

UN NOUVEAU FACTEUR DE RISQUE MAJEUR POUR L'INFARCTUS DU MYOCARDE ET/OU LA MALADIE CORONARIENNE

Un polymorphisme nucléotidique situé sur le chromosome 9 semble fortement associé à une augmentation du risque de subir un infarctus du myocarde et/ou de développer une maladie coronarienne. En effet, la présence de ce variant génétique pourrait expliquer plus de 20 % des cas d'infarctus du myocarde et/ou de maladie coronarienne et près du tiers des infarctus du myocarde précoces dans les populations d'origine européenne. Ces données font de ce polymorphisme nucléotidique un des plus importants facteurs de risque connus à ce jour. Cette découverte a été faite de façon simultanée par deux groupes de recherche complètement indépendants (un canadien et un islandais). Une étude préliminaire faite à partir des individus participant à l'étude *Ottawa Heart Study* (1550 contrôles et 1300 patients souffrant de maladie coronarienne sévère et précoce) a permis au groupe canadien d'identifier le polymorphisme nucléotidique. L'intérêt clinique de ce polymorphisme a par la suite été validé sur plusieurs cohortes de patients caucasiens provenant d'études indépendantes pour un total de plus de 23 000 participants. Comparativement aux individus non porteurs, les individus possédant deux allèles mutés (soit 20 à 25 % de la population) avait un risque 30 à 40 % plus élevé de développer une maladie coronarienne. Cette augmentation du risque était de plus indépendante des autres facteurs connus comme l'hyperlipidémie, l'hypertension, le tabagisme et le diabète. En utilisant une approche similaire (étude sur plus de 17 000 individus), le groupe islandais a abouti aux mêmes résultats. Environ 21 % des individus étudiés étaient homozygotes pour le polymorphisme nucléotidique et ces individus présentaient une augmentation du risque de 1,64 fois de subir un infarctus du myocarde et de 2,02 fois d'infarctus précoce. Il est important de noter que ce polymorphisme nucléotidique n'est pas situé au niveau d'un gène connu. La poursuite de la recherche pourra probablement permettre de mettre en évidence un nouveau gène et/ou de nouveaux éléments régulateurs associés au développement de la maladie coronarienne.

McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007 May 3; [Epub ahead of print].

Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007 May 3; [Epub ahead of print].

EPCA-2: NOUVEAU MARQUEUR SÉRIQUE HAUTEMENT SPÉCIFIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE

Aux États-Unis, on estime que 1,6 millions d'hommes subissent une biopsie de la prostate sur la base d'un résultat d'antigène prostatique spécifique (APS) sérique élevé. Pour près de 80 %

de ces hommes, le résultat de la biopsie sera négatif. Par contre, près de 15 % des patients avec cancer de la prostate ont des niveaux d'APS sous le seuil diagnostique. Ce sont ces données qui justifient la recherche de marqueurs sériques plus sensibles et plus spécifiques pour ce cancer. Les résultats d'une étude récente démontrent que le *early prostate cancer antigen-2* ou EPCA-2 est un marqueur sérique hautement spécifique du cancer de la prostate. Le dosage sérique d'un épitope (EPCA 2.22) de l'EPCA-2 a été réalisé par ELISA sur 385 échantillons provenant de différents individus constituant 6 groupes (contrôle; hyperplasie bénigne de la prostate; APS > 2,5 ng/mL et biopsie négative; cancer confiné à la prostate; cancer non confiné; cancer avec APS < 2,5 ng/mL). En utilisant une valeur seuil de EPCA-2 de 30 ng/mL, la spécificité de ce test au niveau des contrôles et des patients avec hyperplasie bénigne de la prostate était de 92 % (IC 95% : 85% à 96 %) alors que sa sensibilité pour le cancer de la prostate était de 94 % (IC 95% : 93% à 99 %). Il est important de noter que la sensibilité de l'APS dans les mêmes conditions était de 65 % (IC 95% : 55 % à 75 %). De plus, contrairement au dosage de l'APS (aire sous la courbe de 0,62, IC 95% : 0,50 à 0,75, p = 0,05), le dosage de l'EPCA-2 permettait de différencier avec exactitude un cancer confiné à la prostate d'un cancer extracapsulaire (aire sous la courbe de 0,89, IC 95% : 0,82 à 0,97, p < 0,0001). Les résultats prometteurs de cette étude associés aux résultats attendus d'études cliniques plus importantes permettent aux auteurs d'être très optimistes quant à la disponibilité prochaine du dosage sérique de l'EPCA-2 (selon eux, d'ici les 18 prochains mois).

Leman ES, Cannon GW, Trock BJ, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold L, et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology*. 2007;69:714-20.

