

ANALYSE DU TRANSCRIPTOME 3' SUR TISSU EN PARAFFINE POUR LE PRONOSTIC DES CORTICOSURRÉNALOMES

A. Jouinot^{1,2}, M. Sibony^{1,3}, L. Jeanpierre¹, A. Septier¹, D. De Murat¹, R. Armignacco¹, K. Perlemoine¹, B. Izac¹, F. Letourneur¹, B. Ragazzon¹, K. Leroy⁴, S. Gaujoux^{1,5}, B. Dousset^{1,5}, L. Groussin^{1,2}, R. Libé^{1,2}, J. Bertherat^{1,2}, G. Assié^{1,2}

1 Université de Paris, Institut Cochin, INSERM, CNRS, F-75014 PARIS, France ; 2 Endocrinologie, hôpital Cochin ; 3 Anatomopathologie, hôpital Cochin ; 4 Génétique et Biologie moléculaire ; 5 Chirurgie digestive et endocrinienne, hôpital Cochin, AP-HP, PARIS, France

Pronostic des corticosurrénales

Les corticosurrénales sont des cancers agressifs de pronostic hétérogène. Les principaux facteurs pronostiques sont l'extension tumorale (stade ENSAT), le Ki-67 et la classification moléculaire.

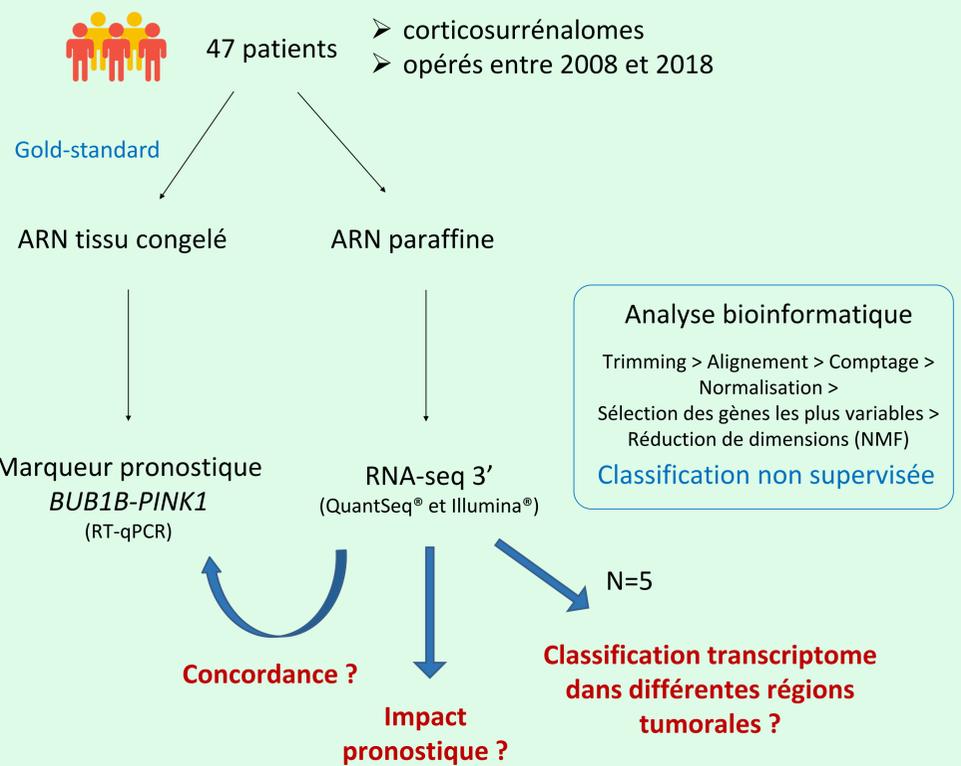
Les marqueurs dérivés des signatures transcriptome « C1A » (prolifération) et « C1B » (immune) améliorent l'évaluation pronostique.

Ils sont cependant peu utilisés en routine car non validés sur des tissus fixés, à cause de la dégradation de l'ARN induite par le traitement des échantillons pour l'inclusion en paraffine.

