

**Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'enseignement  
supérieur et de la recherche scientifique**

**Université A. Mira Bejaia Faculté Science de la Nature et de la Vie**

**Département de Biologie Physico-Chimique**



***MEMOIRE DE FIN D'ETUDES  
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME MASTER  
Spécialité : Biochimie Appliquée***

**Thème**

**Biomarqueurs du remodelage hépatique dans la stéatose  
hépatique non alcoolique**

**Présenté par :**

- Benatsou Louiza.
- Bensalaheddine Celia.

**Membre de jury :**

Présidente : Mme ALOUDIA H.

Examineur : Mme KHETTAL B.

Promoteur : Mr AMIROUCHE Adel.

**Année universitaire : 2022/2023.**

## *Remerciement*

*Tout d'abord, nous remercions Allah le tout miséricordieux, le très miséricordieux de nous avoir donné la force et la détermination nécessaires pour mener à bien ce modeste travail. Par sa grâce infinie et sa guidance infaillible, on a été bénies d'accomplir ce parcours académique*

*La réalisation de ce mémoire a été une aventure passionnante à bien des égards, mais qui n'aurait jamais abouti sans l'aide de certaines personnes.*

*Nous tenons en quelques mots à exprimer notre profonde gratitude et reconnaissance toute particulière à notre cher encadrant Mr Amirouche Adel pour son suivi attentif, son énorme soutien et pour les précieuses conseils toute au long de notre parcours, nous sommes très chanceuses de travailler avec un tel professeur si diligent et éminent comme lui.*

*Un remerciement sincère à notre examinateur Mme Khettal B qui a bien voulu examiner notre travail et pour son impact positif dans notre vie avec son dévouement et passion pour l'enseignement.*

*Mes plus vifs remerciements vont également à notre président de jury Mme Aoudia H Pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury de notre soutenance*

*Finalement, nos sincères remerciements vont à tous ceux qui ont contribué, ne serait-ce que par un petit geste, à l'accomplissement de ce mémoire.*

*Merci infiniment*

## Dédicace

*Au nom de Dieu le tout puissant je dédie ce travail :*

*À ma chère mère **Attia Ghania**, Qui m'a soutenu et m'encouragé durant ces années d'études, qui n'a jamais cessé de formuler des prières à mon égard et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs, que ce travail traduit ma gratitude pour tous tes sacrifices*

*A mon cher père **Mohand**, ta présence me manque qu'Allah t'accueille dans son vaste paradis, ta bienveillance me guide et tu as toujours été ma source de force, ce travail est le reflet de ma promesse à ton égard.*

*À mes très chers frères : **Antar, Faouzi, Fahim et Hichem***

*Qui ont toujours cru en moi, je vous remercie pour tout ce que vous faites pour moi, votre bienveillance et votre écoute me faire sentir précieuse.*

*À mes chères cousines : **Lahna et Zenza***

*Merci de votre soutiens et amour*

*À mes cousins, cousines, mes oncles et tantes*

*Et à toute ma grande famille aussi nombreuse qu'elle soit*

*À mon binôme et chère amie **Louiza**, pour notre amitié et notre parcours universitaire. On a passé des moments de joie et de folies, on a pris beaucoup de plaisir à réaliser ce travail, on s'est entraidé et c'était la clé de notre réussite.*

*Enfin, à tous ceux qui sont chères à mon cœur et ceux qui me connaissent de près ou de loin*

*Celia*

## Dédicace

*C'est avec une profonde gratitude, sincérité et fierté, que je dédie ce mémoire*

*À mon très cher père **Khoudir**, t'es bien plus qu'un père pour moi, mais un exemple même de la personne que j'aspire à devenir, ta présence rassurante ton intégrité et ta sagesse ont allumé une flamme de confiance en moi et donné ma source d'inspiration tout au long de ce parcours.*

*À celle qui croit en moi et qui a sacrifié sa vie pour réussir la mien, ma source de vie et mon fiable soutien qui rêve pour moi d'un meilleur destin. Ma chère mère **Djazira**, tes prières, ta bienveillance et ton amour inconditionnel ont éclairé mon chemin et guidé mes pas.*

*Je n'aurai jamais assez de mots pour exprimer pleinement l'étendue de ma gratitude envers vous mes chers parents, je vous dois tout dans ce bas monde.*

*Une spéciale dédicace :*

*À mon grand frère **Nabil**, celui qui partage mon quotidien et qui sait toujours me motiver.*

*À mes petits frère **Nassim** et **Mohamed**, source de bonheur.*

*À ma grande famille merci pour votre soutien moral.*

*À toutes mes amies avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de ces cinq dernières années universitaires.*

*À ma fidèle compagne féline **Michette**.*

*Et à tous les êtres chers qui occupent une place spéciale dans mon cœur.*

*Enfin, à mon binôme et chère amie **Elia**, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler, pour ces fabuleux moments où on a passé toute notre parcours scolaire et pour tout le soutien que tu m'as apporté.*

*Louiza*

# **Sommaire :**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

**Introduction.....1**

## **Chapitre I : la stéatose hépatique non alcoolique**

<b>1. Définition.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Prévalence et l'incidence de NAFLD dans le monde.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Causes et facteur de risque de la NAFLD.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1. Comorbidités métaboliques .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1.1. L'obésité</b>	
abdominale.....	6
<b>3.1.2. La résistance à l'insuline.....</b>	<b>6</b>
<b>3.1.3. Dyslipidémie.....</b>	<b>6</b>
<b>3.1.4. L'hypertension</b>	
artérielle.....	6
<b>3.1.5. Diabète type 2.....</b>	<b>7</b>
<b>3.2. Age et sexe.....</b>	<b>7</b>
<b>3.3. Facteurs génétiques .....</b>	<b>7</b>
<b>3.4. Facteurs de risque liés au mode de vie .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Les maladies sous-jacentes de la NAFLD.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1. Diabète type 2 .....</b>	<b>8</b>
<b>4.2. Maladie cardiovasculaires .....</b>	<b>9</b>
<b>4.3. Maladie rénale chronique .....</b>	<b>9</b>

4.4. Les cancers extra-hépatiques .....	9
---	---

## **Chapitre II : Les microARNs**

1. Généralités sur les microARNs.....	11
2. La biogenèse des microARNs.....	13
3. Le Mode d'action des microARNs.....	13
4. Sécrétion des microARN dans le milieu extracellulaire.....	15
5. Méthodes de dosages des microARNs.....	15
5.1. Les microarrays.....	15
5.2. qRT-PCR .....	16
5.3. Le deep sequencing .....	16

## **Chapitre III : Analyse bibliographique**

1. Méthode.....	17
2. Objectif de travail.....	18
3. Résultats.....	18
3.1. Profil d'expression des microARNs.....	18
3.2. Mécanisme physiopathologiques de la NAFLD.....	22
4. Discussion.....	27
<b>Conclusion.....</b>	<b>31</b>
<b>Les références bibliographiques.....</b>	<b>33</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>52</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>81</b>

## **Liste des tableaux :**

<b>Tableau I :</b> le Profil d'expression sérique des miARNs dans la stéatose hépatique non alcoolique.....	18
<b>Tableau II:</b> le Profil d'expression sérique des miARNs dans la fibrose hépatique.....	19
<b>Tableau III :</b> le Profil d'expression sérique des miARNs dans la cirrhose hépatique.....	20
<b>Tableau IV:</b> le Profil d'expression sérique des miARNs dans le carcinome hépatocelulaire.....	21

## **Liste des figures :**

<b>Figure 01 :</b> Spectre de la progression de la NAFLD. Le développement de la NAFLD est divisé en quatre stades : stéatose simple (ou NAFL), NASH, cirrhose du foie et éventuellement CHC [1].....	4
<b>Figure 02 :</b> La stéatose hépatique est une composante du syndrome métabolique [2].....	7
<b>Figure 03 :</b> La NAFLD une maladie multisystémique [3].....	10
<b>Figure 04 :</b> Représentation schématique de la biogénèse des microARNs.....	13
<b>Figure 05:</b> Mécanisme d'action des microARN [4].....	14
<b>Figure 06:</b> Dessin schématique illustre la sécrétion et la libération des microARN dans le milieu extracellulaire [4].....	15
<b>Figure 07:</b> Représentation schématique de l'analyse bibliographique réalisée sur de multiples travaux portant sur des micro-ARNs engagés dans les quatre différents stades de la NAFLD-NASH.....	17
<b>Figure 08:</b> Représentation schématique des niveaux d'expression de microARNs élevés (en vert) et diminués (en rouge) dans un foie stéatosique.....	19
<b>Figure 09:</b> Illustration des niveaux d'expression de microARNs élevés (en vert) et diminués (en rouge) dans un foie fibrosé.....	20

<b>Figure 10 :</b> Illustration des niveaux d'expression de miARNs élevés (en vert) et diminués (en rouge) dans un foie cirrhotique.....	21
<b>Figure 11:</b> Illustration des niveaux d'expression de miARNs élevés (en vert) et diminués (en rouge) dans un foie atteint du CHC.....	22
<b>Figure 12 :</b> schéma représentatif du mécanisme moléculaire des micro-ARNs impliqués dans la voie de signalisation de l'insuline dans le foie.....	23
<b>Figure 13 :</b> schéma représentatif du mécanisme moléculaire des micro-ARNs impliqués dans la Lipogenèse De Novo a l'intérieur des hépatocytes.....	24
<b>Figure 14:</b> Schéma représentatif du mécanisme moléculaire des micro-ARNs impliqués dans l'inflammation du foie.....	25
<b>Figure 15 :</b> les principales cibles des miARNs et leur effet dans les voies impliquées dans la cirrhose hépatique.....	26
<b>Figure 16:</b> Les principales cibles des microARNs et leur effet dans les voies impliquées dans CHC.....	26
<b>Figure 17 :</b> Dessin schématique illustre les différents microARNs spécifiques de chaque stade.....	31

## **Liste des abréviations :**

**ACC:** Acetyl-CoA Carboxylase.

**AGL:** Acide Gras à Chaîne Longue.

**AGO :** Argonaute.

**AKT :** Protéine Kinase B (proto-oncogène).

**APOB:** Apolipoprotein B.

**ARNm :** Acide Ribonucléique Messenger.

**ATG4B:** Autophagy-related 4B cysteine peptidase.

**CCNG1:** Cyclin G1.

**CDKN1B:** Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1B.

**CHC:** Carcinome Hépatocellulaire.

**ChREBP:** Protéine de Liaison à l'Élément de Réponse aux Glucides.

**CKD:** Maladie Rénale Chronique.

**C-Myc:** Oncogène Myélocytomateux Cellulaire.

**CVD:** Maladie Cardiovasculaire.

**Cyp2e1:** Cytochrome P450 2E1.

**DGCR8:** Région Critique 8 de DiGeorge.

**dsRBD:** Domaine de liaison à l'ARN double brin.

**DT2:** Diabète de type 2.

**EGFR:** Récepteur du Facteur de Croissance Épidermique.

**EMT:** Transition Épithéliale-Mésenchymateuse.

**ERK:** Kinase Régulée par les Signaux Extracellulaires.

**FAS:** Synthase des Acides Gras.

**FOXP3:** Facteur de Transcription Forkhead Box P3.

**GCKR:** Régulateur de la Glucokinase.

**HDL:** Lipoprotéine de Haute Densité.

**HGFMET:** Récepteur Tyrosine Kinase du Facteur de Croissance de l'Hépatocyte.

**HSC:** Cellules Stellaires Hépatiques.

**HSD17B13:** Hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13.

**Hsp-90:** Protéines de Choc Thermique 90.

**HTA:** Hypertension Artérielle.

**I:** Isoleucine.

**IC:** Intervalle de Confiance.

**IGFR-1:** Récepteur du Facteur de Croissance Insulinomimétique 1.

**IKB:** Inhibiteur de  $\kappa$ B.

**IL-1 $\beta$ :** Interleukin-1 $\beta$ .

**IL-18 :** Interleukin-18.

**IMC:** Indice de Masse Corporelle.

**IR:** Insulin Resistance.

**IRS1/2:** Substrat du Récepteur de l'Insuline 1/2.

**JNK:** c-Jun N-terminal Kinase.

**LDL :** lipoprotéines de basse densité.

**LIN28B:** Lin-28 Homolog B.

**LNA:** Acides Nucléiques Verrouillés.

**LPIN1:** Lipin 1.

**LYPLAL1:** Lysophospholipase-like 1.

**L-PK:** Lactate Dehydrogenase-Pyruvate Kinase.

**M:** Méthionine.

**MAFLD:** Maladie Hépatique Associée à la Dysfonction Métabolique et à l'Accumulation de Graisse.

**MAP3Ks:** kinases Activateurs de Protéine kinase Activée par les mitogènes.

**MBOAT7:** Membrane Bound O-Acyltransferase Domain Containing 7.

**MDM2:** Murine Double Minute-2.

**MEK:** Kinase Activée par les Mitogènes.

**miRISC:** Complexe d'Extinction Induite par les micro-ARN.

**mTOR:** Cible Mécanistique de la Rapamycine.

**MTTP:** Microsomal Triglyceride Transfer Protein.

**MVB:** Corps Multivésiculaire.

**NAFL:** Foie Gras Non Alcoolique.

**NAFLD:** Stéatose Hépatique Non Alcoolique.

**NALP3:** Famille de Récepteurs de Type NOD, Contenant un Domaine Pyrin 3.

**NASH:** Non-Alcoolique Stéatohepatite.

**NFκB:** facteur nucléaire kappa B.

**NKT:** Cellules T Tueuses Naturelles.

**NPM1:** Nucleophosmin 1.

**PI3K:** phosphoinositide 3-kinase.

**PKnox1:** PBX/Knotted Homeobox 1.

**PNPLA3:** Patatine-Like Hospholipase Domain-Containing Protein 3.

**PPAR α/β/γ:** Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes α/β ou γ.

**Prep1:** Protéine Riche en Proline-1.

**PTEN:** Homologue de la Phosphatase et de la Tensine.

**qRT-PCR:** Réaction de Polymérisation en Chaîne par Transcription Inverse Quantitative.

**RelA:** RELA Proto-Oncogene, NF-KB Subunit.

**SCD-1:** Stéaroyl-CoA Désaturase 1.

**SIRT1:** Sirtuin 1.

**SM:** Syndrome Métabolique.

**SMAD:** Homologue de Mères Contre le Décapentaplegique.

**SOD2:** Superoxyde Dismutase 2.

**Src 2:** Coactivateur de Récepteurs Stéroïdiens 2.

**SREBP1c:** Protéine de Liaison à l'Élément de Régulation du Stérol 1c.

**TG:** Triglycérides.

**TGF- $\beta$ :** Facteur de Croissance Transformant.

**TLR:** Récepteur Toll-Like.

**TM:** Température de Fusion.

**TM6SF2:** Membre 2 de la Superfamille Transmembranaire 6.

**TNF $\alpha$ :** Facteur de Nécrose Tumorale.

**TRAF:** Facteur Associé au Récepteur du Facteur de Nécrose Tumorale.

**TRBP:** Protéine de Liaison à l'ARN TAR.

**UTR:** Région Non Traduite.

**VLDL:** Lipoprotéine de Très Basse Densité.

## **Introduction :**

Le foie, surnommé le "laboratoire chimique" du corps humain, est un organe vital et complexe joue un rôle essentiel dans notre corps. Son bon fonctionnement est crucial pour notre santé globale grâce à ses unités structurelles et fonctionnelles nommées lobules hépatiques et qui sont constituées d'un groupement de cellules principalement les hépatocytes et qui représente 60% des cellules du foie aussi on retrouve d'autres types de cellules : les cellules endothéliales sinusoidales (cellules constituant les vaisseaux sanguins), les cellules de Kupffer (macrophages), les cellules stellaires ou de Ito, les cholangiocytes (cellules épithéliales constituant le canal biliaire) et les cellules dendritiques hépatiques [5,6].

Cette organisation histologique particulière permet au foie d'accomplir une variété de tâches innombrables citant principalement son rôle métaboliques glucidique (glyconéogenèse, glycogénolyse, néoglucogenèse), lipidique (lipogenèse, lipolyse) et protidique (synthèse et dégradation des protéines) aussi la sécrétant de la bile qui permet la digestion et l'absorption des graisses alimentaires [7]. Il possède une autre fonction métabolique qui est le stockage des vitamines A, D, E, K et B12, ainsi que la ferritine, les lipides et le glycogène qui constitue un réservoir d'énergie [5]. Il joue un autre rôle important dans la détoxification de nombreuses toxines produites par notre organisme, comme l'ammoniac et l'éthanol [8].

Malheureusement, le foie peut être affecté par diverses pathologies et perturbent parfois gravement la santé du corps humain, notamment l'hépatite, se définit par une inflammation du foie qui provoque une destruction et des lésions au niveau des hépatocytes. Il existe deux grandes catégories d'hépatites selon son origine : l'hépatite virale comme son nom l'indique, elle est causée par des virus A, B, C, D ou E [9] et l'hépatite non virale qui se subdivisent en hépatite alcoolique, un syndrome défini principalement par l'apparition clinique de la jaunisse chez les patients qui consomment de manière excessive des boissons alcoolisées [10]. La deuxième sous-catégorie est l'hépatite métabolique, également connue sous le nom de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).

La stéatose hépatique non alcoolique est une maladie chronique, multifactorielle et multisystémique, la plus courante dans le monde, peut évoluer en augmentant de façon dramatique le risque de la morbidité ou de la mortalité, l'évolution de cette maladie commence par la stéatose, à la stéatohépatite non alcoolique (NASH), la stéatohépatite non alcoolique avec fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [11].

En outre, ce qui est redoutable avec cette maladie, c'est qu'elle est silencieuse, elle ne présente pas de symptômes particuliers. En effet, Le diagnostic de la stéatose hépatique non alcoolique repose sur une combinaison de critères cliniques, biologiques et d'imagerie, mais ces tests ne fournissent pas d'informations précises sur la gravité de la maladie ou sur les dommages hépatiques associés, même la ponction biopsie qui est considérée comme le gold standard, est limitée par son biais d'échantillonnage et sa faible acceptabilité, de plus, elle comporte des risques graves tels que la mortalité, les saignements et la douleur [12]. Il est donc recommandé de développer une méthode d'évaluation non invasive dans le diagnostic de cette maladie.

L'évolution constante de la recherche médicale a ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine du diagnostic de la stéatose hépatique non alcoolique. Récemment, l'émergence d'une grande famille d'ARN non codants dites les microARNs (miARNs) a suscité un intérêt croissant en tant qu'outils de diagnostic prometteurs. Cette nouvelle classe de régulateurs de l'expression génique a attiré l'attention de plusieurs chercheurs qui ont consacré leurs efforts à explorer le rôle des microARNs notamment dans la NAFLD.

Dans ce mémoire, nous allons premièrement introduire la stéatose hépatique non alcoolique, afin de comprendre de quoi il s'agit réellement, commençant par sa définition, l'épidémiologie puis les différents facteurs favorisant cette maladie terminant par ses maladies sous-jacentes. Dans le chapitre qui suit, nous aborderons des généralités sur les microARNs, passant à leur biogenèse ensuite à leur mode d'action et les méthodes de dosage de ces petites molécules. Pour terminer, le troisième chapitre recombine les deux premiers chapitres, il présente les résultats qui témoignent du travail intensif dans notre recherche et qui vise à bénéficier d'une méthode de diagnostic plus précoce et plus précise à l'avenir basée sur ces microARNs.

# **Chapitre I : la stéatose hépatique non alcoolique**

## **1. Définition :**

Sur le plan histologique, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est en fait un terme générique englobant un large spectre de maladies hépatiques progressives allant de la stéatose hépatique simple (NAFL) à la NASH, cette dernière pouvant potentiellement conduire à une fibrose hépatique, une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (CHC). Au niveau cellulaire, NAFLD est défini par la présence d'une accumulation excessive de graisses (stéatose) dans plus de 5 % des hépatocytes en l'absence d'autres étiologies de maladies hépatiques (par exemple, hépatite virale, maladie hépatique auto-immune, etc.) ou de causes secondaires de stéatose hépatique (médicaments stéatogènes, consommation significative d'alcool défini comme supérieure ou égal à 20 et à 30 g par jour respectivement pour les femmes et pour les hommes. La NAFLD est souvent une maladie silencieuse à évolution lente ce qui signifie qu'elle peut se développer sans être détectée, ces symptômes n'apparaissent que dans les stades avancés [13].

En 2020, un groupe d'experts internationaux a réévalué la définition actuelle de cette maladie et est parvenu à un consensus en faveur d'un changement de nomenclature, de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) à la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease, MAFLD). Par conséquent, selon les nouveaux critères proposés, la MAFLD est définie par la présence d'une stéatose hépatique, en plus de l'un des trois critères suivants, à savoir le surpoids/l'obésité, la présence d'un diabète type 2 (DT2) ou la présence d'un dérèglement métabolique, mais Il reste toutefois à déterminer si l'utilisation de la nouvelle nomenclature va intégrer la pratique [14,15].

On distingue deux grandes entités dans la stéatose hépatique non alcoolique :

### **a) *Stéatose simple (NAFL : non alcoholic fatty liver) :***

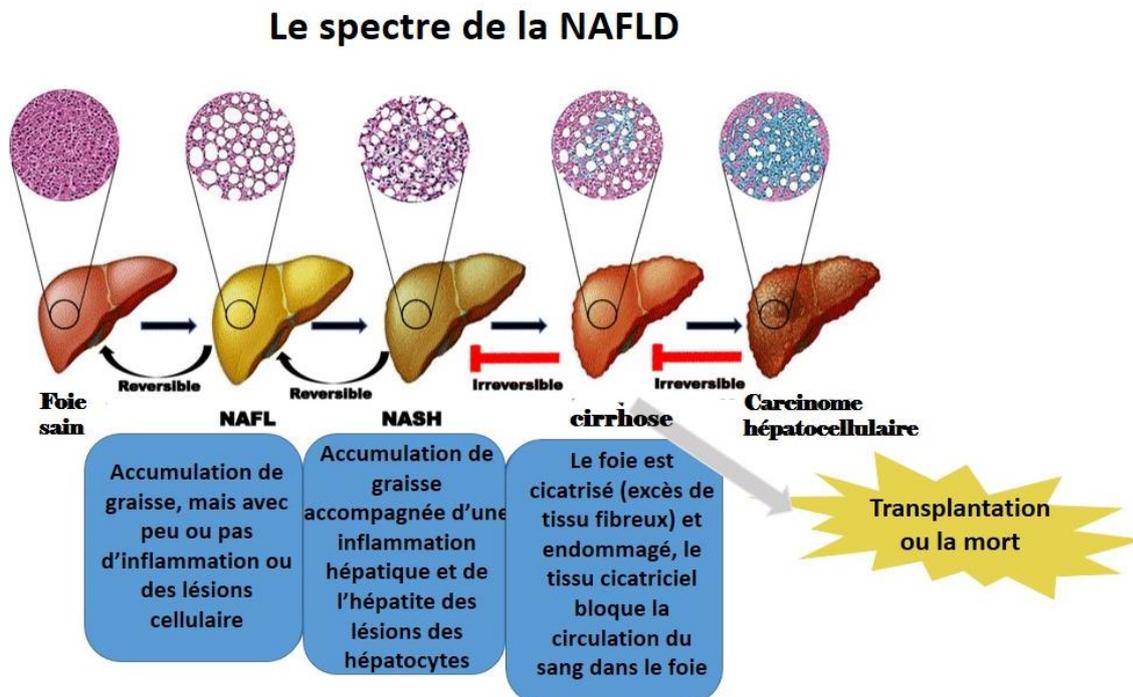
C'est un stade de la maladie, isolée ou accompagnée d'une inflammation lobulaire minime, elle n'entraîne ni de complications ni de lésion hépatique. Biochimiquement NAFL présente des vacuoles chargées en triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes. Il existe 2 types de stéatose selon la taille des vacuoles lipidiques :

- La stéatose macro-vacuolaire lorsque les vacuoles ont une taille supérieure à celle du noyau cellulaire et il est déplacé vers la périphérie cellulaire ;

- La stéatose microvésiculaire : les vacuoles ont une taille inférieure à celle du noyau cellulaire et ne le déplacent pas en périphérie [16].

**b) La stéatohépatite non alcoolique (NASH) :**

Représente une stéatose associée à des lésions d'inflammation lobulaire et des signes de lésions hépatocytaires (ballonisation) avec ou sans fibrose, cette dernière est le résultat de l'action enfilée des cellules étoilées ainsi que des cellules de Kupffer qui vont produire une quantité anormalement abondante du collagène, le responsable des lésions de fibrose. Celle-ci est graduée en cinq stades : F0 (absente), F1 (péri-sinusoïdale ou portale/péri-portale), F2 (péri-sinusoïdale et portale/ péri-portale), F3 (septa fibreux) et sa progression peut conduire au stade F4, la cirrhose qui est une maladie irréversible résulte d'une lésion permanente du parenchyme hépatique, caractérisée par la transformation de la structure normale du foie et du développement de cicatrices dans le foie entraînant une obstruction de l'écoulement sanguin à travers le foie [17]. Franck Chauvin, professeur de santé publique à l'université de Saint-Etienne et à l'Institut de cancérologie de la Loire, explique : « cette cirrhose fait le lit du cancer », c'est-à-dire que la cirrhose cause l'accumulation des mutations qui peuvent conduire au développement d'un type de cancer du foie primaire appelé le carcinome hépatocellulaire (CHC) ou hépatocarcinome (en anglais, hepatocellular carcinoma HCC)[18].



**Figure 01 :** Spectre de la progression de la NAFLD. Le développement de la NAFLD est divisé en quatre stades : stéatose simple (ou NAFL), NASH, cirrhose du foie et éventuellement HCC [1].

## **2. Incidence et prévalence de la NAFLD et de la NASH :**

Il est impératif de comprendre l'incidence et la prévalence de la NAFLD et de la NASH, car elles sont directement liées à l'évolution des tendances en matière de Transplantation hépatique et à l'augmentation des coûts des soins de santé associés. Selon une méta-analyse récente, la prévalence mondiale de la stéatose hépatique non alcoolique, lorsqu'elle est diagnostiquée par imagerie, est estimée à 32,4 % (intervalle de confiance [IC] 95 % 29,9 à 34,9) et elle a considérablement augmenté au fil du temps [15]. En raison de son lien étroit avec les troubles métaboliques, la NAFLD est plus fréquente chez les personnes atteintes du syndrome métabolique. Par exemple, chez les patients atteints de DT2, la prévalence globale de la NAFLD et de la NASH est estimée respectivement à 55,5% (IC 95%, 47,3 à 63,7) et 37,3% (IC 95%, 24,7 à 50,0%). Les patients obèses présentent également une prévalence de NAFLD allant jusqu'à 80%, tandis que plus de 90% des patients subissant une chirurgie bariatrique présentent une NAFLD [15].