MIC-1 ET LA SÉVÉRITÉ DE L'ARTHRITE RHUMATOÏDE

Le traitement agressif de l'arthrite rhumatoïde a pour objectif la prévention de l'érosion et de la destruction des articulations. Il est important de noter que 25 % des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde ne développeront jamais d'érosions. Ces patients pourraient donc bénéficier d'une thérapie moins agressive associée à des complications moins sévères. Une récente étude démontre que la détermination des niveaux sériques et du génotype de la cytokine-1 inhibitrice de macrophages ou MIC-1 pourrait permettre de prédire l'évolution de la maladie et la réponse au traitement. MIC-1 est une cytokine dont l'expression est augmentée lors de l'activation des macrophages. MIC-1 est classée dans la superfamille du TGF- β , est régulée par la voie de p53 et est impliquée dans le développement de l'athérosclérose et du cancer dont certains mécanismes étiologiques et pathologiques sont communs avec ceux de l'arthrite rhumatoïde. Quatre-vingt-onze patients souffrant d'arthrite rhumatoïde ont été recrutés pour cette étude. Pour 83 d'entre eux un échantillon sérique était disponible (61 avec une maladie non sévère et 22 avec une maladie sévère) et pour 8 autres patients seule la biopsie synoviale était disponible. Comparativement aux individus contrôles, les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde avaient des niveaux sériques de MIC-1 significativement augmentés. Les niveaux

sériques de MIC-1 reflétaient de plus la sévérité de la maladie, et ce, indépendamment des marqueurs classiques comme la protéine C réactive. La présence de l'allèle D est associée au développement d'une forme d'arthrite rhumatoïde beaucoup plus sévère, chronique, avec érosion précoce et résistance au traitement comparativement aux patients avec l'allèle H. L'utilisation d'un algorithme incorporant les niveaux sériques de MIC-1 et la détermination du génotype ont permis de prédire à 100 % la réponse au traitement agressif (transplantation de cellules souches hématopoïétiques) des 22 patients souffrant de la forme sévère d'arthrite rhumatoïde. Cette étude préliminaire semble démontrer que le dosage de MIC-1 présente un potentiel clinique intéressant pour la gestion et la sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement plus agressif.

Brown DA, Moore J, Johnen H, Smeets TJ, Bauskin AR, Kuffner T, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine 1 in rheumatoid arthritis: a potential marker of erosive joint destruction. *Arthritis Rheum* 2007;56:753-64.

MicroARN, VOUS CONNAISSEZ?

Les microARN sont des ARN simple brin non codants dont la taille mature est de 19 à 25 nucléotides. Les microARN proviennent d'un clivage enzymatique qui a lieu dans le cytoplasme. Ce clivage d'un pré-microARN, qui est en fait un ARN précurseur de 100 nucléotides en forme d'épingle à cheveux, est réalisé par la RNase III Dicer. Il est important de souligner que les microARN ont la propriété de s'apparier avec l'ARN messager de plus d'une centaine de gènes. Cet appariement parfaitement ou presque parfaitement complémentaire se fait à l'extrémité 3' non traduite de l'ARN messager. L'appariement entre un microARN et un ARN messager résulte dans l'inhibition et/ou la dégradation de cet ARN messager. Chez l'humain, une expression aberrante des microARN contribue à la carcinogenèse selon deux mécanismes : 1) en augmentant l'expression de proto-oncogènes (gènes favorisant la carcinogenèse) ou 2) en diminuant l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs. Ces mécanismes ont été démontrés dans une variété de cancers hématologiques et de tumeurs solides. Une étude récente démontre que le profil des microARN pourrait permettre d'identifier les cas de cancer du pancréas létaux et de prédire la survie à court et à long terme. En utilisant la technologie des micro-réseaux (microarrays), les profils d'expression des microARN de 65 patients avec adénocarcinome canalaire pancréatique et de 42 patients avec pancréatite chronique ont été comparés. Un profil de microARN permettant la différenciation entre le cancer et le tissu sain provenant de sujets contrôles a été identifié dans 90 % des cas (21 microARN dont l'expression était augmentée et 8 dont l'expression était diminuée). Un autre profil de microARN permettant la distinction entre le cancer et la pancréatite chronique a été identifié dans 93 % des cas (15 surexpressions et 8 sous-expressions). Un sous-groupe de 6 microARN a permis de distinguer les survivants à long terme de ceux dont la survie a été plus courte que 24 mois. La surexpression d'un microARN particulier permettait de prédire de façon significative une diminution de la survie (médiane de 14 mois vs médiane de 27 mois, $p = 0,009$). Il faut toutefois noter que, bien que ces données soient probantes, la migration de cette découverte vers l'application clinique dépend de la validation de ces résultats par des essais cliniques rigoureux et statistiquement puissants dont le plan élimine les biais, et qui font appel à des méthodes et des plateformes analytiques rigoureusement validées.

Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, Volinia S, Alder H, Hagan JP, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007;297:1901-8.

Waldman SA, Terzic A. Translating microRNA discovery into clinical biomarkers in cancer. *JAMA* 2007;297:1923-5.

Robert Robitaille, PhD, DEPD, CSPQ
Biochimiste clinique
Département de biochimie
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
rrobaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca