085; GO :0031300; GO :0009101; GO :0000139; GO :0009100; GO :0044431; GO :0044262; GO :0005975
hsa-miR-328	DRI, DR2	DRI	NR1P1	GO :0035259; GO :0046965; GO :0001542; GO :0030728; GO :0030331; GO :0042974; GO :0019915; GO :0050681; GO :0042826; GO :0035258; GO :0030521; GO :0061039; GO :0000118; GO :0007292; GO :0022602; GO :0008585; GO :0042698; GO :0046545; GO :0046660; GO :0030518; GO :0035257; GO :0016585; GO :0051427; GO :0030522; GO :0008406; GO :0048511; GO :0045137; GO :0048608; GO :0007548; GO :0010876; GO :0003714; GO :0003713; GO :0003006; GO :0008134; GO :0000122; GO :0007276; GO :0045892; GO :0051253; GO :0019953; GO :0000988; GO :0000989; GO :0003712; GO :0045944; GO :0032504; GO :0048609; GO :0016481; GO :0004589; GO :0051254; GO :0010629; GO :0045934; GO :0051172; GO :0000113; GO :0000112; GO :0010558; GO :0019899; GO :0031327; GO :0009890; GO :0044451; GO :0044591; GO :0010628
hsa-miR-335	indirect	indirect	PSD3*	GO :0005086; GO :0032012; GO :0014069; GO :0045211; GO :0005085
hsa-miR-342-3p	DRI	DRI	CAI2	GO :0004089; GO :0016836; GO :0016835
hsa-miR-342-3p	DRI	DRI	CAMK2N1	GO :0004089; GO :0019210; GO :0019887; GO :0019207; GO :0014069; GO :0019717
hsa-miR-342-3p	DRI	DRI	CYP26B1	GO :0042363; GO :0048387; GO :0009111; GO :0042573; GO :0048385; GO :0001972; GO :0001522; GO :0016101; GO :0048384; GO :0006776; GO :0007140; GO :0008721; GO :0005501; GO :0019840; GO :0009954; GO :0006775; GO :0019748; GO :0006720; GO :0001709; GO :0033293; GO :0034754; GO :0006766; GO :0007126; GO :0051327; GO :0004497; GO :0051321; GO :0030326; GO :0035113; GO :0030522; GO :0042445; GO :0020037; GO :0046906; GO :0035107; GO :0035108
hsa-miR-342-3p	DRI	DRI	ID4	GO :0048712; GO :0048710; GO :0021895; GO :0014014; GO :0045686; GO :0007405; GO :0045685; GO :0021766; GO :0014013; GO :0021761; GO :0061351; GO :0045665; GO :0050768; GO :0021543; GO :0010721; GO :0000082; GO :0021537; GO :0021953; GO :0051329; GO :0000313; GO :0005761; GO :0015935; GO :0003707; GO :0004879; GO :0007281
hsa-miR-342-3p	DRI	DRI	ID4/ CYP26B1	GO :0022403; GO :0007283; GO :0048232; GO :0007276; GO :0019953; GO :0032504; GO :0048609
hsa-miR-342-3p	DRI	DRI	ID4/ NR2C2	GO :0000988; GO :0000989; GO :0003712; GO :0008283
hsa-miR-342-3p	DRI	DRI	NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-342-3p	DRI	DRI	PTGER4**	GO :0004957; GO :0004955; GO :0004953; GO :0004954; GO :0007188; GO :0019933; GO :0007187; GO :0030278; GO :0019935
hsa-miR-342-5p	DRI	DRI	CNP	GO :0009214; GO :0009125; GO :0004112; GO :0009187; GO :0009166; GO :0008344; GO :0034655; GO :0034656; GO :0009123; GO :0044270; GO :0030534; GO :0008081; GO :0042470; GO :0048770; GO :0007626; GO :0000226; GO :0007409; GO :0048667; GO :0007017; GO :0048812; GO :0044282; GO :0000904; GO :0032990; GO :0048858; GO :0031175; GO :0006753; GO :0009117; GO :0007268; GO :0055086; GO :0042578; GO :0007610; GO :0019226; GO :0035637; GO :0000902; GO :0048666; GO :0032989; GO :0030030; GO :0030182; GO :0007010; GO :0005615; GO :0016023; GO :0031988; GO :0007267; GO :0048689; GO :0031410; GO :0016788; GO :0022008; GO :0031982; GO :0048468; GO :0055085
hsa-miR-342-5p	DRI	DRI	SLC45A3	GO :0004423; GO :0008484; GO :0030203; GO :0006022; GO :0005976; GO :0000322; GO :0005764; GO :0005773
hsa-miR-345	DR2	DR2	IDS	GO :0005764; GO :0005773
hsa-miR-345	DR2	DR2	SSBP2	GO :0003697; GO :0043566
hsa-miR-365	indirect	DR2, DR5	ARRGAP12/ SRGAP3/	GO :0005096; GO :0008047; GO :0030695; GO :00060589
hsa-miR-365	indirect	DR2, DR5	NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0000313; GO :0005763; GO :0000313; GO :0005761; GO :0015935; GO :0003707; GO :0004879; GO :0007281

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES 2	GOID
hsa-miR-370	indirect		FOXO3	GO :0001544; GO :0001547; GO :0001542; GO :0030728; GO :0001556; GO :0045648; GO :0009994; GO :0048599; GO :0045646; GO :0001541; GO :0048477; GO :0061039; GO :0033500; GO :0042593; GO :0045639; GO :0007292; GO :00022602; GO :0008585; GO :0042698; GO :0046545; GO :0046660; GO :0048469; GO :0048589; GO :0008406; GO :0007281; GO :0045637; GO :0021700; GO :0048511; GO :0045137; GO :0048608; GO :0051716
hsa-miR-370	indirect		FOXO3/ GABBR2/ TRAF4/ LPHN2/	
hsa-miR-370	indirect		FOXO3/ TRAF4/ GABBR2	GO :0006915; GO :0012501
hsa-miR-370	indirect		GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917; GO :0008066; GO :0007194; GO :0031280; GO :0051350; GO :0030814; GO :0030817; GO :0031279; GO :0045761; GO :0051339; GO :0030799; GO :0030802; GO :0030808
hsa-miR-370	indirect		LPHN2	GO :0007218
hsa-miR-370	indirect		LPHN2/ GABBR2/	GO :0004930; GO :0007186
hsa-miR-370	indirect		TRAF4/ GABBR2/	GO :0004872
hsa-miR-370	indirect		TRAF4	GO :0007585; GO :0030323
hsa-miR-425	indirect		EFNB2	GO :0046875; GO :0001945; GO :0001944; GO :0001944; GO :0044419; GO :0072358; GO :0072359; GO :00099887; GO :0007267; GO :0051704
hsa-miR-425	indirect		XYLT1	GO :0034605; GO :0006024; GO :0006023; GO :0008375; GO :0000271; GO :0016763; GO :0009408; GO :0030203; GO :0006022; GO :0009266; GO :0016051; GO :0008194; GO :0005976; GO :0016758; GO :0016757; GO :0009628; GO :0009308; GO :0005975; GO :0033554
hsa-miR-497	indirect		BALP2	GO :0046847; GO :0030035; GO :0008093
hsa-miR-497	indirect		CBX2	GO :0031519
hsa-miR-497	indirect		CYP26B1	GO :0042363; GO :0048387; GO :0009111; GO :0042573; GO :0048385; GO :0001972; GO :0048384; GO :0001523; GO :0016101; GO :0006776; GO :0007140; GO :0006721; GO :0005501; GO :0019840; GO :0009954; GO :0006775
hsa-miR-497	indirect		HOXC13	GO :0043587; GO :0043586
hsa-miR-497	indirect		MTHFR	GO :0004489; GO :0006555; GO :0016646; GO :0000096
hsa-miR-497	indirect		NCOR2	GO :0005112; GO :0070491
hsa-miR-497	indirect		NCOR2/ SMAD3/	GO :0010553; GO :0032582; GO :0010551
hsa-miR-497	indirect		NCOR2/ SMAD3/ CBX2/	GO :0016564; GO :0000122
hsa-miR-497	indirect		NFE2L1	GO :0006783; GO :0042168; GO :0006779; GO :0033014
hsa-miR-497	indirect		NFE2L1/ SMAD3/	GO :0006350
hsa-miR-497	indirect		NFE2L1/ SMAD3/	GO :0043565
hsa-miR-497	indirect		NR2C2	GO :0048134; GO :0048136; GO :0000314; GO :0005763
hsa-miR-497	indirect		SMAD3	GO :0010694; GO :0019049; GO :0044413; GO :0044415; GO :0051832; GO :0051834; GO :0051894; GO :0010692; GO :0032916; GO :0032909; GO :0032910; GO :0010922; GO :0052173; GO :0005200; GO :0075136; GO :0030618; GO :0071636; GO :0031053; GO :0048340; GO :0002076; GO :0010718; GO :0010770; GO :0007183; GO :0010717; GO :0070410; GO :0042993; GO :0001954; GO :0032731; GO :0048339; GO :0051893; GO :0009109; GO :0003706; GO :0045668; GO :0005072; GO :0032732; GO :0050926; GO :0050927; GO :0032283; GO :0051496; GO :0070412; GO :0035196; GO :0071634; GO :0030501; GO :0031050; GO :0070918; GO :0071359; GO :0070169; GO :0032651; GO :0005160; GO :0010921; GO :0032652; GO :0019048; GO :0001836; GO :0005637; GO :0051492; GO :0035195; GO :0042307; GO :0034764; GO :0032231
hsa-miR-497	indirect		SYTL2	GO :0070382; GO :0042043; GO :0001786; GO :0005546; GO :0006904
hsa-miR-497	indirect		SYTL2/ SH3PX3/	GO :0035091
hsa-miR-497	indirect		TRIP10/ CYP26B1/ SYTL2/ SH3PX3/	GO :0008289
hsa-miR-7	DRI, indirect	DRI	CNP	GO :0009214; GO :0009125
hsa-miR-7	DRI, indirect	DRI	IDS	GO :0004233; GO :0008484
hsa-miR-7	DRI, indirect	DRI	PDE4B*	GO :0004115; GO :0004114
hsa-miR-7	DRI, indirect	DRI	PDE4B**/ CNP/	GO :0004112; GO :0008081
hsa-miR-7	DRI, indirect	DRI	FSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086; GO :0005545
hsa-miR-7	DRI, indirect	DRI	SATB1*	GO :0035710; GO :0043367; GO :0043374; GO :00050798; GO :0060004; GO :0046632; GO :0046631; GO :0016571; GO :0042098; GO :0005720
hsa-miR-7	DRI, indirect	DRI	ZMIZ1	GO :0007028; GO :0048844; GO :0060840; GO :0048146; GO :0048145