Il est difficile d'estimer l'incidence de la NAFLD dans la population générale en raison de données limitées. Cependant, une récente méta-analyse a révélé une incidence allant de 28,0 pour 1000 personnes-années (IC 95 %, 19,3 à 40,6) en Israël à 50,9 pour 1000 personnes-années (IC 95 %, 44,8 à 57,4) en Asie, mais ces taux sont probablement sous-estimés. Selon une étude de modélisation, la population atteinte de NAFLD devrait augmenter de 30 % d'ici 2030, la Chine étant la plus touchée. En même temps, la prévalence de la NASH devrait augmenter de 56 % et les maladies hépatiques avancées, ainsi que la mortalité liée au foie, devraient doubler. La Suisse ne fait pas exception à cette pandémie mondiale de NAFLD, car une étude de modélisation a estimé qu'il y aura 2 234 000 cas de NAFLD d'ici 2030, soit 24,3 % (20,9 à 27,8 %) de la population suisse totale. En outre, l'incidence des maladies hépatiques avancées devrait augmenter de 40 % au cours de la même période [15].

## **3. Causes et facteur de risque de NAFLD :**

La stéatose hépatique non alcoolique est une complication hépatique du syndrome métabolique d'origine multifactorielle qui implique une combinaison de facteurs de risque peuvent être classés en plusieurs catégories selon leur origine ou leur nature, notamment :

### **3.1. Comorbidité métabolique :**

Le Syndrome métabolique : est une constellation d'anomalies reliées entre elles, incluant des perturbations des métabolismes lipidiques et glucidiques, associées à des anomalies vasculaires et un état pro-thrombotique et pro-inflammatoire et qui constitue l'une des principales causes

de la stéatose hépatique non alcoolique. Le SM comprend des facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'obésité abdominale, la dyslipidémie pro athérogène, l'hypertension artérielle (HTA), l'IR et (ou) l'intolérance au glucose, l'état pré thrombotique [23].

**3.1.1. L'obésité abdominale :** également appelée obésité viscérale, est une accumulation de graisse autour de la région abdominale, qui est liée à un risque accru de NAFLD. La prévalence de cette dernière augmente avec l'IMC et le tour de taille : 67 % des patients en surpoids et 94 % des patients obèses ont une NAFLD [24]

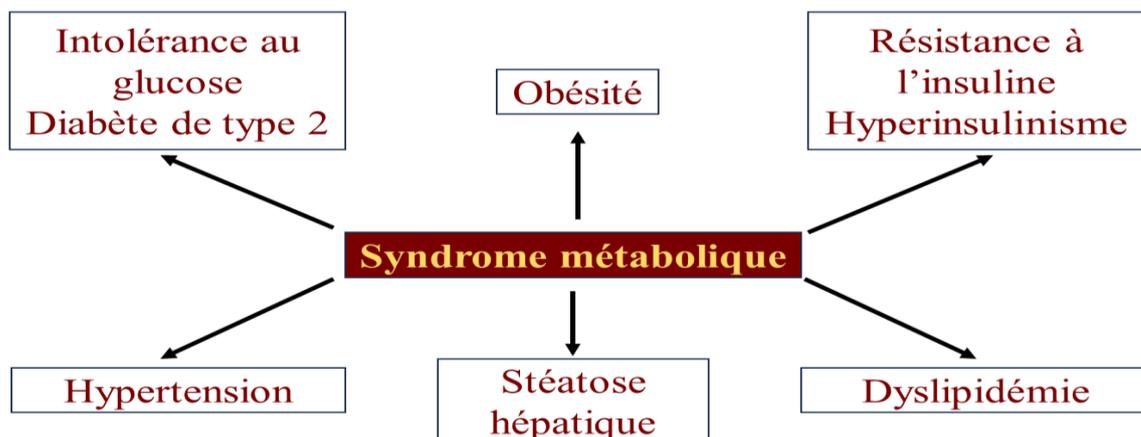
**3.1.2. La résistance à l'insuline :** Il se définit comme une diminution de la capacité de l'insuline à réguler les taux de glucose plasmatique conduisant à un dérèglement du métabolisme glucidique et lipidique. IR peut provenir du foie stéatosique qui produit des protéines (appelées hépatokines, comme la fétuine-A ou la sélénoprotéine-P) capables d'agir sur le tissu adipeux et le muscle et entraîner une résistance à l'action de l'insuline à ce niveau et favoriser une lipolyse conservée et la sécrétion d'acides gras libres dans la circulation qui seront alors stockés au niveau hépatique [25].

**3.1.3. Dyslipidémie :** se traduit le plus souvent par une hypertriglycémie (un taux élevé de graisses dans le sang) ainsi qu'à une hypercholestérolémie. En effet, l'état hyperinsulinémique et l'excès d'AGL dans le foie entraîneront une sécrétion accrue de VLDL. A cause de cette IR, ces VLDL ainsi que les HDL, vont rester plus longtemps dans le plasma, ce qui va favoriser la communication entre ces deux molécules lipidiques. Le VLDL consomme des TG, ce qui est positif pour le HDL, alors que le cholestérol se fera détriment du HDL. De ce fait, il en résulte un profil lipidique favorable à l'athérosclérose, ce qui augmente les risques cardiovasculaires, une des complications souvent associées à la NASH chez certains malades [26].

**3.1.4. L'hypertension artérielle :** Dans le syndrome métabolique, l'HTA peut être causée par trois mécanismes principaux. Premièrement, l'insuline a un effet vasodilatateur et est impliquée dans la réabsorption rénale de sodium, de sorte que son dysfonctionnement peut entraîner une élévation de la pression artérielle. Deuxièmement, l'obésité est souvent associée à un excès d'acides gras, qui peut entraîner une constriction des vaisseaux sanguins et augmenter la pression artérielle. Enfin, le syndrome métabolique est étroitement lié à l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral et à l'insulino-résistance, qui peuvent provoquer une libération excessive d'acides gras et de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation sanguine. Ces perturbations métaboliques favorisent le risque de maladies cardiovasculaires en créant un état pro-thrombotique et pro-inflammatoire propice à l'athérosclérose. C'est pourquoi le syndrome métabolique

peut entraîner des complications hépatiques telles que la stéatohépatite non alcoolique (NAFLD), ainsi que des complications extra-hépatiques souvent observées [22].

**3.1.5. Diabète de type 2 :** Il a été démontré qu'environ 70% des personnes souffrant de DT2 sont atteintes de NAFLD. Des études basées sur l'histologie hépatique montrent que 80% des personnes souffrant de diabète avec NAFLD présentent une NASH et une fibrose avancée dans 17% à 40 % des cas [27]



**Figure 02 :** La stéatose hépatique est une composante du syndrome métabolique [2].

### **3.2. Age et sexe :**

La pathogenèse NAFLD est associée à l'âge, le sexe et la fertilité [19]. Il a été rapporté que sa prévalence augmente avec l'âge, elle varie de 20% chez les personnes de moins de 20 ans, à plus de 40% chez les personnes de plus de 60 ans [20]. L'âge est un facteur important chez les femmes. Avant 50 ans, les femmes ont une sévérité de la fibrose moindre que celle chez les hommes en raison de l'effet protecteur présumé des œstrogènes qui diminue après la ménopause [21]. Le sexe masculin est un prédicteur indépendant du développement de la stéatose hépatique non alcoolique. L'âge fertile est associé à des lésions hépatiques et une inflammation des hépatocytes plus graves, mais également à une diminution du risque de fibrose hépatique par rapport aux hommes et au statut post-ménopausique [22].

### **3.3. Facteurs génétiques :**

Des facteurs de risque familiaux/génétiques peuvent favoriser une surcharge en graisse hépatique. Le variant génétique de PNPLA3 responsable de la substitution d'une isoleucine en méthionine à la position 148, codant pour la protéine adiponutrine (impliquée dans le métabolisme au sein de la gouttelette lipidique) et entraînant le changement d'une isoleucine par une méthionine (I>M) ce qui conduit à une séquestration des triglycérides et des retinyl esters dans les gouttelettes lipidiques des hépatocytes et des cellules stellaires entraînant

l'accumulation de graisse au niveau hépatique. Son polymorphisme a été associé à plus de stéatose, de NASH, de fibrose et de carcinome hépatocellulaire dans plusieurs cohortes. De nombreux autres polymorphismes génétiques portant sur des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique ou mitochondrial, la voie de signalisation de l'insuline ou l'activation des cellules stellaires ont été impliqués tel que : MBOAT7, GCKR, HSD17B13, TM6SF2, LYPLAL1, APOB, MTTP, LPIN1, SOD2 [28].

### **3.4. Facteurs de risque liés au mode de vie :**

- L'inactivité physique ou la sédentarité qui signifie le manque d'exercice régulier et qui prédispose au développement de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 ce qui contribue au développement de la NAFLD [29].
- Une alimentation riche en graisses saturées et en sucres ajoutés : Le régime alimentaire joue un rôle important dans la pathogenèse de la NAFLD et certains nutriments sont directement associés à l'inflammation du foie. L'augmentation de l'apport alimentaire en acides gras saturés induit la lipogenèse de novo et le cholestérol alimentaire conduit à l'apoptose et au stress cellulaire [30].

## **4. Les maladies sous-jacentes de la NAFLD :**

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) devrait être considérée comme une facette d'une maladie multisystémique car elle présente un certain nombre de complications extra hépatiques associées à un risque accru de maladies cardiovasculaires (CVD) et de maladies rénales chroniques (CKD), de rétinopathie dans le contexte du diabète de type 2 et d'un risque accru de cancers extra-hépatiques. Les manifestations extra-hépatiques de la stéatose hépatique non alcoolique partagent souvent la résistance à l'insuline et de nombreux autres facteurs de risque traditionnels et non traditionnels [31].

Nous allons nous intéresser aux maladies associées ou sous-jacentes les plus courantes :

- ### **4.1. Diabète type 2 :** Le diabète de type 2 est une maladie chronique caractérisée par une hyperglycémie due à une résistance à l'insuline et/ou une insuffisance de production d'insuline par le pancréas. Il existe une relation bidirectionnelle claire entre le diabète de type 2 et la stéatose hépatique non alcoolique. Les personnes atteintes de NAFLD ont une résistance à l'insuline accrue qui peut progresser vers un DT2, en particulier chez les personnes ayant déjà des facteurs de risque tels que l'obésité, un surpoids, le manque d'activité physique, une alimentation déséquilibrée, susceptibilité génétique, HTA et de dyslipidémie et qui sont souvent associés au DT2 [32].

**4.2. Maladies cardiovasculaires :** Le point de vue accepté est que la stéatose non alcoolique n'est pas seulement liée à la morbidité et à la mortalité hépatiques, mais aussi à la maladie coronarienne, aux anomalies cardiaques structurelles et fonctionnelles et l'arythmie est associée à un risque accru [22]. Les patients atteints de NAFLD ont deux fois plus de risques de mourir d'une maladie cardiovasculaire. Les mécanismes par lesquels la NAFLD augmente le risque cardiovasculaire sont très complexes, à savoir notamment l'inflammation systémique, le stress oxydatif, les adipokines, le stress du réticulum endoplasmique, la lipotoxicité cardiaque et la dysbiose du microbiote [33]. Le spectre de la CVD s'étend au-delà de la CVD athérosclérotique mais implique également un risque accru de cardiomyopathie, de calcification valvulaire cardiaque, d'arythmies cardiaques et de certains troubles de la conduction cardiaque [34].

**4.3. Maladie rénale chronique :** Une méta-analyse ultérieure a révélé une association entre la stéatose hépatique non alcoolique et l'incidence et la prévalence de la maladie rénale chronique chez les personnes avec et sans diabète. De plus, il y avait une prévalence plus élevée de la maladie rénale chronique chez les personnes atteintes de NASH par rapport à la stéatose simple et chez celles ayant une fibrose avancée par rapport à celles ayant une fibrose non avancée [31].

**4.4. Les cancers extra-hépatiques :** Il y a des preuves solides qui suggèrent que la NAFLD peut augmenter le risque de développer certains types de cancer tel que le cancer colorectal, cancer du pancréas, cancer de l'œsophage, cancer gastrique, cancer d'utérine, Intra-hépatique cholangiocarcinome, cancer du sein, Cancer du rein/vessie et mélanome [35].

Autres affections associées à la NAFLD : Il existe une association reconnue entre la NAFLD et d'autres affections endocriniennes, qui sont au moins en partie médiées par l'obésité, notamment l'hypothyroïdie, le syndrome des ovaires polykystiques et le déficit en hormone de croissance. Il existe également un lien avec l'apnée obstructive du sommeil [S42] et le psoriasis [3].



**Figure 03** : La NAFLD une maladie multisystémique [3].

## **Chapitre II : MicroARNs**

### **1. Généralités sur les microARNs :**

Les microARNs sont découverts pour la première fois chez *Caenorhabditis elegans* en 1993, et le premier miARN c'est *lin-4*, et depuis lors, leurs importances dans la régulation génétique ont été largement démontrées. Des milliers de microARN reconnus qu'ils sont impliqués dans de nombreuses voies de signalisation cellulaires complexes [36]. Les microARNs sont des petits ARN non codant mesurant de 20 à 23 nucléotides de long qui régulent l'expression des gènes. Contrairement aux ARN messagers, ils ne possèdent ni coiffe protectrice en 3' (cap) ni une queue poly(A) [36]. Ils sont présents dans une large gamme d'organismes, y compris les plantes, les animaux et les virus. Ils agissent en se liant à des séquences complémentaires sur les ARN messagers (3' et ou 5' UTR), ce qui conduit à la dégradation de l'ARNm cible ou à l'inhibition de sa traduction en protéine. Ainsi, les microARN jouent un rôle essentiel dans la régulation de plusieurs processus biologiques, tels que le développement embryonnaire, la différenciation cellulaire, l'homéostasie des tissus et la réponse aux stimuli environnementaux [37] et son principal rôle c'est d'empêcher la traduction des ARN messagers en protéines en s'y attachant [38].

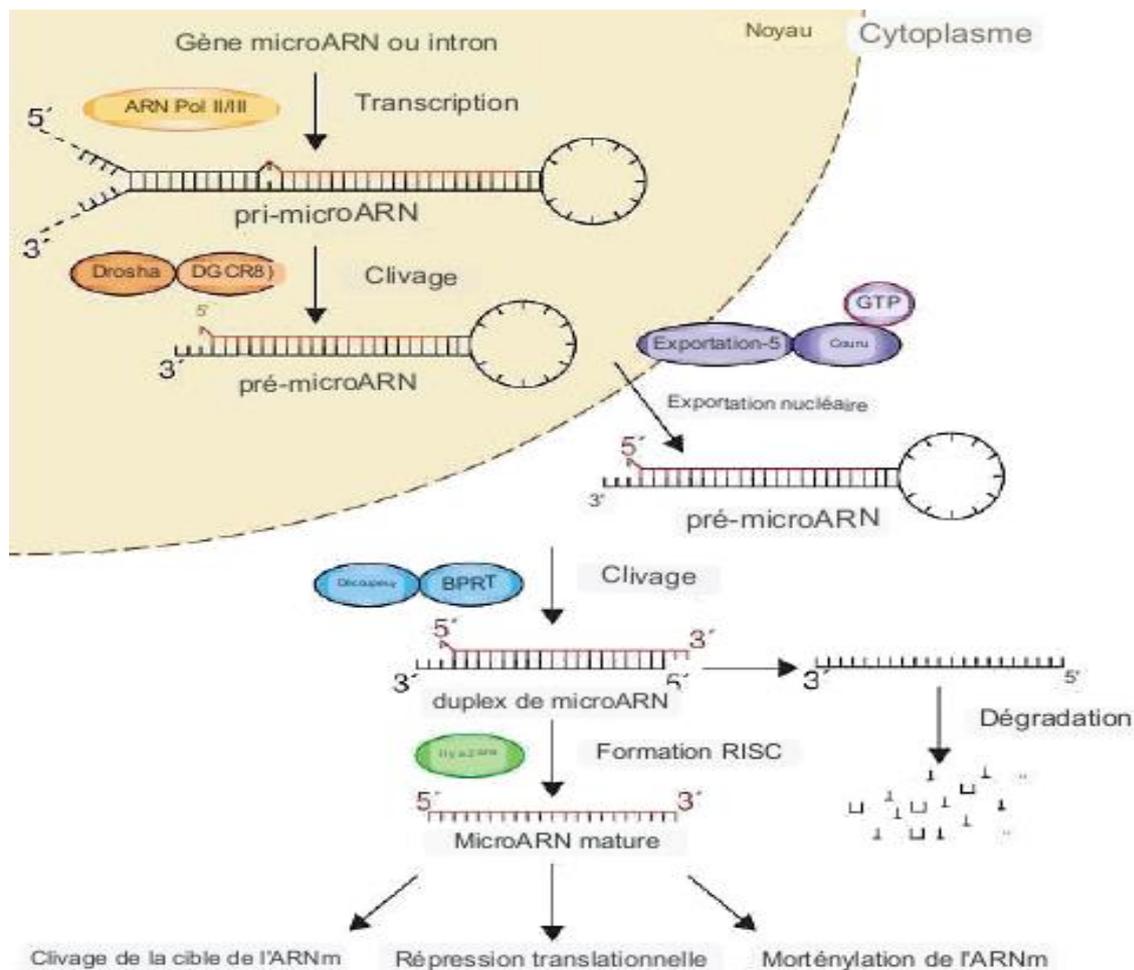
À ce jour, plus de 2 500 microARN matures ont été découverts chez l'homme, et ils ciblent plus de 50 % du génome. Un seul gène peut être régulé par plusieurs microARNs et, inversement, un seul microARN peut réguler plusieurs gènes en raison de la complémentarité souvent partielle [38]. Les études fonctionnelles menées sur les microARNs indiquent que ces petites molécules d'ARN participent à la régulation de presque tous les processus cellulaires [39].

### **2. La biogénèse des microARNs :**

La plupart des gènes de miARN sont transcrits par l'ARN polymérase II (Pol II) pour générer une structure en tige-boucle contenant un miARN primaire (pri-miARN), qui peut varier en taille de centaines de nucléotides à des dizaines de kilobases. Une exception concerne les miARN situés à l'intérieur d'éléments répétitifs Alu, qui peuvent être transcrits par l'ARN polymérase III. Comme les ARNm, les pri-miARN transcrits par la Pol II sont polyadénylés et peuvent être épissés. Un rapport très récent montre que la plupart des miARN mammifères sont encodés dans des introns et que le traitement des miARN semble se produire avant l'épissage.

Le pri-miARN est traité dans le noyau par un complexe multiprotéique appelé le Microprocesseur [40], dont les composants principaux sont l'enzyme de type RNase III Droscha et le domaine de liaison à l'ARN double brin (dsRBD) protéine DGCR8. Ce complexe clive le pri-miARN formant ainsi une structure en épingle à cheveux irrégulière (pré-microARN). Les pré-microARN sont transportés du noyau vers le cytoplasme par l'exportine-5[38], où ils sont à nouveau clivés par la Dicer [40], une deuxième enzyme RNase III, pour former des oligonucléotides double brin de 18 à 24 paires. Après séparation du double brin facilitée par une hélicase, l'un des brins devient le microARN mature[38]. Le duplexe de miARN mature ainsi formé est alors pris en charge par une protéine (AGO) aidée de la protéine chaperonne Hsp-90 (heat shock protein 90). Le brin passager est dégradé, le brin guide restant ancré dans la protéine Argonaute pour former le miRISC (RNA-induced silencing complex). Au sein du complexe RISC, le microARN s'attache, avec une complémentarité totale ou partielle, à son ARN messenger cible, ce qui induit sa dégradation, sa séquestration ou l'inhibition de sa traduction et en bloquant l'accès du ribosome, qui est la machinerie cellulaire responsable de la synthèse des protéines, ou en provoquant la dégradation de l'ARNm cible. Cela se fait par l'activité endonucléasique de l'Argonaute ou par l'interférence avec d'autres protéines de traduction [40].

Il existe une grande diversité de miARN, et leur séquence spécifique détermine leurs cibles potentielles. Les bases appariées entre le miARN et l'ARNm cible doivent être complémentaires, mais les appariements imparfaits sont également possibles, ce qui permet à un seul miARN de cibler plusieurs ARNm et à plusieurs miARN de cibler un ARNm spécifique. Cette complexité de l'interaction entre les miARN et leurs cibles confère une flexibilité supplémentaire au système de régulation génétique. Cette complexité de l'interaction entre les miARN et leurs cibles confère une flexibilité supplémentaire au système de régulation génétique [41].



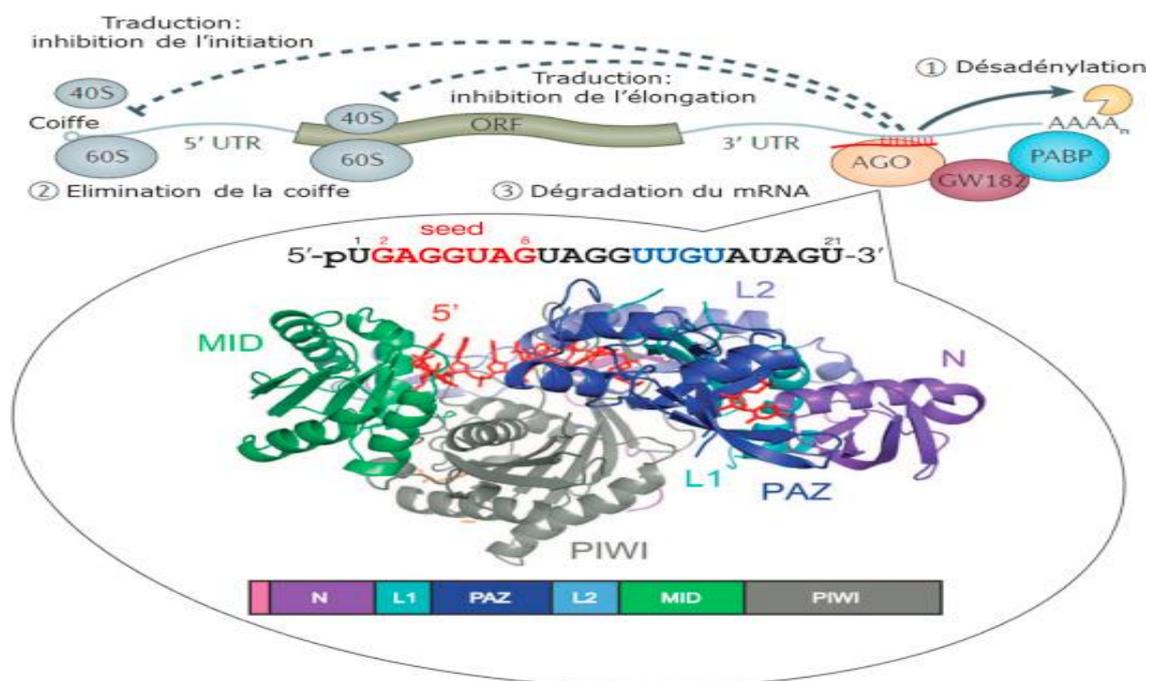
**Figure 04 : Représentation schématique de la biogénèse des microARNs.** Les microARN sont préférentiellement transcrits par la RNA polymérase II sous forme de pri-miRNA. La première étape de maturation pri-miR est son clivage dans le noyau par la RNase III Droscha. Le produit de ce clivage est le pre-miRNA ou pre-miR, un ARN d'environ 70b ayant une structure tige-boucle qui sera exporté vers le cytoplasme par l'exportine-5 (XPO5). Le pre-miR subit ensuite une étape de maturation qui repose sur l'action de la RNase III Dicer, qui produit une structure de type duplex double brin composé du brin *guide* (qui deviendra le microARN mature) et du brin *passager* (ou microARN\*). Ce duplex est recruté au sein du complexe RISC, composé des protéines Dicer, TRBP et Ago, où aura lieu la dégradation du brin *passager*, et l'association du microARN mature avec ses cibles [42].

### 3. Mode d'action des microARNs :

Les mirARNs régulent l'expression génique de divers processus cellulaires en se liant à la région non traduite 3' de l'ARNm cible (3'-UTR). Ils exercent cette régulation en inhibant la traduction ou en induisant la dégradation d'une protéine spécifique via leur liaison à l'ARNm [43]. Certains mirARNs sont partiellement complémentaires à un ou plusieurs ARNm, leur

spécificité dépend de la séquence de complémentarité entre les sites d'interaction des ARNm et la séquence nucléotidique en position 2-8 à l'extrémité 5', appelée "région de graine". Les mirARNs jouent un rôle crucial dans la régulation post-transcriptionnelle et sont considérés comme des cibles thérapeutiques potentielles pour la médecine personnalisée. Des études sur les puces d'ADN ont permis l'identification de nombreux mirARN en tant que biomarqueurs. Ils ont été impliqués dans le développement et la progression de diverses pathologies, notamment la NAFLD, et sont donc considérés comme des cibles diagnostiques et thérapeutiques potentielles pour la médecine personnalisée [44]. Les mirARNs peuvent cibler un gène unique (monogénique), plusieurs gènes (polygénique ou multifonctionnel) ou plusieurs mirARNs peuvent cibler un même gène (redondance), ce qui souligne leur capacité de régulation importante et leur impact profond sur la santé et la maladie.

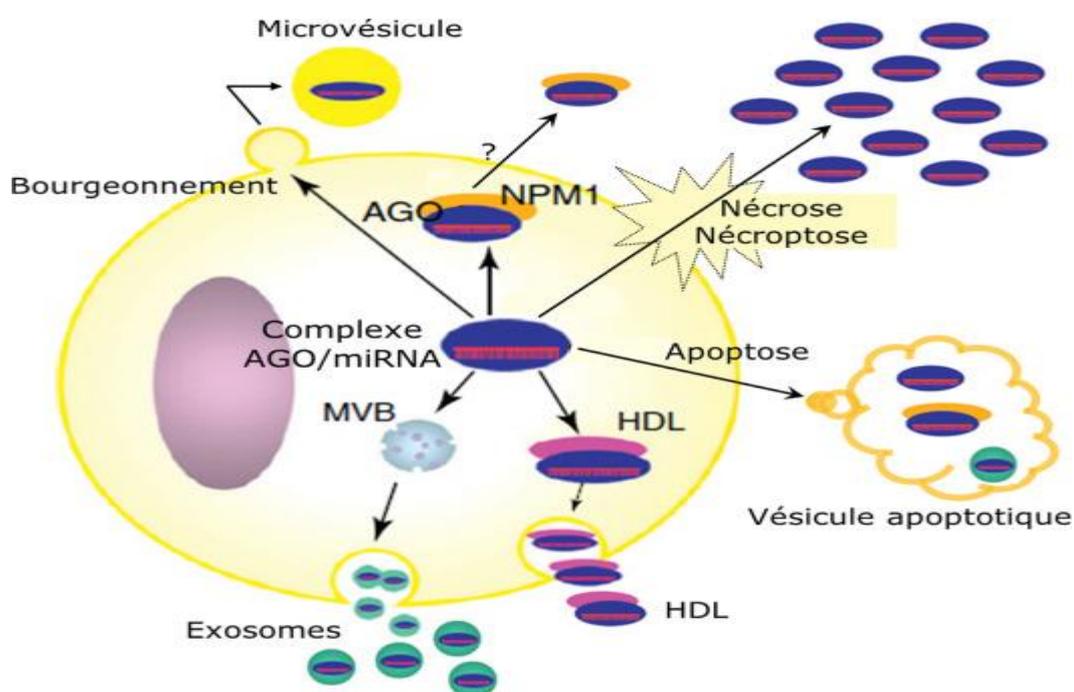
Ces mirARNs ont été identifiés dans le sérum, le plasma, la salive, l'urine et des tissus spécifiques, et ils sont associés à des protéines, des lipides et des lipoprotéines, ce qui contribue à leur stabilité dans la circulation [43]. Généralement, les mirARNs sont liés à des protéines, principalement AGO 2, ou sont encapsulés dans des exosomes pour éviter leur dégradation par les ARN circulants. Leur libération dans la circulation peut se produire passivement lors de la mort cellulaire ou par une libération active via des microvésicules cellulaires. Par exemple, dans les lésions hépatiques alcooliques et non alcooliques, le mir-122 spécifique au foie est principalement retrouvé dans les exosomes, tandis que dans les lésions hépatiques toxiques induites par le paracétamol, la plupart du mir-122 est liée à des protéines [44].