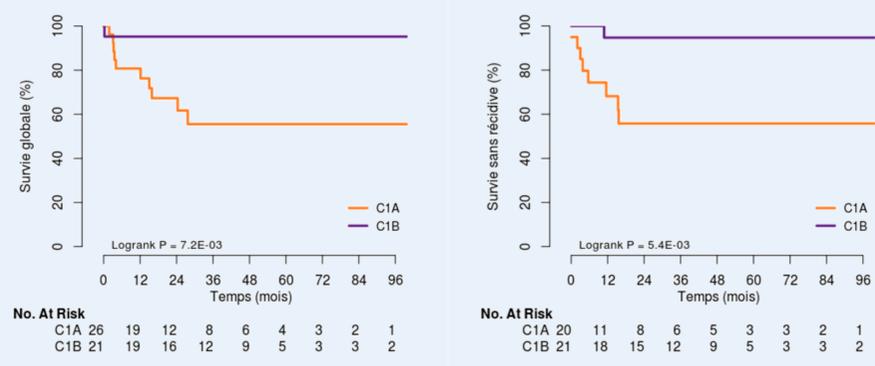
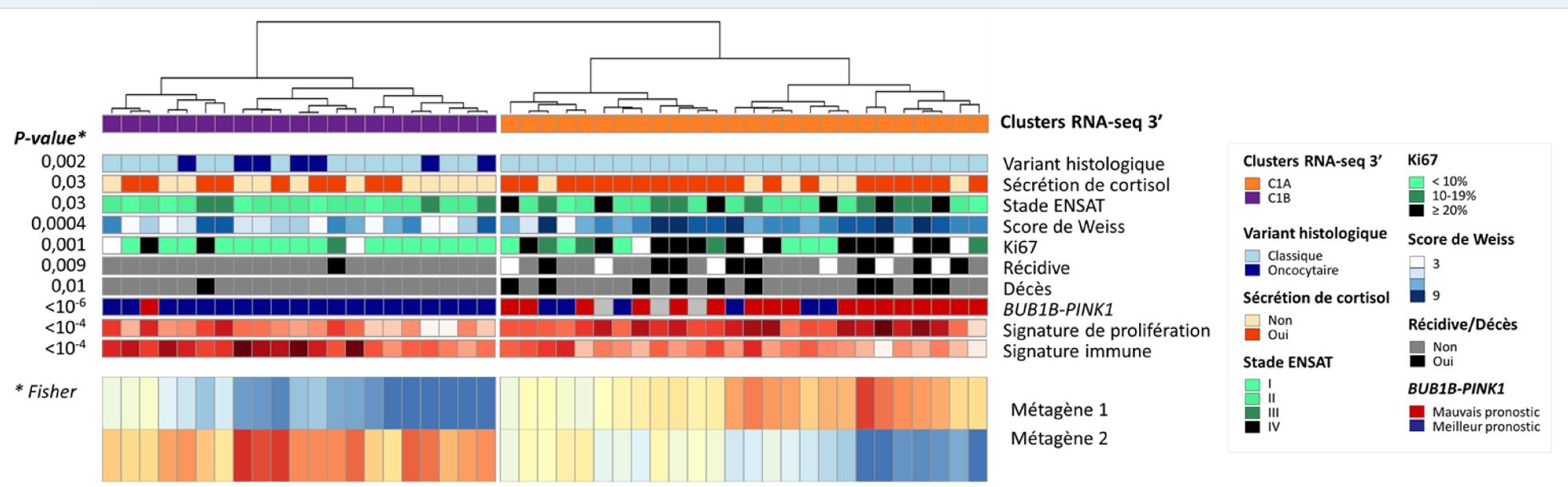
Objectif: déterminer le transcriptome sur paraffine en utilisant un nouveau protocole de séquençage ARN.

Séquençage ARN des extrémités 3'

Les extrémités 3' de l'ARN résistent mieux à la dégradation. Le séquençage des extrémités 3' (RNA-seq 3') permet de déterminer le transcriptome à partir d'ARN de mauvaise qualité.



RÉSULTATS



Pour 5 patients, plusieurs régions tumorales (2 à 4) ont été étudiées, incluant 3 tumeurs corticosurrénales mixtes contenant à la fois une composante carcinomateuse et une composante adénomateuse ou de malignité incertaine et 2 corticosurrénales contenant plusieurs régions d'agressivité différente.

Cette analyse montre une parfaite stabilité du groupe transcriptome entre les différentes régions tumorales d'un même patient, suggérant un établissement clonal précoce des profils transcriptome.

La classification non supervisée des échantillons basée sur les 1500 gènes les plus variables identifie deux groupes : l'un (26 patients, 55%) avec une signature « C1A » (prolifération) et l'autre (21 patients, 45%) avec une signature « C1B » (immune).

Ces deux groupes sont fortement associés aux facteurs pronostiques cliniques (stade ENSAT, Ki67), au marqueur pronostique *BUB1B-PINK1*, à la survie globale et à la survie sans récurrence.

Les tumeurs oncocytaires se classent toutes dans le groupe transcriptome « C1B ».

Patient	Région	Analyse histologique	Transcriptome
A	A1	Corticosurrénales (Weiss 3)	C1B
	A2	Adénome (Weiss 2)	C1B
B	B1	Corticosurrénales (Weiss 4), Ki67 23%	C1A
	B2	Ki67 10%	C1A
	B3	Ki67 10%	C1A
	B4	Ki67 3%	C1A
C	C1	Corticosurrénales oncocytaires (LWB 1 critère majeur + 1 mineur)	C1B
	C2	Tumeur de potentiel de malignité incertain (LWB 1 critère mineur)	C1B
D	D1	Corticosurrénales (Weiss 7), Ki67 40%	C1A
	D2		C1A
E	E1	Corticosurrénales (Weiss 7)	C1A
	E2	Adénome (Weiss 2)	C1A

LWB : score de Lin-Weiss-Bisceglia utilisé pour le diagnostic des tumeurs oncocytaires

CONCLUSION

Le protocole de séquençage RNA-seq 3' identifie les profils transcriptome « C1A » et « C1B » et constitue une solution adaptée pour l'évaluation pronostique sur des tissus fixés et inclus en paraffine.