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-92a	indirect		PTGER4*	GO :0004957 ; GO :0004953 ; GO :0004954 ; GO :0004955
hsa-miR-93	indirect	indirect	CYP26B1	GO :0042363 ; GO :0048387 ; GO :0009111 ; GO :0042573 ; GO :0048385 ; GO :0001972
hsa-miR-93	indirect	indirect	EPFB2	GO :0046875 ; GO :0001945
hsa-miR-93	indirect	indirect	EPFB2 / TRIP10 / IL8** / BAMB1 / RAPGEF5 / ARL4A / MAP3K8 / IL1RAP / ARHGAP12 / SRGAP3 / VLDLR / GABBR2 / CYP26B1 / AHRR** /	GO :0023052
hsa-miR-93	indirect	indirect	GABBR2	GO :0004965
hsa-miR-93	indirect	indirect	IL1RAP	GO :0042094 ; GO :0004908 ; GO :0032623 ; GO :0019966
hsa-miR-93	indirect	indirect	IL8**	GO :0045091 ; GO :0042119 ; GO :0050930
hsa-miR-93	indirect	indirect	IL8** / TP53INP1 / APBB2 /	GO :0007050
hsa-miR-93	indirect	indirect	IRF1	GO :0043374 ; GO :0045084 ; GO :0045075
hsa-miR-93	indirect	indirect	IRF1 / TRIP10 / IL8** / BAMB1 / RAPGEF5 / ARL4A / MAP3K8 / IL1RAP / TRPV6** / ARHGAP12 / SRGAP3 / VLDLR / GABBR2 / APBB2 / CYP26B1 / NR2C2 / TP53INP1 / PLEKHG1** / NANOS1 / AHRR** /	GO :0050794 ; GO :0050789
hsa-miR-93	indirect	indirect	IRF1 / TRIP10 / IL8** / BAMB1 / RAPGEF5 / ARL4A / MAP3K8 / IL1RAP / TRPV6** / ARHGAP12 / SRGAP3 / VLDLR / GABBR2 / APBB2 / CYP26B1 / SLC40A1** / NR2C2 / TP53INP1 / PLEKHG1** / NANOS1 / AHRR** /	GO :0065007
hsa-miR-93	indirect	indirect	NR2C2	GO :0048134 ; GO :0048136
hsa-miR-93	indirect	indirect	RAPGEF5	GO :0017034 ; GO :0007165 ; GO :0051716
hsa-miR-93	indirect	indirect	TRIP10 / IL8** / BAMB1 / RAPGEF5 / ARL4A / MAP3K8 / IL1RAP / ARHGAP12 / SRGAP3 / VLDLR / GABBR2 / APBB2 / XYLTI / CYP26B1 / TP53INP1 / AHRR** /	GO :0050896 ; GO :0030229 ; GO :0034189
hsa-miR-93	indirect	indirect	TRIP10 / IL8** / BAMB1 / RAPGEF5 / ARL4A / MAP3K8 / IL1RAP / ARHGAP12 / SRGAP3 / VLDLR / GABBR2 / CYP26B1 / AHRR** /	GO :0007165 ; GO :0048387 ; GO :0009111 ; GO :0042573 ; GO :0048385 ; GO :0001972
hsa-miR-93	indirect	indirect	TRIP10 / IL8** / BAMB1 / RAPGEF5 / ARL4A / MAP3K8 / IL1RAP / ARHGAP12 / SRGAP3 / VLDLR / GABBR2 / CYP26B1 / AHRR** /	GO :0051716 ; GO :0001945
hsa-miR-93	indirect	indirect	TRIP10 / IL8** / BAMB1 / RAPGEF5 / ARL4A / MAP3K8 / IL1RAP / ARHGAP12 / SRGAP3 / VLDLR / GABBR2 / CYP26B1 / AHRR** /	GO :0034447 ; GO :0030229 ; GO :0034189

miRNA	RARE -RAR α	RARE -RAR γ	GENES ²	GOID
hsa-miR-98	DR2		CASP3	GO :0030264; GO :0071763; GO :0046007; GO :0008631; GO :0004861; GO :0030889; GO :0006996; GO :0045736; GO :0001782; GO :0008625; GO :0046006; GO :0016538; GO :0030291; GO :0000737; GO :0006309; GO :0050869; GO :0034612
hsa-miR-98	DR2		CBX2	GO :0031519
hsa-miR-98	DR2		DUSP1	GO :0004726; GO :0033574
hsa-miR-98	DR2		DUSP1/ CASP3/ XYLT1/ SNN/	GO :0009628
hsa-miR-98	DR2		DUSP1/ DUSP4/	GO :0017017; GO :0033549; GO :0008138; GO :0004725
hsa-miR-98	DR2		DUSP4	GO :0008330
hsa-miR-98	DR2		FGD6	GO :0032489; GO :0043088
hsa-miR-98	DR2		FGD6/ PSCD3/	GO :0001726
hsa-miR-98	DR2		GABBR2	GO :0004965; GO :0007214; GO :0016917
hsa-miR-98	DR2		FNKD	GO :0004416
hsa-miR-98	DR2		PSCD3	GO :0008095; GO :0005547; GO :0005086
hsa-miR-98	DR2		XYLT1	GO :0034605; GO :0006024; GO :0006023

2. • Gènes ne possédant pas de RARE pour RAR α à ± 25 kb de leurs TSS. * Gènes ne possédant pas de RARE pour RAR γ à ± 25 kb de leurs TSS. •* Gènes ne possédant pas de RARE pour RAR α et RAR γ à ± 25 kb de leurs TSS.

Annexe B

Boucles de régulation pour ER α et RAR α

TABLE B.1: Boucles de régulation uniques pour ER α par rapport à celles de RAR α dans les MCF7.