**Figure 05:** Mécanisme d'action des microARN[4]

#### **4. Sécrétion des microARN dans le milieu extracellulaire :**

Les microRNAs se déplacent à travers le milieu extracellulaire de différentes manières et sous différentes formes. Les cellules tumorales ainsi que les cellules non tumorales libèrent des microRNA dans les milieux extracellulaires, et cette production peut prendre plusieurs formes : la sécrétion d'exosomes à partir des corps multivésiculaires (MVB) du système endosomal, la formation de microvésicules par bourgeonnement de la membrane cytoplasmique, la libération de vésicules apoptotiques lors de l'apoptose, la libération de complexes libres (non vésiculaires) lors de la nécrose ou de la nécroptose, ainsi que d'autres mécanismes tels que l'association avec une lipoprotéine HDL ou la protéine nucléophosmine [NPM1] sous forme de complexes ribonucléoprotéiques. Les microRNA se déplacent ensuite des milieux extracellulaires vers la circulation générale. Environ 90 % des microRNA circulants se trouvent sous une forme non vésiculaire, associés aux protéines Argonautes et plus particulièrement à AGO2. Les exosomes représentent une nouvelle forme de communication intercellulaire[4].



**Figure 06:** Dessin schématique illustre la sécrétion et la libération des microARN dans le milieu extracellulaire[4].

#### **5. Méthodes de dosage des microRNA :** sont essentiellement représentées par :

**5.1. Les microarrays :** Cette méthode permet de réaliser une analyse combinatoire entre les microRNA et l'expression des gènes sur un même échantillon, ce qui permet d'étudier les fonctions des microRNA en identifiant leurs gènes cibles. Le principe de cette méthode repose sur l'hybridation inverse en phase solide. Les sondes sont

covalentement liées à un support solide, tandis que les microRNA sont marqués et présents en phase liquide. Étant donné que les microRNA sont courts (environ une vingtaine de nucléotides), il est difficile de normaliser les températures de fusion ( $T_m$ ). Ce problème a été résolu dans certaines plates-formes (Exiqon1) en utilisant des nucléotides modifiés ou des "LNA" (acides nucléiques verrouillés) qui sont incorporés dans les sondes d'hybridation [4].

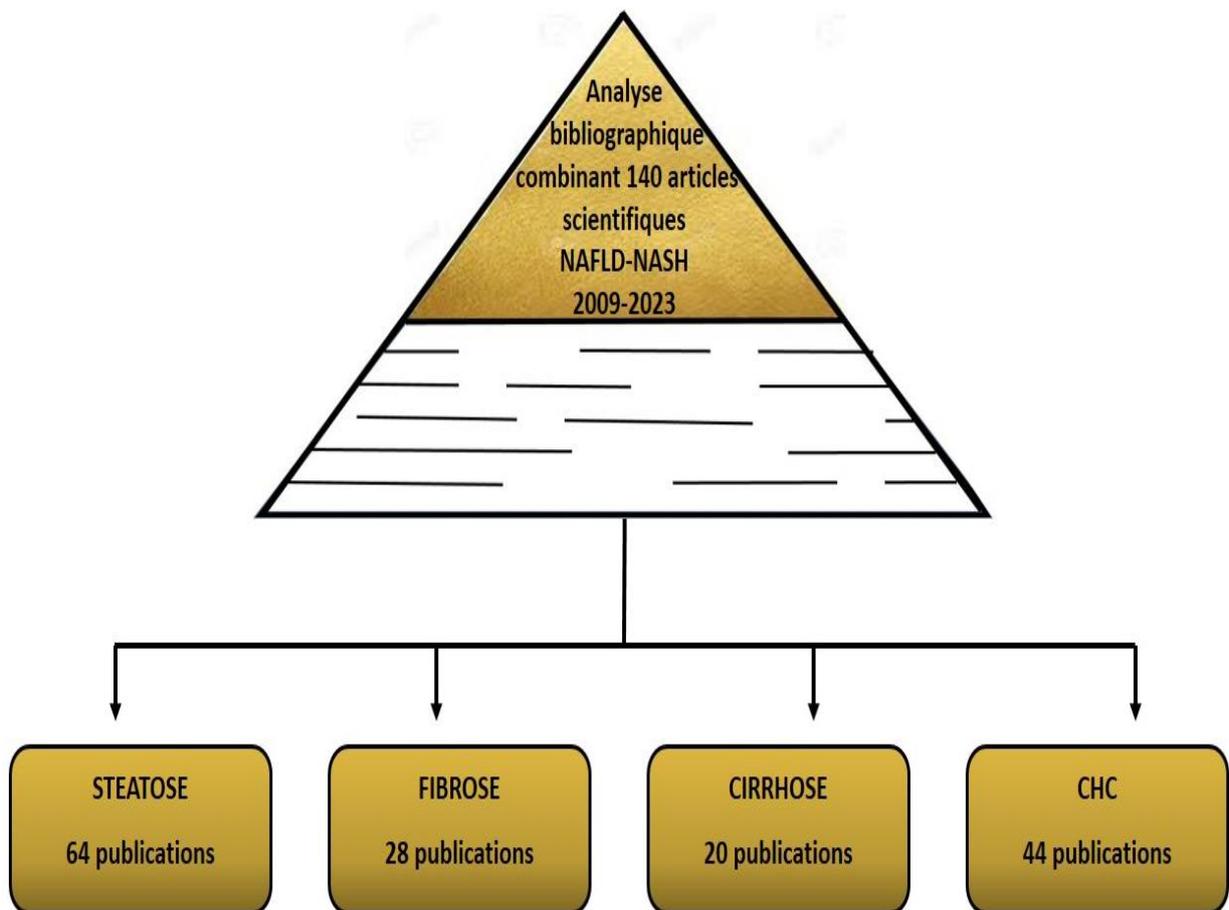
**5.2. qRT-PCR :** Est une méthode de dosage des microARN circulant facilement utilisable quotidiennement, Avec cette technologie, il est possible de réaliser des qRT-PCR soit individuellement pour un microRNA spécifique, soit maintenant sous forme de panels regroupant plusieurs centaines de microRNA. Cela nécessite l'utilisation de microplaques où chaque puits contient des amorces spécifiques à différents microRNA. Certaines caractéristiques uniques des microRNA rendent leur détection particulièrement délicate[4].

**5.3. Le deep sequencing :** Le séquençage de nouvelle génération est une méthode en plein essor. Elle repose sur le séquençage rapide de millions de séquences simultanément, permettant ainsi de déterminer le profil d'expression des microRNA. Cette technique, également appelée "miR-séquençage, est robuste. Les instruments actuels sont capables de réaliser 200 millions (ou plus) de lectures par librairie et peuvent multiplexer 48 (ou plus) bibliothèques en une seule fois. Le séquençage approfondi a également permis de caractériser plusieurs "isomiR", qui sont des microRNA présentant des variations dans leurs séquences, notamment à leur extrémité 3', par rapport à la référence. Cela revêt une importance particulière, car les isomiR sont impliqués dans plusieurs pathologies humaines, notamment les cancers[4].

## Chapitre III : Analyse bibliographique

### 1. Méthode :

D'après notre analyse bibliographique, nous avons obtenu les résultats ci-dessous en effectuant une recherche exhaustive et des analyses rigoureuses de la littérature scientifique récente (de 2009 jusqu'à 2023) portant sur un nombre équivalent à 140 articles scientifiques sur les micro-ARNs impliqués dans la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Cette démarche repose sur l'extraction de tout microARNs régulés à la hausse ou à la baisse dans le sérum ou les biopsies de différentes sources (humaines, animales, cultures cellulaires) ainsi que l'identification de leurs cibles moléculaires et des voies de signalisation modulées dans les 4 stades de la stéatose hépatique (voir les 4 tableaux d'annexe 3). Cela nous a facilité la sélection des micro-ARNs les plus fréquemment cités et récurrents dans chaque cas pathologique de la NAFLD et ce qui représente les résultats à traiter (voir les tableaux d'annexe 1 et 2).



**Figure 07:** Représentation schématisée de l'analyse bibliographique réalisée sur de multiples travaux portant sur des micro-ARNs engagés dans les quatre différents stades de la NAFLD-NASH.

## **2. Objectif :**

L'objectif principal de cette étude est de pouvoir comparer la cinétique d'évolution des microARNs entre les différents stades de développement de la stéatose hépatique non alcoolique et de tirer les miARNs spécifiques pour chaque stade afin de bénéficier à terme de biomarqueurs précoces et prédictifs d'évolution de la pathologie.

## **3. Résultats :**

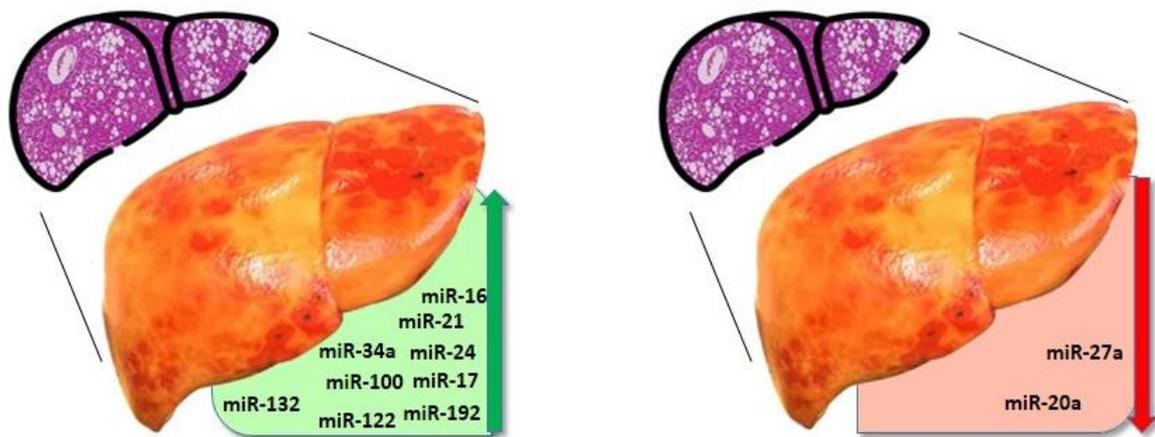
Nous nous sommes intéressés aux résultats ayant évalué le profil d'expression de miRs circulaires dans chaque stade de développement de la stéatose hépatique non alcoolique.

### **3.1. Profil d'expression des microARNs :**

**Stéatose :** Nous avons analysé 62 publications sur la stéatose (**tableau I**). Il s'avère majoritairement que les niveaux d'expression de miR-16, -17, -21, -24, -34a, -100, -122, -132 et miR-192 sont augmentés dans le sérum des patients atteints de la stéatose par rapport aux sujets sains [46,47,48,50]. En revanche certaines études montrent une diminution significative de l'expression de miR-20a et -27a [46,51,52,58].

**Tableau I :** le Profil d'expression sérique des miARNs dans la stéatose hépatique

<b>MIRNAs</b>	<b>Sérum</b>	<b>Références</b>
<b>miR-16</b>	↗	[48,49,50]
<b>miR-17</b>	↗	[46]
<b>miR-20a</b>	↘	[46,51,52]
<b>miR-21</b>	↗	[46,51,53-56]
<b>miR-24</b>	↗	[46,55,57]
<b>miR-27a</b>	↘	[56,58]
<b>miR-34a</b>	↗	[47,54,55,58,59,60]
<b>miR-100</b>	↗	[46]
<b>miR-122</b>	↗	[46,47,49,54,58,59,60,61,62]
<b>miR-132</b>	↗	[63]
<b>miR-192</b>	↗	[46,47,50,58,60,64]

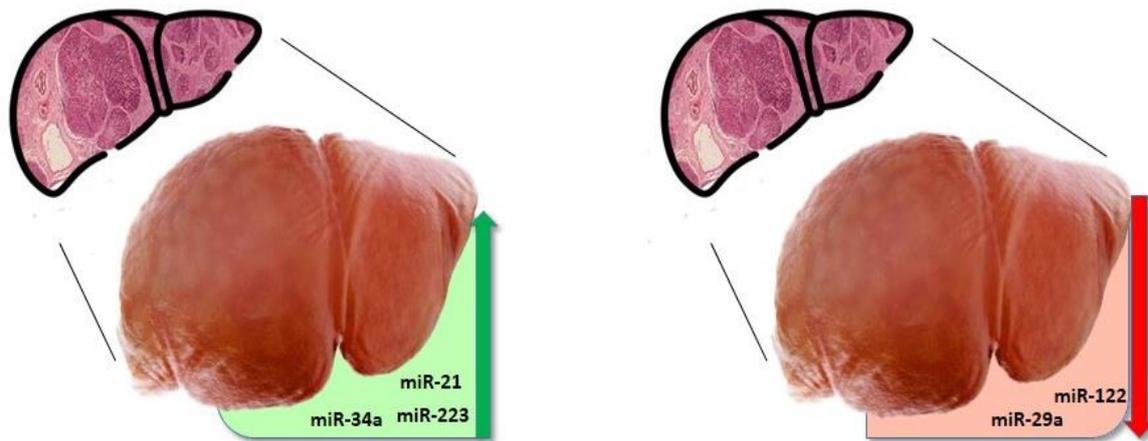


**Figure 08 :** Représentation schématique le Profil d’expression sérique des miARNs élevés (en vert) et diminués (en rouge) dans un foie stéatosique. Les résultats suggèrent que l’enrichissement des microARN miR-16, miR-17, miR-21, miR-24, miR-34a, miR-100, miR-122, miR-132 et miR-192 est propre à la stéatose hépatique. D’autre part, les données suggèrent que les microARN miR-20a et miR-27a sont sous-exprimés.

**Fibrose :** Après avoir examiné environ 28 publications sur la fibrose (**tableau II**), il apparaît que les miRs:-21, -34a et -223 augmentent significativement dans le sérum chez les patients atteints de la fibrose par rapport aux sujets normaux [64,65,68]. Cependant, les données montrent une baisse significative du niveau d’expression de miR-29a et miR-122 [56, 67,68].

**Tableau II :** le Profil d’expression sérique des miARNs dans la fibrose hépatique.

MIRNAs	Sérum	Références
<b>miR-21</b>	↗	[56,65,66]
<b>miR-29a</b>	↘	[67,68]
<b>miR-34a</b>	↗	[68]
<b>miR-122</b>	↘	[56,61,68,69]
<b>miR-223</b>	↗	[56,64]

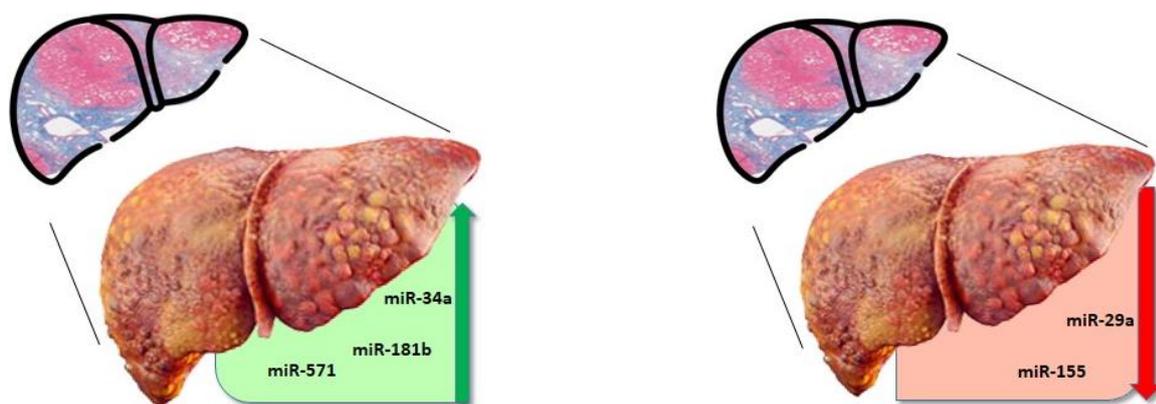


**Figure 09 :** Illustration des niveaux d'expression de microARNs sériques élevés (en vert) et diminués (en rouge) dans un foie fibrosé. Les résultats suggèrent que l'enrichissement des microARN miR-21, miR-34a et miR-223 est propre à la fibrose. D'autre part, les données suggèrent que les microARN miR-29a, et miR-122 sont sous-exprimés.

**Cirrhose :** Vingt études se sont intéressées aux profile d'expression des microARNs dans le foie cirrhotique (**tableau III**). En comparant les niveaux de miARNs des foies normaux par rapport aux foies cirrhotique, Nous avons identifiés 3 miARNs régulés à la hausse et 2 régulés à la baisse. Cette analyse a permis d'identifier un panel de miARNs dont les miR-34a, -181 et -571 est enrichie [70,73,74,76]. En revanche, miR-29a et miR-155 présentent généralement une diminution significative [67,72].

**Tableau III :** le Profil d'expression sérique des miARNs dans la cirrhose hépatique.

MIRNAs	Sang	Références
<b>miR-29a</b>	↘	[67]
<b>miR-34a</b>	↗	[73]
<b>miR-155</b>	↘	[72]
<b>miR-181b</b>	↗	[70,74,75]
<b>miR-571</b>	↗	[76]

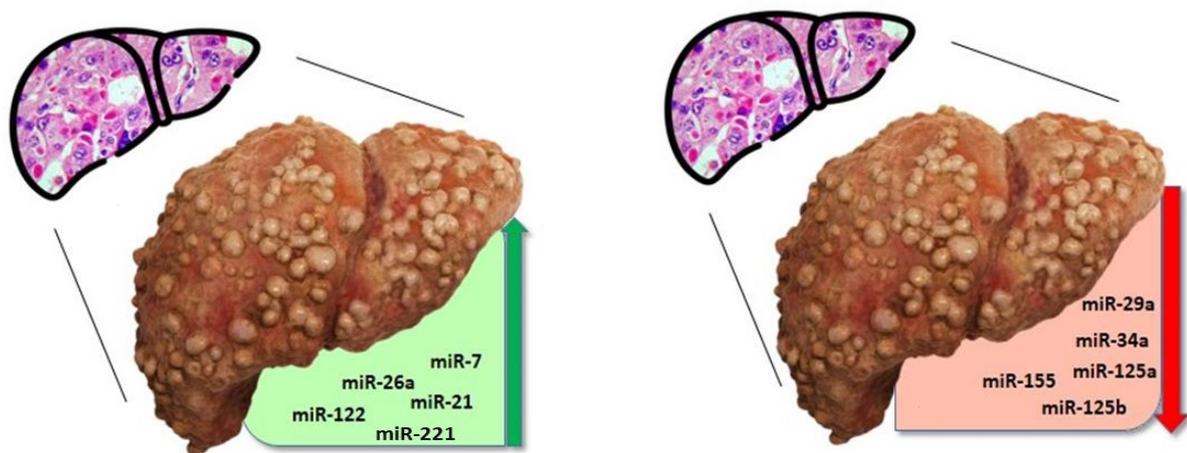


**Figure 10 :** Illustration des niveaux d'expression de miARNs élevés (en vert) et diminués (en rouge) dans un foie cirrhotique. Les résultats suggèrent que l'enrichissement de miR-34a, -181b et -571 est propre à la cirrhose. D'autre part, miR-29a et -155 sont sous-exprimés.

- a. Carcinome hépatocellulaire :** Dans 38 publications portant sur la CHC (**tableau IV**), ont décrit que les niveaux d'expression de miR-7, -21, -26a, -122 et miR-221 s'accompagne d'une augmentation significative chez les patients atteint de ce type du cancer [77,78,79,87]. De plus, il est à noter que miR-29a, -34a, -125a, -125b et miR-155 sont majoritairement diminués [80, 81,82,84].

**Tableau IV:** le Profil d'expression sérique des miARNs dans le carcinome hépatocellulaire

MicroARN	Sérum	Référence
Mir-7	↗	[77]
Mir-21	↗	[78,79]
Mir-26a	↘	[80]
Mir-29a	↘	[81]
Mir-34a	↘	[79,82]
Mir-122	↗	[79,83]
Mir-125a	↘	[84,85]
Mir-125b	↘	[86]
Mir-155	↗	[87]
Mir-221	↗	[78]



**Figure 11 :** Illustration des niveaux d'expression de miARNs élevés (en vert) et diminués (en rouge) dans un foie atteint du CHC. Les résultats suggèrent que l'enrichissement des microARN miR-7, miR-21, miR26a, miR-122 et miR-221 est propre à la fraction CHC. D'autre part, les données suggèrent que les microARN miR-29a, miR-34a, miR-125a, miR-125b et miR-155 sont sous-exprimés.

## **2. Mécanismes physiopathologiques de la NAFLD :**

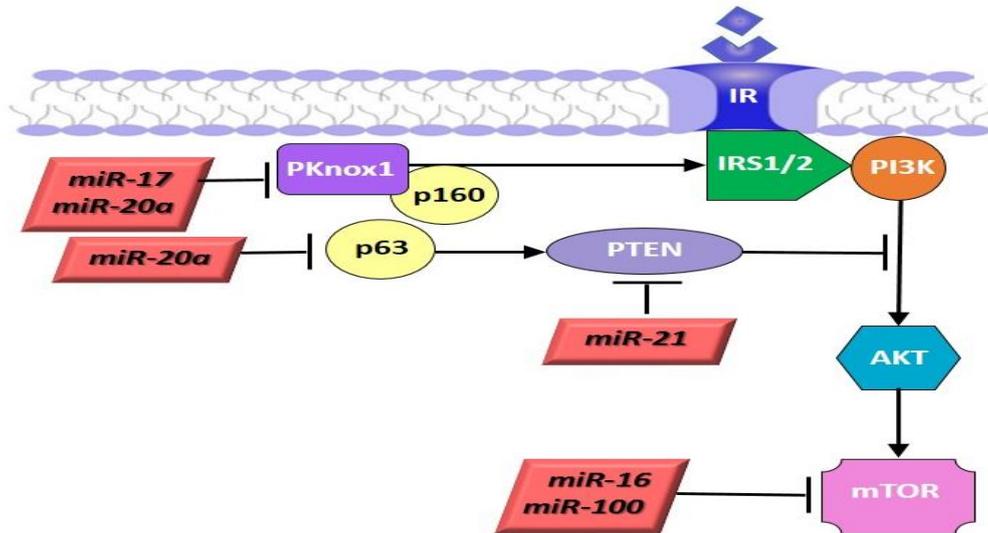
La NAFLD présente un large spectre histologique, allant de l'accumulation pure de triglycérides (TG) dans des gouttelettes à l'intérieur des hépatocytes[88], associée à une inflammation négligeable (stéatose simple macro-vésiculaire) à l'inflammation manifeste (avec ou sans fibrose), un trouble appelé NASH qui peut évoluer vers une Cirrhose (5 à 10ans) et un Carcinome hépatocellulaire (CHC) (5 à 10%) et ce dernier peut également survenir en l'absence de cirrhose [89].

### **a. Stéatose :**

La stéatose hépatique résulte soit d'une augmentation de l'afflux de lipides dans le foie qui va s'accumuler sous forme des gouttelettes dans le cytoplasme des hépatocytes ou bien d'une diminution de l'élimination des lipides [90]. La présence d'une stéatose hépatique est souvent associée à une insulino-résistance hépatique qui consiste d'ailleurs un critère du syndrome métabolique traduit par une augmentation de la production endogène de glucose (glycémie $\geq$ 100mg/dl)[91].

- **Insulino-résistance hépatique :**

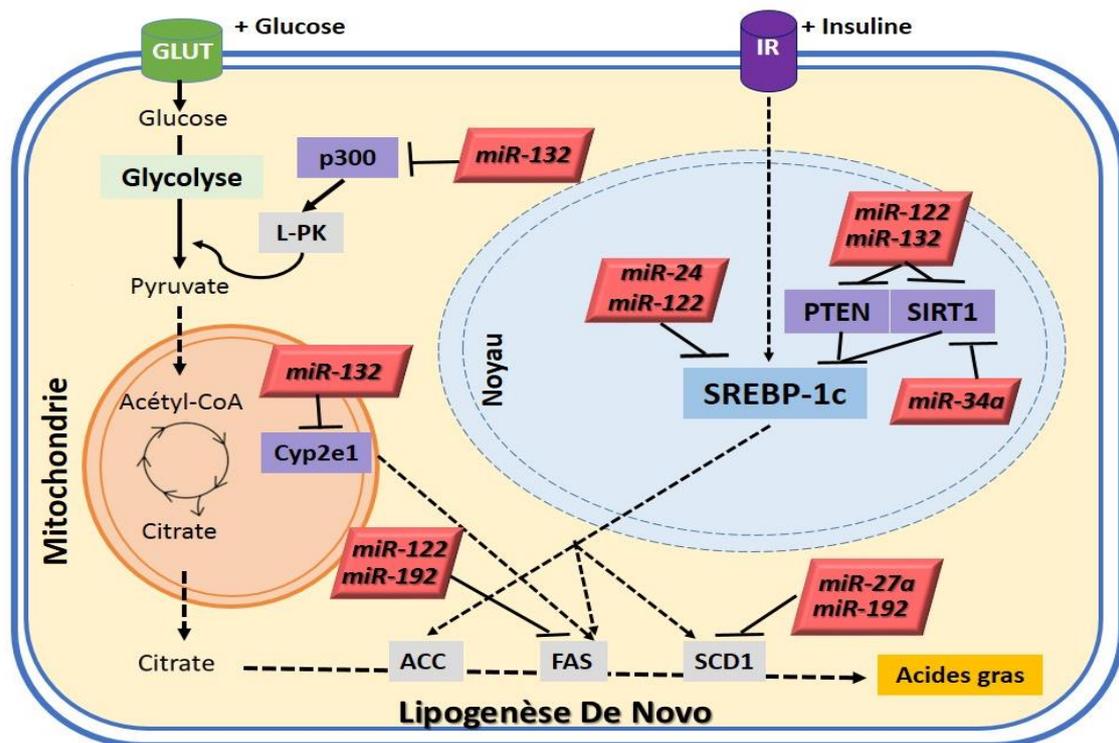
Les variations du niveau des microARN vont donc avoir des conséquences sur le fonctionnement de l'organe. Par conséquent, les microARNs offrent la possibilité d'exercer un rôle potentiel en tant que biomarqueur. Les mécanismes d'actions ne sont pour l'instant pas complètement élucidés, mais il a été constaté que les microARNs : miR-16 et miR-100 agissent sur la voie de l'insuline en ciblant la molécule mTOR. De plus, les deux autres microARNs, miR-17 et miR-20a, ciblent PKnox1, également connu sous le nom de Prep1, tandis que miR-20a cible également p63. Enfin, miR-21 contribue à l'inhibition de la protéine PTEN (**Figure 12**).



