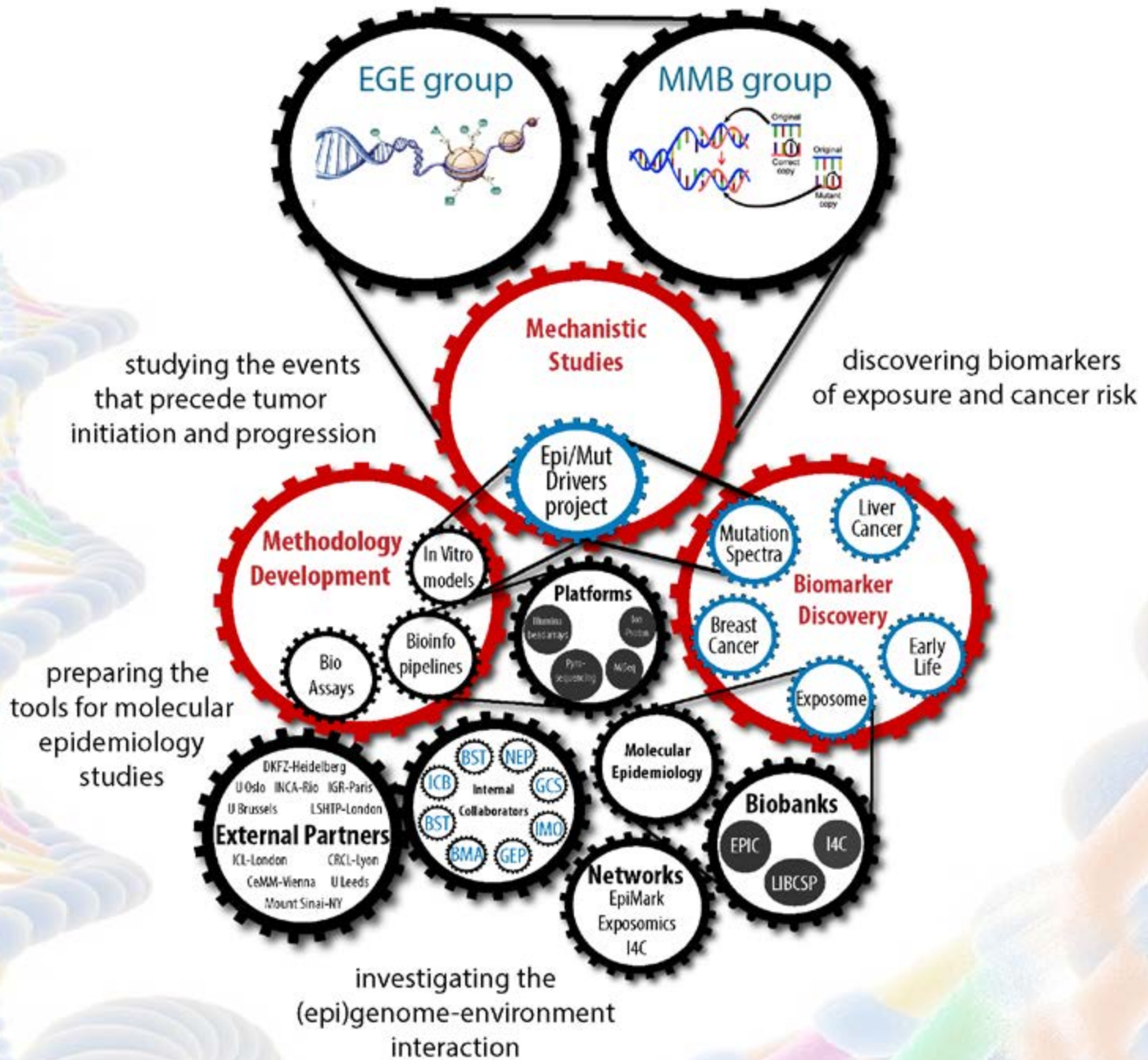


Understanding molecular mechanisms for cancer prevention



SECTION MECANISMES DE LA CANCEROGENESE (MCA)

Chef

Dr Zdenko Herceg

Groupe Epigénétique (EGE)

Chef

Dr Zdenko Herceg

Chercheurs

Dr Akram Ghantous
Dr Hector Hernandez-Vargas
(jusqu'en septembre 2017)

Secrétariat

Elizabeth Page

Chercheurs extérieurs

Dr Hae Dong Woo
(jusqu'en juin 2017)

Boursiers postdoctoraux

Dr Srikant Ambatipudi
(jusqu'en septembre 2016)
Dr Felicia Chung
Dr Davide Degli Esposti
(jusqu'en décembre 2016)
Dr Cuong Duong
Dr Szilvia Ecsedi
(jusqu'en avril 2017)
Dr Nora Fernandez-Jimenez
(jusqu'en décembre 2016)
Dr Akram Ghantous
(jusqu'en janvier 2016)
Dr Andrea Halaburkova
Dr Vibha Patil
Dr Fazlur Talukdar

Etudiants en doctorat

Oscar Carmo Araujo
(jusqu'en juillet 2017)

Andrea Halaburkova

(jusqu'en août 2017)

Alexei Novoloaca

Jesus Rodriguez-Aguilera

Irati Romero-Garmendia

(jusqu'en mars 2016)