Boucles uniques à ER α					
miR	Gene	miR	Gene	miR	Gene
let-7g	ABCC5	miR-148b/miR-152	ABCA1	miR-29a/miR-29b	SGK
let-7g	ADCY9	miR-148b/miR-152	ADAMTS19	miR-29a/miR-29b	TFAP2C
let-7g	C15orf29	miR-148b/miR-152	ALCAM	miR-29a/miR-29b	TIAM1
let-7g	CCND1	miR-148b/miR-152	ATP11A	miR-29a/miR-29b	TPK1
let-7g	CEP135	miR-148b/miR-152	CDK6	miR-29a/miR-29b	TUBB2A
let-7g	COL1A1	miR-148b/miR-152	CEBPG	miR-29a/miR-29b	USP31
let-7g	CTSC	miR-148b/miR-152	CHD9	miR-29a/miR-29b	ZFP36
let-7g	DCUN1D3	miR-148b/miR-152	DDAH1	miR-301a	ABCA1
let-7g	DIAPH2	miR-148b/miR-152	EGR3	miR-301a	ADAMTS19
let-7g	DLC1	miR-148b/miR-152	ERBB3	miR-301a	ARHGAP24
let-7g	DUSP16	miR-148b/miR-152	FLOT2	miR-301a	ARID5B
let-7g	EDN1	miR-148b/miR-152	FOKK2	miR-301a	ARL4A
let-7g	EGR3	miR-148b/miR-152	FUT9	miR-301a	ATP11A
let-7g	FARP1	miR-148b/miR-152	HHEX	miR-301a	C15orf29
let-7g	GAB2	miR-148b/miR-152	RANBP5	miR-301a	DLC1
let-7g	GABBR2	miR-148b/miR-152	JHDM1D	miR-301a	DLG5
let-7g	GLRX	miR-148b/miR-152	KIAA1217	miR-301a	EDN1
let-7g	GREB1	miR-148b/miR-152	LASS6	miR-301a	EGR3
let-7g	HIPK2	miR-148b/miR-152	PPARBP	miR-301a	ERBB3
let-7g	HK2	miR-148b/miR-152	MPPED2	miR-301a	ERBB4
let-7g	IGF1R	miR-148b/miR-152	MYBL1	miR-301a	FUT9
let-7g	IGSF1	miR-148b/miR-152	NHS	miR-301a	HIVEP2
let-7g	IRS2	miR-148b/miR-152	PDE5A	miR-301a	IGFBP5
let-7g	KLF9	miR-148b/miR-152	PODXL	miR-301a	JHDM1D
let-7g	LIPH	miR-148b/miR-152	RBM24	miR-301a	KIAA1217
let-7g	NOVA1	miR-148b/miR-152	ROBO1	miR-301a	MAML3
let-7g	P4HA2	miR-148b/miR-152	SLC7A5	miR-301a	MPPED2
let-7g	PLEKHH1	miR-148b/miR-152	TGFA	miR-301a	MYB
let-7g	PMAIP1	miR-148b/miR-152	UHRF1	miR-301a	MYBL1
let-7g	REEP1	miR-148b/miR-152	ZDHHC22	miR-301a	MYO10
let-7g	RGS16	miR-148b/miR-152	ZNRF1	miR-301a	NAV2
let-7g	SLC1A4	miR-149	ADCY1	miR-301a	NHS
let-7g	SLC25A24	miR-149	CDK6	miR-301a	NPNT
let-7g	STK24	miR-149	DUSP16	miR-301a	RBBP8
let-7g	UHRF1	miR-149	IGFBP5	miR-301a	REEP1
let-7g	UTRN	miR-149	KCNK5	miR-301a	RPS6KA2
miR-101	ABCA1	miR-149	NAV2	miR-301a	SLC6A6
miR-101	ABCC5	miR-149	PRPS2	miR-301a	SLC9A2
miR-101	APP	miR-149	SLC19A2	miR-301a	SPOCK1
miR-101	ARHGAP26	miR-149	WNT4	miR-301a	TGFA
miR-101	ARID5B	miR-150	MYB	miR-301a	TP53INP1
miR-101	C3orf58	miR-150	PDCD4	miR-30b/miR-30c/miR-30e	ABHD2
miR-101	COL12A1	miR-150	PRPS1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	ARHGAP26
miR-101	CTNND2	miR-181a/miR-181b/miR-181c	ADCY1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	ARID5B
miR-101	CXCL12	miR-181a/miR-181b/miR-181c	ADCY9	miR-30b/miR-30c/miR-30e	ARL4A
miR-101	DCUN1D3	miR-181a/miR-181b/miR-181c	APIG1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	BCL2
miR-101	DDAH1	miR-181a/miR-181b/miR-181c	ARL3	miR-30b/miR-30c/miR-30e	C5orf13
miR-101	DLC1	miR-181a/miR-181b/miR-181c	BCL2	miR-30b/miR-30c/miR-30e	CALCR
miR-101	DLG5	miR-181a/miR-181b/miR-181c	CALCR	miR-30b/miR-30c/miR-30e	CEBLB
miR-101	EGR3	miR-181a/miR-181b/miR-181c	CEBLB	miR-30b/miR-30c/miR-30e	CBX3
miR-101	ERBB4	miR-181a/miR-181b/miR-181c	CDC42BPA	miR-30b/miR-30c/miR-30e	CDC7
miR-101	GABBR2	miR-181a/miR-181b/miR-181c	CEP135	miR-30b/miR-30c/miR-30e	CDCA7
miR-101	DIP	miR-181a/miR-181b/miR-181c	COL5A1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	CLCC1
miR-101	HIPK2	miR-181a/miR-181b/miR-181c	CYP26B1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	CLN8
miR-101	IGFBP5	miR-181a/miR-181b/miR-181c	DEPDC6	miR-30b/miR-30c/miR-30e	DCUN1D3
miR-101	RANBP5	miR-181a/miR-181b/miR-181c	EGR3	miR-30b/miR-30c/miR-30e	DDAH1
miR-101	JAK2	miR-181a/miR-181b/miR-181c	HEY2	miR-30b/miR-30c/miR-30e	DGKZ
miR-101	KIAA1217	miR-181a/miR-181b/miR-181c	RANBP5	miR-30b/miR-30c/miR-30e	DLG5
miR-101	KITLG	miR-181a/miR-181b/miR-181c	IRS2	miR-30b/miR-30c/miR-30e	HIPK2
miR-101	LASS6	miR-181a/miR-181b/miR-181c	ITGA6	miR-30b/miR-30c/miR-30e	IDH1
miR-101	MAML3	miR-181a/miR-181b/miR-181c	DKFZP686A01247	miR-30b/miR-30c/miR-30e	IGF1R
miR-101	NANOS1	miR-181a/miR-181b/miR-181c	LRBA	miR-30b/miR-30c/miR-30e	IRS2