**Figure 12:** schéma représentatif du mécanisme moléculaire des micro-ARNs impliqués dans la voie de signalisation de l'insuline dans le foie.

- **Lipogenèse De Novo :**

Dans la régulation de ce processus, nos résultats indiquent que les miR-24, miR-27a et miR-34a inhibent respectivement les cibles suivantes : SREBP-C1, SCD1, SIRT1, de plus le miR-122 inhibe SIRT1, PTEN, FAS et SREBP-1c, tandis que miR-132 cible les molécules suivantes : p300, PTEN, Cyp2e1 et SIRT1, en dernier, miR-192 inhibe les deux enzymes lipogéniques : FAS et SCD1 (**Figure 13**).



**Figure 13 :** schéma représentatif du mécanisme moléculaire des micro-ARNs impliqués dans la Lipogenèse De Novo à l'intérieur des hépatocytes.

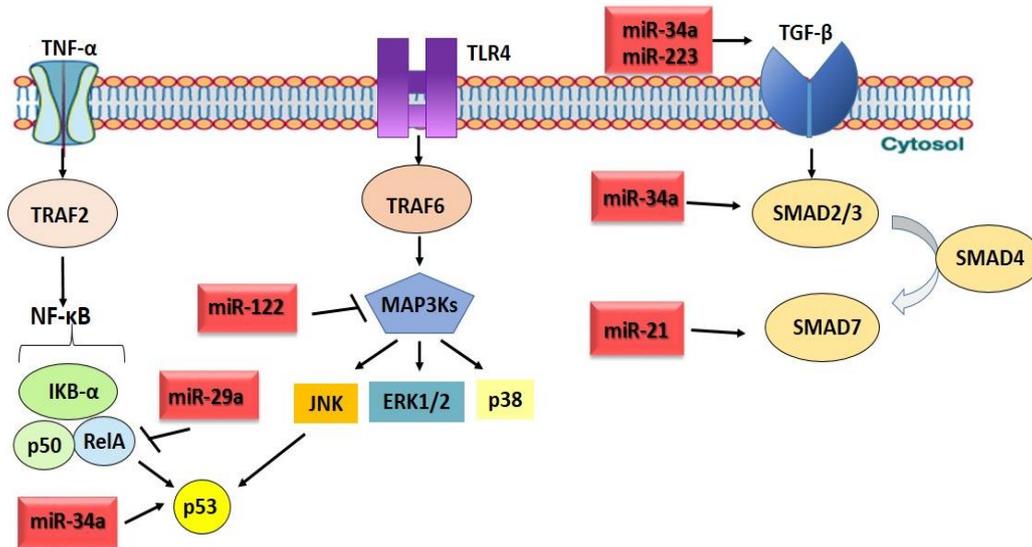
#### b. Fibrose :

Comme dans d'autres maladies hépatiques chroniques, la fibrose dépend du résultat net entre la fibrogenèse (production de fibrose) et la fibrolyse (dégradation de la fibrose). Les 2 se produisent de manière concomitante lors de la crise hépatique, mais dans le temps, la fibrogenèse dépasse la capacité du foie à dégrader la matrice accumulée extracellulaire. La fibrogenèse, un mécanisme de guérison, est déclenchée par signaux liés aux hépatocytes stressés ou endommagés et par les macrophages activés qui activent les cellules étoilées résidentes du foie et leur différenciation en myofibroblastes qui produisent des protéines matricielles plus rapidement qu'ils ne le peuvent dégrader. Certaines voies spécifiques de la fibrogenèse liée à la NASH ont été identifiées. Le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale joueraient un rôle important dans l'apparition des lésions de NASH. L'étape clé de la progression de la stéatose pure vers une inflammation c'est le recrutement et l'activation des cellules immunitaire dans le foie qui vont produire des cytokines et des chimiokines [92,93].

- **Inflammation :**

On estime que 20% des gens ayant une stéatose va se développer vers une NASH définie par une apparition d'infiltrats inflammatoires, la mort hépatocytaire et la fibrogenèse. Les

perturbations moléculaires induiraient l'activation des voies inflammatoires comme JNK, NFκB *via* le récepteur TLR4, le stress endoplasmique ou encore les voies caspase-1-IL-1β/IL-18 à travers l'inflammasome NALP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing [93](**Figure 14**).



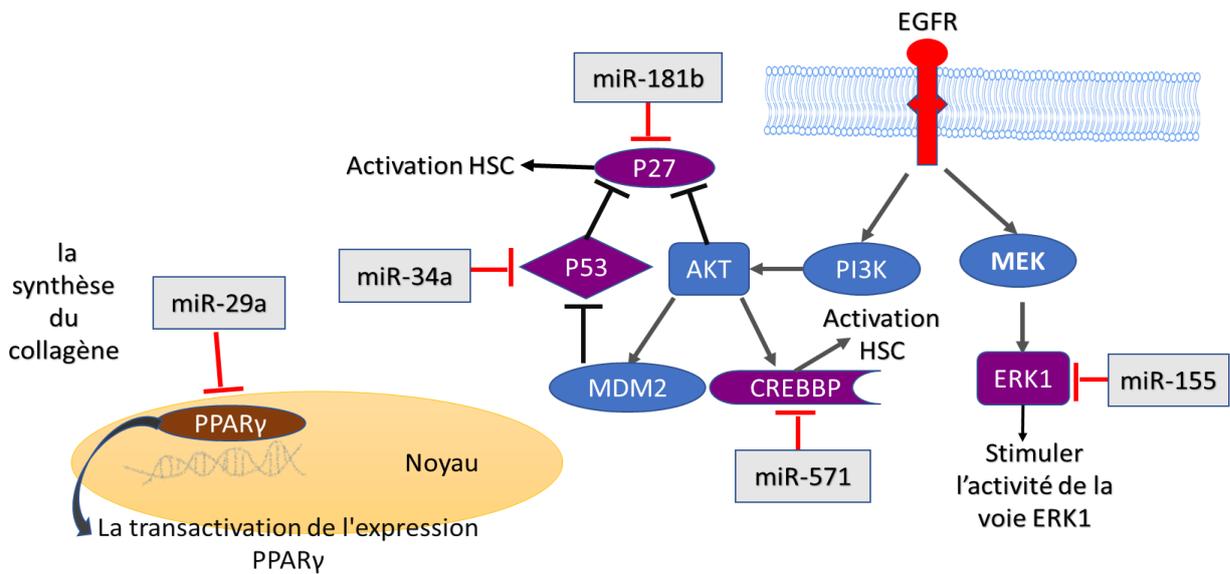
**Figure 14:** Schéma représentatif du mécanisme moléculaire des micro-ARNs impliqués dans l'inflammation du foie.

- **Stress Oxydatif :**

Le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale joueraient un rôle important dans l'apparition des lésions de NASH. L'étape clé de la progression de la stéatose pure vers une inflammation c'est le recrutement et l'activation des cellules immunitaires dans le foie qui vont produire des cytokines et des chimiokines [92,93].

**c. Cirrhose :**

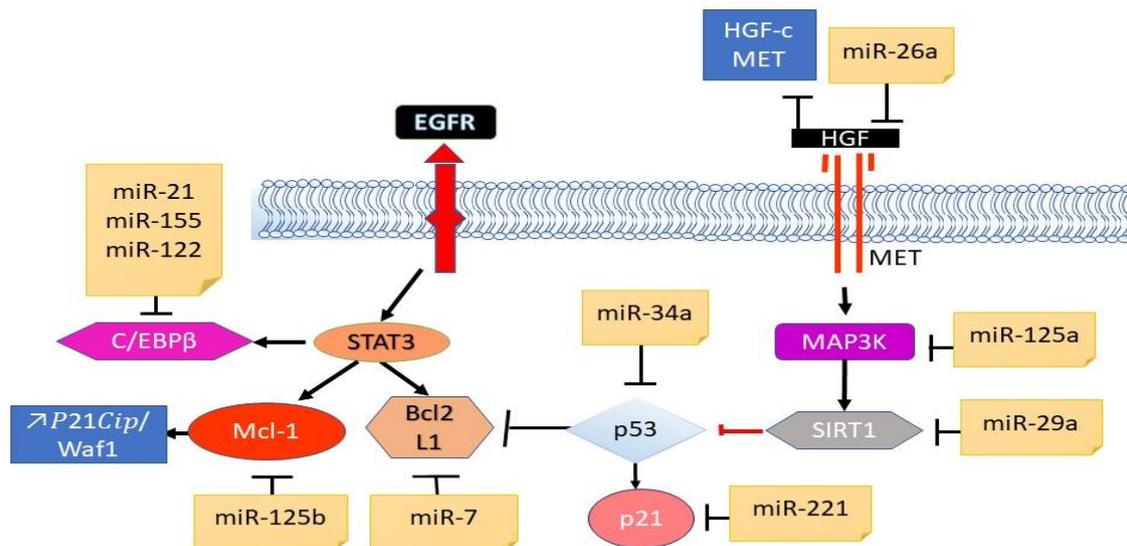
La cirrhose, qui représente la phase la plus avancée de la fibrose, se caractérise non seulement par une présence accrue de cicatrices par rapport à la fibrose seule, mais également par une altération du tissu hépatique avec la formation de septa et de nodules, une perturbation du flux sanguin et un risque d'insuffisance hépatique. Les variations des niveaux de microARN peuvent avoir des répercussions sur le fonctionnement de l'organe, ce qui en fait des candidats intéressants en tant que biomarqueurs potentiels. Bien que les mécanismes d'action ne soient pas encore entièrement compris, certains microARN tels que miR-29a, miR-571, miR-155, miR-34a et miR-181b régulent respectivement les cibles suivantes : PPARγ, CREBBP, ERK1, p53 et p27 (**Figure 15**).



**Figure 15 :** les principales cibles des miARNs et leur effet dans les voies impliquées dans la cirrhose hépatique.

#### d. Carcinome hépatocellulaire :

Les variations des niveaux de microARN ont des conséquences sur le fonctionnement de l'organe, ce qui fait des microARNs des candidats potentiels en tant que biomarqueurs. Les mécanismes d'action ne sont pas encore complètement élucidés, mais différents microARNs, tels que miR-7, miR-21, miR-26a, miR-29a, miR-34a, miR-122, miR-125a, miR-125b, miR-155, et miR-221, agissent en régulant les cibles suivantes respectivement : EGFR, PTEN, HGF/MET, SIRT1, TGF $\beta$ , CCNG1, MAP3K11, LIN28B, FOXP3 et CDKN1B (**Figure 16**).



**Figure 16 :** Les principales cibles des microARNs et leur effet dans les voies impliquées dans CHC.

#### **4. Discussion :**

Les micro-ARNs sont de petits ARN non codants qui régulent l'expression des gènes en se liant aux ARN messagers (ARNm) cibles et en inhibant leur traduction ou en favorisant leur dégradation. Exprimés de manière stable en conditions physiologiques, leur profil d'expression est modifié en conditions pathologiques (augmentation ou diminution) [94]. Bien que leur découverte soit relativement récente, les micro-ARNs ont un rôle fondamental dans de nombreux mécanismes physiologiques et pathologiques par leur activité de régulation post-transcriptionnelle [95]. La littérature à leur sujet est croissante dans de nombreux domaines tels que la cancérologie, les maladies chroniques ou même le sepsis, ce vif intérêt s'explique probablement par leur apport potentiel dans les domaines diagnostique, pronostique ou même thérapeutique. Ces variations du niveau des microARN vont donc avoir des conséquences sur le fonctionnement de l'organe dont dépend le microARN. Par conséquent, les microARNs offrent la possibilité d'exercer un rôle potentiel en tant que bio-marqueur [95]. Les niveaux circulants (sang, urine, salive) de nombreux microARNs sont en cours d'évaluation pour le diagnostic et/ ou la surveillance de diverses maladies telles que le cancer , le diabète [96] les maladies cardio-vasculaires [97] et la broncho-pneumopathie chronique obstructive [98]. Ils jouent aussi un rôle clé dans la régulation de multiples voies de signalisation impliquées dans le développement de la NAFLD, ce qui explique la variation de leurs expressions. Les résultats obtenus révèlent un profil d'expression différent entre les stades de la NAFLD et l'expression d'un ensemble de microARNs qui leur est spécifiques, c'est-à-dire qu'il existe certains miARNs sont spécifiquement exprimés à la hausse et d'autres à la baisse pour les différents stades de développement. De plus, on distingue des microARNs communs à deux, trois voire même aux quatre stades de la maladie.

Dans ce travail, l'objectif principal est de rechercher des biomarqueurs pertinents et les différents stades de développement, nous avons cherché dans ce travail à évaluer les mécanismes de régulation et le rôle des différents microARNs. Des études ont révélé que les miARNs présentent une expression anormale qui constitue une caractéristique clé des maladies hépatiques, en particulier de la NAFLD. De plus, les altérations de l'expression des miARN sont étroitement liées à la progression de la NAFLD [99]. La présence d'une stéatose hépatique est souvent associée à une insulino-résistance. La liaison de l'insuline à son récepteur hépatique initie la phosphorylation de IRS-1 et IRS-2 , reconnus par le domaine d'homologie Src 2 de la sous-unité régulatrice p85 de PI3K [100], ce qui conduit finalement à l'activation de la cascade de signalisation AKT par la libération de phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate. En aval de l'IRS-1 et de l'IRS-2, la synthèse du glycogène est activée via la phosphorylation dépendante

de l'AKT du glycogène synthase kinase 3, tandis que d'autres effets sur le métabolisme du glucose, des protéines et des lipides sont médiés par l'AKT. La fonction principale de PTEN est de déphosphoryler en position 3 le noyau inositol des phosphoinositides et de créer le PIP2. Son activité lipide phosphatase est essentielle pour son rôle de régulateur de la voie PI3K/mTOR et sa fonction suppresseur de tumeur [101].

En notre travail, on a indiqué que les microARNs qui régulent négativement les molécules qui forment de la voie d'insuline dans ce stade sont miR-16, miR-17, miR-20a, miR-21, miR-100. En effet, ces dernières années, de nombreux miARN ont été mis en évidence dont les miR-17 ou miR-21, capables d'inhiber PTEN, et d'induire de nombreux cancers et maladies métaboliques. Les miR-16 et miR-100 sont deux miARN supplémentaires d'une grande importance impliqués dans la maladie du foie. Ils interfèrent en particulier avec la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) qui forme dans la cellule deux complexes moléculaires distincts, mTORC1 et mTORC2, qui ont été impliqués dans la croissance, le développement, le métabolisme et le vieillissement, et dont les perturbations sont responsables d'obésité, de diabète et de cancer [102].

Lipogenèse de novo est activée par l'excès de glucose circulant, ainsi que par le fructose circulant et l'hyper-insulinémie. Les différents enzymes impliqués dans cette lipogenèse (ACC, FAS, SCD-1...). SREBP1c un facteur sensible à l'insuline qui contrôle ces enzymes, et ChREBP un facteur de transcription sensible au glucose. Ces enzymes de la lipogenèse sont l'objet du développement de molécules inhibitrices comme par exemple l'aramchol qui bloque l'enzyme Stearoyl-CoA desaturase 1 ou les inhibiteurs de l'Acétyl- CoA Carboxylase [93]. Les voies d'utilisation des acides gras sont ; la bêta-oxydation dans les mitochondries (celle-ci est normalement inhibé par l'insuline) et l'export de VLDL. Au cours de la NAFLD, la bêta-oxydation semble plutôt augmentée ce qui favorise l'augmentation de la production de radicaux hydrogénés qui majorent le stress oxydatif (López-Pastor et al. 2020). Dans notre travail on a trouvé que tous les microARN impliqués dans la lipogenèse sont augmentés (miR-24, miR-34a, miR-122, miR-132, miR-192), ce qui induit une suppression des cibles, par conséquent, la lipogenèse augmente. Les miR-34 miR-122 et miR-192 sont particulièrement remarquable car ils représentent plus de 70% de tous les miARN exprimés dans le foie. Ils ciblent des facteurs de transcription importants, joue un rôle clé dans le développement et la physiologie du foie, et participe activement au métabolisme lipidique en ciblant respectivement ATG4B, ACC2 et SREBP[103]. Comme miR-122, miR-24 joue un rôle clé dans le métabolisme lipidique en ciblant SREBP [103]. Une réduction de l'expression de miR-122 est associée à l'accumulation de graisse dans le foie en raison d'une diminution du métabolisme des acides gras [103]. Une

étude récente a montré que les niveaux de régulation de miR-122 et miR-192 étaient deux fois plus élevés dans le sérum des patients atteints de stéatose simple par rapport aux individus sains, la différence était plus élevée entre le contrôle et la NASH [104]. Enfin, ces miARN présentent une corrélation positive avec plusieurs facteurs sanguins, tels que le cholestérol total, le cholestérol LDL, le ratio cholestérol LDL/cholestérol HDL, l'APOB, la protéine C réactive et la glycémie [105].

On estime 20% des gens ayant une stéatose qui va se développer vers une NASH définie par une apparition d'infiltrats inflammatoires, la mort hépatocytaire et la fibrogénèse. Les perturbations moléculaires induiraient l'activation des voies inflammatoires comme JNK, NFκB *via* le récepteur TLR4, le stress endoplasmique ou encore les voies caspase-1-IL-1β/IL-18 à travers l'inflammasome NALP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) [93]. D'après les résultats précédents, Les miR-21, miR-34a, miR-223 augmentés sont corrélés positivement avec l'inflammation, ce qui active les cellules Kupffer, les lymphocytes, NKT ainsi que les cellules stellaires en myofibroblastes et déclenche la fibrogénèse[93]. Les macrophages résidents du foie peuvent également être activées par PAMPs, ces cellules inflammatoires et les cellules stellaires vont interagir entre elles et activeraient les cellules progénitrices, tandis que miR-29a, miR-122 sont diminués ce qui entraîne la diminution de l'inflammation en inactivant les voies reliées à ce processus.

Toutefois, il convient de souligner que la cirrhose demeure un état dynamique et évolutif[106]. Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves : hypertension portale (HTP) avec hémorragie par rupture de varices œsogastriques, infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal, carcinome hépatocellulaire[107]. Le mécanisme n'est pas entièrement compris mais il implique plusieurs processus interconnectés : Inflammation hépatique : L'inflammation chronique est un élément clé dans le développement de la cirrhose hépatique conduit à la destruction des cellules hépatiques et à la libération de cytokines pro-inflammatoires[108].

Réparation et cicatrisation hépatique : En réponse à l'inflammation chronique, le foie tente de se réparer en activant les cellules étoilées hépatiques, qui sont responsables de la production excessive de collagène. Cela conduit à la formation d'une cicatrice fibreuse, entraînant la fibrose hépatique. Au fur et à mesure que la fibrose progresse, la structure normale du foie est altérée, et les nodules régénératifs se forment[108,109]. Déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du collagène : Le déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du collagène est dû à une augmentation de la production de collagène par les cellules étoilées hépatiques et à une diminution de la dégradation enzymatique du collagène [109]. Angiogenèse anormale : Dans la

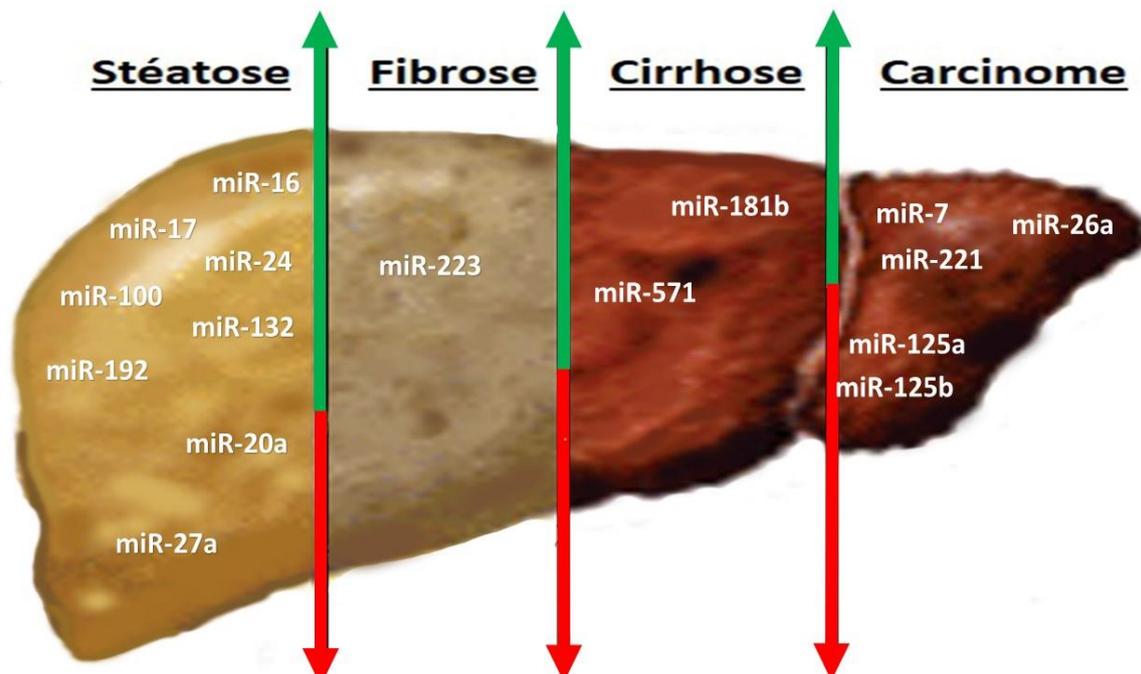
cirrhose hépatique, il se produit une angiogenèse anormale, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Cela résulte de la stimulation de facteurs de croissance vasculaire et de l'activation de voies de signalisation spécifiques. L'angiogenèse anormale peut contribuer à l'augmentation de la pression dans les vaisseaux sanguins du foie (hypertension portale) et à la formation de shunts vasculaires[106]. Les niveaux sériques de miR-34a, miR-181b et miR-571 chez les patients atteints de la cirrhose sont régulés à la hausse. A l'inverse, les niveaux sériques de miR-29a, et miR-155 sont régulés à la baisse de manière significative, suggérant que ces miARN spécifiques pourraient également être des biomarqueurs potentiels.

CHC se développe le plus souvent sur une hépatopathie chronique, à partir de lésions précancéreuses telles des nodules de dysplasie hépatique dans un contexte de cirrhose ou une hyperplasie adénomateuse. Fréquemment associée à des pertes d'hétérozygotie pouvant toucher plusieurs chromosomes au sein d'une même tumeur, l'oncogenèse du carcinome hépatocellulaire fait intervenir plusieurs altérations génétiques précoces, au premier rang desquelles des mutations de p53, de l'insulin-like growth factor receptor 1 (IGFR-1) ou une surexpression des protooncogènes c-myc et cycline D1[110]. Selon les résultats traités : miR-7, miR-21, miR-26a, miR-122 et miR-221 sont augmentés ce qui entraîne la prolifération cellulaire à l'invasion ou à la métastase, par contre miR-29a, miR-34a, miR-125a/b, miR-155 diminués, ces microARN jouent un rôle complexe dans la régulation de L'EMT du CHC. L'EMT (Transition Épithélio-Mésenchymateuse) est un processus biologique impliqué dans la progression de certains cancers [111]. Dans le contexte du CHC et de l'EMT, des études ont montré que certains miARN jouent un rôle crucial en ciblant et en activant des voies impliquées dans l'induction de l'EMT. Plusieurs miARN ont été identifiés comme régulateurs clés de l'EMT dans le CHC [112]. D'autres miARN, tels que le miR-21, le miR-34a, le miR-155 ont également été associés à l'activation de l'EMT dans le CHC en ciblant différents gènes et voies impliqués dans la régulation de l'EMT. Par exemple, le miR-21 a été montré pour promouvoir l'EMT en ciblant le gène de la phosphatase et tensin homolog (PTEN) qui est un suppresseur de tumeur et régulateur négatif de l'EMT. Par conséquent, il est essentiel de comprendre en détail les mécanismes moléculaires spécifiques régulés par chaque miARN afin d'éclairer leur rôle dans l'EMT du CHC. En résumé, les miARN jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'EMT dans le carcinome hépatocellulaire. Certains miARN inhibent l'EMT en ciblant les gènes activateurs de l'EMT, tandis que d'autres miARN favorisent l'EMT en ciblant les gènes suppresseurs de l'EMT.

## Conclusion :

La NAFLD (stéatose hépatique non alcoolique) est une maladie du foie qui se caractérise par l'accumulation excessive de graisse dans les cellules hépatiques. Elle peut évoluer vers des stades plus avancés tels que la fibrose, la cirrhose et même le carcinome hépatocellulaire (CHC). En outre, les microARNs sont des petites molécules d'ARN non codant qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de nombreuses voies biologiques, comme la prolifération, différenciation, métabolisme, angiogenèse, l'inflammation et apoptose. Ils interagissent avec les ARN messagers (notamment la région 3'UTR) cibles et régulent ainsi l'expression des gènes. Dans le contexte de la NAFLD, les miARNs sont impliqués dans la modulation des voies moléculaires associées au développement et à la progression de cette pathologie.

Une analyse bibliographique a été réalisée en recensant 140 articles publiés de 2009 à 2023. Cette revue de littérature a permis d'identifier les variations de certains miARNs au cours des différents stades de développement de la NAFLD, le tri des miRs les plus cités nous a ainsi permis de déterminer essentiellement ceux spécifiques de chaque stade de la maladie, comme nous avons identifié des miRs en commun dans 2 à 3 stades, par ailleurs certains d'entre eux montrent une régulation à la hausse dans un stade et à la baisse dans un autre.



**Figure 17 :** Dessin schématique illustre les différents microARNs spécifiques de chaque stade.

Les résultats obtenus nous a permis d'approfondir notre compréhension de la régulation des voies moléculaires impliquées dans la stéatose hépatique non alcoolique grâce aux miARNs, en déduisant que la présence de miARNs communs dans différents stades de la maladie peut être le reflet de mécanismes biologiques partagés, tels que des voies de signalisation altérées, de plus l'existence de miARNs spécifiques pour chaque stade de la NAFLD indique que chaque stade est caractérisé par des voies de régulation moléculaire distinctes, ce qui permet de mieux comprendre la biologie de la maladie.