Athena Sklias

Anna-Luiza Vicente

Assistants de recherche

Marie-Pierre Cros

(jusqu'en août 2017)

Cyrille Cuenin

Aurélie Salle

Assistant de recherche principal, gestion des données/analyse

Vincent Cahais

Stagiaires

Miroslav Bobrik

Anne-Claire Boisson

(jusqu'en août 2017)

Andrés Cardona Echeverry

(jusqu'en décembre 2016)

Véronique Chauvet

(jusqu'en juillet 2017)

Thibaut Chemarin

(jusqu'en mai 2017)

Diana Narvaez Noguera

(jusqu'en septembre 2016)

Groupe Mécanismes moléculaires et biomarqueurs (MMB)

Chef

Dr Jiri Zavadil

Chercheurs

Dr Michael Korenjak

Dr Magali Olivier

Assistants de recherche

Marie-Pierre Cros

Dr Stéphanie Villar

(jusqu'en août 2017)

Secrétariat

Sylvie Nouveau

(jusqu'en juillet 2017)

Karine Racinoux

Chercheur extérieur

Dr Monica Hollstein

(jusqu'en décembre 2016)

Boursiers postdoctoraux

Dr Maude Ardin (jusqu'en mars 2017)

Dr Pamela Melki

Dr Manuraj Pandey

Dr Sengkwawoh Lueong Smiths

(jusqu'en décembre 2016)

Etudiants

Maude Ardin

(jusqu'en novembre 2016)

Thomas Grainger

(jusqu'en juin 2017)

Thibaut Halegua

(jusqu'en septembre 2016)

Hana Huskova

(jusqu'en octobre 2017)

Souad Kolli (jusqu'en août 2017)

Alexis Robitaille (jusqu'en juin 2016)

Clara Robitaille

(jusqu'en février 2017)

Shuhan Wang (jusqu'en août 2016)

Maria Zhivagui

Une meilleure connaissance des mécanismes de cancérogenèse associés aux expositions environnementales constitue le fondement des principales activités du CIRC visant à étudier l'étiologie des cancers, leur prévention et l'évaluation du potentiel cancérogène de certains agents. En conséquence, l'objectif principal de la Section Mécanismes de la cancérogenèse (MCA) consiste à établir les bases factuelles pour ces études en élucidant les mécanismes moléculaires par lesquels les altérations génétiques et épigénétiques dérèglent des voies moléculaires cruciales et favorisent le développement de cancers. La Section MCA s'intéresse notamment aux événements importants qui précèdent ou gouvernent l'apparition de la tumeur et son évolution en lien avec les expositions environnementales.

La Section MCA concentre ses recherches sur deux volets prioritaires. Le premier vise à parfaire notre compréhension des mécanismes de cancérogenèse grâce à l'identification des altérations moléculaires et des voies

moléculaires dérégulées par des facteurs de risque spécifiques du cancer. A cette fin, elle réalise des études mécanistiques sur des événements (épi)génétiques « conducteurs » fonctionnellement importants et les voies moléculaires altérées par des agents cancérogènes (avec un intérêt particulier pour une série d'agents génotoxiques et non génotoxiques, hiérarchisés en fonction de leur pertinence en terme d'étiologie et de prévention du cancer). Elle utilise pour cela des modèles expérimentaux *in vitro* et des techniques de pointe, notamment le criblage systématique de l'(épi)génomique et la génomique fonctionnelle. Le deuxième volet prioritaire consiste à identifier des biomarqueurs associés à des expositions et à des facteurs de risque particuliers. Là encore, la Section MCA utilise des techniques de pointe en (épi)génomique, mais aussi des cohortes de population et de nouveaux outils bioinformatiques pour étudier les profils (épi)génomiques des tumeurs et des tissus de substitution spécifiques, afin d'identifier des signatures d'exposition et de risque de

cancer. L'accent est mis sur les cancers du sein, des voies urinaires, du foie et les cancers pédiatriques. La Section MCA participe également à une approche interdisciplinaire visant à caractériser les expositions tout au long de la vie (en se concentrant plus particulièrement sur les cancers de l'enfant et sur l'exposome pendant la période fœtale) grâce à l'analyse d'échantillons biologiques uniques provenant de cohortes internationales de naissance et d'autres types d'étude en population.

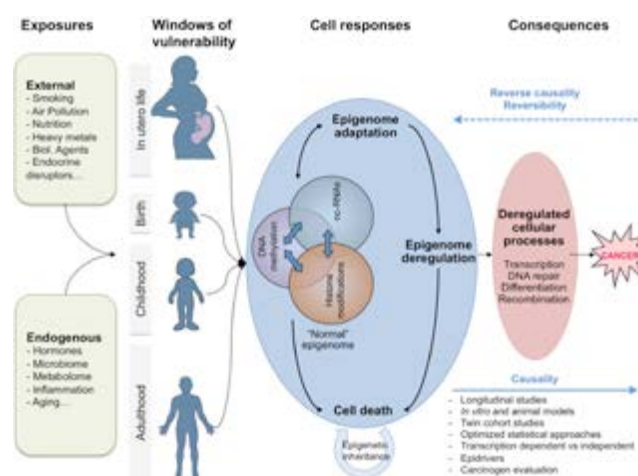
Les résultats de ces études visant à identifier et caractériser les principaux événements et voies moléculaires impliqués dans la cancérogenèse, permettent d'élucider d'importants aspects de l'étiologie du cancer et d'offrir ainsi des pistes pour la prévention.