Boucles uniques à ER α					
miR	Gene	miR	Gene	miR	Gene
miR-101	NOVA1	miR-181a/miR-181b/miR-181c	MYBL1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	ITGA6
miR-101	NPNT	miR-181a/miR-181b/miR-181c	MYCBP2	miR-30b/miR-30c/miR-30e	JAG2
miR-101	PHLDA1	miR-181a/miR-181b/miR-181c	NOVA1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	JAK1
miR-101	PRKCE	miR-181a/miR-181b/miR-181c	PDCD4	miR-30b/miR-30c/miR-30e	KLF9
miR-101	SGK	miR-181a/miR-181b/miR-181c	PGR	miR-30b/miR-30c/miR-30e	LARGE
miR-101	SGK3	miR-181a/miR-181b/miR-181c	PHLDA1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	LASS6
miR-101	SLC19A2	miR-181a/miR-181b/miR-181c	PKP2	miR-30b/miR-30c/miR-30e	DKFZP686A01247
miR-101	TGFA	miR-181a/miR-181b/miR-181c	PODXL	miR-30b/miR-30c/miR-30e	LMBR1
miR-101	TIAM2	miR-181a/miR-181b/miR-181c	PTPRE	miR-30b/miR-30c/miR-30e	LYN
miR-101	TIMP3	miR-181a/miR-181b/miR-181c	RNF43	miR-30b/miR-30c/miR-30e	MBOAT1
miR-101	WSB1	miR-181a/miR-181b/miR-181c	SLC19A2	miR-30b/miR-30c/miR-30e	NHS
miR-101	ZBTB38	miR-181a/miR-181b/miR-181c	STC2	miR-30b/miR-30c/miR-30e	NOVA1
miR-103	ABHD2	miR-181a/miR-181b/miR-181c	TBC1D1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	NT5E
miR-103	ANK3	miR-181a/miR-181b/miR-181c	TIMP3	miR-30b/miR-30c/miR-30e	NUAK1
miR-103	C5orf13	miR-181a/miR-181b/miR-181c	C1orf34	miR-30b/miR-30c/miR-30e	OVOL2
miR-103	CAB39	miR-181a/miR-181b/miR-181c	UBE2B	miR-30b/miR-30c/miR-30e	P4HA2
miR-103	CDK6	miR-181a/miR-181b/miR-181c	WSB1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	PDE5A
miR-103	CELSR2	miR-185	MYBL1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	PRICKLE1
miR-103	COBL1	miR-185	PTPRE	miR-30b/miR-30c/miR-30e	PTPN13
miR-103	DCLK1	miR-193b	ADCY9	miR-30b/miR-30c/miR-30e	PXK
miR-103	DLG5	miR-193b	CCND1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	RAI14
miR-103	FLOT2	miR-193b	CELSR2	miR-30b/miR-30c/miR-30e	REEP1
miR-103	HIPK2	miR-193b	ERBB4	miR-30b/miR-30c/miR-30e	RPS6KA2
miR-103	IRS2	miR-193b	FARP1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	RUNX2
miR-103	JHDM1D	miR-193b	KIAA1727	miR-30b/miR-30c/miR-30e	SGK3
miR-103	KIF21A	miR-193b	GRB7	miR-30b/miR-30c/miR-30e	SLC22A5
miR-103	MYBL1	miR-193b	IGFBP5	miR-30b/miR-30c/miR-30e	SLC6A6
miR-103	NAV2	miR-193b	JHDM1D	miR-30b/miR-30c/miR-30e	SOX9
miR-103	NOVA1	miR-193b	NOVA1	miR-30b/miR-30c/miR-30e	SSBP2
miR-103	NUAK1	miR-193b	NT5E	miR-30b/miR-30c/miR-30e	SSR3
miR-103	PLCB1	miR-194	AGR2	miR-30b/miR-30c/miR-30e	SYNGR3
miR-103	PRKCE	miR-194	ARHGAP24	miR-30b/miR-30c/miR-30e	TIMP3
miR-103	RAI14	miR-194	CHD9	miR-30b/miR-30c/miR-30e	TP53INP1
miR-103	RASSF5	miR-194	ERBB4	miR-30b/miR-30c/miR-30e	ZNRF1
miR-103	RBM24	miR-194	IGF1R	miR-326	EGR3
miR-103	SH3BP4	miR-194	JHDM1D	miR-326	ERGC1
miR-103	TSPAN9	miR-194	KITLG	miR-326	GABBR2
miR-103	WNT4	miR-194	DKFZP686A01247	miR-326	SH3BP4
miR-103	ZNRF2	miR-194	PHLDA1	miR-326	SLC19A2
miR-106b/miR-93	ABCA1	miR-194	SLC7A5	miR-335	ERBB4
miR-106b/miR-93	ABHD2	miR-194	TLN2	miR-335	OGFOD1
miR-106b/miR-93	ANKH	miR-196a	ADCY9	miR-335	PGR
miR-106b/miR-93	ANKRD12	miR-196a	COL1A1	miR-33b	ABCA1
miR-106b/miR-93	APP	miR-196a	DIAPH2	miR-33b	ABHD2
miR-106b/miR-93	ARHGAP26	miR-200c	ABAT	miR-33b	AHCYL1
miR-106b/miR-93	ARL4A	miR-200c	ABCA1	miR-33b	ARID5B
miR-106b/miR-93	ATP11A	miR-200c	ADCY9	miR-33b	CCND1
miR-106b/miR-93	CCND1	miR-200c	ADD3	miR-33b	CDC42BPA
miR-106b/miR-93	CCNG2	miR-200c	AMFR	miR-33b	CDK6
miR-106b/miR-93	CDCA7	miR-200c	ANKH	miR-33b	DEPDC6
miR-106b/miR-93	CELSR2	miR-200c	ARHGAP26	miR-33b	FAM120A
miR-106b/miR-93	CHD9	miR-200c	ARL3	miR-33b	GALNT10
miR-106b/miR-93	CYP26B1	miR-200c	BCL2	miR-33b	HIPK2
miR-106b/miR-93	DCUN1D3	miR-200c	C5orf13	miR-33b	IMPA2
miR-106b/miR-93	EGR3	miR-200c	CAB39	miR-33b	IRS2
miR-106b/miR-93	ERBB3	miR-200c	CDK2	miR-33b	DKFZP686A01247
miR-106b/miR-93	FOXK2	miR-200c	CITED2	miR-33b	NOVA1
miR-106b/miR-93	GABBR2	miR-200c	CTNND2	miR-33b	PIM1
miR-106b/miR-93	JAK1	miR-200c	DLC1	miR-33b	REEP1
miR-106b/miR-93	JAZF1	miR-200c	EFNA1	miR-33b	RERG
miR-106b/miR-93	LASS6	miR-200c	EGR3	miR-33b	TSPAN9
miR-106b/miR-93	LIMA1	miR-200c	ERBB4	miR-365	ANK3
miR-106b/miR-93	NANOS1	miR-200c	FARP1	miR-365	BCL2
miR-106b/miR-93	NAV2	miR-200c	FYN	miR-365	CCND1
miR-106b/miR-93	NHS	miR-200c	GABBR2	miR-365	CSK
miR-106b/miR-93	PLCB1	miR-200c	HIPK2	miR-365	HIPK2
miR-106b/miR-93	RAPGEFL1	miR-200c	JAZF1	miR-365	SGK
miR-106b/miR-93	RBM24	miR-200c	JHDM1D	miR-365	SGK3
miR-106b/miR-93	RPS6KA2	miR-200c	KBTBD6	miR-365	TIAM2
miR-106b/miR-93	SLC9A2	miR-200c	KLF9	miR-365	ZNRF1
miR-106b/miR-93	SMAD6	miR-200c	LASS6	miR-421	ARHGAP26
miR-106b/miR-93	SOLH	miR-200c	MATR3	miR-421	CDK6
miR-106b/miR-93	TIAM1	miR-200c	PPARBP	miR-421	FGF13
miR-106b/miR-93	TP53INP1	miR-200c	MYB	miR-421	RANBP5
miR-106b/miR-93	TSPAN9	miR-200c	NCOA7	miR-421	JHDM1D
miR-106b/miR-93	ULK1	miR-200c	NOVA1	miR-421	PDCD4
miR-106b/miR-93	USP31	miR-200c	PKIA	miR-421	PPT1
miR-106b/miR-93	ATAD2	miR-200c	PMAIP1	miR-421	SRI
miR-106b/miR-93	LAMA3	miR-200c	REEP1	miR-421	SSR3
miR-106b/miR-93	LAPTMA4	miR-200c	RPS6KA2	miR-421	UBE2B
miR-106b/miR-93	WFS1	miR-200c	SLC6A6	miR-422a	IGF1R
miR-10a	ANKRD12	miR-200c	TJP1	miR-422a	IBRDC2
miR-10a	CALCR	miR-200c	TLN2	miR-424	ARL3
miR-10a	CDK6	miR-200c	TMEM14A	miR-424	BCL2
miR-10a	GCLM	miR-200c	UBE2B	miR-424	CAB39
miR-10a	IGSF1	miR-200c	UGCG	miR-424	CARD10
miR-10a	PPARBP	miR-200c	USP31	miR-424	CCND1
miR-10a	TFAP2C	miR-200c	ZBTB38	miR-424	CDK6

Boucles uniques à ER α					
miR	Gene	miR	Gene	miR	Gene
miR-10a	TIAM1	miR-205	APIG1	miR-424	CHD9
miR-122	CLIC5	miR-205	BRCA1	miR-424	COBL1
miR-122	CTNND2	miR-205	DHCR24	miR-424	COL12A1
miR-122	LOC150084	miR-205	ERBB3	miR-424	CYP26B1
miR-122	RASSF5	miR-205	ERBB4	miR-424	DCLK1
miR-124	SEPT9	miR-205	FAM120A	miR-424	KIAA1727
miR-124	ABCA1	miR-205	GAB2	miR-424	HIPK2
miR-124	ACAA2	miR-205	PPARBP	miR-424	HR
miR-124	ADCY9	miR-205	MORF4L2	miR-424	IGF1R
miR-124	AGPAT5	miR-205	PRKCE	miR-424	IRS2
miR-124	ARID5B	miR-205	RUNX2	miR-424	KCNN4
miR-124	AXIN1	miR-205	SLC19A2	miR-424	KIF21A
miR-124	BRP44L	miR-205	TGFA	miR-424	PPARBP
miR-124	C15orf29	miR-205	TP53INP1	miR-424	MYB
miR-124	CDCA7	miR-205	WWC1	miR-424	MYBL1
miR-124	CEBPG	miR-205	ZBTB38	miR-424	NCOR2
miR-124	CELSR1	miR-21	ARHGAP24	miR-424	NEBL
miR-124	CGN	miR-21	BCL2	miR-424	NUAK1
miR-124	COL12A1	miR-21	C2orf18	miR-424	PDCD4
miR-124	DHCR24	miR-21	CDK6	miR-424	PIM1
miR-124	DIAPH2	miR-21	DCUN1D3	miR-424	PLEKHH1
miR-124	DRAM	miR-21	EGR3	miR-424	RASSF5
miR-124	EVII	miR-21	EHD1	miR-424	RBBP6
miR-124	FARP1	miR-21	JHDM1D	miR-424	RBM24
miR-124	FLOT2	miR-21	KBTD6	miR-424	RET
miR-124	GALNT10	miR-21	LMBR1	miR-424	IBRDC2
miR-124	GGA2	miR-21	PDCD4	miR-424	RNF43
miR-124	HIPK2	miR-21	PRKCE	miR-424	SGK
miR-124	HIVEP2	miR-21	TIAM1	miR-424	SIRT4
miR-124	JAZF1	miR-21	TIMP3	miR-424	SLITRK6
miR-124	DKFZP686A01247	miR-215	ALCAM	miR-424	TUBA1A
miR-124	MACF1	miR-215	COL5A1	miR-424	UCP2
miR-124	MYO10	miR-215	DIAPH2	miR-424	USP31
miR-124	NAV2	miR-215	DLG5	miR-424	WNT4
miR-124	NCOA7	miR-218	ABAT	miR-424	WNT5B
miR-124	NEBL	miR-218	ADCY1	miR-424	WSB1
miR-124	OVOL2	miR-218	ADCY9	miR-424	ZDHHC22
miR-124	P4HA2	miR-218	ARL3	miR-424	ZNRF2
miR-124	PAPSS2	miR-218	BRCA1	miR-489	ATP2A3
miR-124	PDE5A	miR-218	CDK6	miR-489	RANBP5
miR-124	PIM1	miR-218	COL1A1	miR-489	LONRF2
miR-124	PLCB1	miR-218	CTNND2	miR-489	MYCBP2
miR-124	PLEKHH1	miR-218	DCLK1	miR-489	STC2
miR-124	PRPS1	miR-218	ERBB4	miR-489	TIAM1
miR-124	PTPRE	miR-218	FUT9	miR-503	BCL2
miR-124	RAB3D	miR-218	GAB2	miR-503	CCND1
miR-124	RAGIAP1	miR-218	KLF9	miR-503	CHD9
miR-124	RASSF5	miR-218	PPARBP	miR-503	CYP26B1
miR-124	RBM24	miR-218	MYO16	miR-503	DCLK1
miR-124	REEP1	miR-218	NEBL	miR-503	KIAA1727
miR-124	RHOA	miR-218	NPY1R	miR-503	HIPK2
miR-124	RNF144	miR-218	PRKCE	miR-503	IGF1R
miR-124	MST4	miR-218	RASSF5	miR-503	KIF21A
miR-124	SGK	miR-218	RET	miR-503	MYB
miR-124	SLC1A4	miR-218	ROBO1	miR-503	MYBL1
miR-124	SLC22A15	miR-218	RUNX2	miR-503	PDCD4
miR-124	SLC26A2	miR-218	SH3BP4	miR-503	IBRDC2
miR-124	SLC29A1	miR-218	SLIT1	miR-503	SGK
miR-124	SLC44A2	miR-218	SLC6A6	miR-503	WNT4
miR-124	SLC9A2	miR-218	SLITRK6	miR-503	WSB1
miR-124	SMOX	miR-218	SPSB1	miR-504	DIAPH2
miR-124	SORD	miR-218	SSR3	miR-504	EVII
miR-124	SVIL	miR-218	STK24	miR-504	KCNK5
miR-124	TBC1D1	miR-218	TSPAN9	miR-504	TP53INP1
miR-124	TJP1	miR-218	USP31	miR-548d-3p	ABLIM2
miR-124	TMED10	miR-22	CALCR	miR-548d-3p	AMFR
miR-124	UBE2B	miR-22	CTSC	miR-548d-3p	ANKH
miR-124	UHRF1	miR-22	EPB41L2	miR-548d-3p	ATP11A
miR-124	WDR51B	miR-22	ERBB3	miR-548d-3p	CBX3
miR-128	ABCA1	miR-22	ERBB4	miR-548d-3p	CCND1
miR-128	ABCC5	miR-22	EVII	miR-548d-3p	CDC42BPA
miR-128	AXIN1	miR-22	FUT9	miR-548d-3p	CELSR1
miR-128	C5orf13	miR-22	GABBR2	miR-548d-3p	CELSR2
miR-128	CA12	miR-22	GLDN	miR-548d-3p	COL1A1
miR-128	KIAA1509	miR-22	NPNT	miR-548d-3p	CYP26B1
miR-128	CEP135	miR-22	POGK	miR-548d-3p	EGR3
miR-128	CITED2	miR-22	RAPGEFL1	miR-548d-3p	GABBR2
miR-128	COL5A1	miR-22	SLC7A2	miR-548d-3p	DIP
miR-128	DDAH1	miR-22	TIAM1	miR-548d-3p	LONRF2
miR-128	EGR3	miR-220a	CEBPG	miR-548d-3p	MAML3
miR-128	FUT9	miR-220a	DGKZ	miR-548d-3p	PPARBP
miR-128	GABBR2	miR-220a	UBE2B	miR-548d-3p	MORF4L2
miR-128	GGA2	miR-23a/miR-23b	ABCA1	miR-548d-3p	FAM77C
miR-128	GOLPH2	miR-23a/miR-23b	CA2	miR-548d-3p	PDE5A
miR-128	HIPK2	miR-23a/miR-23b	CALCR	miR-548d-3p	PTPRE
miR-128	ITGA2	miR-23a/miR-23b	CCND1	miR-548d-3p	RNF150
miR-128	JHDM1D	miR-23a/miR-23b	CTSC	miR-548d-3p	SGK
miR-128	KITLG	miR-23a/miR-23b	CXCL12	miR-548d-3p	SH3BP4

Boucles uniques à ER α					
miR	Gene	miR	Gene	miR	Gene
miR-128	MANEAL	miR-23a/miR-23b	EGR3	miR-548d-3p	SIAH2
miR-128	PPARBP	miR-23a/miR-23b	ERBB4	miR-548d-3p	SLC6A6
miR-128	MPPED2	miR-23a/miR-23b	FLNB	miR-548d-3p	TIAM1
miR-128	NAV2	miR-23a/miR-23b	FUT9	miR-548d-3p	TSPAN9
miR-128	NCOA7	miR-23a/miR-23b	HIPK2	miR-548d-3p	WNT4
miR-128	NHS	miR-23a/miR-23b	HIVEP2	miR-548d-3p	ALMS1
miR-128	NOVA1	miR-23a/miR-23b	RANBP5	miR-548d-3p	BRI3BP
miR-128	PDIA5	miR-23a/miR-23b	IRS2	miR-548d-3p	EMP2
miR-128	PLEKHH1	miR-23a/miR-23b	JAK1	miR-548d-3p	ERBB2
miR-128	RAI14	miR-23a/miR-23b	JAZF1	miR-548d-5p	ABHD2
miR-128	RET	miR-23a/miR-23b	JHDM1D	miR-548d-5p	ANKH
miR-128	RNF144	miR-23a/miR-23b	KCNK5	miR-548d-5p	ARHGAP26
miR-128	SFXN2	miR-23a/miR-23b	KITLG	miR-548d-5p	CBX3
miR-128	SLC6A6	miR-23a/miR-23b	LIPH	miR-548d-5p	CDK6
miR-128	STK24	miR-23a/miR-23b	LONRF2	miR-548d-5p	CHD9
miR-128	TFPI	miR-23a/miR-23b	MACF1	miR-548d-5p	DCUN1D3
miR-128	TMTC2	miR-23a/miR-23b	NUAK1	miR-548d-5p	DIAPH2
miR-128	C1orf34	miR-23a/miR-23b	PDCC4	miR-548d-5p	HIVEP2
miR-128	ULK1	miR-23a/miR-23b	PGR	miR-548d-5p	RANBP5
miR-128	VEGFC	miR-23a/miR-23b	PKIA	miR-548d-5p	JAZF1
miR-128	WSB1	miR-23a/miR-23b	PLEKHH2	miR-548d-5p	KITLG
miR-1293	COL1A1	miR-23a/miR-23b	PMAIP1	miR-548d-5p	MAML3
miR-1293	KLK10	miR-23a/miR-23b	PRKCE	miR-548d-5p	PPARBP
miR-1293	TGM2	miR-23a/miR-23b	RAI14	miR-548d-5p	MYO10
miR-1294	ABHD2	miR-23a/miR-23b	REEP1	miR-548d-5p	NOVA1
miR-1294	EDN1	miR-23a/miR-23b	RNF43	miR-548d-5p	PDE5A
miR-1294	FARP1	miR-23a/miR-23b	RUNX2	miR-548d-5p	PGR
miR-1294	GABBR2	miR-23a/miR-23b	SEHL	miR-548d-5p	PIGW
miR-1294	IGF1R	miR-23a/miR-23b	SGK	miR-548d-5p	RAI14
miR-1294	IGSF1	miR-23a/miR-23b	SPOCK1	miR-548d-5p	RBBP8
miR-1294	MYC	miR-23a/miR-23b	TGFA	miR-548d-5p	SRI
miR-1294	TEAD2	miR-23a/miR-23b	TJP1	miR-548d-5p	TMEM135
miR-1294	TP53INP1	miR-23a/miR-23b	TLN2	miR-548d-5p	CD44
miR-135a	ABAT	miR-23a/miR-23b	USP31	miR-548f	ADAMTS19
miR-135a	AHCYL1	miR-23a	ADCY1	miR-548f	AMFR
miR-135a	ALCAM	miR-23a	PTGER4	miR-548f	ARHGAP26
miR-135a	ATP6V1C2	miR-24	ABHD2	miR-548f	C5orf13
miR-135a	CCNG2	miR-24	ADCY9	miR-548f	CBX3
miR-135a	COL5A1	miR-24	ADD3	miR-548f	CDC42BPA
miR-135a	DIAPH2	miR-24	ARHGAP26	miR-548f	CDC7
miR-135a	ERBB4	miR-24	ARID5B	miR-548f	CELSR1
miR-135a	FUT9	miR-24	C5orf13	miR-548f	COL1A1
miR-135a	DIP	miR-24	CALCR	miR-548f	CTNND2
miR-135a	IRS2	miR-24	CARD10	miR-548f	DCUN1D3
miR-135a	KCNK3	miR-24	CITED4	miR-548f	KLF9
miR-135a	MAN1A1	miR-24	DLC1	miR-548f	MREG
miR-135a	PPARBP	miR-24	DUSP16	miR-548f	SLC19A2
miR-135a	PGR	miR-24	ERBB3	miR-548f	SOX9
miR-135a	RNF144	miR-24	ERGC1	miR-548f	TIMP3
miR-135a	RNF43	miR-24	GAB2	miR-548f	UGCG
miR-135a	SLITRK6	miR-24	GAD1	miR-548f	USP31
miR-135a	SOLH	miR-24	IGFBP5	miR-548f	C1orf181
miR-135a	SPOCK1	miR-24	LOC652968	miR-551a	ERBB4
miR-135a	UHRF1	miR-24	MATR3	miR-551a	ZFP36
miR-135a	USP31	miR-24	MBOAT1	miR-603	ADCY9
miR-135a	UTRN	miR-24	NAV2	miR-603	DCUN1D3
miR-137	ABHD2	miR-24	PIM1	miR-603	RANBP5
miR-137	ADCY1	miR-24	PLEKHH2	miR-603	MATR3
miR-137	ADCY9	miR-24	PLOD2	miR-603	NHS
miR-137	AHCYL1	miR-24	PXK	miR-603	PDE5A
miR-137	ANKRD12	miR-24	REEP1	miR-603	PLCB1
miR-137	ATP11A	miR-24	SLC19A2	miR-603	TIMP3
miR-137	AXIN1	miR-24	SLC9A3R1	miR-604	ARHGAP26
miR-137	BRP44L	miR-24	SPSB1	miR-604	PPARBP
miR-137	C5orf13	miR-24	STC2	miR-604	SSR3
miR-137	C8orf32	miR-24	TFPI	miR-635	SEPT9
miR-137	CCNG2	miR-24	WNT4	miR-635	ATP6V1C2
miR-137	CDC42BPA	miR-25/miR-32/miR-92a	AHCYL1	miR-635	GABBR2
miR-137	CDK6	miR-25/miR-32/miR-92a	ARID5B	miR-635	IGFBP4
miR-137	CHD9	miR-25/miR-32/miR-92a	CDC42BPA	miR-635	KCTD11
miR-137	COL5A1	miR-25/miR-32/miR-92a	CDK6	miR-635	RUNX2
miR-137	DCLK1	miR-25/miR-32/miR-92a	COL5A1	miR-653	CLIC5
miR-137	ERBB4	miR-25/miR-32/miR-92a	CXCC5	miR-653	CTNND2
miR-137	FKBP4	miR-25/miR-32/miR-92a	DLG5	miR-653	FUT9
miR-137	GABBR2	miR-25/miR-32/miR-92a	DYNLT3	miR-653	DIP
miR-137	DIP	miR-25/miR-32/miR-92a	FARP1	miR-653	JAZF1
miR-137	GREB1	miR-25/miR-32/miR-92a	GCLM	miR-653	NOVA1
miR-137	HEY2	miR-25/miR-32/miR-92a	DIP	miR-653	PGR
miR-137	HIPK2	miR-25/miR-32/miR-92a	IMPA2	miR-653	RAI14
miR-137	IDH1	miR-25/miR-32/miR-92a	IRS2	miR-653	TPBG
miR-137	IGFBP5	miR-25/miR-32/miR-92a	ITGA6	miR-7	ADCY9
miR-137	IMPA2	miR-25/miR-32/miR-92a	DKFZP686A01247	miR-7	ANKRD12
miR-137	IRS2	miR-25/miR-32/miR-92a	MYCBP2	miR-7	BRCA1
miR-137	JHDM1D	miR-25/miR-32/miR-92a	MYO1B	miR-7	C5orf13
miR-137	DKFZP686A01247	miR-25/miR-32/miR-92a	NOVA1	miR-7	CISH
miR-137	MAPKAPK2	miR-25/miR-32/miR-92a	NPNT	miR-7	EGR3
miR-137	PPARBP	miR-25/miR-32/miR-92a	PRKCE	miR-7	EHD1
miR-137	MYO1B	miR-25/miR-32/miR-92a	ROBO1	miR-7	HELLS

