

Micro-ARN: possibilités dans la pathologie tumorale à l'exemple du cancer de la thyroïde

Matthias Dettmer^a, Gieri Cathomas^b

^a Institut für Pathologie, Universität Bern

^b Institut für Pathologie, Kantonsspital Baselland, Liestal

Le cancer de la thyroïde est la tumeur maligne endocrinienne la plus fréquente chez l'être humain. Son incidence a été multipliée par trois au cours des 35 dernières années. Les nodules thyroïdiens sont tout particulièrement fréquents chez les patients âgés et ils sont généralement détectés par palpation ou examen d'imagerie. La grande majorité de ces nodules sont bénins et tout l'enjeu clinique consiste à identifier avec fiabilité les rares tumeurs malignes au sein de la vaste masse de nodules bénins [1]. A cet effet, l'examen de référence reste toujours la cytoponction à l'aiguille fine. Elle fournit dans env. 75% des cas un diagnostic fiable quant à la nature de la lésion. Les cas restants sont classés dans la catégorie «indéterminée» (catégorie Bethesda III-V) [2].

Identification de mutations

Différentes mutations somatiques sont connues dans les tumeurs thyroïdiennes et dans env. 70% de toutes les tumeurs malignes, de telles mutations peuvent être identifiées par des techniques de pathologie moléculaire comme la PCR, un séquençage ou la FISH. Les divers types de tumeurs présentent des profils mutationnels différents et il n'y a pratiquement toujours qu'une seule mutation par tumeur.

Les cancers thyroïdiens papillaires présentent souvent des mutations ponctuelles au niveau du locus du gène BRAF (40–45%) ou du locus de l'un des différents gènes RAS (10–20%); les translocations de RET/PTC sont un peu plus rares. Les cancers thyroïdiens folliculaires présentent typiquement des mutations ponctuelles de RAS (40–50%) et, dans de plus faibles proportions, des translocations de PAX8-PPRy (10–35%) [1].

Des panels de mutations, qui permettent de tester un grand nombre de mutations connues dans différents «hotspots» génétiques, sont déjà établis. Leur faisabilité et leur valeur dans la pratique clinique quotidienne ont déjà pu être démontrées sur des tissus frais, sur des tissus conservés en bloc de paraffine ainsi que sur des échantillons cytologiques [3]. Malgré ces progrès, aucune mutation n'est identifiée dans env. 30% des cas. Dès lors, de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques sont souhaitables.

Une découverte révolutionnaire

Les micro-ARN (miARN) font partie des acides ribonucléiques non codants (ARNnc), au même titre que les ARN interférents courts (ARNic). Tandis que les ARNic agissent contre les virus dans le cadre de la réponse immunitaire, les miARN régulent l'expression d'un grand nombre de gènes différents [4]. Découvrir qu'une seule molécule d'ARN simple brin non codant endogène était capable de

réguler l'expression de gènes a modifié d'une manière fondamentale la compréhension de la biologie moléculaire. Le dogme jusqu'alors en vigueur, selon lequel les gènes cellulaires étaient toujours transcrits dans des protéines, a été remis en question. Cette découverte remarquable a été récompensée par le Prix Nobel de médecine en 2006.

Le potentiel régulateur des miARN est considérable, puisqu'il est aujourd'hui estimé qu'au moins 60% de tous les gènes humains sont contrôlés par ces petites molécules. Avec cette découverte, les mécanismes de toute façon compliqués que sont l'expression génique, la régulation génique et la biosynthèse protéique au niveau moléculaire ont encore acquis une complexité bien plus grande [4].

Fonctions des miARN

Les miARN sont générés à partir de précurseurs dans le noyau cellulaire et exportés dans le cytoplasme des cellules, où ils rencontrent des ARN messagers (ARNm). En fonction de la complémentarité de la séquence de liaison, l'ARNm est soit dégradé soit bloqué, avec pour résultat qu'il ne peut plus être traduit en protéine par les ribosomes de la cellule, la formation des protéines se trouvant ainsi bloquée.

