



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Article original

# Profil d'expression génétique prédictif de la réponse aux anti-TNF chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde : analyse des données GEO<sup>☆</sup>

Tae-Hwan Kim<sup>a</sup>, Sung Jae Choi<sup>b</sup>, Young Ho Lee<sup>b</sup>, Gwan Gyu Song<sup>b</sup>, Jong Dae Ji<sup>b,\*</sup><sup>a</sup> Hôpital universitaire Hanyang pour les maladies rhumatismales, Séoul, Corée du Sud<sup>b</sup> Unité de rhumatologie, collège de médecine, université de Corée 126-1, Anam-Dong 5-Ga, Sungbuk-Ku, Séoul 136-705, Corée du Sud

## I N F O A R T I C L E

## Historique de l'article :

Accepté le 20 janvier 2014

Disponible sur Internet le 15 juillet 2014

## Mots clés :

Polyarthrite rhumatoïde  
Anti-TNF  
Réponse  
Biopuces

## R É S U M É

**Objectifs.** – Les anti-tumor necrosis factor (TNF) sont des traitements de choix dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ne répondant pas aux *disease-modifying anti-rheumatic drugs*. Cependant, une proportion importante de patients traités par anti-TNF ne présente pas de réponse clinique adéquate. De ce fait, il paraît nécessaire d'établir des biomarqueurs prédisant la réponse aux anti-TNF. Récemment, le profil d'expression génétique avait été appliqué en recherche afin de développer de tels biomarqueurs.

**Méthodes.** – Nous avons comparé les profils d'expression génétiques rapportés dans les précédentes études, traitant de la réponse aux anti-TNF chez les patients atteints de PR et ne répondant pas aux anti-TNF. Nous avons utilisé les données des biopuces disponibles dans le *Gene Expression Omnibus* (GEO) du Centre national de l'information en biotechnologie (NCBI).

**Résultats.** – Cette analyse avait inclus 6 études et 5 groupes de données de biopuces qui étaient utilisées sur des échantillons sanguins périphériques pour identifier les DEGs prédisant la réponse aux anti-TNF. Nous avons retrouvé un chevauchement entre les différences d'expression des gènes (DEGs) que nous avons bien cotés dans chaque étude. Trois DEGs incluant l'IL2RB, SH2D2A et G0S2 sont apparus dans plus d'une étude. De plus, une méta-analyse destinée à augmenter la puissance statistique avait retrouvé un seul DEG, G0S2 par la méthode de Fisher.

**Conclusion.** – Nos données suggèrent la possibilité que le G0S2 joue un rôle prédictif de réponse au traitement par anti-TNF chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. D'autres explorations basées sur des études plus larges sont nécessaires afin de confirmer la signification de G0S2 dans la prédiction de la réponse aux anti-TNF.

© 2014 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## 1. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection systémique auto-immune caractérisée par une inflammation chronique des articulations suivie d'une destruction du cartilage et de l'os. L'étiologie précise de la PR n'est pas complètement élucidée, mais plusieurs études avaient indiqué que les cytokines proinflammatoires telles que le TNF $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  sont incriminées dans la physiopathologie de l'inflammation articulaire et la destruction dans la PR [1]. Les biothérapies, telles que les anti-TNF, avaient

entraîné une amélioration significative et cliniquement pertinente de l'état des patients atteints de PR et semblent être très efficaces dans le traitement de la PR. Bien que l'utilisation des anti-TNF avait révolutionné le traitement de la PR, une proportion importante (jusqu'à un tiers) des patients sous anti-TNF n'arrive pas à atteindre une bonne réponse clinique [2]. De ce fait, une stratégie prédisant quels patients vont ou ne vont pas répondre au traitement est nécessaire afin de prévenir la progression structurale et éviter les effets secondaires et les coûts élevés. Bien que les paramètres démographiques et cliniques à l'inclusion, tels que l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la maladie, le Disease Activity Score (DAS28), le Health Assessment Questionnaire, et l'utilisation actuelle d'un *disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD), aient été étudiés de façon large, des marqueurs de prédiction potentiels de la réponse thérapeutique n'ont pas encore été découverts [3].

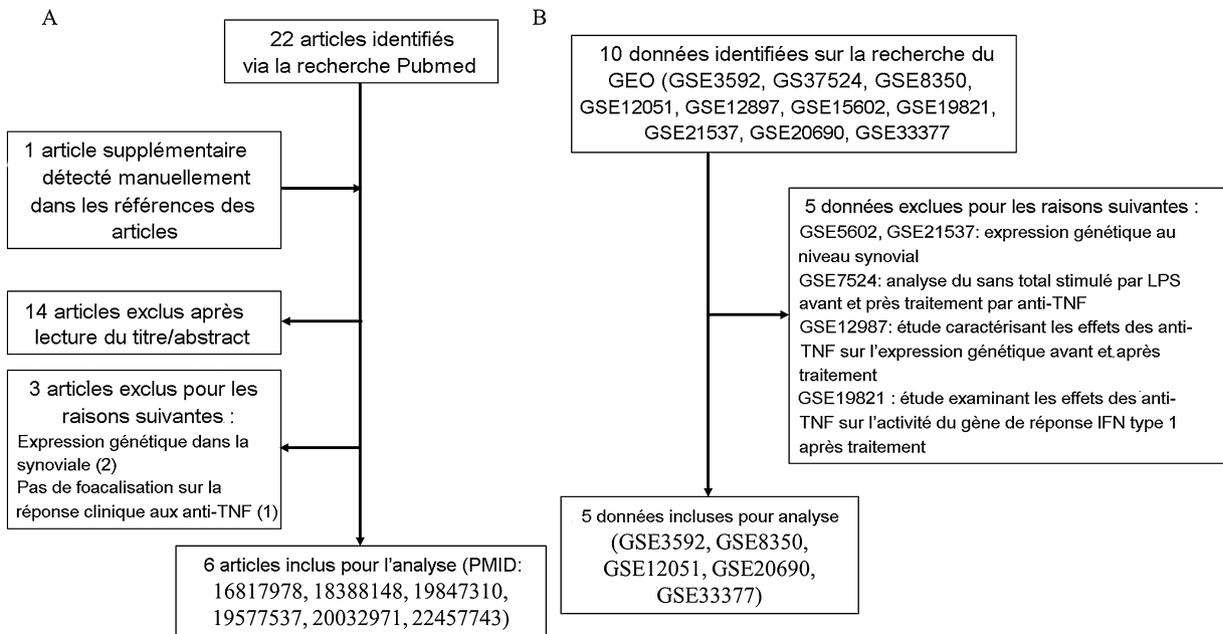
Des études de pharmacogénétique avaient été réalisées afin de découvrir les déterminants d'efficacité des anti-TNF. Certaines

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.01.013>.<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jjdjmesy@korea.ac.kr](mailto:jjdjmesy@korea.ac.kr) (J.D. Ji).<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2014.05.006>

1169-8330/© 2014 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



**Fig. 1.** Diagramme de sélection pour la méta-analyse. A. Données disponibles identifiées par la recherche MEDLINE/PubMed. B. Données GEO identifiées lors de la recherche des données GEO.

études avaient montré des polymorphismes dans les gènes codant pour le TNF $\alpha$ , les récepteurs au TNF, la région du complexe d'histocompatibilité majeur, et le récepteur Fc $\gamma$  IIIA (FC $\gamma$ RIIIA) qui étaient associés à une réponse favorable aux anti-TNF; cependant, ces résultats n'étaient pas en concordance avec d'autres études [3,4].

Le profil d'expression génétique utilisant les biopuces est devenu la méthode standard permettant d'identifier les gènes et les voies biologiques associés à plusieurs pathologies complexes [5,6]. Les biomarqueurs identifiés par un profil d'expression génétique peuvent être utilisés afin de poser un diagnostic, suivre l'activité d'une maladie et prédire la réponse au traitement. Cette technologie avait déjà démontré sa fiabilité dans la détection des profils génétiques prédictifs de la réponse au traitement et du pronostic de certaines affections [7–11]. Récemment, plusieurs études avaient tenté d'identifier les profils d'expression génétique de prédiction de la réponse aux anti-TNF chez les patients atteints de PR en utilisant des biopuces d'expression génétique multiple [12–17]. Bien que ces études avaient identifié avec succès les signatures d'expression génétique prédisant la réponse aux anti-TNF, les profils d'expression identifiés dans ces études n'étaient pas en concordance les unes avec les autres, et les gènes rapportés par les auteurs de chaque étude avaient très peu de chevauchement entre eux. Dans cet article, nous essayons d'identifier les gènes exprimés différemment (DEGs) qui diffèrent entre les répondeurs et les non-répondeurs aux anti-TNF – en comparant les signatures génétiques rapportées pour prédire la réponse aux anti-TNF chez les patients atteints de PR et 2 – en analysant les données des biopuces de ces études, qui sont disponibles dans le National Center for Biotechnology Information's Gene Expression Omnibus (GEO), en utilisant le GEO2R; et 3- en effectuant une méta-analyse de ces données.

## 2. Méthodes

### 2.1. Recueil des données

Nous avons réalisé un survol de la littérature en effectuant des recherches Medline/PubMed afin d'identifier les études qui avaient

traité des profils d'expression génétique d'échantillons de sang périphérique afin de prédire le devenir des patients atteints de PR sous anti-TNF. Nous avons cherché la combinaison de mots clés tels que « infliximab », « adalimumab », « étanercept », « biopuce », « profil d'expression génétique », « anti-TNF » et « polyarthrite rhumatoïde », dans les titres et les résumés. Nous avons essayé d'identifier des études supplémentaires par recherche manuelle dans les références des articles originaux ou les mises au point. Vingt-deux études pertinentes ont été identifiées, traitant de l'expression génétique dans les PR traitées par anti-TNF en utilisant PubMed. En se basant sur la lecture des titres et abstracts, 9 études ont été sélectionnées pour une lecture du texte intégral (Fig. 1A), trois études ont été exclues de l'analyse car ayant utilisé des tissus synoviaux pour l'analyse de l'expression génétique [18,19] ou n'avaient pas étudié les facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF [20]. Les 6 études restantes avaient été incluses dans notre analyse [12–17]. De plus, 10 ensembles de données de biopuces ont été identifiés en effectuant une recherche dans les bases de données GEO. Deux données, GSE15602 et GSE21537, ont été exclues de l'analyse car utilisant des tissus synoviaux, et 3 autres, GSE7524, GSE12897 et GSE19821, ont été exclues car n'avaient pas eu pour objectif de prédire la réponse clinique aux anti-TNF (Fig. 1B). Parmi les 6 études retenues, les données d'une étude n'avaient pas été déposées dans la base de données GEO [15]. Enfin, 6 études et 5 données utilisant des biopuces (GSE3592, GSE8350, GSE12051, GSE20690, et GSE33377) avaient utilisé des échantillons de sang périphérique afin d'identifier les profils d'expression génétique prédisant la réponse aux anti-TNF ont été incluses dans notre analyse.

### 2.2. Analyse individuelle

Nous avons analysé chaque donnée de façon individuelle en utilisant le même outil analytique, le GEO2R (GEO's online tool for analyzing GEO data, disponible à <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>), afin de maintenir une bonne cohérence durant l'analyse individuelle. Le GEO2R est un outil interactif, en ligne pour l'analyse basée sur le R, afin d'identifier les gènes exprimés différemment selon les conditions expérimentales [21]. Le

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387339>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387339>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)