Boucles uniques à ER α					
miR	Gene	miR	Gene	miR	Gene
miR-137	NAB2	miR-25/miR-32/miR-92a	SGK	miR-7	HIPK2
miR-137	FAM77C	miR-25/miR-32/miR-92a	SGK3	miR-7	IGF1R
miR-137	NOVA1	miR-25/miR-32/miR-92a	SLC37A3	miR-7	IRS2
miR-137	PDLIM3	miR-25/miR-32/miR-92a	SLC9A2	miR-7	JHDM1D
miR-137	PLCB1	miR-25/miR-32/miR-92a	SMAD6	miR-7	EFCBP1
miR-137	RBM24	miR-25/miR-32/miR-92a	SPSB1	miR-7	PKP2
miR-137	RNF150	miR-26a/miR-26b	ABCA1	miR-7	POGK
miR-137	SERPINA3	miR-26a/miR-26b	ABHD2	miR-7	RNF144
miR-137	SGK	miR-26a/miR-26b	ADAMTS19	miR-7	SGK
miR-137	SLC19A2	miR-26a/miR-26b	AGPAT5	miR-7	SLC25A15
miR-137	SLC1A5	miR-26a/miR-26b	ARHGAP26	miR-7	UHRF1
miR-137	SLC6A6	miR-26a/miR-26b	CDC6	miR-7	ZBTB38
miR-137	TBC1D1	miR-26a/miR-26b	CDK6	miR-9	ABAT
miR-137	TFAP2C	miR-26a/miR-26b	CEBPG	miR-9	ABCA1
miR-137	TGFA	miR-26a/miR-26b	CELSR1	miR-9	ADCY9
miR-137	TJP1	miR-26a/miR-26b	COL5A1	miR-9	ALCAM
miR-137	WSB1	miR-26a/miR-26b	CTNND2	miR-9	ANKH
miR-137	ZBTB38	miR-26a/miR-26b	DLG5	miR-9	ARHGAP24
miR-137	C1orf181	miR-26a/miR-26b	DRAM	miR-9	ATP11A
miR-141	ARHGAP24	miR-26a/miR-26b	EHD1	miR-9	COL18A1
miR-141	ARID5B	miR-26a/miR-26b	EP400	miR-9	COL5A1
miR-141	ARL4A	miR-26a/miR-26b	GALNT10	miR-9	DIAPH2
miR-141	ATP6V1C2	miR-26a/miR-26b	GREB1	miR-9	EFEMP1
miR-141	CALCR	miR-26a/miR-26b	GRHL3	miR-9	EFNA1
miR-141	CDK6	miR-26a/miR-26b	HIPK2	miR-9	EGR3
miR-141	CHD9	miR-26a/miR-26b	MREG	miR-9	GAB2
miR-141	CLIC5	miR-26a/miR-26b	NHS	miR-9	GABBR2
miR-141	CTNND2	miR-26a/miR-26b	PAPD4	miR-9	GAD1
miR-141	CXCL12	miR-26a/miR-26b	PGR	miR-9	GCH1
miR-141	CYP26B1	miR-26a/miR-26b	PIM1	miR-9	GCLM
miR-141	DCUN1D3	miR-26a/miR-26b	PITPNC1	miR-9	GLDN
miR-141	DLC1	miR-26a/miR-26b	PLCB1	miR-9	GREB1
miR-141	GOLPH2	miR-26a/miR-26b	PLEKHH1	miR-9	HIPK2
miR-141	HIPK2	miR-26a/miR-26b	PLOD2	miR-9	HK2
miR-141	IGF1R	miR-26a/miR-26b	PMAIP1	miR-9	IGFBP3
miR-141	RANBP5	miR-26a/miR-26b	PTPN13	miR-9	ITGA6
miR-141	IRS2	miR-26a/miR-26b	RAB31	miR-9	KIAA1217
miR-141	LASS6	miR-26a/miR-26b	RBM24	miR-9	KIF21A
miR-141	MYBL1	miR-26a/miR-26b	RHOA	miR-9	KITLG
miR-141	EFCBP1	miR-26a/miR-26b	RPS6KA2	miR-9	LASS6
miR-141	OLFM1	miR-26a/miR-26b	SLC19A2	miR-9	LZTS2
miR-141	PDCD4	miR-26a/miR-26b	SLC6A6	miR-9	MAPKAPK2
miR-141	PIGW	miR-26a/miR-26b	SLC9A2	miR-9	MYO10
miR-141	PRKCE	miR-26a/miR-26b	TFAP2C	miR-9	NCOR2
miR-141	RBM24	miR-26a/miR-26b	ULK1	miR-9	P4HA2
miR-141	RHPN2	miR-26a/miR-26b	ZBTB38	miR-9	PRPS2
miR-141	SLC22A15	miR-26a	TP53INP1	miR-9	RAG1AP1
miR-141	TFAP2C	miR-27a/miR-27b	ABCA1	miR-9	RNF144
miR-141	TIAM1	miR-27a/miR-27b	ABHD2	miR-9	SFXN2
miR-141	TMEM135	miR-27a/miR-27b	C5orf13	miR-9	SGK3
miR-143	ABHD2	miR-27a/miR-27b	C9orf91	miR-9	SH3BP4
miR-143	ADD3	miR-27a/miR-27b	CDK6	miR-9	SLC19A2
miR-143	AHCYL1	miR-27a/miR-27b	CEP135	miR-9	SLC22A15
miR-143	ANKRD12	miR-27a/miR-27b	COL5A1	miR-9	SLC25A24
miR-143	ARHGAP26	miR-27a/miR-27b	EGR3	miR-9	SLC26A2
miR-143	BCL2	miR-27a/miR-27b	FUT9	miR-9	SLC6A6
miR-143	COL1A1	miR-27a/miR-27b	GABRP	miR-9	TSPAN9
miR-143	COL5A1	miR-27a/miR-27b	GOLPH2	miR-9	UHRF1
miR-143	DDAHI	miR-27a/miR-27b	HIPK2	miR-9	USP31
miR-143	ERBB3	miR-27a/miR-27b	HIVEP2	miR-9	UTRN
miR-143	HIPK2	miR-27a/miR-27b	ITGA2	miR-9	WNT4
miR-143	HK2	miR-27a/miR-27b	JMJD2B	miR-9	WSB1
miR-143	IGF1R	miR-27a/miR-27b	KITLG	miR-9	ZBTB38
miR-143	IGFBP5	miR-27a/miR-27b	LASS6	miR-938	AHCYL1
miR-143	ITGA6	miR-27a/miR-27b	MANEAL	miR-938	ANK3
miR-143	NOVA1	miR-27a/miR-27b	NAV2	miR-938	ANKRD12
miR-143	PRKCE	miR-27a/miR-27b	NCOA7	miR-938	EFNA1
miR-143	RBM24	miR-27a/miR-27b	NHS	miR-938	HOMER2
miR-143	SLC25A15	miR-27a/miR-27b	FAM77C	miR-938	IRF8
miR-143	STMN3	miR-27a/miR-27b	NOVA1	miR-938	LIMA1
miR-143	SVIL	miR-27a/miR-27b	PDIA5	miR-938	TLN2
miR-145	ABCA1	miR-27a/miR-27b	PKIA	miR-938	USP31
miR-145	ABLIM2	miR-27a/miR-27b	PLEKHH1	miR-938	ZNRF1
miR-145	ADD3	miR-27a/miR-27b	PLEKHH2		
miR-145	AP1G1	miR-27a/miR-27b	RASSF5		
miR-145	ARHGAP24	miR-27a/miR-27b	RET		
miR-145	ARHGAP26	miR-27a/miR-27b	RNF144		
miR-145	ARL6IP5	miR-27a/miR-27b	SFXN2		
miR-145	C15orf29	miR-27a/miR-27b	SLC6A6		
miR-145	CDK6	miR-27a/miR-27b	SOLH		
miR-145	CELSR1	miR-27a/miR-27b	TFPI		
miR-145	CITED2	miR-27a/miR-27b	TMTC2		
miR-145	DLC1	miR-27a/miR-27b	USP31		
miR-145	EFNA1	miR-27a/miR-27b	VEGFC		
miR-145	EPN3	miR-27a/miR-27b	WSB1		
miR-145	ERBB3	miR-27a/miR-27b	ZFP36		
miR-145	ERBB4	miR-27a	CBLB		
miR-145	FLNB	miR-29a/miR-29b	AMFR		

Boucles uniques à ER α					
miR	Gene	miR	Gene	miR	Gene
miR-145	FUT9	miR-29a/miR-29b	ARL4A	miR-29a/miR-29b	SGK
miR-145	GABBR2	miR-29a/miR-29b	C5orf13	miR-29a/miR-29b	TFAP2C
miR-145	GCLM	miR-29a/miR-29b	CALCR	miR-29a/miR-29b	TIAM1
miR-145	HHEX	miR-29a/miR-29b	CDC42BPA	miR-29a/miR-29b	TPK1
miR-145	HIPK2	miR-29a/miR-29b	CDC7	miR-29a/miR-29b	TUBB2A
miR-145	IGF1R	miR-29a/miR-29b	CDK6	miR-29a/miR-29b	USP31
miR-145	JHDM1D	miR-29a/miR-29b	COL1A1	miR-29a/miR-29b	ZFP36
miR-145	KIF21A	miR-29a/miR-29b	COL5A1		
miR-145	EVA1	miR-29a/miR-29b	DIAPH2		
miR-145	NUAK1	miR-29a/miR-29b	GAB2		
miR-145	PAPD4	miR-29a/miR-29b	ITGA6		
miR-145	PDCD4	miR-29a/miR-29b	JAZF1		
miR-145	PODXL	miR-29a/miR-29b	JMJD2B		
miR-145	POGK	miR-29a/miR-29b	MORF4L2		
miR-145	RBPMS	miR-29a/miR-29b	MYO16		
miR-145	SCARB1	miR-29a/miR-29b	NANOS1		
miR-145	SLITRK6	miR-29a/miR-29b	NAV2		
miR-145	SNX24	miR-29a/miR-29b	NEBL		
miR-145	SOX9	miR-29a/miR-29b	RAPGEFL1		
miR-145	TMEM135	miR-29a/miR-29b	IBRDC2		
miR-145	UHRF1	miR-29a/miR-29b	ROBO1		
miR-145	USP31	miR-29a/miR-29b	FLJ30058		