Les miARN se trouvent dérégulés dans les tumeurs et certains d'entre eux jouent un rôle direct dans la carcinogénèse. Il convient de distinguer deux grandes classes de miARN. Il y a d'une part les miARN suppresseurs de tumeurs, qui sont sous-exprimés dans les tumeurs. En raison de la répression supprimée des miARN, il se produit une surexpression des ARNm-cibles oncogènes et la tumorigénèse est ainsi favorisée. Les «oncomirs», quant à eux, sont des miARN oncogènes, qui sont surexprimés dans les tumeurs et limitent les ARNm suppresseurs de tumeurs, ce qui favorise également la tumorigénèse (fig. 1 ) [4].

Les miARN ont une longueur de seulement 18–24 nucléotides et ils sont ainsi très courts. C'est pourquoi ils sont relativement insensibles à la fixation au formaldéhyde, qui est fréquemment utilisée dans le domaine de la pathologie. Ainsi, il est également possible de déterminer l'expression des miARN dans des blocs de paraffine datant d'il y a 20 ans. Des études rétrospectives peuvent ainsi aisément être réalisées sur des collectifs de patients déjà existants.

miARN dans le cadre de tumeurs thyroïdiennes

A l'heure actuelle, le profil miARN des tumeurs thyroïdiennes papillaires est relativement bien connu. Ainsi, on sait aujourd'hui que les miR-221 et miR-222 sont surexprimés dans ces tumeurs et qu'ils agissent en tant qu'oncomirs, entraînant une répression de KIT, CDKN1B