La Section MCA rassemble deux groupes : le Groupe Epigénétique (EGE) et le Groupe Mécanismes moléculaires et biomarqueurs (MMB).

GROUPE EPIGENETIQUE (EGE)

Le Groupe Epigénétique (EGE) réalise des études mécanistiques et des profilages génétiques d'une part, pour parfaire notre compréhension des mécanismes épigénétiques sous-jacents au développement et à l'évolution des tumeurs, d'autre part, pour découvrir de nouveaux biomarqueurs du cancer (Figure 1). Le Groupe EGE profite ainsi des nouvelles approches en épigénétique du cancer, de la disponibilité de cohortes de population uniques et des récents progrès technologiques en épigénomique. Il développe également des méthodes épigénomiques, des stratégies de profilage et des outils bioinformatiques, applicables aux études de cohortes et d'épidémiologie moléculaire coordonnées par les chercheurs du CIRC et des collaborateurs extérieurs. Les résultats récemment obtenus permettent de mieux comprendre les mécanismes de cancérogenèse associés aux facteurs environnementaux et apportent des bases factuelles aux études sur l'étiologie et la prévention du cancer.

Figure 1. Etude des mécanismes épigénétiques et des origines environnementales du cancer. Les expositions résultant de sources extérieures (par exemple, produits chimiques environnementaux, pollution atmosphérique, agents infectieux, alimentation, tabagisme, consommation d'alcool et perturbateurs endocriniens) et de processus internes (par exemple, métabolisme, hormones, inflammation, microflore intestinale et vieillissement) peuvent induire des modifications stables et potentiellement réversibles de l'épigénome. Les caractéristiques (« signatures ») et la persistance de ces altérations dépendent de nombreux facteurs, en particulier du type de modification épigénétique, du niveau et de la durée d'exposition, du type de tissu et du stade de développement. Ainsi, les mécanismes épigénétiques peuvent faire office de « détecteurs » d'exposition et de « médiateurs » des conséquences, notamment le développement de cancers. Figure extraite de Herceg et coll. (2017). Roadmap for investigating epigenome deregulation and environmental origins of cancer. *Int J Cancer*. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31014> PMID:28836271. © 2017 CIRC/OMS ; agréé par l'UICC.



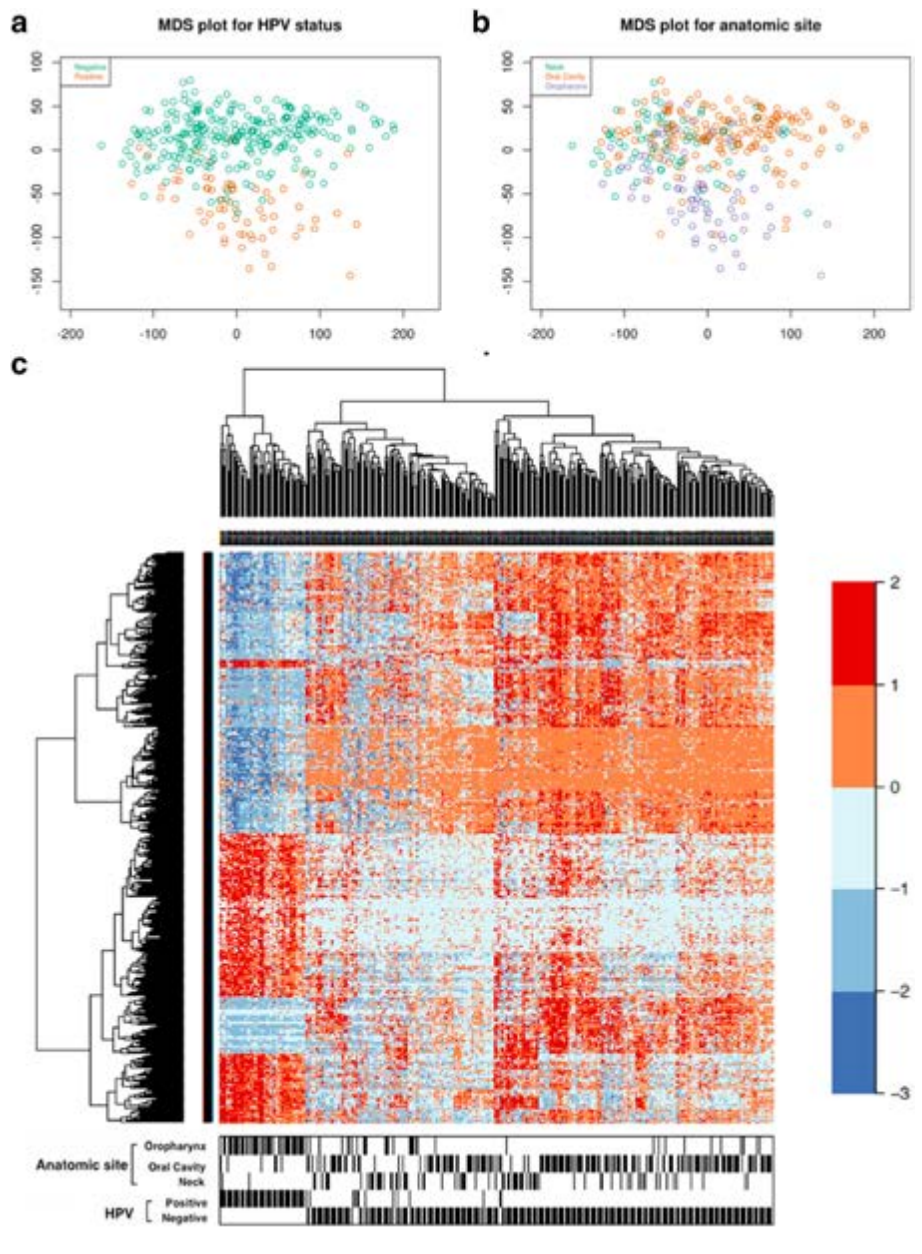
IDENTIFICATION DES SIGNATURES
EPIGENOMIQUES ASSOCIEES AUX
EXPOSITIONS A DES FACTEURS DE RISQUE

Le Groupe EGE assure un rôle important dans plusieurs études multidisciplinaires visant à tester l'hypothèse selon laquelle les modifications épigénétiques pourraient constituer des facteurs de risque spécifiques (« signatures ») et permettre ainsi de découvrir de nouveaux biomarqueurs du cancer. Grâce à l'utilisation de puissantes techniques épigénomiques lors d'études cas-témoin et en population, le Groupe EGE a obtenu d'importants résultats, notamment : i) identification d'une signature épigénomique de l'infection par le virus du papillome humain (VPH) dans les cancers de la tête et du cou, indépendamment de la localisation anatomique (Figure 2), fonctionnellement associée à l'expression génique et susceptible d'être optimisée pour améliorer la stratification du pronostic (Degli Esposti et coll., 2017b); ii) identification complète et inventaire des altérations de la méthylation de l'ADN associées au tabagisme (Ambatipudi et coll., 2016, Joehanes et coll., 2016); iii) présence dans la muqueuse gastrique normale de cas de cancer gastrique et de témoins sains d'importantes modifications du méthylome associées à l'infection actuelle ou passée par *Helicobacter pylori*; iv) changements de méthylation de l'ADN de tumeurs pulmonaires associés à l'exposition à l'amiante et identification de possibles relations de cause à effet induites par cette exposition (Kettunen et coll., 2017); et v) en dépit d'une nette réversibilité des changements de méthylation après suppression de l'exposition (arrêt du tabac et éradication d'*H. pylori*), un grand nombre persistent durant des années, suggérant l'existence d'une « mémoire épigénétique » à long terme (Ambatipudi et coll., 2016).

IDENTIFICATION D'UN VIEILLISSEMENT
EPIGENETIQUE ACCELERE ASSOCIE A LA
PREDISPOSITION AU CANCER

Le Groupe EGE a coordonné une vaste étude pour identifier d'éventuels changements épigénétiques dans le sang périphérique comme marqueurs du risque de cancer et d'exposition à des facteurs

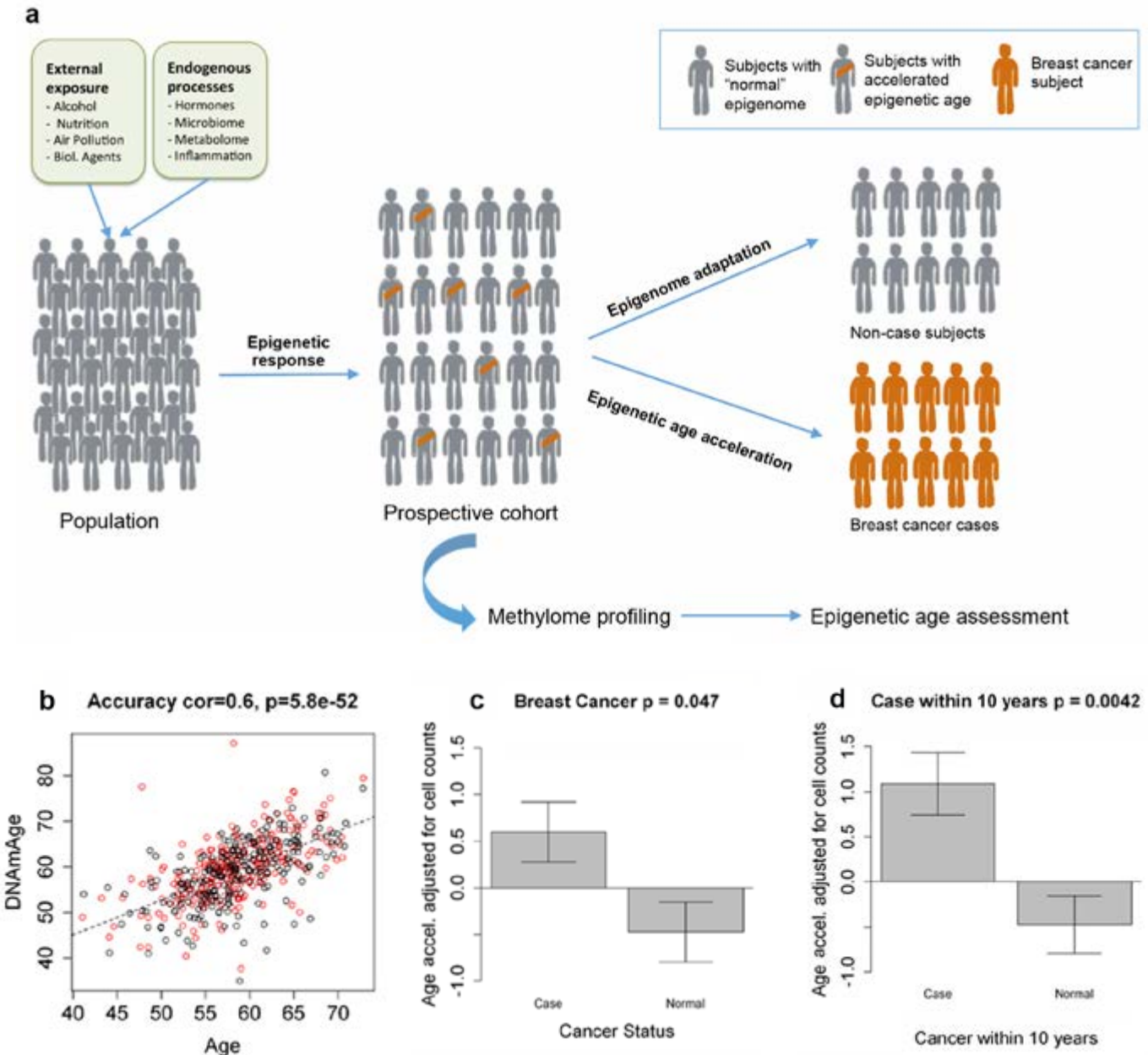
Figure 2. L'infection par le virus du papillome humain (VPH) laisse une signature claire de méthylation sur l'ADN dans le cancer de la tête et du cou. (a, b) Graphes de positionnement multidimensionnel (MDS) présentant le groupage d'échantillons selon différentes variables : a) statut VPH ; b) organe ; c) carte présentant les 2410 positions à méthylation différentielle associées au statut VPH (taux de faux positifs < 0,05, méthylation différentielle $\Delta\beta > 20\%$). Adaptation de Degli Esposti et coll. (2017b). © Degli Esposti et coll., 2017.



de risque. L'analyse pangénomique du méthylome sur une vaste cohorte de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC pour *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), combinée à la puissance statistique nécessaire, a mis en évidence une association entre risque de cancer du sein et degré plus élevé de méthylation des îlots CpG de l'épigénome. Elle a aussi montré une association entre prédisposition

au cancer du sein post-ménopause et marqueurs de la méthylation de l'ADN liée au vieillissement (« horloge épigénétique ») (Figure 3) (Ambatipudi et coll., 2017). Cette étude montre ainsi que les prélèvements sanguins recueillis de façon prospective sont porteurs de changements épigénétiques, susceptibles de servir de marqueurs potentiels du risque de cancer du sein et de marqueurs d'exposition à des facteurs de risque.

Figure 3. L'analyse de l'ensemble du méthylome ADN d'une cohorte prospective a permis d'identifier un vieillissement épigénétique associé à la prédisposition au cancer. a) Plan d'étude général. b) Age épigénétique d'après la méthylation de l'ADN (axe vertical) en fonction de l'âge chronologique (axe horizontal). Les points correspondent aux femmes. En rouge, les cas de cancer du sein ; en noir, les témoins. Ligne de régression en pointillés. c) Accélération de l'âge épigénétique en fonction du statut pour le cancer du sein. Chaque barre du graphique représente la moyenne et l'écart type, et donne la valeur-p du test non paramétrique de comparaison des groupes (test de Wilcoxon). d) Accélération de l'âge épigénétique en fonction du statut pour le cancer du sein (survenu dans les dix ans après le prélèvement sanguin). Chaque barre du graphique représente la moyenne et l'écart type, et donne la valeur-p du test non paramétrique de comparaison des groupes (test de Wilcoxon). Figure établie à partir d'Ambatipudi et coll. (2017). © CIRC.



IDENTIFICATION DE CHANGEMENTS EPIGENETIQUES INDUITS PAR LES EXPOSITIONS *IN UTERO* ET DANS LA PETITE ENFANCE ET RELATION CAUSALE AVEC LES CANCERS PEDIATRIQUES

Ces dernières années, le Groupe EGE a consacré une part importante de ses efforts à l'élaboration d'un projet multidisciplinaire visant à étudier la relation de cause à effet entre les

expositions précoces (*in utero* et dans la petite enfance) et le risque accru de cancer chez l'enfant et chez l'adulte. Il a ainsi joué un rôle central dans l'élaboration d'un cadre d'épidémiologie épigénétique au CIRC et de plusieurs consortiums internationaux centrés sur les premières années de vie. Il dirige notamment le Centre international de coordination des échantillons biologiques du Consortium international de cohortes sur les cancers

pédiatriques (I4C pour *International Childhood Cancer Cohort Consortium*). Il s'agit de la plus vaste étude prospective sur les cancers de l'enfant, avec environ 500 000 couples mère-enfant. Ce projet a généré des interactions et des synergies stimulantes entre les Consortiums I4C, EXPOSOMICS (Vineis et coll., 2017) et PACE (Consortium *Pregnancy and Childhood Epigenetics*) qui englobent tous la période des premières années de

vie. A partir de ces vastes et abondantes ressources de données, le Groupe EGE a commencé à répertorier les signatures épigénétiques des expositions précoces (Joubert et coll., 2016) et à décrypter leurs effets sur l'acquisition de phénotypes durant les premières années de vie (Tableau 1), avec une attention particulière pour les cancers pédiatriques comme événement cible. Les expositions prioritaires incluent le

tabagisme et la pollution atmosphérique dont les conséquences sur le risque de cancer pédiatrique restent obscures. Le Groupe EGE s'est aussi intéressé aux effets de ces expositions et des co-variables associées (indice de masse corporelle pré-grossesse, sexe et âge gestationnel) sur le poids de naissance, dans la mesure où un poids de naissance élevé (exception faite des rayonnements ionisants) est actuellement le seul facteur

de risque déterminé prospectivement pour tous les cancers de l'enfant. Enfin, des études en cours s'intéressent aux précurseurs épigénétiques des cancers pédiatriques (Tableau 1) qui pourraient faciliter le décryptage de profils complexes allant de l'exposition-au-phénotype.

Tableau 1. Résumé des signatures épigénétiques en fonction des expositions dans l'enfance, des phénotypes et du type de cancer identifié à ce jour

Exposition/phénotype/maladie	Nombre de nouveaux	Nombre d'îlots CpGs identifiés après ajustement sur le taux de faux positifs [ou avec la méthode Bonferroni]*	Principales observations	Référence
<i>Expositions pendant la grossesse</i>				
Tabagisme maternel	6685 (13 cohortes)	6073 [568]	Beaucoup de ces îlots CpGs sont situés sur des gènes associés au cancer, et tous persistent des années durant, tout au long de l'enfance.	Joubert et coll. (2016)
Pollution atmosphérique, NO ₂	1508 (4 cohortes)	3 [0]	Un petit nombre seulement d'îlots CpGs ont été identifiés, mais tous sont localisés sur le génome mitochondrial.	Gruzieva et coll. (2017)
Pollution atmosphérique, PM _{2.5} Pollution atmosphérique, PM ₁₀	1551 (8 cohortes) 1949 (7 cohortes)	5 [0] 8 [1]	PM _{2.5} et PM ₁₀ exercent des impacts différents sur l'épigénome du nouveau-né.	En préparation
<i>Phénotypes en période périnatale</i>				
Poids de naissance	8365 (28 cohortes)	8620 [1071]	Le poids de naissance est largement associé à des variations épigénomiques dont environ 5 % persistent jusqu'à l'âge adulte.	En préparation
IMC maternel avant la grossesse	9340 (19 cohortes)	Plusieurs milliers [9044]	Seuls 8 îlots CpG sont dus à un effet direct intra-utérin de l'IMC maternel ; les îlots CpG restants dépendent des pourcentages de cellules sanguines, ainsi que de facteurs génétiques et de mode de vie.	Sharp et coll. (2017)
Age gestationnel	6937 (19 cohortes)	12 799 [9515]	L'âge gestationnel a un impact important sur l'épigénome du nouveau-né, mais environ 1,5 % seulement des îlots CpG persistent jusqu'à l'âge de 7-9 ans. L'épigénome permet également d'établir avec précision l'âge gestationnel.	En préparation
Sexe	En cours	En cours	En cours	En cours
<i>Type de cancer</i>				
Leucémies de l'enfant	857 (3 cohortes)	3 clusters régionaux, chacun comportant ~15 îlots CpG	Observation d'effets importants selon le sexe, reproductibles sur trois continents différents ; toutes les régions comprennent des épialèles imprimés et métastables.	En préparation
Tumeurs du système nerveux central de l'enfant	1205 (4 cohortes)	En cours	Existence de signatures communes avec les leucémies de l'enfant.	En cours

IMC, indice de masse corporelle ; FDR, taux de faux positifs (*false discovery rate*) ; NO₂, dioxyde d'azote ; PM₁₀, particules en suspension dans l'air de diamètre aérodynamique < 10 µm ; PM_{2.5}, particules en suspension dans l'air de diamètre aérodynamique < 2,5 µm.

En 2016, le Groupe EGE a organisé la Conférence Epigénétique et origines environnementales du cancer (EEOC pour *Epigenetics and Environmental Origins of Cancer*) qui a rassemblé plus de 20 spécialistes scientifiques dans ce domaine et près de 150 chercheurs de différentes disciplines, originaires de pays du monde entier. Les spécialistes ont examiné et présenté les avancées scientifiques en matière d'épigénétique associée au risque de cancer et aux stimuli environnementaux. Les discussions ont porté sur les principales lacunes dans ce domaine, les recherches à mener pour les combler et les progrès en épigénomique susceptibles d'améliorer notre compréhension de l'importance fonctionnelle des altérations épigénétiques. Les échanges scientifiques, pendant et après la réunion, ont débouché sur un article d'opinion rédigé conjointement par les conférenciers invités. Ces échanges ont également favorisé la collaboration internationale sur le sujet et renforcé la visibilité de la Section MCA et du CIRC.



Participants à la conférence Epigénétique et origines environnementales du cancer (EEOC), organisée au CIRC en juin 2016. © CIRC/Roland Dray.

GROUPE MECANISMES MOLECULAIRES ET BIOMARQUEURS (MMB)

Le Groupe Mécanismes moléculaires et biomarqueurs (MMB) a pour mission d'identifier d'importants processus moléculaires et marqueurs de la cancérogenèse, associés à des facteurs de risque environnementaux et de mode de vie spécifiques, pour faciliter des stratégies de prévention du cancer scientifiquement fondées. Le Groupe MMB concentre ses travaux plus particulièrement sur le criblage des altérations génomiques, telles que les signatures mutationnelles dans des systèmes expérimentaux et dans les tissus humains et animaux, pour mieux saisir l'impact des facteurs

environnementaux sur le génome et la tumorigenèse. Il développe également des techniques expérimentales et des outils bioinformatiques, applicables aux études d'épidémiologie moléculaire du cancer.

APPROCHE MULTI-SYSTEMES POUR L'IDENTIFICATION DE SPECTRES MUTATIONNELS ASSOCIES AUX AGENTS CANCEROGENES CHEZ L'HOMME

De nombreux cancérogènes sont mutagènes et peuvent induire des altérations génomiques spécifiques, présentant des empreintes caractéristiques

dont on peut se servir pour identifier les tumeurs qui surviennent suite à l'exposition à ces cancérogènes. Dans cette perspective, le Groupe MMB a conçu une approche multi-systèmes qui consiste à cribler les mutations sur l'ensemble du génome, à la fois dans des modèles cellulaires *in vitro* d'exposition, dans des tissus provenant d'études *in vivo* chez l'animal (comme ceux du Programme national de toxicologie des Etats-Unis) et dans des biopsies tumorales prélevées chez des personnes exposées. Le Groupe MMB utilise cette approche pour caractériser l'impact sur le génome de nouveaux

facteurs potentiellement cancérigènes chez l'homme (Figure 4).

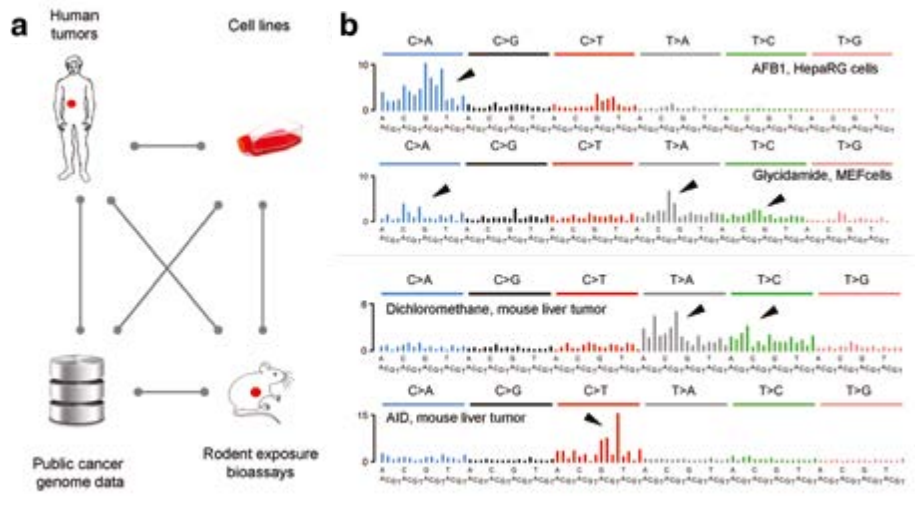
Récemment, le Groupe MMB a ainsi collaboré avec la *Duke-NUS Medical School* de Singapour pour caractériser les signatures mutationnelles de l'aflatoxine B₁ lors d'expositions *in vivo* et *in vitro*. Cette étude innovante a permis de montrer que 16 % des cas de cancer du foie dans la Région administrative spéciale de Hong Kong, Chine, ont été exposés à l'aflatoxine B₁, contre seulement 0,7 % des cas en Amérique du Nord et 1 % au Japon. Ces résultats montrent que l'exposition à l'aflatoxine reste apparemment un problème de santé publique important dans certains pays (Huang et coll., 2017a). Cette approche intégrée constitue donc une stratégie prometteuse pour identifier les tumeurs humaines, associées à divers cancérigènes environnementaux, et étayer ainsi la mise au point de mesures préventives sur des bases factuelles.

Par ailleurs, pour rationaliser ce type d'analyse et le rendre accessible à la communauté plus large de la recherche sur le cancer, le Groupe MMB a développé un ensemble d'outils bio-informatiques permettant d'analyser et d'interpréter les signatures mutationnelles dans les différents systèmes (Ardin et coll., 2016).

RECHERCHES EN LABORATOIRE POUR ELUCIDER LES MECANISMES DE LA TRANSFORMATION CELLULAIRE INDUITE PAR DES AGENTS CANCEROGENES

Sous l'effet du stress oncogénique provoqué par l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques, les cellules peuvent échapper aux principales barrières biologiques qui les protègent contre la division anarchique. Le Groupe MMB utilise ce phénomène d'expansion clonale des cellules immortalisées en appliquant des approches de séquençage profond (massivement parallèle) pour étudier les relations entre altérations génétiques et modifications épigénétiques lors d'exposition à des cancérigènes spécifiques. Il s'appuie ainsi sur l'analyse pangénomique des mutations et des caractéristiques épigénétiques pour identifier des profils caractéristiques de l'exposition aux cancérigènes et de la transformation

Figure 4. Identification des signatures mutationnelles de cancérigènes chez l'homme lors de l'analyse comparative croisée de tumeurs primaires et de systèmes expérimentaux. a) Les données sont issues du séquençage du génome de tumeurs humaines, de clones cellulaires établis expérimentalement et de tissus tumoraux de rongeurs exposés à des agents cancérigènes. Ce cadre peut servir à l'étude des effets mécanistiques de nombreux agents potentiellement cancérigènes. b) Exemples de signatures mutationnelles nouvellement identifiées par le Groupe MMB. Les barres du graphique représentent les fréquences des substitutions nucléotidiques pour chacun des six types de mutation présentés sous forme condensée (C>A = C:G → A:T, C>G = C:G → G:C, etc.) dans un triplet de nucléotides particulier (la ligne du haut sous chaque graphe indique la base initiale, la ligne du bas indique la base remplaçante). De haut en bas : signature génomique de l'aflatoxine B₁ (AFB₁: mycotoxine cancérigène) observée dans la lignée cellulaire HepaRG obtenue à partir d'un carcinome hépatocellulaire humain ; signature exomique de la glycidamide, métabolite génotoxique de l'acrylamide, identifiée dans des fibroblastes embryonnaires de souris (MEF) ; signature exomique du dichlorométhane, solvant industriel, identifiée dans les tumeurs hépatiques de souris exposées ; et signature pangénomique de la cytidine désaminase induite par activation (AID), identifiée comme résultant de l'activité transgénique qui gouverne le développement des tumeurs hépatiques chez la souris. © CIRC.



cellulaire dans des modèles de cellules murines et humaines. Les résultats montrent que la structure chromatinienne du type cellulaire initial influence fortement le profil mutationnel dans les tumeurs correspondantes. Dans une deuxième série d'expériences, des stratégies d'immortalisation cellulaire sont utilisées pour modéliser cette interaction dans des contextes d'exposition contrôlée (Huskova et coll., 2017). Ces études mécanistiques visent à mieux comprendre le développement de tumeurs sous l'effet de cancérigènes et renseignent sur l'étiologie des cancers.

CARACTERISTIQUES GENOMIQUES DU CANCER DU SEIN PREMENOPAUSAL DANS LA POPULATION FEMININE D'AMERIQUE LATINE : ETUDE PRECAMA

Le Groupe MMB collabore activement avec la Section Nutrition et métabolisme (NME) à l'étude des sous-types moléculaires de cancer du sein préméno-

pausal dans la population féminine d'Amérique latine (PRECAMA) (precama.iarc.fr). Il s'agit d'une étude multicentrique cas-témoins sur le cancer du sein chez les jeunes femmes hispaniques, une population peu étudiée. Le Groupe MMB recherche les altérations génomiques dans les biopsies tumorales, collectées dans le cadre de l'étude PRECAMA, pour mieux caractériser les caractéristiques moléculaires du cancer du sein dans cette population. Les premiers résultats indiquent qu'une majorité des tumeurs sont à récepteurs hormonaux positifs et que *TP53* et *PIK3CA* sont les gènes les plus fréquemment mutés. Détail intéressant, des signatures mutationnelles inattendues ont été détectées dans *TP53* et sur l'ensemble de l'exome. Grâce aux technologies « -omiques », des analyses approfondies d'un plus grand nombre de cas permettront d'étudier les relations entre les caractéristiques génomiques et les facteurs de risque.

L'exposition à l'acide aristolochique, suite à l'ingestion de la plante *Aristolochia*, provoque de graves néphropathies et des cancers de l'urothélium des voies urinaires supérieures, du cortex rénal et d'autres localisations anatomiques. Le Groupe MMB s'est intéressé plus par-

ticulièrement aux tumeurs urothéliales des voies urinaires supérieures, en appliquant une approche intégrée « multi-omiques », pour i) établir le profil des transcriptomes, des taux de protéines et des mutations au niveau de l'ADN et de l'ARN de ces tumeurs ; et ii) étudier la possibilité d'utiliser les microARN urinaires comme marqueurs de la présence de tumeurs. Cette étude donne un aperçu des mécanismes potentiels comple-

xes de cancérogénèse associés à l'acide aristolochique. Elle montre également qu'il est possible d'utiliser les microARN urinaires comme biomarqueurs non invasifs de récurrence du cancer urothélial chez les patients atteints de néphropathie associée à l'acide aristolochique (Figure 5), approche potentiellement applicable à la surveillance non invasive du développement du cancer urothélial.

Figure 5. Détection de microARN (miRNAs) spécifiques de tumeur dans les urines de patients atteints de carcinome urothélial des voies urinaires supérieures (UTUC). a) Carte des taux d'abondance relative des microARN dans les échantillons d'urine prélevés avant (Pre-op) et après (Post-op) exérèse chirurgicale de la tumeur. b) Les diagrammes de dispersion présentent les taux d'abondance relative des microARN dans les tissus tumoraux et les tissus normaux adjacents pour cinq différents microARN spécifiques du carcinome urothélial des voies urinaires supérieures. Les barres d'erreur indiquent la moyenne et son écart-type. c) Les diagrammes de dispersion présentent les taux d'abondance relative des microARN dans les urines recueillies avant (Pre-op) et après (Post-op) exérèse chirurgicale de la tumeur, pour cinq différents microARN spécifiques du carcinome urothélial des voies urinaires supérieures. Les barres d'erreur présentent l'écart-type de la mesure autour de la moyenne. © CIRC.