TABLE B.2 – Les miRs régulés par RAR α et ER α dans les cellules MCF7.

miRs en commun	miRs uniques à RAR α	miRs uniques à ER α
hsa-miR-101	hsa-let-7a	hsa-let-7g
hsa-miR-103	hsa-let-7d	hsa-miR-122
hsa-miR-106b	hsa-let-7f	hsa-miR-128
hsa-miR-10a	hsa-let-7i	hsa-miR-1293
hsa-miR-124	hsa-miR-106a	hsa-miR-1294
hsa-miR-135a	hsa-miR-107	hsa-miR-137
hsa-miR-141	hsa-miR-15b	hsa-miR-143
hsa-miR-196a	hsa-miR-16	hsa-miR-145
hsa-miR-200c	hsa-miR-195	hsa-miR-148b
hsa-miR-21	hsa-miR-19b	hsa-miR-149
hsa-miR-22	hsa-miR-211	hsa-miR-150
hsa-miR-23b	hsa-miR-370	hsa-miR-152
hsa-miR-24	hsa-miR-497	hsa-miR-181a
hsa-miR-25	hsa-miR-548p	hsa-miR-181b
hsa-miR-26b	hsa-miR-92a	hsa-miR-181c
hsa-miR-27b	hsa-miR-98	hsa-miR-185
hsa-miR-29a		hsa-miR-193b
hsa-miR-29b		hsa-miR-194
hsa-miR-301a		hsa-miR-205
hsa-miR-32		hsa-miR-215
hsa-miR-326		hsa-miR-218
hsa-miR-335		hsa-miR-220a
hsa-miR-365		hsa-miR-23a
hsa-miR-7		hsa-miR-26a
hsa-miR-93		hsa-miR-27a
		hsa-miR-30b
		hsa-miR-30c
		hsa-miR-30e
		hsa-miR-33b
		hsa-miR-421
		hsa-miR-422a
		hsa-miR-424
		hsa-miR-489
		hsa-miR-503
		hsa-miR-504
		hsa-miR-548d-3p
		hsa-miR-548d-5p
		hsa-miR-548f
		hsa-miR-551a
		hsa-miR-603
		hsa-miR-604
		hsa-miR-635
		hsa-miR-653
		hsa-miR-9
		hsa-miR-92b
		hsa-miR-938

TABLE B.3 – Boucles de régulation communes à RAR α et ER α dans les MCF7.

Boucles en commun	
miR	Gène
hsa-miR-101	SOX9
hsa-miR-101	TP53INP1
hsa-miR-10a	NCOR2
hsa-miR-124	ADCY1
hsa-miR-124	AP1G1
hsa-miR-124	JAG2
hsa-miR-124	SLC22A5
hsa-miR-124	SLITRK6
hsa-miR-124	TP53INP1
hsa-miR-135a	ADCY1
hsa-miR-141	FOXC1
hsa-miR-141	MPPED2
hsa-miR-141	TP53INP1
hsa-miR-200c	JAG2
hsa-miR-200c	NCOR2
hsa-miR-200c	SOX2
hsa-miR-21	SOX2
hsa-miR-23b	ADCY1
hsa-miR-23b	PTGER4
hsa-miR-24	PTGER4
hsa-miR-24	TP53INP1
hsa-miR-26b	TP53INP1
hsa-miR-27b	CBLB
hsa-miR-29b/ hsa-miR-29a	NCOR2
hsa-miR-29b/ hsa-miR-29a	TP53INP1
hsa-miR-301a	ADCY1
hsa-miR-32/ hsa-miR-25/ hsa-miR-92a	IDH1
hsa-miR-32/ hsa-miR-25/ hsa-miR-92a	PTGER4
hsa-miR-365	EFEMP1

TABLE B.4 – Boucles de régulation uniques pour RAR α par rapport à celles de ER α dans les MCF7.

Boucles uniques à RAR α			
miR	Gene	miR	Gene
let-7a/let-7d/let-7f/let-7i/miR-98	TMPRSS2	miR-23b	Ctextbfa2T3
let-7a/let-7d/let-7f/let-7i/miR-98	Ctextbfa2T3	miR-23b	DYRK2
let-7a/let-7d/let-7f/let-7i/miR-98	DYRK2	miR-23b	CPEB2
let-7a/let-7d/let-7f/let-7i/miR-98	BTG2	miR-23b	ZEB1
let-7a/let-7d/let-7f/let-7i/miR-98	DUSP4	miR-23b	ELF5
let-7a/let-7d/let-7f/let-7i/miR-98	CPEB2	miR-23b	TFPI2
miR-101	CPEB2	miR-23b	EPAS1
miR-101	NRCAM	miR-24	DYRK2
miR-101	PCDH10	miR-24	NET1
miR-101	ELF5	miR-24	INSIG1
miR-103/miR-107	DYRK2	miR-24	TSC22D3
miR-103/miR-107	BTG2	miR-26b	CPEB2
miR-103/miR-107	ST8SIA4	miR-26b	ST8SIA4
miR-103/miR-107	NRIP1	miR-26b	BHLHB2
miR-106a/miR-106b/miR-93	TP53INP1	miR-26b	NRIP1
miR-106a/miR-106b/miR-93	AHRR	miR-26b	HOXA5
miR-106a/miR-106b/miR-93	PFKFB3	miR-26b	PFKFB3
miR-106a/miR-106b/miR-93	SQSTM1	miR-26b	PRKCD
miR-10a	HOXB3	miR-27b	Ctextbfa2T3
miR-124	DYRK2	miR-27b	BTG2
miR-124	BTG2	miR-27b	HOXA5
miR-124	ELF3	miR-27b	HOXB3
miR-124	MYADM	miR-27b	PRKCD
miR-124	AHRR	miR-27b	RNF207
miR-124	NRCAM	miR-29b/miR-29a	BTG2
miR-124	CNKSR3	miR-29b/miR-29a	INSIG1
miR-124	PARP9	miR-29b/miR-29a	TRAF4
miR-124	RBMS1	miR-29b/miR-29a	TSC22D3
miR-124	ST8SIA4	miR-29b/miR-29a	CLDN1
miR-124	CPOX	miR-29b/miR-29a	TNFRSF1A
miR-135a	NET1	miR-301a	CPEB2
miR-135a	TRAF4	miR-301a	BHLHB2
miR-141	NRCAM	miR-301a	ZEB1
miR-141	RBMS1	miR-301a	HOXA5
miR-141	FOXA1	miR-301a	INSIG1
miR-141	BHLHB2	miR-301a	HOXB3
miR-15b/miR-16/miR-195/miR-497	Ctextbfa2T3	miR-301a	PFKFB3
miR-15b/miR-16/miR-195/miR-497	DYRK2	miR-301a	AKAP1
miR-15b/miR-16/miR-195/miR-497	BTG2	miR-32/miR-25/miR-92a	Ctextbfa2T3
miR-15b/miR-16/miR-195/miR-497	CPEB2	miR-32/miR-25/miR-92a	DYRK2
miR-15b/miR-16/miR-195/miR-497	NCOR2	miR-32/miR-25/miR-92a	BTG2
miR-196a	Ctextbfa2T3	miR-32/miR-25/miR-92a	CPEB2
miR-196a	HOXA5	miR-32/miR-25/miR-92a	SDC2
miR-19b	ADCY1	miR-32/miR-25/miR-92a	PCDH10
miR-19b	ST8SIA4	miR-32/miR-25/miR-92a	INSIG1
miR-19b	INSIG1	miR-326	Ctextbfa2T3
miR-19b	PFKFB3	miR-326	DYRK2
miR-19b	DHRS3	miR-326	BHLHB2
miR-19b	AKAP1	miR-326	FGD3
miR-19b	PLA2G10	miR-335	HOXB3
miR-19b	TGM2	miR-365	DYRK2
miR-200c	CNKSR3	miR-365	ST8SIA4
miR-200c	NRIP1	miR-365	EPAS1
miR-200c	ZEB1	miR-370	PCDH10
miR-200c	SDC2	miR-370	TRAF4
miR-200c	HOXA5	miR-548p	RBMS1
miR-21	BTG2	miR-548p	NRIP1
miR-21	TGFBI	miR-548p	SKAP2
miR-211	TP53INP1	miR-548p	CBLB
miR-211	FOXC1	miR-7	CPEB2
miR-211	AKAP1	miR-7	CNP
miR-211	HHEX		
miR-22	TP53INP1		
miR-22	NET1		