Pour conclure, les miARNs spécifiques sont considérés comme des biomarqueurs potentiels pour le diagnostic, la progression et la réponse au traitement de la NAFLD.

## **References bibliographiques:**

- [1] Wang J, He W, Tsai P-J, et al. Mutual interaction between endoplasmic reticulum and mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2020; 19: 72. doi:10.1186/s12944-020-01210-0
- [2] Desbois-Mouthon C. De la stéatohépatite non alcoolique au carcinome hépatocellulaire : mécanismes physiopathologiques. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2011; 5: 38–44. doi:10.1016/S1957-2557(11)70184-5
- [3] Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017; 66: 1138–1153. doi:10.1136/gutjnl-2017-313884
- [4] Zendjabil M, Favard S, Tse C, et al. Les microRNA comme biomarqueurs : quelles perspectives ? *Comptes Rendus Biologies* 2017; 340: 114–131. doi:10.1016/j.crv.2016.12.001
- [5] Bessaguet F, Desmoulière A. Le foie. *Actualités Pharmaceutiques* 2021; 60: 57–61. doi:10.1016/j.actpha.2021.02.013
- [6] Carvalho-Gontijo R, Han C, Zhang L, et al. Metabolic Injury of Hepatocytes Promotes Progression of NAFLD and AALD. *Semin Liver Dis* 2022; 42: 233–249. doi:10.1055/s-0042-1755316
- [7] Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current Biology* 2017; 27: R1147–R1151. doi:10.1016/j.cub.2017.09.019
- [8] Paquot N. [The metabolism of alcohol]. *Rev Med Liege* 2019; 74: 265–267
- [9] Godon O, Evlachev A, Bourguine M, et al. Recognition of core-derived epitopes from a novel HBV-targeted immunotherapeutic by T-cells from patients infected by different viral genotypes. *Vaccine* 2015; 33: 4548–4553. doi:10.1016/j.vaccine.2015.07.020
- [10] Warling O, Oger AF, Lamproye A, et al. [Alcoholic hepatitis]. *Rev Med Liege* 2019; 74: 326–331
- [11] Anty R, Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques. *La Presse Médicale* 2019; 48: 1468–1483. doi:10.1016/j.lpm.2019.09.051
- [12] Brunt EM, Tiniakos DG. Pathological features of NASH. *Front Biosci* 2005; 10: 1475–1484. doi:10.2741/1632
- [13] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357. doi:10.1002/hep.29367
- [14] Binet Q, Loumaye A, Preumont V, et al. Non-invasive screening, staging and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus patients : what do we know so far ? *AGEB* 2022; 85: 346–357. doi:10.51821/85.2.9775

- [15] Tagkou NM, Goossens N. Stéatose hépatique non alcoolique : diagnostic et traitement en 2022. *Schweiz Gastroenterol* 2023; 4: 27–37. doi:10.1007/s43472-023-00091-9
- [16] Brunt EM. Nonalcoholic Steatohepatitis: Definition and Pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 003–016. doi:10.1055/s-2001-12925
- [17] Pham P, Suybeng V, Takka M, et al. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire : diagnostic et suivi biologique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2017; 2017: 64–71. doi:10.1016/S1773-035X(17)30080-1
- [18] Müller M, Bird TG, Nault J-C. The landscape of gene mutations in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2020; 72: 990–1002. doi:10.1016/j.jhep.2020.01.019
- [19] Ullah R, Rauf N, Nabi G, et al. Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *Int J Biol Sci* 2019; 15: 265–276. doi:10.7150/ijbs.30121
- [20] Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *WJH* 2017; 9: 715. doi:10.4254/wjh.v9.i16.715
- [21] Buffet Cat, Buffet Cam. Les hépatopathies stéatosiques non alcooliques et le microbiote intestinal. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2015; 9: 301–310. doi:10.1016/S1957-2557(15)30078-X
- [22] Ballestri S. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *WJG* 2014; 20: 1724. doi:10.3748/wjg.v20.i7.1724
- [23] Caceaune E, Licăroiu D, Brădescu O, et al. Metabolic disorders and cardiovascular risk enhanced by nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrom. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* 2012; 19. doi:10.2478/v10255-012-0019-z
- [24] Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease* 2009; 13: 511–531. doi:10.1016/j.cld.2009.07.005
- [25] Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014; 28: 545–558. doi:10.1016/j.bpg.2014.07.002
- [26] Raal FJ. Pathogenesis and Management of the Dyslipidemia of the Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2009; 7: 83–88. doi:10.1089/met.2008.0079
- [27] Kwok R, Choi KC, Wong GL-H, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016; 65: 1359–1368. doi:10.1136/gutjnl-2015-309265
- [28] Sharma D, Mandal P. NAFLD: genetics and its clinical implications. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2022; 46: 102003. doi:10.1016/j.clinre.2022.102003
- [29] Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Reports* 2019; 1: 468–479. doi:10.1016/j.jhepr.2019.10.008

- [30] Liu W, Baker RD, Bhatia T, et al. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 1969–1987. doi:10.1007/s00018-016-2161-x
- [31] Hydes TJ, Summers N, Brown E, et al. Mechanisms, screening modalities and treatment options for individuals with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Diabet Med* 2020; 37: 1793–1806. doi:10.1111/dme.14356
- [32] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 330–344. doi:10.1038/nrgastro.2013.41
- [33] Tana C, Ballestri S, Ricci F, et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *IJERPH* 2019; 16: 3104. doi:10.3390/ijerph16173104
- [34] Dumas G, Canet E. Effets cardiovasculaires graves des chimiothérapies, thérapies ciblées et des traitements immunosuppresseurs. *Réanimation* 2016; 25: 123–136. doi:10.1007/s13546-015-1161-4
- [35] Mitsala A, Tsalikidis C, Romanidis K, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extrahepatic Cancers: A Wolf in Sheep's Clothing? *Current Oncology* 2022; 29: 4478–4510. doi:10.3390/curroncol29070356
- [36] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843–854. doi:10.1016/0092-8674(93)90529-Y
- [37] Bushati N, Cohen SM. microRNA Functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175–205. doi:10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406
- [38] Dong H, Lei J, Ding L, et al. MicroRNA: Function, Detection, and Bioanalysis. *Chem Rev* 2013; 113: 6207–6233. doi:10.1021/cr300362f
- [39] Bartel DP. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell* 2009; 136: 215–233. doi:10.1016/j.cell.2009.01.002
- [40] Fressigné L, Simard MJ. La biogenèse des ARN courts non codants chez les animaux. *Med Sci (Paris)* 2018; 34: 137–144. doi:10.1051/medsci/20183402011
- [41] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 509–524. doi:10.1038/nrm3838
- [42] Winter J, Jung S, Keller S, et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 228–234. doi:10.1038/ncb0309-228
- [43] Lao TD, Le TAH. MicroRNAs: Biogenesis, Functions and Potential Biomarkers for Early Screening, Prognosis and Therapeutic Molecular Monitoring of Nasopharyngeal Carcinoma. *Processes* 2020; 8: 966. doi:10.3390/pr8080966
- [44] López-Sánchez GN, Dóminguez-Pérez M, Uribe M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and microRNAs expression, how it affects the development and progression of the disease. *Annals of Hepatology* 2021; 21: 100212. doi:10.1016/j.aohep.2020.04.012

- [45] Ando Y, Yamazaki M, Yamada H, et al. Association of circulating miR-20a, miR-27a, and miR-126 with non-alcoholic fatty liver disease in general population. *Sci Rep* 2019; 9: 18856. doi:10.1038/s41598-019-55076-z
- [46] Pirola CJ, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut* 2015; 64: 800–812. doi:10.1136/gutjnl-2014-306996
- [47] Fang Z, Dou G, Wang L. MicroRNAs in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 1851–1863. doi:10.7150/ijbs.59588
- [48] Pirola CJ, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut* 2015; 64: 800–812. doi:10.1136/gutjnl-2014-306996
- [49] López-Riera M, Conde I, Quintas G, et al. Non-invasive prediction of NAFLD severity: a comprehensive, independent validation of previously postulated serum microRNA biomarkers. *Sci Rep* 2018; 8: 10606. doi:10.1038/s41598-018-28854-4
- [50] Torres J-L, Novo-Veleiro I, Manzanedo L, et al. Role of microRNAs in alcohol-induced liver disorders and non-alcoholic fatty liver disease. *WJG* 2018; 24: 4104–4118. doi:10.3748/wjg.v24.i36.4104
- [51] Ando Y, Yamazaki M, Yamada H, et al. Association of circulating miR-20a, miR-27a, and miR-126 with non-alcoholic fatty liver disease in general population. *Sci Rep* 2019; 9: 18856. doi:10.1038/s41598-019-55076-z
- [52] Ye D, Lou G, Zhang T, et al. MiR-17 family-mediated regulation of Pknox1 influences hepatic steatosis and insulin signaling. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 6167–6175. doi:10.1111/jcmm.13902
- [53] López-Riera M, Conde I, Quintas G, et al. Non-invasive prediction of NAFLD severity: a comprehensive, independent validation of previously postulated serum microRNA biomarkers. *Sci Rep* 2018; 8: 10606. doi:10.1038/s41598-018-28854-4
- [54] Yamada H, Suzuki K, Ichino N, et al. Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver. *Clinica Chimica Acta* 2013; 424: 99–103. doi:10.1016/j.cca.2013.05.021
- [55] Szabo G, Csak T. Role of MicroRNAs in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1314–1324. doi:10.1007/s10620-015-4002-4
- [56] Fang Z, Dou G, Wang L. MicroRNAs in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 1851–1863. doi:10.7150/ijbs.59588
- [57] He Z, Yang JJ, Zhang R, et al. Circulating miR-29b positively correlates with non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *J Dig Dis* 2019; 20: 189–195. doi:10.1111/1751-2980.12716
- [58] Ando Y, Yamazaki M, Yamada H, et al. Association of circulating miR-20a, miR-27a, and miR-126 with non-alcoholic fatty liver disease in general population. *Sci Rep* 2019; 9: 18856. doi:10.1038/s41598-019-55076-z

- [59] Pervez MA, Khan DA, Gilani STA, et al. Hepato-Protective Effects of Delta-Tocotrienol and Alpha-Tocopherol in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Regulation of Circulating MicroRNA Expression. *IJMS* 2022; 24: 79. doi:10.3390/ijms24010079
- [60] Lischka J, Schanzer A, Hojreh A, et al. Circulating microRNAs 34a, 122, and 192 are linked to obesity-associated inflammation and metabolic disease in pediatric patients. *Int J Obes* 2021; 45: 1763–1772. doi:10.1038/s41366-021-00842-1
- [61] Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, et al. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014; 34: e302–e307. doi:10.1111/liv.12429
- [62] Jampoka K, Muangpaisarn P, Khongnomnan K, et al. Serum miR-29a and miR-122 as Potential Biomarkers for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *MIRNA* 2018; 7: 215–222. doi:10.2174/2211536607666180531093302
- [63] Waidmann O, Köberle V, Brunner F, et al. Serum MicroRNA-122 Predicts Survival in Patients with Liver Cirrhosis. *PLoS ONE* 2012; 7: e45652. doi:10.1371/journal.pone.0045652
- [64] He Y, Hwang S, Cai Y, et al. MicroRNA-223 Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis and Cancer by Targeting Multiple Inflammatory and Oncogenic Genes in Hepatocytes. *Hepatology* 2019; 70: 1150–1167. doi:10.1002/hep.30645
- [65] Hou X, Yin S, Ren R, et al. Myeloid-Cell-Specific IL-6 Signaling Promotes MicroRNA-223-Enriched Exosome Production to Attenuate NAFLD-Associated Fibrosis. *Hepatology* 2021; 74: 116–132. doi:10.1002/hep.31658
- [66] Ning Z-W, Luo X-Y, Wang G-Z, et al. *MicroRNA-21* Mediates Angiotensin II-Induced Liver Fibrosis by Activating NLRP3 Inflammasome/IL-1 $\beta$  Axis *via* Targeting *Smad7* and *Spry1*. *Antioxidants & Redox Signaling* 2017; 27: 1–20. doi:10.1089/ars.2016.6669
- [67] Roderburg C, Urban G-W, Bettermann K, et al. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 209–218. doi:10.1002/hep.23922
- [68] Celikbilek M, Baskol M, Taheri S, et al. Circulating microRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *WJH* 2014; 6: 613. doi:10.4254/wjh.v6.i8.613
- [69] Liu XL, Cao HX, Fan JG. MicroRNAs as biomarkers and regulators of nonalcoholic fatty liver disease: MicroRNA in NAFLD. *Journal of Digestive Diseases* 2016; 17: 708–715. doi:10.1111/1751-2980.12408
- [70] Amaral AED, Rode MP, Cisilotto J, et al. MicroRNA profiles in serum samples from patients with stable cirrhosis and miRNA-21 as a predictor of transplant-free survival. *Pharmacological Research* 2018; 134: 179–192. doi:10.1016/j.phrs.2018.06.019
- [71] Hayes C, Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *IJMS* 2016; 17: 280. doi:10.3390/ijms17030280
- [72] Dai W, Zhao J, Tang N, et al. MicroRNA-155 attenuates activation of hepatic stellate cell by simultaneously preventing EMT process and ERK1 signalling pathway. *Liver Int* 2015; 35: 1234–1243. doi:10.1111/liv.12660

- [73] Amaral AED, Rode MP, Cisilotto J, et al. MicroRNA profiles in serum samples from patients with stable cirrhosis and miRNA-21 as a predictor of transplant-free survival. *Pharmacological Research* 2018; 134: 179–192. doi:10.1016/j.phrs.2018.06.019
- [74] Wang B, Li W, Guo K, et al. miR-181b Promotes hepatic stellate cells proliferation by targeting p27 and is elevated in the serum of cirrhosis patients. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012; 421: 4–8. doi:10.1016/j.bbrc.2012.03.025
- [75] Chen Y-J, Zhu J-M, Wu H, et al. Circulating microRNAs as a Fingerprint for Liver Cirrhosis. *PLoS ONE* 2013; 8: e66577. doi:10.1371/journal.pone.0066577
- [76] Hayes C, Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *IJMS* 2016; 17: 280. doi:10.3390/ijms17030280
- [77] Tarek M, Louka ML, Khairy E, et al. Role of microRNA-7 and selenoprotein P in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2017; 39: 101042831769837. doi:10.1177/1010428317698372
- [78] Li J, Wang Y, Yu W, et al. Expression of serum miR-221 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011; 406: 70–73. doi:10.1016/j.bbrc.2011.01.111
- [79] Afonso M, Rodrigues P, Simão A, et al. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *JCM* 2016; 5: 30. doi:10.3390/jcm5030030
- [80] Yang X, Liang L, Zhang X-F, et al. MicroRNA-26a suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma by targeting interleukin-6-Stat3 pathway. *Hepatology* 2013; 58: 158–170. doi:10.1002/hep.26305
- [81] Zhu X-C, Dong Q-Z, Zhang X-F, et al. microRNA-29a suppresses cell proliferation by targeting SPARC in hepatocellular carcinoma. *International Journal of Molecular Medicine* 2012; 30: 1321–1326. doi:10.3892/ijmm.2012.1140
- [82] Chen S, Mao Y, Chen W, et al. Serum exosomal miR-34a as a potential biomarker for the diagnosis and prognostic of hepatocellular carcinoma. *J Cancer* 2022; 13: 1410–1417. doi:10.7150/jca.57205
- [83] Wang X, He Y, Mackowiak B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784–795. doi:10.1136/gutjnl-2020-322526
- [84] Bi Q, Tang S, Xia L, et al. Ectopic expression of MiR-125a inhibits the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting MMP11 and VEGF. *PLoS One* 2012; 7: e40169. doi:10.1371/journal.pone.0040169
- [85] Tessitore A, Cicciarelli G, Del Vecchio F, et al. MicroRNA expression analysis in high fat diet-induced NAFLD-NASH-HCC progression: study on C57BL/6J mice. *BMC Cancer* 2016; 16: 3. doi:10.1186/s12885-015-2007-1
- [86] Liu W, Hu J, Zhou K, et al. Serum exosomal miR-125b is a novel prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *OTT* 2017; Volume 10: 3843–3851. doi:10.2147/OTT.S140062

- [87] Afonso M, Rodrigues P, Simão A, et al. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *JCM* 2016; 5: 30. doi:10.3390/jcm5030030
- [88] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321. doi:10.1002/hep.20701
- [89] Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018; 68: 349–360. doi:10.1002/hep.29721
- [90] Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 1769–1777. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.066
- [91] Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2014; 28: 545–558. doi:10.1016/j.bpg.2014.07.002
- [92] Cassard-Doulcier A-M, Perlemuter G. Inflammation hépatique liée à l'obésité (NASH). *OCL* 2011; 18: 21–26. doi:10.1051/ocl.2011.0363
- [93] Anty R, Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques. *La Presse Médicale* 2019; 48: 1468–1483. doi:10.1016/j.lpm.2019.09.051
- [94] Flynt AS, Lai EC. Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 831–842. doi:10.1038/nrg2455
- [95] Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997–1006. doi:10.1038/cr.2008.282
- [96] Wang X, Sundquist J, Zöller B, et al. Determination of 14 Circulating microRNAs in Swedes and Iraqis with and without Diabetes Mellitus Type 2. *PLoS ONE* 2014; 9: e86792. doi:10.1371/journal.pone.0086792
- [97] Sayed ASM, Xia K, Salma U, et al. Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Role of Circulating miRNAs in Cardiovascular Diseases. *Heart, Lung and Circulation* 2014; 23: 503–510. doi:10.1016/j.hlc.2014.01.001
- [98] Donaldson A, Nataneek SA, Lewis A, et al. Increased skeletal muscle-specific microRNA in the blood of patients with COPD. *Thorax* 2013; 68: 1140–1149. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203129
- [99] López-Sánchez GN, Dóminguez-Pérez M, Uribe M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and microRNAs expression, how it affects the development and progression of the disease. *Annals of Hepatology* 2021; 21: 100212. doi:10.1016/j.aohep.2020.04.012
- [100] Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799–806. doi:10.1038/414799a
- [101] Anderson N, Borlak J. Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets in Steatosis and Steatohepatitis. *Pharmacol Rev* 2008; 60: 311–357. doi:10.1124/pr.108.00001

- [102] Javary J, Allain-Courtois N, Benhamouche-Trouillet S. La Reptine, nouvelle cible thérapeutique pour le syndrome métabolique et la stéatose hépatique. *Med Sci (Paris)* 2018; 34: 637–639. doi:10.1051/medsci/20183408002
- [103] López-Pastor AR, Infante-Menéndez J, Escribano Ó, et al. miRNA Dysregulation in the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Related Disorders Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Front Med* 2020; 7: 527059. doi:10.3389/fmed.2020.527059
- [104] Gjorgjieva M, Sobolewski C, Dolicka D, et al. miRNAs and NAFLD: from pathophysiology to therapy. *Gut* 2019; 68: 2065–2079. doi:10.1136/gutjnl-2018-318146
- [105] Wang X, He Y, Mackowiak B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784–795. doi:10.1136/gutjnl-2020-322526
- [106] Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655–1669. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.003
- [107] Sawadogo A, Dib N, Cales P. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation* 2007; 16: 557–562. doi:10.1016/j.reaurg.2007.09.001
- [108] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209–218. doi:10.1172/JCI24282
- [109] Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 1138–1149. doi:10.1056/NEJMra1300575
- [110] Arner P, Kulyté A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 276–288. doi:10.1038/nrendo.2015.25
- [111] Van Zijl F, Zulehner G, Petz M, et al. Epithelial–mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncology* 2009; 5: 1169–1179. doi:10.2217/fon.09.91
- [112] Feng J, Hu S, Liu K, et al. The Role of MicroRNA in the Regulation of Tumor Epithelial–Mesenchymal Transition. *Cells* 2022; 11: 1981. doi:10.3390/cells11131981
- [113] Wang X, Meng Y, Zhang J. Ezetimibe alleviates non-alcoholic fatty liver disease through the miR-16 inhibiting mTOR/p70S6K1 pathway. *RSC Adv* 2017; 7: 37967–37974. doi:10.1039/C7RA03949B
- [114] Pillai SS, Lakhani HV, Zehra M, et al. Predicting Nonalcoholic Fatty Liver Disease through a Panel of Plasma Biomarkers and MicroRNAs in Female West Virginia Population. *IJMS* 2020; 21: 6698. doi:10.3390/ijms21186698
- [115] Torres J-L, Novo-Veleiro I, Manzanedo L, et al. Role of microRNAs in alcohol-induced liver disorders and non-alcoholic fatty liver disease. *WJG* 2018; 24: 4104–4118. doi:10.3748/wjg.v24.i36.4104
- [116] Ye D, Lou G, Zhang T, et al. MiR-17 family-mediated regulation of Pknox1 influences hepatic steatosis and insulin signaling. *J Cellular Molecular Medi* 2018; 22: 6167–6175. doi:10.1111/jcmm.13902

- [117] Gong R, Lv X, Liu F. MiRNA-17 encoded by the miR-17-92 cluster increases the potential for steatosis in hepatoma cells by targeting CYP7A1. *Cell Mol Biol Lett* 2018; 23: 16. doi:10.1186/s11658-018-0083-3
- [118] Wang X, Ma Y, Yang L-Y, et al. MicroRNA-20a-5p Ameliorates Non-alcoholic Fatty Liver Disease via Inhibiting the Expression of CD36. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 596329. doi:10.3389/fcell.2020.596329
- [119] Fang W, Guo J, Cao Y, et al. Micro RNA -20a-5p contributes to hepatic glycogen synthesis through targeting p63 to regulate p53 and PTEN expression. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 1467–1480. doi:10.1111/jcmm.12835
- [120] Jin X, Ye Y-F, Chen S-H, et al. MicroRNA expression pattern in different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease* 2009; 41: 289–297. doi:10.1016/j.dld.2008.08.008
- [121] Zheng L, Lv G, Sheng J, et al. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR- $\alpha$  expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25: 156–163. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05949.x
- [122] Alisi A, Da Sacco L, Bruscalupi G, et al. Mirnome analysis reveals novel molecular determinants in the pathogenesis of diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Laboratory Investigation* 2011; 91: 283–293. doi:10.1038/labinvest.2010.166
- [123] Benhamouche-Trouillet S, Postic C. Emerging role of miR-21 in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2016; 65: 1781–1783. doi:10.1136/gutjnl-2015-310044
- [124] Li S, Chen X, Zhang H, et al. Differential expression of microRNAs in mouse liver under aberrant energy metabolic status. *Journal of Lipid Research* 2009; 50: 1756–1765. doi:10.1194/jlr.M800509-JLR200
- [125] Wang X, Wang X, Huang Y, et al. Role and mechanisms of action of microRNA-21 as regards the regulation of the WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med* 2019; doi:10.3892/ijmm.2019.4375
- [126] Fang Z, Dou G, Wang L. MicroRNAs in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 1851–1863. doi:10.7150/ijbs.59588
- [127] Liu XL, Cao HX, Fan JG. MicroRNAs as biomarkers and regulators of nonalcoholic fatty liver disease: MicroRNA in NAFLD. *Journal of Digestive Diseases* 2016; 17: 708–715. doi:10.1111/1751-2980.12408
- [128] Li L, Zhang X, Ren H, et al. miR-23a/b-3p promotes hepatic lipid accumulation by regulating Srebp-1c and Fas. *Journal of Molecular Endocrinology* 2022; 68: 35–49. doi:10.1530/JME-20-0324
- [129] Fernández-Hernando C. Emerging role of MicroRNAs in the regulation of lipid metabolism. *Hepatology* 2013; 57: 432–434. doi:10.1002/hep.25960
- [130] Teimouri M, Hosseini H, Shabani M, et al. Inhibiting miR-27a and miR-142-5p attenuate nonalcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2 signaling pathway. *IUBMB Life* 2020; 72: 361–372. doi:10.1002/iub.2221

- [131] Li S, Chen X, Zhang H, et al. Differential expression of microRNAs in mouse liver under aberrant energy metabolic status. *Journal of Lipid Research* 2009; 50: 1756–1765. doi:10.1194/jlr.M800509-JLR200
- [132] Wen F, An C, Wu X, et al. MiR-34a regulates mitochondrial content and fat ectopic deposition induced by resistin through the AMPK/PPAR $\alpha$  pathway in HepG2 cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2018; 94: 133–145. doi:10.1016/j.biocel.2017.11.008
- [133] Csak T, Bala S, Lippai D, et al. micro RNA -122 regulates hypoxia-inducible factor-1 and vimentin in hepatocytes and correlates with fibrosis in diet-induced steatohepatitis. *Liver International* 2015; 35: 532–541. doi:10.1111/liv.12633
- [134] Smolka C, Schlösser D, Hohnloser C, et al. MiR-100 overexpression attenuates high fat diet induced weight gain, liver steatosis, hypertriglyceridemia and development of metabolic syndrome in mice. *Mol Med* 2021; 27: 101. doi:10.1186/s10020-021-00364-6
- [135] Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, et al. Significance of serum and hepatic micro RNA -122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2014; 34. doi:10.1111/liv.12429
- [136] Liu W, Cao H, Yan J, et al. ‘Micro-managers’ of hepatic lipid metabolism and NAFLD: ‘Micro-managers’ of hepatic lipid metabolism and NAFLD. *WIREs RNA* 2015; 6: 581–593. doi:10.1002/wrna.1295
- [137] Wang X-C, Zhan X-R, Li X-Y, et al. MicroRNA-185 regulates expression of lipid metabolism genes and improves insulin sensitivity in mice with non-alcoholic fatty liver disease. *WJG* 2014; 20: 17914–17923. doi:10.3748/wjg.v20.i47.17914
- [138] Hanin G, Yayon N, Tzur Y, et al. miRNA-132 induces hepatic steatosis and hyperlipidaemia by synergistic multitarget suppression. *Gut* 2018; 67: 1124–1134. doi:10.1136/gutjnl-2016-312869
- [139] Torres J-L, Novo-Veleiro I, Manzanedo L, et al. Role of microRNAs in alcohol-induced liver disorders and non-alcoholic fatty liver disease. *WJG* 2018; 24: 4104–4118. doi:10.3748/wjg.v24.i36.4104
- [140] He Y, Hwang S, Cai Y, et al. MicroRNA-223 Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis and Cancer by Targeting Multiple Inflammatory and Oncogenic Genes in Hepatocytes. *Hepatology* 2019; 70: 1150–1167. doi:10.1002/hep.30645
- [141] Hayes C, Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *IJMS* 2016; 17: 280. doi:10.3390/ijms17030280
- [142] Hou X, Yin S, Ren R, et al. Myeloid-Cell-Specific IL-6 Signaling Promotes MicroRNA-223-Enriched Exosome Production to Attenuate NAFLD-Associated Fibrosis. *Hepatology* 2021; 74: 116–132. doi:10.1002/hep.31658
- [143] Zhang Y, Wu L, Wang Y, et al. Protective Role of Estrogen-induced miRNA-29 Expression in Carbon Tetrachloride-induced Mouse Liver Injury. *Journal of Biological Chemistry* 2012; 287: 14851–14862. doi:10.1074/jbc.M111.314922