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

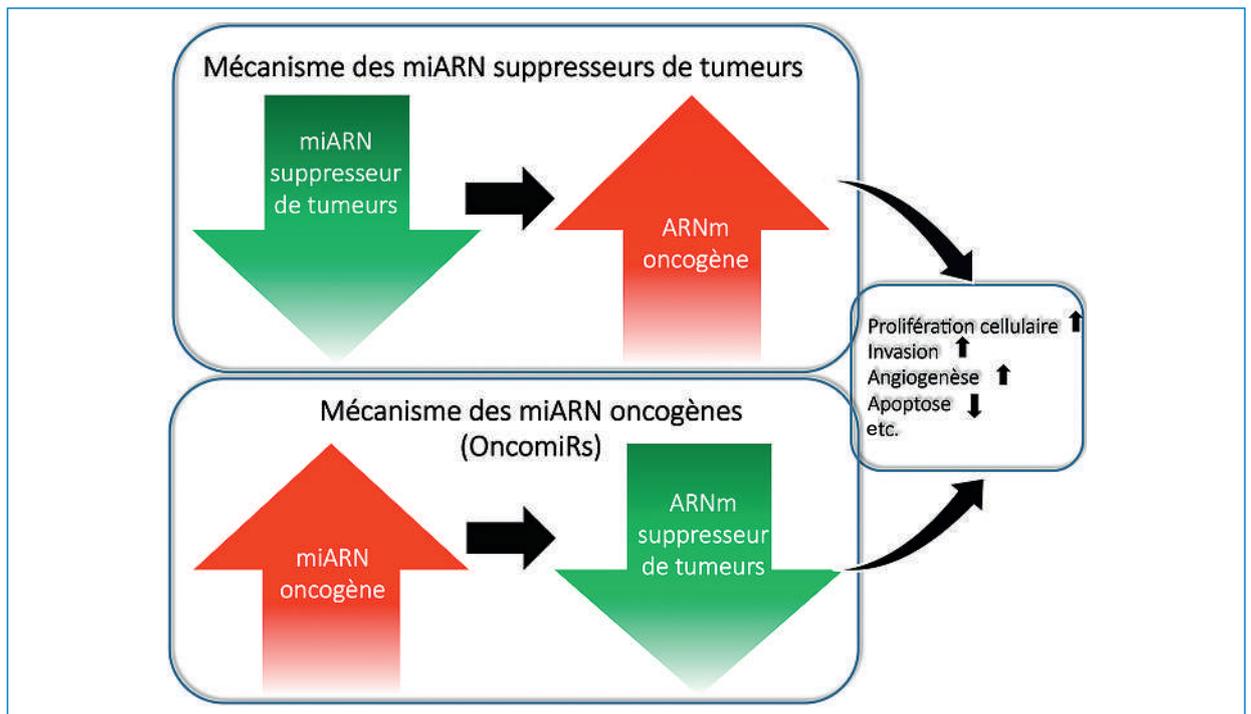


Figure 1

Mécanismes d'action des miARN suppresseurs de tumeurs et des miARN oncogènes.

(p27Kip1) et PTEN. Il en résulte notamment une progression accrue vers la phase S du cycle cellulaire. Le miR-146b est exprimé davantage dans les tumeurs thyroïdiennes agressives avec mutation de BRAF que dans les tumeurs non agressives. Dans ce cas, la voie NF-kappa-B est supprimée [5]. Ainsi, les miARN fournissent également des renseignements pronostiques quant à la biologie tumorale à laquelle il faut s'attendre.

Les profils miARN sont spécifiques à chaque tumeur et même des tumeurs très proches présentent des profils distincts. Cette particularité peut être utilisée à des fins diagnostiques et elle est particulièrement intéressante pour le diagnostic cytologique. Ainsi, une très grande précision diagnostique a pu être obtenue avec uniquement trois miARN (miR-885-5p, miR-221, miR-574) pour des cytoponctions à l'aiguille fine de la catégorie «indéterminée», pour lesquelles un résultat négatif avait été obtenu pour toutes les mutations courantes dans le cancer de la thyroïde [6]. Il reste à voir si cette approche très prometteuse trouvera une application dans la pratique clinique quotidienne. Les avantages sont évidents: de nombreux patients ont ainsi pu éviter une opération inutile car pour la grande majorité des cytoponctions à l'aiguille fine de la catégorie «indéterminée», le tissu réévalué s'est avéré être bénin. Dans la situation opposée, en cas de cancers anaplasiques agressifs de la thyroïde, il a pu être montré qu'une perte d'expression des miARN de la famille miR-30 et miR-200 était à l'origine d'une invasivité accrue. Le blocage du TGFβR1 a permis de rééquilibrer la perte d'expression des membres de la famille miR-200, résultant en une transformation épithélio-mésenchymateuse avec invasivité réduite [7]. Ce constat pourrait constituer une première étape vers de nouvelles formes thérapeutiques faisant intervenir les miARN pour le traitement de ce type de tumeur agressive.

Conclusion

Rares sont les domaines de la biologie moléculaire qui ont connu une progression des connaissances aussi rapide que celui des miARN. Les nouveaux biomarqueurs découverts doivent à présent être validés et leur potentiel diagnostique, pronostique et thérapeutique doit continuer à être évalué. Les miARN possèdent sans aucun doute un grand potentiel pour la prise en charge des patients à l'avenir.

Correspondance:

Dr Matthias Dettmer
Universität Bern
Institut für Pathologie
Murtenstrasse 31
CH-3010 Bern
[matthias.dettmer\[at\]pathology.unibe.ch](mailto:matthias.dettmer[at]pathology.unibe.ch)

Références

- Nikiforov YE, Nikiforova M. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(10):569–80.
- Nikiforov YE, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3390–7.
- Nikiforova M, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1852–60.
- Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell.* 2009;136(4):642–55.
- Yip L, et al. MicroRNA Signature Distinguishes the Degree of Aggressiveness of Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(7):2035–41.
- Dettmer M, et al. MicroRNA Expression Array Identifies Novel Diagnostic Markers for Conventional and Oncocytic Follicular Thyroid Carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(1):E1–7.
- Braun J, et al. Downregulation of microRNAs directs the EMT and invasive potential of anaplastic thyroid carcinomas. *Oncogene.* 2010;29(29):4237–44.