- [144] Roderburg C, Mollnow T, Bongaerts B, et al. Micro-RNA Profiling in Human Serum Reveals Compartment-Specific Roles of miR-571 and miR-652 in Liver Cirrhosis. *PLoS ONE* 2012; 7: e32999. doi:10.1371/journal.pone.0032999
- [145] Hayes CN, Chayama K. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 280. doi:10.3390/ijms17030280
- [146] Huang Y-H, Yang Y-L, Wang F-S. The Role of miR-29a in the Regulation, Function, and Signaling of Liver Fibrosis. *IJMS* 2018; 19: 1889. doi:10.3390/ijms19071889
- [147] Leti F, Malenica I, Doshi M, et al. High-throughput sequencing reveals altered expression of hepatic microRNAs in nonalcoholic fatty liver disease-related fibrosis. *Translational Research* 2015; 166: 304–314. doi:10.1016/j.trsl.2015.04.014
- [148] Tian X-F, Ji F-J, Zang H-L, et al. Activation of the miR-34a/SIRT1/p53 Signaling Pathway Contributes to the Progress of Liver Fibrosis via Inducing Apoptosis in Hepatocytes but Not in HSCs. *PLoS ONE* 2016; 11: e0158657. doi:10.1371/journal.pone.0158657
- [149] Zhang J, Wang H, Yao L, et al. MiR-34a promotes fibrosis of hepatic stellate cells via the TGF- $\beta$  pathway. *Ann Transl Med* 2021; 9: 1520–1520. doi:10.21037/atm-21-5005
- [150] Chen Y-J, Zhu J-M, Wu H, et al. Circulating microRNAs as a Fingerprint for Liver Cirrhosis. *PLoS ONE* 2013; 8: e66577. doi:10.1371/journal.pone.0066577
- [151] Wang X, Seo W, Park SH, et al. MicroRNA-223 restricts liver fibrosis by inhibiting the TAZ-IHH-GLI2 and PDGF signaling pathways via the crosstalk of multiple liver cell types. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 1153–1167. doi:10.7150/ijbs.58365
- [152] Zhang T, Hu J, Wang X, et al. MicroRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF- $\kappa$ B-TNF $\alpha$  pathway. *Journal of Hepatology* 2019; 70: 87–96. doi:10.1016/j.jhep.2018.08.026
- [153] Amaral AED, Rode MP, Cisilotto J, et al. MicroRNA profiles in serum samples from patients with stable cirrhosis and miRNA-21 as a predictor of transplant-free survival. *Pharmacological Research* 2018; 134: 179–192. doi:10.1016/j.phrs.2018.06.019
- [154] Dai W, Zhao J, Tang N, et al. MicroRNA-155 attenuates activation of hepatic stellate cell by simultaneously preventing EMT process and ERK1 signalling pathway. *Liver Int* 2015; 35: 1234–1243. doi:10.1111/liv.12660
- [155] Wojcicka A, Swierniak M, Kornasiewicz O, et al. Next generation sequencing reveals microRNA isoforms in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2014; 53: 208–217. doi:10.1016/j.biocel.2014.05.020
- [156] Tessitore A, Cicciarelli G, Del Vecchio F, et al. MicroRNA expression analysis in high fat diet-induced NAFLD-NASH-HCC progression: study on C57BL/6J mice. *BMC Cancer* 2016; 16: 3. doi:10.1186/s12885-015-2007-1
- [157] Fang Y, Xue J-L, Shen Q, et al. MicroRNA-7 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 55: 1852–1862. doi:10.1002/hep.25576

- [158] Tarek M, Louka ML, Khairy E, et al. Role of microRNA-7 and selenoprotein P in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2017; 39: 101042831769837. doi:10.1177/1010428317698372
- [159] Zhang N, Wang F, Zhu L, et al. Molecular mechanism of the miR-7/BCL2L1/P53 signaling axis regulating the progression of hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med* 2023; 11: 12–12. doi:10.21037/atm-22-5929
- [160] Yang X, Zhang X-F, Lu X, et al. MicroRNA-26a suppresses angiogenesis in human hepatocellular carcinoma by targeting hepatocyte growth factor-cMet pathway: yang et al. *Hepatology* 2014; 59: 1874–1885. doi:10.1002/hep.26941
- [161] Karakatsanis A, Papaconstantinou I, Gazouli M, et al. Expression of microRNAs, miR-21, miR-31, miR-122, miR-145, miR-146a, miR-200c, miR-221, miR-222, and miR-223 in patients with hepatocellular carcinoma or intrahepatic cholangiocarcinoma and its prognostic significance: MicroRNA EXPRESSION IN HEPATIC MALIGNANCIES. *Mol Carcinog* 2013; 52: 297–303. doi:10.1002/mc.21864
- [162] Meng F, Henson R, Wehbe-Jane H, et al. MicroRNA-21 Regulates Expression of the PTEN Tumor Suppressor Gene in Human Hepatocellular Cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 647–658. doi:10.1053/j.gastro.2007.05.022
- [163] Wang X, He Y, Mackowiak B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784–795. doi:10.1136/gutjnl-2020-322526
- [164] Zhang T, Yang Z, Kusumanchi P, et al. Critical Role of microRNA-21 in the Pathogenesis of Liver Diseases. *Front Med* 2020; 7: 7. doi:10.3389/fmed.2020.00007
- [165] Wang J, Chu Y, Xu M, et al. miR-21 promotes cell migration and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting KLF5. *Oncol Lett* 2018; doi:10.3892/ol.2018.9843
- [166] Zhou Y, Ren H, Dai B, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 324. doi:10.1186/s13046-018-0965-2
- [167] Waidmann O, Köberle V, Brunner F, et al. Serum MicroRNA-122 Predicts Survival in Patients with Liver Cirrhosis. *PLoS ONE* 2012; 7: e45652. doi:10.1371/journal.pone.0045652
- [168] Mohr R, Özdirik B, Lambrecht J, et al. From Liver Cirrhosis to Cancer: The Role of Micro-RNAs in Hepatocarcinogenesis. *IJMS* 2021; 22: 1492. doi:10.3390/ijms22031492
- [169] Zhu X-C, Dong Q-Z, Zhang X-F, et al. microRNA-29a suppresses cell proliferation by targeting SPARC in hepatocellular carcinoma. *International Journal of Molecular Medicine* 2012; 30: 1321–1326. doi:10.3892/ijmm.2012.1140
- [170] Wang X, He Y, Mackowiak B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784–795. doi:10.1136/gutjnl-2020-322526

- [171] Xiao Z, Wang Y, Ding H. XPD suppresses cell proliferation and migration via miR-29a-3p-Mdm2/PDGF-B axis in HCC. *Cell Biosci* 2019; 9: 6. doi:10.1186/s13578-018-0269-4
- [172] Zhang Y, Yang L, Wang S, et al. MiR-29a suppresses cell proliferation by targeting SIRT1 in hepatocellular carcinoma. *CBM* 2018; 22: 151–159. doi:10.3233/CBM-171120
- [173] Liang L, Wong C-M, Ying Q, et al. MicroRNA-125b suppressed human liver cancer cell proliferation and metastasis by directly targeting oncogene LIN28B2. *Hepatology* 2010; 52: 1731–1740. doi:10.1002/hep.23904
- [174] Yang P, Li Q-J, Feng Y, et al. TGF- $\beta$ -miR-34a-CCL22 Signaling-Induced Treg Cell Recruitment Promotes Venous Metastases of HBV-Positive Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell* 2012; 22: 291–303. doi:10.1016/j.ccr.2012.07.023
- [175] Li N, Fu H, Tie Y, et al. miR-34a inhibits migration and invasion by down-regulation of c-Met expression in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Letters* 2009; 275: 44–53. doi:10.1016/j.canlet.2008.09.035
- [176] Liu W, Hu J, Zhou K, et al. Serum exosomal miR-125b is a novel prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *OTT* 2017; Volume 10: 3843–3851. doi:10.2147/OTT.S140062
- [177] Ding J, Li M, Wan X, et al. Effect of miR-34a in regulating steatosis by targeting PPAR $\alpha$  expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2015; 5: 13729. doi:10.1038/srep13729
- [178] Wang X, He Y, Mackowiak B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784–795. doi:10.1136/gutjnl-2020-322526
- [179] Afonso M, Rodrigues P, Simão A, et al. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *JCM* 2016; 5: 30. doi:10.3390/jcm5030030
- [180] Bi Q, Tang S, Xia L, et al. Ectopic Expression of MiR-125a Inhibits the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Targeting MMP11 and VEGF. *PLoS ONE* 2012; 7: e40169. doi:10.1371/journal.pone.0040169
- [181] Xu X, Tao Y, Niu Y, et al. miR-125a-5p inhibits tumorigenesis in hepatocellular carcinoma. *Aging* 2019; 11: 7639–7662. doi:10.18632/aging.102276
- [182] Potenza N, Panella M, Castiello F, et al. Molecular mechanisms governing microRNA-125a expression in human hepatocellular carcinoma cells. *Sci Rep* 2017; 7: 10712. doi:10.1038/s41598-017-11418-3
- [183] Au SL-K, Wong CC-L, Lee JM-F, et al. Enhancer of zeste homolog 2 epigenetically silences multiple tumor suppressor microRNAs to promote liver cancer metastasis. *Hepatology* 2012; 56: 622–631. doi:10.1002/hep.25679
- [184] Kim HS, Kim JS, Park NR, et al. Exosomal miR-125b Exerts Anti-Metastatic Properties and Predicts Early Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 637247. doi:10.3389/fonc.2021.637247

- [185] Chen G, Wang D, Zhao X, et al. miR-155-5p modulates malignant behaviors of hepatocellular carcinoma by directly targeting CTHRC1 and indirectly regulating GSK-3 $\beta$ -involved Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 118. doi:10.1186/s12935-017-0469-8
- [186] Zhou X, Yan T, Huang C, et al. Melanoma cell-secreted exosomal miR-155-5p induce proangiogenic switch of cancer-associated fibroblasts via SOCS1/JAK2/STAT3 signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 242. doi:10.1186/s13046-018-0911-3
- [187] Yan H, Guo M. Schizandrin A inhibits cellular phenotypes of breast cancer cells by repressing miR -155. *IUBMB Life* 2020; 72: 1640–1648. doi:10.1002/iub.2329
- [188] Wang X, He Y, Mackowiak B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784–795. doi:10.1136/gutjnl-2020-322526
- [189] Li J, Wang Y, Yu W, et al. Expression of serum miR-221 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011; 406: 70–73. doi:10.1016/j.bbrc.2011.01.111
- [190] Fornari F, Gramantieri L, Ferracin M, et al. MiR-221 controls CDKN1C/p57 and CDKN1B/p27 expression in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2008; 27: 5651–5661. doi:10.1038/onc.2008.178
- [191] Gramantieri L, Fornari F, Ferracin M, et al. MicroRNA-221 Targets Bmf in Hepatocellular Carcinoma and Correlates with Tumor Multifocality. *Clinical Cancer Research* 2009; 15: 5073–5081. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0092
- [192] López-Riera M, Conde I, Quintas G, et al. Non-invasive prediction of NAFLD severity: a comprehensive, independent validation of previously postulated serum microRNA biomarkers. *Sci Rep* 2018; 8: 10606. doi:10.1038/s41598-018-28854-4
- [193] Pirola CJ, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut* 2015; 64: 800–812. doi:10.1136/gutjnl-2014-306996
- [194] Ye D, Zhang T, Lou G, et al. Plasma miR-17, miR-20a, miR-20b and miR-122 as potential biomarkers for diagnosis of NAFLD in type 2 diabetes mellitus patients. *Life Sciences* 2018; 208: 201–207. doi:10.1016/j.lfs.2018.07.029
- [195] Wang D-R, Wang B, Yang M, et al. Suppression of miR-30a-3p Attenuates Hepatic Steatosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Biochem Genet* 2020; 58: 691–704. doi:10.1007/s10528-020-09971-0
- [196] Ando Y, Yamazaki M, Yamada H, et al. Association of circulating miR-20a, miR-27a, and miR-126 with non-alcoholic fatty liver disease in general population. *Sci Rep* 2019; 9: 18856. doi:10.1038/s41598-019-55076-z
- [197] Jin X, Ye Y-F, Chen S-H, et al. MicroRNA expression pattern in different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease* 2009; 41: 289–297. doi:10.1016/j.dld.2008.08.008

- [198] Yamada H, Suzuki K, Ichino N, et al. Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver. *Clinica Chimica Acta* 2013; 424: 99–103. doi:10.1016/j.cca.2013.05.021
- [199] Szabo G, Csak T. Role of MicroRNAs in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1314–1324. doi:10.1007/s10620-015-4002-4
- [200] Li S, Chen X, Zhang H, et al. Differential expression of microRNAs in mouse liver under aberrant energy metabolic status. *Journal of Lipid Research* 2009; 50: 1756–1765. doi:10.1194/jlr.M800509-JLR200
- [201] Li L, Zhang X, Ren H, et al. miR-23a/b-3p promotes hepatic lipid accumulation by regulating Srebp-1c and Fas. *Journal of Molecular Endocrinology* 2022; 68: 35–49. doi:10.1530/JME-20-0324
- [202] He Z, Yang JJ, Zhang R, et al. Circulating miR-29b positively correlates with non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *J of Digest Diseases* 2019; 20: 189–195. doi:10.1111/1751-2980.12716
- [203] Lischka J, Schanzer A, Hojreh A, et al. Circulating microRNAs 34a, 122, and 192 are linked to obesity-associated inflammation and metabolic disease in pediatric patients. *Int J Obes* 2021; 45: 1763–1772. doi:10.1038/s41366-021-00842-1
- [204] Pervez MA, Khan DA, Gilani STA, et al. Hepato-Protective Effects of Delta-Tocotrienol and Alpha-Tocopherol in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Regulation of Circulating MicroRNA Expression. *IJMS* 2022; 24: 79. doi:10.3390/ijms24010079
- [205] Jampoka K, Muangpaisarn P, Khongnomnan K, et al. Serum miR-29a and miR-122 as Potential Biomarkers for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *MIRNA* 2018; 7: 215–222. doi:10.2174/2211536607666180531093302
- [206] Pillai SS, Lakhani HV, Zehra M, et al. Predicting Nonalcoholic Fatty Liver Disease through a Panel of Plasma Biomarkers and MicroRNAs in Female West Virginia Population. *IJMS* 2020; 21: 6698. doi:10.3390/ijms21186698
- [207] Long J-K, Dai W, Zheng Y-W, et al. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Med* 2019; 25: 26. doi:10.1186/s10020-019-0085-2
- [208] Gracia A, Fernández-Quintela A, Miranda J, et al. Are miRNA-103, miRNA-107 and miRNA-122 Involved in the Prevention of Liver Steatosis Induced by Resveratrol? *Nutrients* 2017; 9: 360. doi:10.3390/nu9040360
- [209] Ning Z-W, Luo X-Y, Wang G-Z, et al. *MicroRNA-21* Mediates Angiotensin II-Induced Liver Fibrosis by Activating NLRP3 Inflammasome/IL-1 $\beta$  Axis *via* Targeting *Smad7* and *Spry1*. *Antioxidants & Redox Signaling* 2017; 27: 1–20. doi:10.1089/ars.2016.6669
- [210] Celikbilek M, Baskol M, Taheri S, et al. Circulating microRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *WJH* 2014; 6: 613. doi:10.4254/wjh.v6.i8.613

- [211] Roderburg C, Urban G-W, Bettermann K, et al. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 209–218. doi:10.1002/hep.23922
- [212] Wang X, Seo W, Park SH, et al. MicroRNA-223 restricts liver fibrosis by inhibiting the TAZ-IHH-GLI2 and PDGF signaling pathways via the crosstalk of multiple liver cell types. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 1153–1167. doi:10.7150/ijbs.58365
- [213] Hu J, Chen C, Liu Q, et al. The role of the *miR-31* /FIH1 pathway in TGF- $\beta$ -induced liver fibrosis. *Clinical Science* 2015; 129: 305–317. doi:10.1042/CS20140012
- [214] Wang B, Li W, Guo K, et al. miR-181b Promotes hepatic stellate cells proliferation by targeting p27 and is elevated in the serum of cirrhosis patients. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012; 421: 4–8. doi:10.1016/j.bbrc.2012.03.025
- [215] Chen Y-J, Zhu J-M, Wu H, et al. Circulating microRNAs as a Fingerprint for Liver Cirrhosis. *PLoS ONE* 2013; 8: e66577. doi:10.1371/journal.pone.0066577
- [216] Higuchi T, Todaka H, Sugiyama Y, et al. Suppression of MicroRNA-7 (miR-7) Biogenesis by Nuclear Factor 90-Nuclear Factor 45 Complex (NF90-NF45) Controls Cell Proliferation in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Biological Chemistry* 2016; 291: 21074–21084. doi:10.1074/jbc.M116.748210
- [217] Wang X, He Y, Mackowiak B, et al. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut* 2021; 70: 784–795. doi:10.1136/gutjnl-2020-322526
- [218] Lan T, Li C, Yang G, et al. Sphingosine kinase 1 promotes liver fibrosis by preventing miR-19b-3p-mediated inhibition of CCR2. *Hepatology* 2018; 68: 1070–1086. doi:10.1002/hep.29885
- [219] Yan Y, Luo Y-C, Wan H-Y, et al. MicroRNA-10a is involved in the metastatic process by regulating Eph tyrosine kinase receptor A4-Mediated epithelial-mesenchymal transition and adhesion in hepatoma cells\*. *Hepatology* 2013; 57: 667–677. doi:10.1002/hep.26071
- [220] Yang P, Li Q-J, Feng Y, et al. TGF- $\beta$ -miR-34a-CCL22 Signaling-Induced Treg Cell Recruitment Promotes Venous Metastases of HBV-Positive Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell* 2012; 22: 291–303. doi:10.1016/j.ccr.2012.07.023
- [221] Chen S, Mao Y, Chen W, et al. Serum exosomal miR-34a as a potential biomarker for the diagnosis and prognostic of hepatocellular carcinoma. *J Cancer* 2022; 13: 1410–1417. doi:10.7150/jca.57205
- [222] Ren F-H, Yang H, He R, et al. Analysis of microarrays of miR-34a and its identification of prospective target gene signature in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2018; 18: 12. doi:10.1186/s12885-017-3941-x
- [223] Ao R, Wang Y, Tong J, et al. Altered microRNA-9 Expression Level is Directly Correlated with Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Targeting Onecut2 and SIRT1. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3804–3819. doi:10.12659/msm.897207

- [224] Zhang Y, Cheng X, Lu Z, et al. Upregulation of miR-15b in NAFLD models and in the serum of patients with fatty liver disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013; 99: 327–334. doi:10.1016/j.diabres.2012.11.025
- [225] Hu Y, Liu H-X, Jena PK, et al. miR-22 inhibition reduces hepatic steatosis via FGF21 and FGFR1 induction. *JHEP Rep* 2020; 2: 100093. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100093
- [226] Yang Z, Qin W, Huo J, et al. MiR-22 modulates the expression of lipogenesis-related genes and promotes hepatic steatosis in vitro. *FEBS Open Bio* 2021; 11: 322–332. doi:10.1002/2211-5463.13026
- [227] He Z, Yang JJ, Zhang R, et al. Circulating miR-29b positively correlates with non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *J of Digest Diseases* 2019; 20: 189–195. doi:10.1111/1751-2980.12716
- [228] Benito-Vicente A, Uribe KB, Rotllan N, et al. miR-27b Modulates Insulin Signaling in Hepatocytes by Regulating Insulin Receptor Expression. *IJMS* 2020; 21: 8675. doi:10.3390/ijms21228675
- [229] Vulf M, Shunkina D, Komar A, et al. Analysis of miRNAs Profiles in Serum of Patients With Steatosis and Steatohepatitis. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 736677. doi:10.3389/fcell.2021.736677
- [230] Erhartova D, Cahova M, Dankova H, et al. Serum miR-33a is associated with steatosis and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *PLoS ONE* 2019; 14: e0224820. doi:10.1371/journal.pone.0224820
- [231] Ding J, Xia C, Cen P, et al. MiR-103-3p promotes hepatic steatosis to aggravate nonalcoholic fatty liver disease by targeting of ACOX1. *Mol Biol Rep* 2022; 49: 7297–7305. doi:10.1007/s11033-022-07515-w
- [232] Wang X, Wang J. High-content hydrogen water-induced downregulation of miR-136 alleviates non-alcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2 via targeting MEG3. *Biological Chemistry* 2018; 399: 397–406. doi:10.1515/hsz-2017-0303
- [233] Huang Z, Wang M, Liu L, et al. Transcriptional Repression of CYP3A4 by Increased miR-200a-3p and miR-150-5p Promotes Steatosis in vitro. *Front Genet* 2019; 10: 484. doi:10.3389/fgene.2019.00484
- [234] Zhuge B, Li G. MiR-150 deficiency ameliorated hepatosteatosis and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease via targeting CASP8 and FADD-like apoptosis regulator. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2017; 494: 687–692. doi:10.1016/j.bbrc.2017.10.149
- [235] Huang R, Duan X, Liu X, et al. Upregulation of miR-181a impairs lipid metabolism by targeting PPAR $\alpha$  expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2019; 508: 1252–1258. doi:10.1016/j.bbrc.2018.12.061
- [236] Wang B, Li W, Guo K, et al. miR-181b Promotes hepatic stellate cells proliferation by targeting p27 and is elevated in the serum of cirrhosis patients. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012; 421: 4–8. doi:10.1016/j.bbrc.2012.03.025

- [237] Xu M, Zheng X, Jiang F, et al. MicroRNA-190b regulates lipid metabolism and insulin sensitivity by targeting IGF-1 and ADAMTS9 in non-alcoholic fatty liver disease. *J of Cellular Biochemistry* 2018; 119: 5864–5874. doi:10.1002/jcb.26776
- [238] Wang J-J, Zhang Y-T, Tseng YJ, et al. miR-222 targets ACOX1, promotes triglyceride accumulation in hepatocytes. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2019; 18: 360–365. doi:10.1016/j.hbpd.2019.05.002
- [239] Wang X-Y, Lu L-J, Li Y-M, et al. MicroRNA-376b-3p ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by targeting FGFR1 and regulating lipid oxidation in hepatocytes. *Life Sciences* 2022; 308: 120925. doi:10.1016/j.lfs.2022.120925
- [240] Zhang T, Zhao X, Steer CJ, et al. A negative feedback loop between microRNA-378 and Nrf1 promotes the development of hepatosteatosis in mice treated with a high fat diet. *Metabolism* 2018; 85: 183–191. doi:10.1016/j.metabol.2018.03.023
- [241] Fang S, Feng J, Zhang H, et al. MiR-455 targeting SOCS3 improve liver lipid disorders in diabetic mice. *Adipocyte* 2020; 9: 179–188. doi:10.1080/21623945.2020.1749495
- [242] Yu Y, Tian T, Tan S, et al. MicroRNA-665-3p exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Bioengineered* 2022; 13: 2927–2942. doi:10.1080/21655979.2021.2017698
- [243] Fu X, Qie J, Fu Q, et al. miR-20a-5p/TGFBR2 Axis Affects Pro-inflammatory Macrophages and Aggravates Liver Fibrosis. *Front Oncol* 2020; 10: 107. doi:10.3389/fonc.2020.00107
- [244] Xuan J, Guo S, Huang A, et al. MiR-29a and miR-652 Attenuate Liver Fibrosis by Inhibiting the Differentiation of CD4+ T Cells. *Cell Struct Funct* 2017; 42: 95–103. doi:10.1247/csf.17005
- [245] Roy S, Benz F, Vargas Cardenas D, et al. miR-30c and miR-193 are a part of the TGF- $\beta$ -dependent regulatory network controlling extracellular matrix genes in liver fibrosis: miR-193 and miR-30c in liver fibrosis. *Journal of Digestive Diseases* 2015; 16: 513–524. doi:10.1111/1751-2980.12266
- [246] Venugopal SK, Jiang J, Kim T-H, et al. Liver fibrosis causes downregulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G101-106. doi:10.1152/ajpgi.00220.2009
- [247] He Y, Hwang S, Cai Y, et al. MicroRNA-223 Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis and Cancer by Targeting Multiple Inflammatory and Oncogenic Genes in Hepatocytes. *Hepatology* 2019; 70: 1150–1167. doi:10.1002/hep.30645
- [248] Fernández-Ramos D, Fernández-Tussy P, Lopitz-Otsoa F, et al. MiR-873-5p acts as an epigenetic regulator in early stages of liver fibrosis and cirrhosis. *Cell Death Dis* 2018; 9: 958. doi:10.1038/s41419-018-1014-y
- [249] Amaral AED, Rode MP, Cisilotto J, et al. MicroRNA profiles in serum samples from patients with stable cirrhosis and miRNA-21 as a predictor of transplant-free survival. *Pharmacological Research* 2018; 134: 179–192. doi:10.1016/j.phrs.2018.06.019

- [250] El Tayebi HM, Hosny KA, Esmat G, et al. miR-615-5p is restrictedly expressed in cirrhotic and cancerous liver tissues and its overexpression alleviates the tumorigenic effects in hepatocellular carcinoma. *FEBS Letters* 2012; 586: 3309–3316. doi:10.1016/j.febslet.2012.06.054
- [251] Zhang T, Hu J, Wang X, et al. MicroRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF- $\kappa$ B-TNF $\alpha$  pathway. *Journal of Hepatology* 2019; 70: 87–96. doi:10.1016/j.jhep.2018.08.026
- [252] Ji D, Li B, Shao Q, et al. MiR-22 Suppresses BMP7 in the Development of Cirrhosis. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36: 1026–1036. doi:10.1159/000430276
- [253] Xin X, Zhang Y, Liu X, et al. MicroRNA in hepatic fibrosis and cirrhosis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 1418–1424. doi:10.2741/4292
- [254] Li D, Yang P, Li H, et al. MicroRNA-1 inhibits proliferation of hepatocarcinoma cells by targeting endothelin-1. *Life Sciences* 2012; 91: 440–447. doi:10.1016/j.lfs.2012.08.015
- [255] Bi Q, Tang S, Xia L, et al. Ectopic Expression of MiR-125a Inhibits the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Targeting MMP11 and VEGF. *PLoS ONE* 2012; 7: e40169. doi:10.1371/journal.pone.0040169
- [256] Waidmann et al. - 2012 - Serum MicroRNA-122 Predicts Survival in Patients w.pdf.
- [257] Tessitore A, Cicciarelli G, Del Vecchio F, et al. MicroRNA expression analysis in high fat diet-induced NAFLD-NASH-HCC progression: study on C57BL/6J mice. *BMC Cancer* 2016; 16: 3. doi:10.1186/s12885-015-2007-1

## ANNEXE 01 : Profil d'expression sérique et hépatique des miARNs dans les 04 stades de la (NAFLD)

### Stéatose :

MIRNAs	Sérum	Références
miR-16	↗	[48,49,50]
miR-17	↗	[46]
miR-20a	↘	[46,51,52]
miR-21	↗	[46,51,53–56]
miR-24	↗	[46,55,57]
miR-27a	↘	[56,58]
miR-34a	↗	[47,54,55,58,59,60]
miR-100	↗	[46]
miR-122	↗	[46,47,49,54,58,59,60,61,62]
miR-132	↗	[63]
miR-192	↗	[46,47,50,58,60,64]

MIRNAs	Biopsie	Références
miR-16	↘	[113,114]
miR-17	↘	[115,116,117]
miR-20a	↘	[116,118,119]
miR-21	↘	[115,120–126]
miR-24	↗	[115,120,127,128]
miR-27a	↗	[126,128–130]
miR-34a	↗	[114,120,121,126,127,131–133]
miR-100	↗	[120,124,134]
miR-122	↗	[114,120,129,131,135–137]
miR-132	↗	[120,121,126,138]
miR-192	↗	[120,126,139,140]

### Fibrose :

MIRNAs	Sérum	Références
miR-21	↗	[56,65,66]
miR-29a	↘	[67,68]
miR-34a	↗	[68]
miR-122	↘	[56,61,68,69]
miR-223	↗	[56,64]

MIRNAs	Biopsie/Cellules	Références
miR-21	↗	[126,141,142]
miR-29a	↘	[143–147]
miR-34a	↗	[148,149]
miR-122	↘	[126,127,133,135,141,150]
miR-223	↗	[126,151]

### Cirrhose :

MIRNAs	Sang	Références
miR-29a	↘	[67]
miR-34a	↗	[73]
miR-155	↘	[72]
miR-181b	↗	[70,74,75]
miR-571	↗	[76]

MIRNAs	Biopsie	Références
miR-29a	↘	[143,152]
miR-34a	↗	[153]
miR-155	↘	[154]
miR-181b	↗	[154,155]
miR-571	↗	[144]

## Carcinome :

MicroARN	Sérum	Référence
Mir-7	↗	[77]
Mir-21	↗	[78,79]
Mir-26a	↘	[80]
Mir-29a	↘	[81]
Mir-34a	↘	[79,82]
Mir-122	↗	[79,83]
Mir-125a	↘	[84,85]
Mir-125b	↘	[86]
Mir-155	↗	[87]
Mir-221	↗	[78]

MicroARN	Biopsie	Référence
Mir-7	↘	[156–160]
Mir-21	↘	[156,161–166]
Mir-26a	↘	[150,160,160,167,168]
Mir-29a	↘	[169–172]
Mir-34a	↘	[156,173–177]
Mir-122	↘	[156,161,178,179]
Mir-125a	↘	[156,180–182]
Mir-125b	↘	[156,173,176,178,183,184]
Mir-155	↗	[156,160,185–187]
Mir-221	↗	[156,181,188–191]

## Annexe 02 : Mécanisme de régulation des miARNs dans les 04 stades de la (NAFLD)

### Stéatose :

MIRNAS	Sérum	Biopsie	Cibles	Régulation	Références
<b>miR-16</b>	↗	↘	mTOR	Inhibition de la voie de signalisation mTOR / P70S6K1. Diminution de la biosynthèse des acides gras et du cholestérol.	[113-115,192,193]
<b>miR-17</b>	↗	↘	TCF7L2; PKnox1 (prep1); CYP7A1	Augmentation de la différenciation adipogénique. Activation de la voie de signalisation Wnt. Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques.	[115-117,194,195]
<b>miR-20a</b>	↘	↘	PKnox1; P63; CD36	Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques. Activation de la voie AKT/GSK. Réduction de la synthèse du glycogène. Inactivation de la voie AMPK.	[116,118,119,193,194,196]
<b>miR-21</b>	↗	↘	PPARα; FOXA2; FOXA1; HNF4α; STAT3; LRP6; INSIG2; TGF-β; PTEN; SREBP1/2, FABP7; ACBD5; ACAT1; PTGER3; HPGD;	Augmentation de l'absorption des lipides et leurs accumulations. Augmentation de la glucoéogenèse, lipogénèse. Inactivation de la voie WNT/β-catenin Inhibition de la voie mTOR.	[114,121-123,125-127,139,192,193,196-200]
<b>miR-24</b>	↗	↘	APOB; LPPR2; Insig1; SREBP1c (SCD1 GPAT; FASN)	Augmentation de lipogénèse. Inhibition de la voie INSIG/SREBP.	[115,127,193,197,199,201,202]

<b>miR-27a</b>	↘	↗	Nrf2 (HO1, NQO1, and Mn-SOD); ANGPTL3; LPL; PPARα/γ; RXRα; C/EBPα; FAS; SCD1	Repression de la lipolyse et favorisation du transport et de l'oxidation des acides gras, cholestérole efflux et l'adipogenèse Augmentation de l'accumulation des TG et des lipides dans les hépatocytes Amélioration de la lipogenèse et du stress oxydatif	[126,128–130,196]
<b>miR-34a</b>			ABCD1; SIRT1; KLF4; FGFR1/4; HNF4α; PPARα. ACSL4; ACSL1; ALDOA; SLC27A4; ACSL5; ANXA5; DAG1; RAC1; SELPLG; LCK; LAMP1; AP1S1; GNAO1; BMP1; LDHA; OGDH; HK1; PKFB3; H6PD	Inhibition de la sécrétion VLDL. Augmentation de la lipogenèse. Inactivation de la voie AMPK/PPARalpha. Activation de la voie FAO.	[114,120,121,126,127,132,133,196,198–200,203,204]
<b>miR-100</b>	↗	↗	GFR3; GNAO1; VLDLR; CD36; Cyp2b9; Cyp4A14; mTOR; Rps13- ps1; Gdps3; Vnn1; Traj43; Cyp17a1	Réduction de l'expression des enzymes lipogéniques. régulation négative de la voie mTor.	[120,131,134,193]
<b>miR-122</b>			Nrf1; FASN; HMG-CoA; SREBP1; SLC7A1; ACC1, CPT1A; ALDOA; CS; CLIC1; SLC2A14; SLC2A3; GYS1; TUBB4; EIF1; ATP2C2; LRP10; PDK4; PPARA; SIRT1; Agpat1; Dgat1; CPEB1	Augmentation de FAO et de la synthèse de TAG, TG et cholestérol. Augmentation de la gluconéogenèse et de lipogenèse. Inhibition de la voie KB1/AMPK.	[120,124,126,129,135–137,142,192–194,196,198,203–208]
<b>miR-132</b>	↗	↗	FoxO3;PTEN; Sirt1; Cyp2E1; P300; IL-8; MCP1	Activation de la voie NF-Kb. Augmentation de la lipogenèse.	[120,121,126,138,167]
<b>miR-192</b>	↗	↗	PPP1R3D; FABP3 SREBF1; SCD1; Rictor	Négative régulation de la voie de signalisation Rictor/AKT/FoxO1 Activation des macrophages en NAFLD.	[115,126,140,193,196,197,203]

## Fibrose :

MIRNA s	Sérum	Biopsie	Cibles	Régulation	Références
<b>miR-21</b>	↗	↗	PPAR $\alpha$ , SMAD7, Spry1	Activation de la voie de signalisation TGF- $\beta$ ou NF-Kb. Inhibition de la voie de PPAR $\alpha$ . Activation de la voie Spry1/ERK/NF- $\beta$ , et Smad7/Smad2/3/NOX4. Activation de NLRP3 inflammasome.	[126,141,142,209]
<b>miR-29a</b>	↘	↘	ARRB1, RE1a, PERK, CHOP, sXBP1, SETDB1, PPAR $\gamma$ , MLL5, DNMT3A, DNMT3B, HMGCR, DNMT3b, CD36, GSK3 $\beta$	Inactivation de la voie de signalisation TGF- $\beta$ et inhibition de la synthèse du collagène dans HSCs. Inhibition de la différentiation des cellules CD4+ T. Favorisation la migration et le prolifération des HSCs. Augmentation de la fonction de HDAC4. Transactivation de l'expression PPAR $\gamma$ et hypométhylation de H3K9.	[141,143,144,146,147,210,211]
<b>miR-34a</b>	↗	↗	SIRT1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , p53, p-smad2/3, Ac-p53, $\alpha$ -SMA, collagen I cyl-CoA synthetase long-chain family member 1	Activation de la voie de signalisation SIRT1/p53. Activation des HSCs et augmentation de leurs prolifération, migration, et invasion. Activation de la voie de signalisation TGF- $\beta$ .	[148,149,210]
<b>miR-122</b>	↘	↘	HIF-1 $\alpha$ , LOX, Vimentin, MAP3K3(MEKK3)	Inactivation de la voie de signalisation TGF- $\beta$ . Inhibition de la synthèse du collagène	[126,127,133,135,141,150,210]
<b>miR-223</b>	↗	↗	Pdgfra/b, TAZ, Gli2 Col3a1, Col4a1, Tgfb1, Mmp13, Vim	Activation des la voie TAZ-IHH-GLI2 et celle de PDGF	[126,140,212]

## Cirrhose :

MIRNA	Sang	Biopsie	Cibles	Régulation	Références
<b>miR-29a</b>	↘	↘	ARRB1, RE1a, PERK, CHOP, Sxpb1, SETDB1 PPAR $\gamma$ , MLL5, DNMT3A, DNMT3B	Inactivation de la voie de signalisation TGF- $\beta$ et inhibition de la synthèse du collagène dans HSCs. Inhibition de la différentiation des cellules CD4 <sup>+</sup> T. Favorisation de la migration et le prolifération des HSCs. Augmentation de la fonction de HDAC4. La transactivation de l'expression PPAR $\gamma$ et hypomethylation de H3K9.	[141,143,146,152,211,213]
<b>miR-34a</b>	↗	↗	p53, TP53	Favorisation de la prolifération et la migration cellulaire. Inhibition de TP53.	[153]
<b>miR-155</b>	↘	↘	ERK1, TCF4, AGTR1	Favorisation de la prolifération et la migration cellulaire. Stimuler l'état d'EMT et l'activité de la voie ERK1. Renforcer l'expression d'E-Cadhérine et diminuion du niveau d'ERK1	[154]
<b>miR-181b</b>	↗	↗	p27	Activation HSC et favorisation de leur prolifération activation de la voie TGF- $\beta$ .	[153–155,214,215]
<b>miR-571</b>	↗	↗	CREBBP	Activation des HSCs et augmentation des niveaux de SMA and CollA1 dans LX-2.	[141,144]

## Carcinome :

microARN	Sang	Biopsie	Cibles	Régulation	Référence
<b>miR-7</b>	↘	↘	PIK3CD, mTOR, EGFR, P70s6k, CCNE1, CCNE2, CCND2, BCL2L1	Inhibition significative de la croissance cellulaire par l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 Régulateur clé de la voie PI3K/Akt/mTOR	[156-159,216]
<b>miR-21</b>	↗	↗	CCNG1, IGF-1R, ADAM17, PTEN, PDCD4, RECK, ARHGAP24, TIMP3, SPAY, Spry1, SPRY2, SOCS1, C/EBPβ, FNDC3B	Induire la phosphorylation de la tyrosine de FAK Augmente l'expression d'ARNm de la MMP-9 Active la voie PI3K	[156,161,162,164-166,178,180,217,218]
<b>miR-26a</b>	↘	↘	CDK6, IL-6, cyclin D2, CDK6, IL-6, cyclin D2, E1, E2, DNMT3B, MEG3, AURKA, STAT3, HGF-MET E1, E2	Induit l'arrêt en G1 et favorise l'apoptose des cellules CHC Supprime l'expression du signal transducteur et	[150,157,160,160,167,168]
<b>miR-29a</b>	↘	↘	SPARC	Régulation de la voie SPARC-AKT et la croissance de CHC	[180,217]
<b>miR-34a</b>	↘	↘	c-Met, CCL22, p53, TGF-β, CCND1, Bcl-2, AXL, SIRT1, Ying, Yang1, VEGFA, KIT, Notch1, DPYD, SERPINE1, CDK6	Modulation de la voie de signalisation c-Met la voie de p53 Activation de la voie de WNT/ β-Caténine Inhibition de la voie de signalisation c-Met Inhibe de la voie de Notch1, la voie de SIRT1/p53 et de la signalisation WNT/TCF7 activation de la voie de WNT/ β-Caténine	[156,175,219-222]

<b>miR-122</b>	↗	↗	CCNG1, IGF1R, ADAM1, SRF, WNT1, CUL1, Cux1, Rhoa, Iqgap1, Mapre1, Nedd4l, Slc25a34, Prom1, CCNG1, IGF-1R ADAM17, PTEN SOCS1, C/EBPβ FNDC3B	Activation de la signalisation de la β-caténine Réduction de la E-cad-herin et la migration cellulaire Activation de la voie Wnt/IGF/VEGF	[156,161,170,179]
<b>miR-125a</b>	↘	↘	SIRT7, MMP11, VEGF-A, ERBB2, ERBB3, EDN1, MMP14, BCL9L, TNFAIP3, PTPN1, MAP3K11	Arreter la traduction de l'ARNm du gène Suppresseur de tumeur p53	[156,157,173,176,181,183,188]
<b>miR-155</b>	↘	↘	C/EBPβ, FOXP3, APC, SMAD1, MYLK[59] Cytokine 1(SOCS1)	Active le signal de du transducteur Activateur de la transcription Renforce l'expression de la MMC et la MMP9 Active la voie Wnt	[156,160,179,185-187,217]
<b>miR-221</b>	↗	↗	CDKN1C, p57, DNA DDIT4, CDKN1B, p27, kip1, kip2, Bmf	Régulation à la baisse des CDKN1B/p27 et de CDKN1C/p57 Modulation de la voie de l'interféron-gamma (IFN-γ)	[105,156,161,189-191]

## Annexe 03 : tableaux globales des miARNs avec leurs cibles et régulations

### Stéatose :

MIRNAs	Source	Sang	Biopsie	Valeur p	Cibles	Régulation	Références
<b>let-7a</b>	Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-9</b>	Serum humain Hépatocytes humaines	↗	↗	p<0.05 dans le groupe NAFLD VS groupe témoin sain	Onecut2; SIRT1	Régule la sécrétion d'insuline	[115,223]
<b>miR-10a</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-10b</b>	HepG2 cells Serum humain L02 cells	↘	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	PPARα	Activation de gènes codant pour FAO et diminution de FAO Augmentation de niveaux de malonyl-CoA decarboxylase pour l'augmentation de la translocation des acides gras dans la mitochondrie	[115,121,136,193,197]
<b>miR-15a</b>	Serum humain Modèles animaux	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-15b</b>	Serum humain Foie des rats HepG2 cells	↗	↗	p<0.01 dans le modèle NAFLD VS le groupe témoin sain	InsR; IGF1R; PPRC1; LITAF	Diminution de la prolifération cellulaire et la consommation de glucose en induisant le stockage de TG intracellulaire	[126,127,193,224]
<b>miR-16</b>	Serum humain Foie des rats BRL3A cells	↗	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	mTOR	Activation de la voie Mtor/P70s6k1 Diminution de la biosynthèse des acides gras et de cholestérol	[113,114,139,192,193]

<b>miR-17</b>	↑	↘	↘	Dans le plasma p=0,029 dans le groupe NAFLD VS groupe témoin sain Dans le foie dans p<0.01 le groupe NAFLD VS groupe témoin sain	TCF7L2; PKnox1; CYP7A1	Augmentation de la différenciation adipogénique Activatin de la voie Wnt Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques et réduction du TG intracellulaire et de l'accumulation de lipides dans les hépatocytes	[116,117,139,193,194]
<b>miR-18a</b>	↑	↘	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	PKnox1	Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques et réduction du TG intracellulaire et de l'accumulation de lipides dans les hépatocytes	[116,193]
<b>miR-19a</b>	↑	↘	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	PKnox1	Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques et réduction du TG intracellulaire et de l'accumulation de lipides dans les hépatocytes	[115,116,193]
<b>miR-19b</b>	↑	↘	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	PKnox1	Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques et réduction du TG intracellulaire et de l'accumulation de lipides dans les hépatocytes	[115,116,193]
<b>miR-20a</b>	↑	↘	↘	Dans le foie dans p<0.01 le groupe NAFLD VS groupe témoin sain	PKnox1; P63; CD36	Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques. Activation de la voie AKT/GSK. Réduction de la synthèse du glycogène. Inactivation de la voie AMPK.	[116,118,119,193,194,196]
<b>miR-20b</b>	↑	↘	↘	Dans le plasma: p=0.028 dans le groupe NAFLD VS groupe témoin sain Dans le foie dans p<0.01 le groupe NAFLD VS groupe témoin sain	CD36; PKnox1	Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques et réduction du TG intracellulaire et de l'accumulation de lipides dans les hépatocytes	[116,194]

<b>miR-21</b>	Modèles animaux Serum humain Foie humain HepG2 et L02 cells Foie des rats Foie des souris	↗	↘	dans le serum: Hommes p<0.001 femmes p=0.981 dans le foie: p=0.0022 dans le groupe NAFLD VS groupe témoin sain	PPAR $\alpha$ ; FOXA; HNF4 $\alpha$ ; STAT3; LRP6; INSIG2; TGF- $\beta$ ; PTEN; SREBP1/2; FABP7; TGFB1; ACBD5; ACAT1; PTGER3; HPGD; OSBPL1A	Augmentation de l'absorption des lipides et leur accumulation, la gluconogénèse, lipogénèse, et IR Inactivation de la voie WNT/ $\beta$ - catenin Inhibition de la voie mTOR	[114,115,121- 126,136,192,193,196 -199]
<b>miR-22</b>	Serum humain Foie humain Foie des souris L02 cells	↘	↗	Dans le serum: p<0.001 dans le groupe stéatose niveau 2&3 VS groupe témoin sain	FGFR1; FGF21; PPAR $\alpha$ ; PGC1 $\alpha$ ; SIRT1	Augmentation de la lipogénèse Diminution de FAO, la dipense énergétique	[121,192,193,225,22 6]
<b>miR-23a</b>	Serum humain Foie des souris	↗	↗	Dans le serum: p<0.01 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain	SREBP1; FASN	Promotion de l'accumulation de TG et la lipogénèse	[128]
<b>miR-23b</b>	Foie des souris	↗	↗	Dans le serum: p<0.01 dans le groupe HFD VS groupe	SREBP1; FASN	Promotion de l'accumulation de TG et la lipogénèse	[128,193]
<b>miR-24</b>	Foie des souris Foie des rats Hépatocytes humaines HepG2 cells Serum humain	↗	↗	p<0.05 dans le groupe NAFLD VS groupe témoin sain	APOB; LPPR2; Insig1; SREBP1c (SCD1); GPAT; FASN); SREBP (HMGCR)	Augmentation de lipogénèse et de l'accumulation des lipides dans les hypatocytes et de TG dans le plasma Inhibition de la voie INSIG/SREBP	[120,127,128,139,19 3,199,227]
<b>miR-26a</b>	Foie des rats Serum humain	↗	↘		GSK3 $\beta$ ; PKC $\delta$ / $\theta$ ; PKK1; ACSL3/4; TCF7L2; EIF2 $\alpha$		[126,193,197]
<b>miR-26b</b>	Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-27a</b>	Foie humain Serum humain Foie des souris HepG2 cells	↘	↗	Dans le sérum: p<0.001 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain Dans le foie: p<0.05 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain	Nrf2 (HO1; NQO1; Mn- SOD); NANGPTL3; LPL; PPAR $\alpha$ / $\gamma$ ; RXR $\alpha$ ; C/EBP $\alpha$ ; FAS; SCD1	Repression de la lipolyse Favorisation du transport et de l'oxydation des acides gras, cholestérole efflux et l'adipogénèse Amélioration de la lipogénèse et du stress oxydatif	[126,128-130,196]

<b>miR-27b</b>	Foie des rats Serum humain Foie humain Huh7 cells	↑	↑			PPARA; IGF1; ANGPTL3; LPL; PPAR $\alpha/\gamma$ ; RXR $\alpha$ ; C/EBP $\alpha$ ; INRS; IRS1	Repression de l'expression des gènes marqueur adipogénique et l'accumulation des TG Inhibition de la glucogenèse et de la lipolyse Favorisation du transport et de l'oxydation des acides gras, cholestérole efflux, l'adipogenèse et l'absorption du glucose Activation de la synthèse de glycogène	[128,129,139,192,228]
<b>miR-29a</b>	Serum humain Foie des rats Modèles animaux	↘	↘	dans le serum: p=0.047 simple stéatose VS groupe témoin sain		IGF1; LPL; LEP; CD36; BAX; HMGCR; DNMT3B; GSK3 $\beta$	Régulation de la signalisation de l'insuline Modulation de l'hémostase mitochondriale par la facilitation de l'absorption des acides gras et leur oxydation (FAO)	[115,120,126,193,205]
<b>miR-29b</b>	Foie des rats Sérum humain	↑	↘				Augmentation de TG dans le sérum	[197,202]
<b>miR-29c</b>	Foie des souris	↘	↘	p<0.05 dans le groupe de souris obèses VS groupe témoin sain		COL4A; LPL; HMGCR; PDHX; HNF4G; ATP5G1; HMGCS1; G6PC; GPAM; DAG1; CA3; PSMB5; ABCB11; ABCC3; EHHADH; OSBP; INSIG1; PPARGC1A; PPAR $\alpha$ ; LEP; HEPACAM		[131,199]
<b>miR-30a</b>	HepG-2 cells Serum humain	↑	↑	Dans le serum : p<0.05 dans le groupe NAFLD VS groupe témoin sain		PPAR- $\alpha$ ; CPT1; ACC; FASN; UCP2	Augmentation de l'accumulation des TG et déposition des lipides Inactiver la voie d'AMPK et de GSK-3 $\beta$	[195]
<b>miR-30c</b>	Foie des souris HepG2 cells Serum humain	↑	↘			FASN; MTTP; DGATI	Diminution de l'accumulation des TG et la déposition des lipides par l'inhibition de la biosynthèse des acides gras Réduire la Lipigénèse De Novo et la sécrétion des VLDL	[136,192,208]
<b>miR-30d</b>	Serum humain L02 cells Foie des rats	↑	↑	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain				[120,121,193,229]

<b>miR-30e</b>	Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain				[193]
<b>miR-31</b>	Foie des rats L02 cells Foie humain Modèles animaux	↗	↗			PC; OSBP2; HADH; UGT1A1; CLIC1; GNAO1; PPARG1A; GCK		[115,121,131,197,199]
<b>miR-33</b>	Foie des rats L02 cells	↗	↗			CROT; CPT1a; AMPK; HADHB; ABCA1; ABCG1; SREBP1; NFYC	Augmentation du cholestérol dans les hépatocytes, Diminution de la β-oxidation	[121,127,129,136,197]
<b>miR-33a</b>	Serum humain Foie humain	↗	↗	Dans le serum: p=0.034		ABCA1/2; SREBP1/2, ABCG1; CROT; CPT1a; AMPK; HADHB	Augmentation de la RI, la synthèse du cholestérol, la lipogenèse et le HDL plasmatique	[115,122,129,230]
<b>miR-34a</b>	Foie des rats Foie des souris L02 cells Serum des souris Foie humain Serum humain Modèles animaux Plasma humain	↗	↗	Dans le serum: Hommes p=0.014 femmes p=0.003 Dans le plasma: p<0.05 dans le groupe NAFLD VS groupe non NAFLD		ABCD1; SIRT1; KLF4; FGFR1/4; HNF4α; PPARα; ACSL1/4/5; ALDOA; SLC27A4; ANXA5; DAG1; RAC1; SELPLG; LCK; LAMP1; API5I; GNAO1; BMP1; LDHA; OGDH; HK1; PFKFB3; H6PD	Inhibition de la sécrétion VLDL Augmentation de la lipogenèse Induction de l'apoptose AMPK/PPARalpha pathway	[114,120,121,124,126,127,132,133,196,198,199,203,204]
<b>miR-39</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain				[193]
<b>miR-92a</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain		Pknox1	Amélioration de la signalisation des récepteurs insuliniques et réduction du TG intracellulaire et de l'accumulation de lipides dans les hépatocytes	[116,193]

<b>miR-93</b>	Plasma humain Foie des rats	↗	↗	Dans le plasma: p<0.05 dans le groupe NAFLD VS groupe non NAFLD	Pknox1	Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques et réduction du TG intracellulaire et de l'accumulation de lipides dans les hépatocytes	[116,122,203]
<b>miR-95</b>	L02 cells	↗	↗				[121]
<b>miR-96</b>	Foie humain Serum humain	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	P665hc; INSR; IRS		[116,126,193]
<b>miR-99a</b>	Serum humain	↗	↗				[115,122,127]
<b>miR-100</b>	Foie des rats Serum humain Hépatocytes humaines	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	GFR3; GNAO1; VLDLR; CD36; Cyp2b9; Cyp4A14; mTOR; Rps13-ps1; Gpd3; Vnn1; Traj43; Cyp17a1	Réduction de l'expression des enzymes lipogéniques, l'absorption des acides gras et les niveaux de LDL et de cholestérol dans le sérum et les niveaux de TG dans les hépatocytes Régulation de la voie mTor	[131,134,193,197]
<b>miR-103</b>	Foie des souris AML12 cells	↗	↗	p<0.05 dans le groupe NAFLD VS groupe témoin sain	ACO1; FASN; ACSL1; srebf1	Inhibition de ALT et AST pour développer l'inflammation, diminution de ROS et H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> pour développer le stress oxydatif et augmenter les niveaux d'ATP	[195,208,231]
<b>miR-103a</b>	Serum humain Foie humain	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	Cav1		[115,193,204]
<b>miR-106b</b>	Serum humain Foie humain	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	Pknox1	Amélioration de la signalisation des récepteurs insulinniques et réduction du TG intracellulaire et de l'accumulation de lipides dans les hépatocytes	[115,116,193]

<b>miR-107</b>	Serum humain Foie humain AML12 cells	↘	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	Cav1; CPT1a, SREBP1; LRP1B, LDLRAD2; NAO1; FASN; PDK4; PPP1CA; ARF4; HMGCS2; CLIC1; PADI4; ACOX1; OSBPL6; LDLRAD2; ACSL4; LRP6; ACSL1; PPARGC1A; GPD1; TCF1; Srebf1	[115,120,193,199,200,208]
<b>miR-122</b>	Foie humain Foie des souris et des rats Serum humain Plasma humain AML12 cells	↗	↗	Dans le plasma: p<0.01 dans le groupe NAFLD VS groupe non NAFLD Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	Nrf1; FASN; HMG-CoA; SREBP1; SLC7A1; ACC1 CPT1A; ALDOA; CS; CLIC1; SLC2A14; SLC2A3; GYS1; TUBB4; EIF1; ATP2C2; LRP10; PDK4; PPARA; SIRT1; Agpat1; Dgat1; CPEBI	[114,120,126,129,131,135-138,192-194,196,198,203-205,207,208]
<b>miR-125a</b>	Foie des souris Foie des rats	↘	↘	Dans le foie: p<0.05 dans le groupe T2DM VS le groupe témoin sain	SOCS3; LRP4 STAT3	[181,197]
<b>miR-125b</b>	Serum humain Foie humain	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	FAS	[115,126,127,193]
<b>miR-126</b>	Serum humain L02 cells Foie des rats	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	IRS-1	[121,131,193,194,199,229]
<b>miR-128</b>	Serum humain Foie des souris HepG2 cells	↗	↘	Dans le serum et dans le foie: p<0.05 dans le groupe simple stéatose ou HFD VS groupe témoin sain	Nrf2 (HO1, NQO1, and Mn-SOD)	[130,193]

<b>miR-129</b>	Foie des rats		↘						[120]
<b>miR-130a</b>	L02 cells		↘					PPARG; LRP4/8	[120,121]
<b>miR-132</b>	Foie humain Foie des rats Serum humain HepG2 cells L02 cells	↗						FoxO3;PTEN; Sirt1; Cyp2E1; P300; IL-8; MCP1	[121,126,138, 167,197]
<b>miR-133a</b>	Serum humain	↘					Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain		[193]
<b>miR-133b</b>	Serum humain	↘					Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain		[193]
<b>miR-135a</b>	Foie des rats		↘					IRS2; LDLRAD2	[120]
<b>miR-136</b>	Foie des souris		↗				Dans le foie: p<0.05 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain	MEG3; Nrf2	[126,232]
<b>miR-138</b>	Foie des rats		↘				Dans le foie: p<0.05 dans le groupe NAFLD VS groupe témoin sain	CPT1B; CYP4A1	[233]
<b>miR-140</b>	L02 cells		↘						[121]
<b>miR-141</b>	Serum humain	↘					Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain		[193]
<b>miR-142</b>	Foie des rats Foie des souris HepG2 cells		↗				Dans le foie: p<0.05 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain	Nrf2 (HO1, NQO1, and Mn-SOD)	[130,134,197]

<b>miR-143</b>	Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-145</b>	Serum humain Foie des rats	↗	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[122,193]
<b>miR-148a</b>	Serum humain foie des souris	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain Dans le foie: p<0.05 dans le			[193,232]
<b>miR-149</b>					FGF-21	Diminution de la lipogenèse dans les hypatocytes	[116]
<b>miR-150</b>	Foie humain LO2 cells Foie des souris	↗	↗	Dans le foie: p<0.01 dans le groupe HFD ou NAFLD VS groupe témoin sain	CYP3A4; CFLAR; p-Jnk1; p-Ask1	Augmentation de la guconogénèse l'absorption des acides gras et FAO Augmentation de l'absorption des lipides, la lipogenèse, accumulation des TG	[115,233,234]
<b>miR-151</b>	L02 cells Foie des rats	↗	↗				[121,197]
<b>miR-153</b>	Foie des rats	↘		Dans le foie: p<0.05 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain	IRS2; PPARGC1A IGF1R; Nrf2 (HO1, NQO1, and Mn-SOD)	Augmentation de l'accumulation des TG et des lipides dans les hépatocytes amélioration de la lipogenèse et du stress oxydatif	[130,197]
<b>miR-154</b>	L02 cells	↗	↗				[121]
<b>miR-155</b>	Serum humain Foie humain	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	Ces3/TGH; Adrp; Dgat; Cpt1a; Fabp4; LXRα	diminution du cholestérol, TG, HDL dans le serum	[126,127,136,156,193,199,229]
<b>miR-181a</b>	Modèles animaux Serum humain	↗	↗		PPARα	Augmentation de l'absorption des lipides, la lipogenèse	[115,235]

<b>miR-181b</b>	Modèles animaux Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.01 dans le groupe NAFLD VS groupe témoin sain	SIRT1	Augmentation de l'absorption des lipides, la lipogénèse.	[236]
<b>miR-183</b>	Foie des rats	↘			LRPIB ; IRS1		[120]
<b>miR-184</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-185</b>	HepG2 foie des souris	↘		p<0.05 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain	SREBP-1c; FASN; HMGCR; SREBP2; SR-BI	Diminution de la synthèse des acides gras et du cholestérol Inductin de la voie de signalisation PI3K/Akt2 via IRS2 Diminution l'absorption de HDL	[137]
<b>miR-190b</b>	foie humain	↗		p<0.05 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain	IGF-1; ADAMT59; FAS; HMGCR	Augmentation de l'absorption des lipides, la lipogénèse, accumulation des TG, gluconéogénèse	[126,237]
<b>miR-191</b>	Serum humain	↗					[193,229]
<b>miR-192</b>	foie humain Serum humain Plasma humain Foie des rats	↗		Dans le plasma: p<0.01 ans le groupe NAFLD VS groupe non NAFLD Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	PPP1R3D; FABP3 SREBF1; SCD1		[121,126,140,193,196,197,203]
<b>miR-195</b>	Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193,197]
<b>miR-196a</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-200a</b>	Foie humain Serum humain Hépatocytes humaines Foie des souris LO2 cells	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	CYP3A4; ZEB1/2, CDH1; EZH2; SIRT1; BMP1; OSBPL1; FOXA1; ACOT7; CTNNB1; UGT1A1; ACSL5; CD36; ABCD3; IRS2; PPARA; PPARGC1A; OSBPL8		[115,122,124,156,193,199,233]

<b>miR-200b</b>	Foie des rats		↗				[122,199]
<b>miR-200c</b>	Foie humain Serum humain Hépatocytes humaines	↘	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	ZEB1/2; CDH1; EZH2; IRP1; NCAM1		[115,156,193,199]
<b>miR-203</b>	Serum humain L02 cells	↘	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[121,219]
<b>miR-204</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-205</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-206</b>	Serum humain Foie des rats HepG2 cells	↘	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	LXRα; PTPN1	Induction de la lipogenèse Accumulation des gouttelettes lipidiques	[126,136,193,197]
<b>miR-208a</b>	Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-210</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-211</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-214</b>	Serum humain Foie humain	↘	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[115,193]
<b>miR-215</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-221</b>	Serum humain Foie des souris	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	ARF4; OSBPL7; INSIG1; PPARGC1A; ADIPOR1; OSBPL8		[124,193,199,229]

<b>miR-222</b>	L02 cells Foie des souris Sang humain Modèles animaux	↗	↗	p<0.01 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain	ACOX1; IRS-1	Augmentation de l'accumulation de TG intracellulaire et de $\beta$ -hydroxybutyrique inhibition de la $\beta$ -oxydation des acides gras	[115,193, 238]
<b>miR-223</b>	Serum humain Foie humain Modèles animaux	↗	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain	IGF-1R; IRP1; Pknox1; Glut4; IRS-1; ApoB	Amélioration de la signalisation des récepteurs insulimiques et réduction du TG intracellulaire et de l'accumulation de lipides dans les hépatocytes Augmentation de la RL, la biosynthèse des lipoprotéines l'absorption de glucose	[115,116, 126,193,1 94]
<b>miR-224</b>	Serum humain Foie humain	↘	↗	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[115,193]
<b>miR-328</b>	Foie des rats		↗				[120]
<b>miR-335</b>	Foie des souris		↗		SL1; ACOT11; DAG1; FASN; ARF4; GAPDH; ATP5O; GNAO1		[124,199]
<b>miR-370</b>	foie		↗		CPT1A	Favorisation de la lipogenèse	[136]
<b>miR-372</b>	Serum humain	↘		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-374a</b>	Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[193]
<b>miR-375</b>	Serum humain Foie humain	↗	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain			[114,115, 192,193]
<b>miR-376b</b>	Foie des souris				Fgfr1	Augmentation de FAG	[239]

<b>miR-376c</b>	Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain				[193]
<b>miR-378</b>	Foie des souris HepG2 cells	↗	↗	p=0.0022 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain		Nrf1; Crot1; Acox1; Ppara; Acad1; Vlead; P110α; ACC1; FASN; SCD	Diminution de FAO et la lipogenèse	[126,136,240]
<b>miR-421</b>	Foie	↗	↗				Induit le dommage oxydative par l'inhibition de la voie de SIRT3/FOXO3	[126,204]
<b>miR-429</b>	Foie des rats	↗	↗					[122]
<b>miR-451</b>	Serum humain Foie des souris Foie des rats	↗	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe hommes avec NAFLD VS groupe témoin sain Dans le foie: p<0.01 dans le		YWHAZ		[115,122,131,196,198,199]
<b>miR-455</b>	Foie des souris	↘	↘			SOCS3; SREBP-1c; ACCα	Augmentation de l'absorption des lipides, la lipogenèse, accumulation des TG	[241]
<b>miR-467b</b>	Foie	↘	↘			LPL	Diminution de l'absorption des AG	[136]
<b>miR-499</b>	Serum humain Foie humain	↘	↘	Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain		PTEN		[126,193]
<b>miR-497</b>	Foie humain	↗	↗			INSR		[126]
<b>miR-501</b>	Foie des rats	↗	↗					[197]
<b>miR-574</b>	Serum humain	↗		Dans le serum: p<0.05 dans le groupe simple stéatose VS groupe témoin sain				[193]
<b>miR-665</b>	Foie des souris Hypatocytes primaires	↗	↗	p<0.05 dans le groupe HFD VS groupe témoin sain		FNDC5; FBG; TNF-α; MCP-1; IL-6; IL-1β	Inactiver la voie d'AMPKα	[242]

## Fibrose :

MIRNAs	Source	Sang	Biopsie	Cibles	Régulation	Références
<b>miR-16</b>	Sérum humain	↗				[127]
<b>miR-17</b>	Foie humain		↘			[147]
<b>miR-19b</b>	HSCs humaines Foie des souris		↘	CCR2	Favorisation la migration et le positionnement des HSCs et leur activation.	[218]
<b>miR-20a</b>	Foie des souris Foie humain	↘		TGFBR2	Activation de la voie de signalisation TGF-β et activation des macrophages ECM.	[243]
<b>miR-21</b>	Foie des souris Foie humain Sérum humain	↗	↗	PPARα, SMAD7, Spry1	Activation de la voie de signalisation TGF-β ou NF-κB Inhibition de la voie de PPARα Activation Spry1/ERK/NF-β, Smad7/Smad2/3/NOX4 et NLRP3 inflammasome.	[126,141,142,209]
<b>miR-29a</b>	Foie des souris Foie humain Sérum humain	↘	↘	ARRB1, Th17, IL-17A, IL-22, RE1a, PERK, CHOP, sXBP1, SETDB1 PPARγ, MLL5, DNMT3, HMGCR, DNMT3b, CD36, GSK3β	Inactivation de la voie de signalisation TGF-β et inhibition de la synthèse du collagène dans HSCs. Inhibition de la différenciation des cellules CD4+ T favorisation la migration et le prolifération des HSCs. Augmentation de la fonction de HDAC4 la transactivation de l'expression PPARγ et hypomethylation de H3K9.	[141,143,144,146,147,210,211,244]
<b>miR-29b</b>	Foie des souris Foie humain		↘		Inactivation de la voie de signalisation TGF-β et inhibition de la synthèse du collagène dans HSCs.	[143,145-147,211]
<b>miR-30c</b>	Foie humain		↘	TGF-β2, SNAIL1	Activation de la voie de signalisation TGF-β et activation des macrophages ECM.	[245]

<b>miR-31</b>	HSCs des rats et des souris et des humains	↗	↗	FIH1	Favorisation la migration des HSCs et l'expression MMP-2 Activation de la voie TGF-β/Smad3.	[147,156,213]
<b>miR-34a</b>	Sérum humain Modèles animaux	↗	↗	SIRT1, TNF-α TGF-β, p53, Ac-p53 α-SMA	Activation de la voie de signalisation SIRT1/p53. Activation des HSCs et induction de l'apoptose.	[148,149,210]
<b>miR-101</b>					Inactivation de la voie de signalisation TGF-β et inhibition de la synthèse du collagène.	[141]
<b>miR-122</b>	Sérum humain Modèles animaux	↘	↘	HIF-1α, LOX, Vimentin, MAP3K3	Inactivation de la voie de signalisation TGF-β et inhibition de la synthèse du collagène.	[126,127,133,135, 141,150,210]
<b>miR-130a</b>	Foie humain	↘	↘	TGFBR1, TGFB2	Anactivation des HSCs.	[126]
<b>miR-146</b>	Foie humain			Wnt1, Wnt5a		[126]
<b>miR-150</b>	Foie humain HSCs	↘	↘	C-myb	Activation des HSCs et favorisation de leur prolifération et la sécrétion des protéines ECM.	[246]
<b>miR-155</b>	Hépatocytes humaines	↗	↗	SMAD3, C/EBPβ, Vimentin		[199]
<b>miR-181b</b>					Activation de la voie de signalisation TGF-β ou NF-κB.	[141,199]
<b>MiR-182</b>	Foie des souris	↘	↘	FOXO3, FBXW7	Activation de la voie SREBP	[147,156]
<b>miR-193</b>	Foie humain	↘	↘	TGF-β2, SNAIL1	Activation de la voie de signalisation TGF-β et activation des macrophages ECM.	[245]
<b>miRNA-194</b>	Foie humain HSCs	↘	↘	Rac 1	Activation des HSCs et favorisation de leur prolifération et la sécrétion des protéines ECM.	[246]

<b>mir-200a</b>	Foie humain		↗	SIRT1		[147]
<b>miR-214</b>	HepG2 humaines foie des rats		↗	AMPK $\gamma$ 2, Prkag2, SIRT1	Activation de la voie de signalisation NF- $\kappa$ B TNF $\alpha$ .	[147]
<b>miR-221</b>	hépatocytes humaines		↘	GNAI2, Nlrp3, Cxcl10, TAZ, Igflr	Inactivation des HSC via G protein alpha inhibition de l'activité de (GNAI2).	[126,141]
<b>miR-223</b>	Sérum humain Foie humain	↗	↗	Cxcl10, TAZ, NLRP3, Igflr		[126,212,247]
<b>mir-224</b>	Foie humain		↗			[147]
<b>miR-378</b>	Foie des souris	↘		ARRB1	Inhibition de la différenciation des cellules CD4+T favorisation la migration et le prolifération des HSCs	[152,244]
<b>MIR 652</b>	Foie des souris		↘	ARRB1, Th17, IL-17A, IL-22	Inactivation de la voie de signalisation TGF- $\beta$ et inhibition de la synthèse du collagène dans HSCs Inhibition de la différenciation des cellules CD4+ T.	[244]
<b>miR-873</b>	Sérum humain	↗		GNMT	Hyperméthylation de l'ADN et l'hydroxyméthylation et activation des HSCs. Augmentation de flux SAME.	[248]

## Cirrhose :

MIRNAS	Source	Sang	Biopsie	Cibles	Régulation	Références
<b>miR-21</b>	Sérum humain	↗				[146,245,249]
<b>miR-22</b>	Foie		↗	BMP7	Inhibition de BMP	[250]
<b>miR-31</b>	HSCs des rats, des souris et des humains		↗	FIH1	Favorisation la migration des HSCs et l'expression MMP-2. Activation de la voie TGF-β/Smad3.	[154,245]
<b>miR-34a</b>		↗	↗	p53, TP53	Favorisation de la prolifération et la migration cellulaire. Inhibition de TP53.	[138]
<b>miR-29a</b>	Foie des souris Foie humain	↗	↗	ARRB1, RE1a, PERK, CHOP, Sxbl1, SETDB1 PPARγ, MLL5, DNMT3A, DNMT3B	Inactivation de la voie de signalisation TGF-β et inhibition de la synthèse du collagène dans HSCs. Inhibition de la différenciation des cellules CD4+ T et favorisation de la migration et le prolifération des HSCs. Augmentation de la fonction de HDAC4. La transactivation de l'expression PPARγ et hypomethylation de H3K9.	[141,143,146,211,213,251]
<b>miR-29b</b>	Foie des souris males Foie humain		↗		Inactivation de la voie de signalisation TGF-β et inhibition de la synthèse du collagène dans HSCs	[211,251]
<b>miR-122</b>		↗	↗			[149,153,167,252]
<b>miR-155</b>		↗	↗	ERK1, TCF4, AGTR1	Favorisation de la prolifération et la migration cellulaire. Stimuler l'état d'EMT et l'activité de la voie ERK1. Renforcer l'expression d'E-Cadhérine et diminution du niveau d'ERK1.	[154]
<b>miR-181b</b>	Sérum humain	↗	↗	p27	Activation HSC et favorisation de leur prolifération activation de la voie TGF-β.	[150,153-155,236]
<b>miR-223</b>		↗	↗			[146,245]

<b>miR-513</b>	Sérum humain Hépatocytes humaines	↗				[141,144]
<b>miR-571</b>	Sérum humain hépatocytes humaines	↗	↗	CREBBP	Activation des HSCs, Augmentation des niveaux de SMA and Col1A1 dans LX-2.	[141,144]
<b>miR-615</b>	Tissu hépatique		↗	IGF-II	Diminution de la prolifération et la migration cellulaire. Diminution des niveaux d'IGF-II.	[253]
<b>miR-652</b>	Sérum humain Hépatocytes humaines	↘				[144]
<b>MiR-873</b>	Sérum humain	↗		GNMT	Hyperméthylation de l'ADN et l'hydroxyméthylation et activation des HSCs. Augmentation de flux SAMe.	[248]

## Carcinome :

microARN	Sang	Biopsie	La valeur P	Cibles	Régulation	Référence
miR-1	↘		p<0,05	ET-1	Réduisant la prolifération des cellules HepG2 et HepG3B Régule négativement l'expression de l'ET-1 dans les cellules d'hépatome	[156,254]
miR-7	↘		p<0,01	PIK3CD, mTOR, EGFR, P70s6k, CCNE1, CCNE2, CCND2, BCL2L1	Inhibition significative de la croissance cellulaire par l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 Régulateur clé de la voie PI3K/Akt/mTOR	[156-159,216]
miR-8	↗		p<0,01	C-Met, CCL22, p53, TGF-β, CCND1, Bcl-2, EGFR, AXL, SIRT1, Ying Yang1, VEGFA, KIT, Notch1, DPYD, SERPINE1, CDK6	Inhibe la migration cellulaire Induit l'arrêt en G1 Réduit les niveaux d'ARNm et de protéine c-Met, modulation de la voie de signalisation c-Met	[156,175,177,219-222]
miR-10	↗				Favorise la migration et l'invasion des cellules CHC	[156,219]
miR-10a	↘		p<0,05	EphA4	Régule le processus de transition épithéliale -mésenchymateuse et la voie de la β1-intégrine b1 Régulation des propriétés métastatique	[178,180]
miR-10b	↗				Favorise la migration et l'invasion des cellules du CHC par (HOX)	[178,180]
miR-15b	↗		p<0,05	BCL-2	Inhibe la prolifération des cellules HepG2 régule à la baisse l'expression de l'ARN et de la protéine	[178,180]
miR-20a	↘			Mcl-1		[178,180]
miR-21	↗		P<0,001	CCNG1, IGF-1R, ADAMI7, PTEN, PDCD4, RECK, ARHGAP24, TIMP3, SPAY, Spry1, SPRY2, SOCS1, C/EBPβ, FNDC3B	Augmente l'expression de de la phosphatase et de la tensine (PTEN) Induire la phosphorylation de la tyrosine de FAK au niveau de l'axe de la tyrosine à Tyr516/517 Augmente l'expression de l'ARNm de la MMP-9 Active la voie PI3K	[156,161-166,178,189,255]
miR-23a				CCNG1, IGF-1R, ADAMI7, PTEN, SOCS1, C/EBPβ, FNDC3B		[217]

<b>miR-26a</b>	↘	↘	P<0,001	CDK6, IL-6, cyclin D2, CDK6, IL-6, cyclin D2, E1, E2, DNMT3B, MEG3, AURKA, STAT3, HGF-MET, E1E2	Induit l'arrêt en G1 et favorise l'apoptose des cellules CHC Supprime l'expression du signal transducteur et l'activateur de la transcription 3(STAT3), notamment Bcl-2 Mcl-1, Cycline D1, MMP2	[150,157, 160,160,2 56]
<b>miR-27a</b>		↗		RXR $\alpha$ , PPAR $\alpha$ , FSN, SREBP1, SREBP2	Favorisent la prolifération des cellules cancéreuses du foie en diminuant l'activité de soutien tumoral du TGF- $\beta$	[156,188]
<b>miR-29</b>	↗	↘		DNMT3A, MCL-1, BCL2		[178,180]
<b>miR-29a</b>	↘	↘	p<0,05	SPARC	Régulation de la voie SPARC-AKT et la croissance de CHC	[178,180]
<b>miR-29b</b>		↘	p<0,05	MMP-2	Régule négativement l'expression de MMP-2	[178,180]
<b>miR-29c</b>		↘	p=0,0273	SIRT1	Réprime la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses Favorise la tumorigenèse hépatique Supprime l'activité du gène rapporteur dans les cellules SNU-182 Régule l'expression de SIRT1 dans les cellules cancéreuses de foie.	[178,180]
<b>miR-31</b>		↘	P=0,021	SP1	Réduit l'expression de SP1 et de la cycline D1	[178,180]
<b>miR-34a</b>	↘	↘		c-Met, CCL22, p53, TGF- $\beta$ , CCND1, Bcl-2, AXL, SIRT1, Ying, Yang1, VEGFA, KIT, Notch1, DPYD, SERPINE1, CDK6	Modulation de la voie de signalisation c-Met la voie de p53 Activation de la voie de WNT/ $\beta$ -Caténine Inhibition de la voie de signalisation c-Met Inhibe de la voie de Notch1, la voie de SIRT1/p53 et de la signalisation WNT/TCF7 activation de la voie de WNT/ $\beta$ -Caténine	[156,175, 219-222]
<b>miR-93</b>		↗		PTEN, CDKN1A	Régulant la voie Wnt/ $\beta$ -caténine	[178,180]
<b>miR-99b</b>		↗		CLDN11		[156]
<b>miR-122</b>	↗	↗		CCNG1, IGF1R, ADAM1, SRF, WNT1, CULT1, Cux1, Rhoa, Iqgap1, Mapre1, Nedd4l, Slc25a34, Prom1, CCNG1, IGF-1R, ADAM17, PTEN, SOCS1, C/EBP $\beta$ , FNDC3B	Activation de la signalisation de la $\beta$ -caténine hépatocytaire Réduction de la E-cad-herin et la migration cellulaire Activation de la voie Wnt/IGF/VEGF	[156,161, 170,179]

<b>miR-125b</b>	↘	↘	p<0,01	LIN28B, McI-1, Bel-w, SUV39H1, SIRT7	Supprime la croissance des cellules de CHC in vitro et in vivo Augmente p21 <sup>Cip1</sup> /waf et arrête le cycle cellulaire à la transition G1 à S	[163,173,176,183,184,257]
<b>miR-141</b>			p=0,0027	SIRT1	Supprime l'activité du gène rapporteur dans les cellules SNU-182	[178,180]
<b>miR-143</b>				CCNG1, IGF-1R, ADAM17, PTEN SOCS1, C/EBPβ, FNDC3B		[156]
<b>miR-155</b>	↘	↘	p<0,05	C/EBPβ, FOXP3, APC, SMAD1, MYLK[59] Cytokine 1 (SOCS1)	Active le signal de du transducteur Activateur de la transcription Renforce l'expression de la MMC et la MMP9 Active la voie Wnt	[156,160,178,179,185-187]
<b>miR-182</b>		↗		MTSS1, FOXO1		[178,180]
<b>miR-192</b>	↗	↘		PABPC4, EREG, Alcam, MSN	Supprime l'expression de l'ADN dans les CSH+HCC	[178,180]
<b>miR-193b</b>		↘		CCND1, ETS1		[156]
<b>miR-194</b>	↗	↘	p<0,05	CDH2, RAC1, HBEGF, IGF1R, GYG1, Gyg1, SETD5, Setd5, SUMO2, Sumo2, CLN4B, Cln4b, RAP2B, Rap2b, FZD6, Fzd6 ZEB1, ZEB2, NCAM1		[178,180]
<b>miR-200c</b>		↘				[178,180]
<b>miR-221</b>	↗	↗	p<0,05	CDKN1C, p57, DNA DDIT4, CDKN1B, p27, kip1, kip2, Bmf	Régulation à la baisse des CDKN1B/p27 et de CDKN1C/p57 Modulation de la voie de l'interféron-gamma (IFN-c)	[156,161,178,189-191]
<b>miR-223</b>	↗	↘		STMN1, Cxcl10, Taz, Serpinb9, Nr3x1, Slc1a4, Slc16a6, Dock11		[178,180]

## **Résumé :**

La NAFLD est un état clinique courant caractérisé par un dépôt de lipides dans les hépatocytes du parenchyme hépatique, compromet un large spectre de lésions hépatiques, allant de la simple stéatose à la stéatohépatite, la fibrose, la cirrhose, et même le carcinome hépatocellulaire.

De nombreuses recherches ont été menées sur des petits ARN non codant mesurant de 20 à 23 nucléotides en raison de leur importance dans la régulation génétique et leur implication dans divers processus biologiques.

Une analyse bibliographique sur de microARNs a été réalisée en recensant 140 articles publiés de 2009 à 2023. Cette revue de littérature a permis d'identifier les variations de certains miARNs au cours des différents stades de développement de la NAFLD, le tri des miARNs les plus cités nous a ainsi permis de déterminer essentiellement ceux spécifiques de chaque stade de la maladie, comme nous avons identifié des miARNs en commun dans 2 à 3 stades, par ailleurs certains d'entre eux montrent une régulation à la hausse dans un stade et à la baisse dans un autre.

On a assuré une nouvelle perspective dans l'application des microARNs comme des biomarqueurs pour le diagnostic précoce, l'évaluation de la NAFLD et la discussion des défis de la thérapie basée sur les microARN pour les maladies du foie.

**Mots clés:** NAFLD, microARNs, analyse bibliographique, profil d'expression, spécificité.

## **Summary:**

NAFLD is a common clinical condition characterised by lipid deposition in the hepatocytes of the liver parenchyma, compromising a broad spectrum of hepatic lesions, ranging from simple steatosis to steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma.

A great deal of research has been carried out on small non-coding RNAs measuring 20 to 23 nucleotides because of their importance in genetic regulation and their involvement in various biological processes.

A literature review on microRNAs was carried out, listing 140 articles published between 2009 and 2023. This literature review enabled us to identify variations in certain miRNAs during the different developmental stages of NAFLD. Sorting out the most cited miRNAs enabled us to determine essentially those specific to each stage of the disease, as we identified miRNAs in common in 2 to 3 stages, in addition some of them show up-regulation in one stage and down-regulation in another.

We have ensured a new perspective in the application of microRNAs as biomarkers for early diagnosis, evaluation of NAFLD and discussion of the challenges of microRNA-based therapy for liver disease.

**Keywords:** NAFLD, microRNAs, bibliographic analysis, expression profile, specificity.