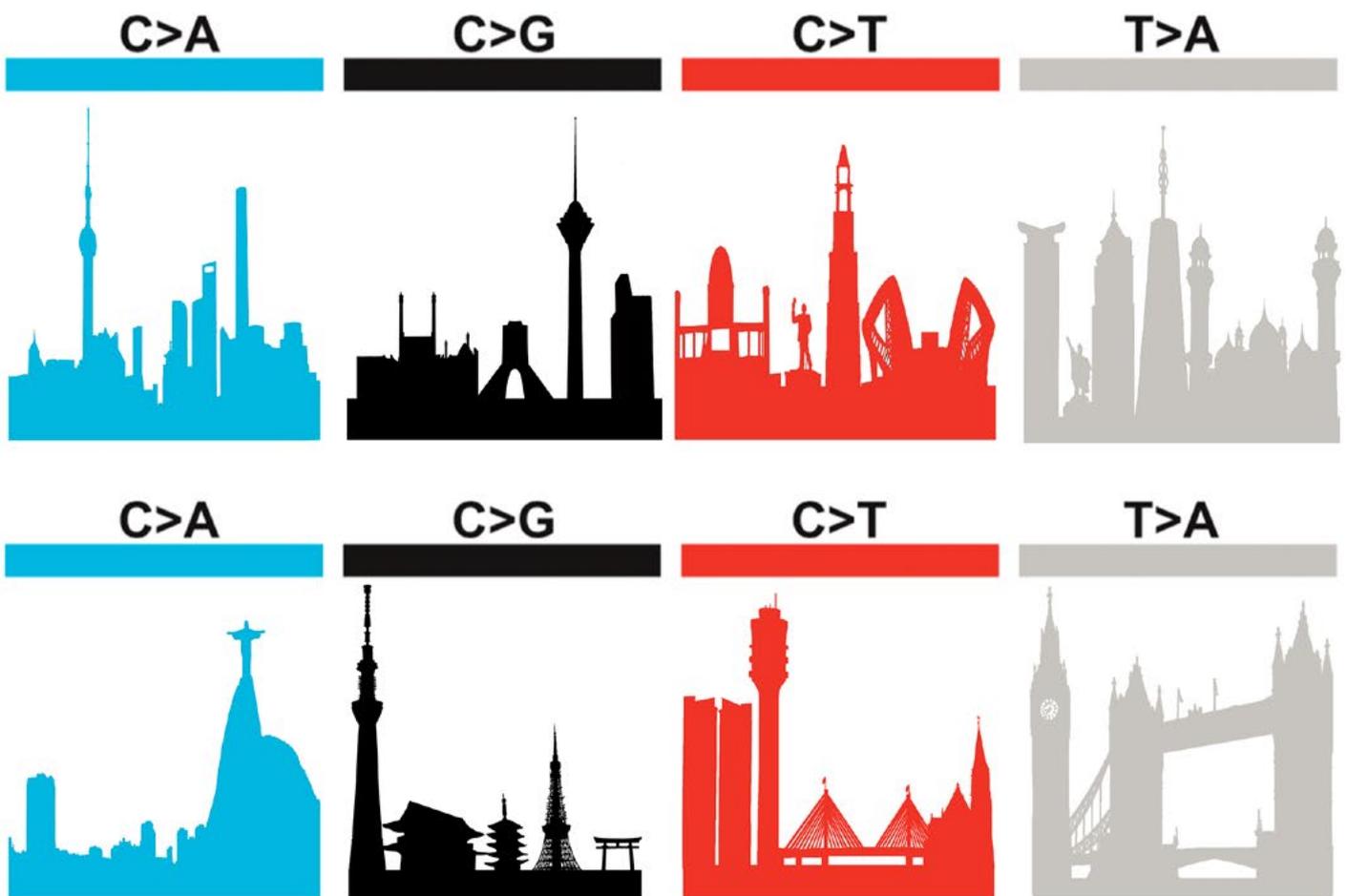


nature genetics



Mutational Signatures in esophageal squamous cell carcinoma from eight countries

BRANCHE EPIDEMIOLOGIE GENOMIQUE (GEM)

Chef

D^r Paul Brennan

Chef adjoint

D^r James McKay

Chercheurs

D^{re} Behnoush Abedi-Ardekani
 D^r Nicolas Alcalá
 D^{re} Shaymaa AlWaheidi
 D^{re} Ievgeniia Chicherova
 D^{re} Ana Carolina De Carvalho Peters
 D^{re} Lynnette Fernandez-Cuesta
 D^{re} Aida Ferreira-Iglesias
 D^r Matthieu Foll
 D^r Mattias Johansson
 D^{re} Florence Le Calvez-Kelm
 D^{re} Sandra Perdomo Velasquez
 D^{re} Hilary Robbins
 D^{re} Mehrnaz Shamalnasab
 D^r Mahdi Sheikh
 D^{re} Shama Virani

Secrétariat

M^{me} Juliette Prazak
 M^{me} Isabelle Rondy
 M^{me} Andreea Spanu-Bermond

Assistants de recherche

M^{me} Karine Alcalá
 M. Thomas Cattiaux
 M^{me} Valérie Gaborieau
 M^{me} Hélène Renard
 (jusqu'en mars 2023)
 D^r Sergey Senkin
 D^{re} Catherine Voegelé

Assistants de projet

M^{me} Natalia Alves de Oliveira Vaz
 M^{me} Laurène Bouvard
 (jusqu'en novembre 2022)
 M^{me} Sandra Moreno Ayala

Techniciens de laboratoire

M^{me} Amélie Chabrier
 M^{me} Priscilia Chopard
 M^{me} Nathalie Forey

Boursiers postdoctoraux

D^r Joshua Atkins
 (jusqu'en juillet 2022)
 D^r Ricardo Cortez Cardoso Penha
 D^{re} Claudia Coscia-Requena
 (jusqu'en avril 2023)
 D^{re} Allison Domingues
 D^r Wellington Dos Santos
 D^{re} Rafii Fadoua
 (jusqu'en janvier 2022)
 D^{re} Xiaoshuang Feng
 D^r Ryan Langdon
 D^{re} Daniela Mariosa
 (jusqu'en septembre 2023)
 D^{re} Emilie Mathian
 D^r Michael Olanipekun
 D^{re} Justina Onwuka
 D^{re} Han La Park
 D^r Apiwat Sangphukieo
 D^r Sergey Senkin
 (jusqu'en mars 2022)
 D^{re} Alexandra Sexton-Oates
 D^{re} Laura Torrens Fontanals

Etudiants

M. Sébastien Calvet
 (jusqu'en juillet 2022)
 D^{re} Gabrielle Drevet
 M^{me} Elmira Ebrahimi
 M^{me} Lipika Lipika
 (jusqu'en novembre 2023)
 M^{me} Laurane Mangé
 M^{me} Fannie Martin
 (jusqu'en août 2023)
 M. Simon Nicéron
 (jusqu'en août 2022)
 M. Eric Rucogoza
 (jusqu'en août 2023)
 M^{me} Hana Zahed

Chercheurs extérieurs

D^r Anvari Seyd Omid
 D^r Patrice Avogbe
 D^r Giovanni Centonze
 (jusqu'en juillet 2022)
 D^{re} Eleonora Lauricella
 (jusqu'en octobre 2023)
 D^{re} Delfin Lovelina Francis
 (jusqu'en novembre 2023)
 D^{re} Maïke Morrison
 (jusqu'en avril 2023)
 D^r Dariush Nasrollahzadeh Nesheli
 (jusqu'en octobre 2022)
 D^r Saeed Nemati
 D^r Arash Nikmanesh
 (jusqu'en octobre 2023)
 D^r Simon Pahnke
 M^{me} Fatemeh Shafighian
 (jusqu'en octobre 2023)
 D^r Jifang Zhou

La Branche Epidémiologie génomique (GEM) a pour principal objectif d'améliorer la compréhension de la prévention du cancer et sa détection précoce. Elle utilise pour cela tout un éventail de techniques épidémiologiques, traditionnelles et génomiques, et consacre ses activités à six grands domaines d'étude.

DOMAINE 1 : COMPRENDRE LA PREDISPOSITION GENETIQUE AU CANCER

La Branche GEM poursuit ses études concernant la façon dont certains variants génétiques prédisposent au cancer. Elle s'appuie pour cela sur des consortiums internationaux de grande

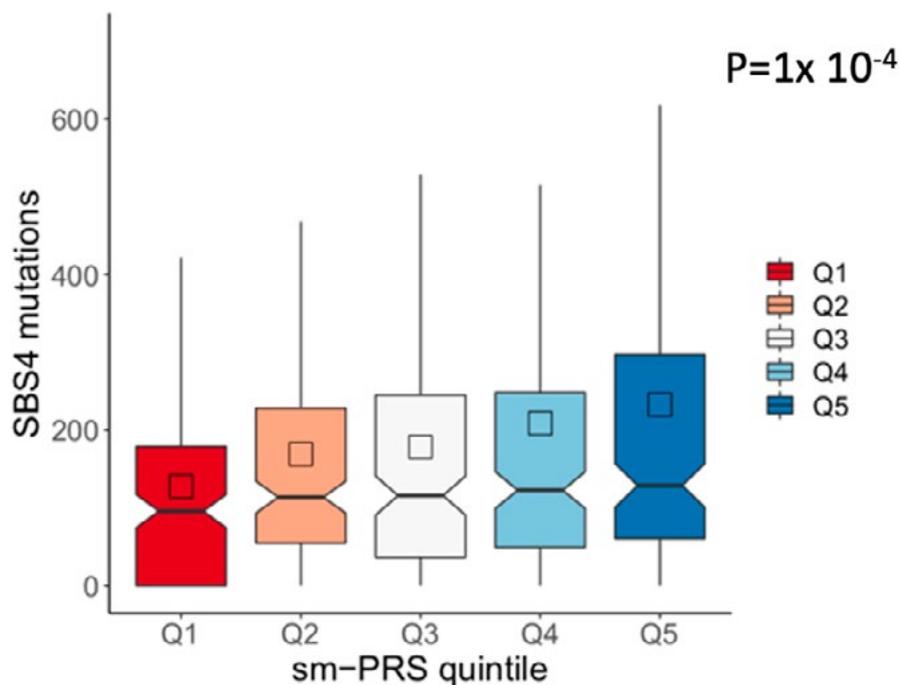
envergure permettant de rassembler de vastes ensembles de données génétiques sur les cancers du poumon, de la tête et du cou, du rein et sur les lymphomes. A ce jour, elle a réalisé près de 70 000 analyses génétiques pour le cancer du poumon, 60 000 pour les lymphomes, 15 000 pour les cancers de

la tête et du cou, et 30 000 pour le cancer du rein. Elle collabore actuellement avec des laboratoires de génotypage pour l'analyse du génotype et le contrôle qualité.

Ces analyses lui ont permis d'identifier de nouveaux locus de prédisposition au cancer, contenant notamment les gènes *CHRNA4*, *CHRN2*, *DBH*, *POLI*, *CHEK1*, *ERCC2*, *CYP1A1*, *HLA*, et d'autres gènes impliqués dans le comportement addictif, la réparation de l'ADN, la longueur des télomères, les fonctions métaboliques et la réponse immunitaire au processus de cancérogenèse. Elle poursuit ses recherches concernant la façon dont les variants génétiques des lignées germinales favorisent la prédisposition au cancer. Par exemple, elle a combiné l'analyse du génome germlinal avec celle du génome somatique pour démontrer que des variants génétiques, liés à la dépendance à la nicotine, étaient également associés à la présence dans la tumeur de signatures mutationnelles provoquées par le tabagisme (Figure 1). Ce résultat conforte l'hypothèse selon laquelle les variants génétiques déterminent le comportement des fumeurs qui détermine à son tour le degré d'exposition de leurs tissus pulmonaires aux substances cancérigènes et, par conséquent, leurs taux de mutations somatiques (Gabriel et coll., 2022).

La Branche GEM a appliqué une approche similaire pour étudier l'influence

Figure 1. La Branche GEM a combiné l'analyse des lignées germinales avec l'analyse génomique du matériel somatique pour montrer que les variants génétiques, liés à la dépendance à la nicotine, étaient aussi associés à la présence dans la tumeur de signatures mutationnelles provoquées par le tabagisme. sm-PRS : score de risque polygénique pour le tabagisme ; Q : quintile. D'après Gabriel et coll. (2022). © Gabriel et coll., 2022. Publié par Oxford University Press.



de la longueur des télomères sur la prédisposition et les profils d'expression génique des cellules tumorales d'adénocarcinome pulmonaire (Cortez Cardoso Penha et coll., 2023). De la même façon, elle a étudié l'implication de mutations de *BRCA2* dans la prédisposition aux carcinomes épidermoïdes de l'œsophage.

Elle a largement soutenu le travail des consortiums en organisant une conférence en ligne pendant les restrictions de voyage imposées lors de la pandémie de COVID-19, et plus récemment avec l'organisation de réunions hybrides au CIRC, mixant présentiel et distanciel grâce aux équipements modernes du

Figure 2. Réunion annuelle du Consortium InterLymph (*International Lymphoma Epidemiology Consortium*) au CIRC, en France, en juin 2023. © CIRC.



nouveau bâtiment. Enfin, la Branche GEM tire parti des innovations technologiques en développant des cadres de consortiums favorisant le partage sécurisé et efficace des données, ce qui facilite le travail des chercheurs du monde entier (Figure 2).

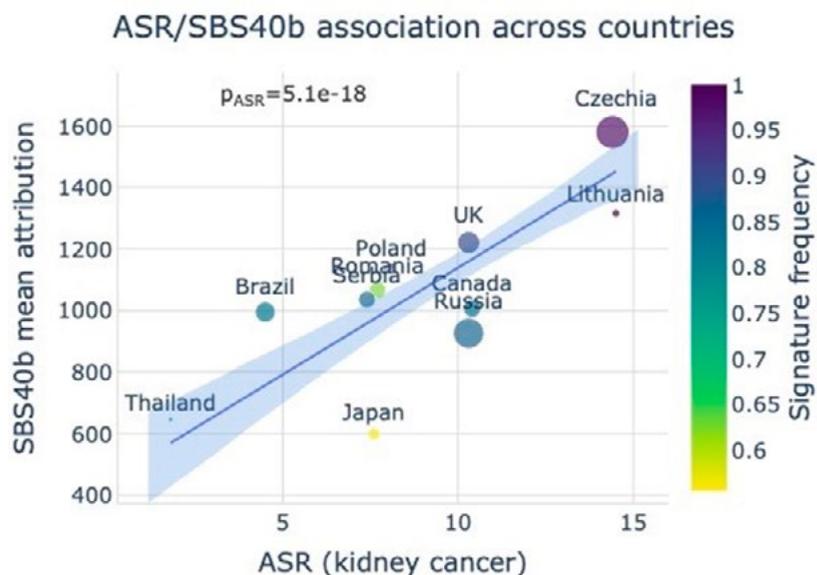
DOMAINE 2 : IDENTIFIER DE NOUVELLES CAUSES DU CANCER GRACE AUX ETUDES GENOMIQUES

MUTOGRAPHS

Le projet *Mutographs*, réalisé dans le cadre de l'initiative mondiale *Cancer Grand Challenges*, vise à comprendre l'étiologie de cinq types de cancer sur cinq continents, en établissant des profils de signatures mutationnelles. Le recrutement initial de 6000 cas s'est achevé ; les échantillons de 4000 d'entre eux ont été traités avec succès au CIRC avant d'être envoyés au *Wellcome Sanger Institute* (Royaume-Uni) pour leur séquençage pangénomique. Les données cliniques, génomiques et d'exposition sont rendues publiques sur la plateforme ARGO (*Accelerating Research in Genomic Oncology*) du Consortium international sur la génomique du cancer (ICGC pour *International Cancer Genome Consortium*). En 2021, la plateforme a ainsi communiqué les résultats d'analyse de 552 échantillons de cancer de l'œsophage, provenant de huit pays présentant différents taux d'incidence. Ces résultats montrent l'importance de facteurs non mutagènes comme déterminants du risque dans les régions à forte incidence. S'agissant du cancer du rein, l'analyse d'environ 1000 cas provenant de 11 pays, a mis en évidence la contribution de facteurs environnementaux au risque élevé observé pour ce cancer en Europe centrale. Les résultats ont notamment révélé une nouvelle signature (SBS40b) fortement corrélée à l'incidence du cancer du rein (Figure 3). Identifier quelle en est la cause permettrait de comprendre pour quelle raison l'incidence de ce cancer est aussi élevée en Europe centrale.

D'autres résultats indiquent la présence d'une signature (SBS22) liée à l'exposition à l'acide aristolochique (mutagène) en Europe du Sud-Est, et d'une signature différente (SBS12) au Japon. Il est donc

Figure 3. Les résultats du projet *Mutographs* ont révélé une nouvelle signature (SBS40b) fortement corrélée avec l'incidence du cancer du rein. ASR : taux d'incidence ajusté sur l'âge. D'après Senkin et coll. (2023). *Geographic variation of mutagenic exposures in kidney cancer genomes*. medRxiv, 2023.06.20.23291538.



possible que des millions de personnes dans ces régions soient exposées aux mêmes mutagènes.

Les résultats émergents du projet *Mutographs* ont amené à modifier notre conception de la façon dont les facteurs environnementaux provoquent des cancers courants, et ont débouché sur deux grands projets supplémentaires : i) PROMINENT (voir encadré) et ii) DISCERN.

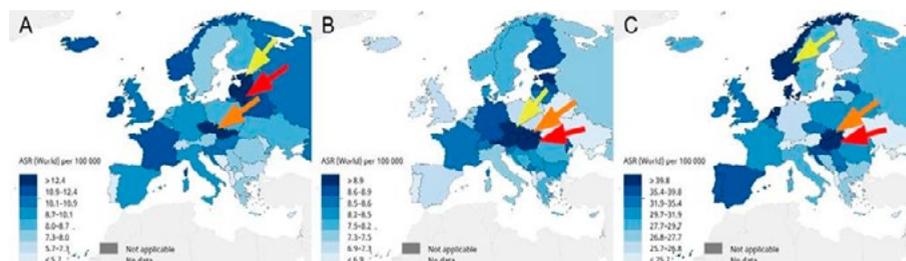
DISCERN

Le projet DISCERN (*Discovering the Causes of Three Poorly Understood Cancers in Europe*) a débuté en 2023. Financé dans le cadre de la Mission

Cancer de la Commission européenne, ce projet s'est donné pour objectif d'identifier les causes de trois cancers en Europe dont on connaît mal l'étiologie – cancers du rein, du pancréas et du côlon-rectum – et d'expliquer leur répartition géographique, notamment leur incidence élevée en Europe centrale et orientale (Figure 4).

Ce projet s'appuiera sur de grandes banques européennes d'échantillons biologiques provenant de cohortes de population et de séries de cas de tumeurs, qui seront analysés à l'aide de méthodes exposomiques et protéomiques innovantes, ainsi qu'avec les outils de la génomique permettant d'analyser à la fois les tissus normaux et

Figure 4. L'objectif du projet DISCERN consiste à comprendre l'étiologie de trois cancers en Europe dont on connaît mal les causes – A) cancer du rein, B) cancer du pancréas, C) cancer colorectal – afin d'expliquer leur répartition géographique, notamment leur incidence élevée en Europe centrale et orientale. D'après Ferlay et coll. (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France : CIRC. Disponible sur : <https://gco.iarc.who.int/today>.



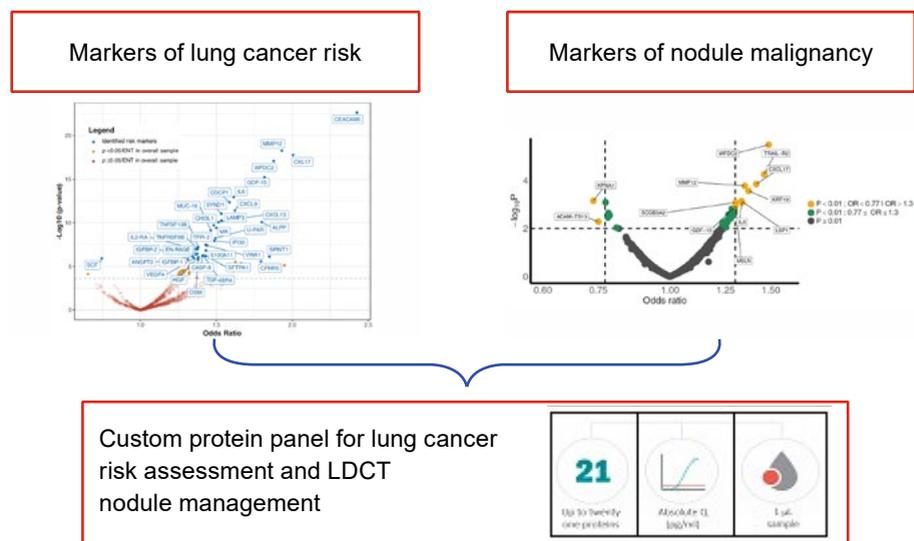
anormaux. DISCERN fournira ainsi les données scientifiques indispensables à la mise au point de nouvelles stratégies de prévention de ces cancers en Europe. Ce projet repose sur des initiatives paneuropéennes en cours, notamment le Réseau européen sur l'exposome humain (EHEN pour *European Human Exposome Network*), le Partenariat européen pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques (PARC pour *Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals*), le projet d'étude de l'exposome en milieu urbain (EXPANSE pour *Exposome-Powered Tools for Healthy Living in Urban Settings*) et le projet *Mutographs*.

DOMAINE 3 : REDUIRE LA MORTALITE ET LA MORBIDITE GRACE A LA DETECTION PRECOCE DU CANCER

Ces dernières années, la Branche GEM a beaucoup investi dans la recherche visant à améliorer la détection précoce du cancer, en se concentrant sur trois domaines d'étude : i) développer et valider des modèles de prédiction du risque pour permettre l'identification des individus susceptibles de tirer profit du dépistage, ii) identifier de nouveaux biomarqueurs permettant d'améliorer les modèles existants de prédiction du risque utilisés pour déterminer l'éligibilité au dépistage, et iii) développer des biomarqueurs très peu invasifs, pouvant signaler un cancer à un stade précoce encore non décelable.

Concernant la détection précoce du cancer du poumon, la Branche GEM a réalisé une étude dans le cadre du dépistage par tomographie axiale à faible dose (TAFD). Il s'agit d'une méthode de dépistage dont on a démontré qu'elle réduisait la mortalité liée au cancer du poumon chez les individus à risque ayant des antécédents de tabagisme important. A ce jour, les critères de dépistage considèrent uniquement les anciens fumeurs et les fumeurs actuels, et fixent généralement un seuil de paquets-années (par exemple : ≥ 20 ou 30 paquets-années de tabagisme), le temps écoulé depuis le sevrage (par exemple : 15 ans) et une tranche d'âge (par exemple : $50-75$ ans). L'utilisation de modèles de prédiction du risque qui donnent des estimations du risque absolu d'après les données du profil de risque individuel est également

Figure 5. Eventail de protéines spécifiques pour l'évaluation du risque de cancer du poumon et la prise en charge des nodules détectés lors du dépistage par tomographie axiale à faible dose (TAFD). (à gauche) Reproduit d'après Lung Cancer Cohort Consortium (LC3) (2023). © Springer Nature. (à droite) Reproduit d'après Khodayari Moez et coll. (2023), avec l'autorisation d'Oxford University Press.



évaluée dans différents contextes. En effet, le choix des critères d'éligibilité au dépistage aura un impact différent selon le contexte. La Branche GEM a ainsi réalisé récemment une analyse comparative de différentes stratégies au Brésil. L'un des principaux problèmes réside dans le fait que tous les critères d'éligibilité habituellement utilisés laissent de côté de nombreux individus à risque pour le cancer du poumon. Raison pour laquelle la Branche GEM a effectué des recherches approfondies visant à développer des biomarqueurs capables d'améliorer les modèles existants de prédiction du risque. Elle a pour cela exploité les données du Consortium de cohortes de cancer du poumon (LC3 pour *Lung Cancer Cohort Consortium*), un important projet qu'elle coordonne depuis 2011, impliquant 24 cohortes du monde entier, avec près de trois millions de participants suivis dans le temps (Robbins et coll., 2023). A partir de ces données, elle a récemment identifié 36 biomarqueurs protéiques robustes du risque de cancer du poumon (Lung Cancer Cohort Consortium (LC3), 2023). Ces biomarqueurs améliorent considérablement les modèles traditionnels de prédiction du risque (Feng et coll., 2023a). Elle développe actuellement avec des collaborateurs un outil basé sur les biomarqueurs protéiques (Khodayari Moez et coll., 2023) permettant à la fois d'identifier les

individus éligibles au dépistage du cancer du poumon et de renseigner sur la prise en charge des nodules détectés lors du dépistage par TAFD (Figure 5).

Pendant plusieurs années, la Branche GEM s'est attachée à développer des biomarqueurs pour le dépistage précoce des cancers associés à l'infection par le virus du papillome humain (VPH). En 2013, une étude avait en effet donné un résultat déterminant, à savoir la présence fréquente d'anticorps circulants dirigés contre l'oncoprotéine E6 du VPH16, plusieurs années avant le diagnostic d'un cancer de l'oropharynx. Cette séropositivité étant rarement observée chez les individus en bonne santé, il est alors apparu possible de l'utiliser comme un outil de détection précoce pour les cancers associés au VPH. Ce sont ces observations qui ont motivé le lancement du Consortium HPVC3 (*HPV Cancer Cohort Consortium*) impliquant de nombreuses cohortes du monde entier. Un des points importants était de quantifier le risque de cancer de l'oropharynx chez un individu présentant un test sérologique positif pour E6-VPH16. Une étude de la Branche GEM, réalisée dans le cadre du HPVC3, a ainsi estimé chez les individus âgés de 60 ans, séropositifs pour E6 du VPH16, que le risque à 10 ans de développer un cancer de l'oropharynx était de 27,1 % chez les

hommes et de 5,5 % chez les femmes (Robbins et coll., 2022a). Ce risque élevé justifierait la mise en place d'une surveillance régulière, peu invasive, après un test sérologique positif pour E6-VP16, surtout chez les hommes dans des régions à forte incidence pour le cancer de l'oropharynx. Un protocole clinique approprié de surveillance reste cependant à établir.

Le cancer de la vessie est le 10^e cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde, mais aucun test urinaire n'est suffisamment performant pour sa détection précoce. Dans le cas du carcinome urothélial, de précédents travaux de la Branche GEM ont montré qu'il était possible de détecter dans l'urine des mutations somatiques fréquentes dans le promoteur du gène *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*). Les chercheurs ont donc mis au point un test sensible (uTERTpm) permettant de détecter ces mutations par PCR digitale en gouttelettes (ddPCR pour *droplet digital PCR*) afin de s'en servir comme biomarqueur non invasif pour la détection précoce et la surveillance du cancer de la vessie. Le protocole de ce test a fait l'objet d'une publication récente qui donne des instructions d'utilisation détaillées pour la détection des mutations *TERT*, avec notamment des recommandations concernant la préparation des échantillons à analyser (Zvereva et coll., 2023). Ce test a récemment été évalué en République islamique d'Iran, dans une population de la province du Kerman où le cancer de la vessie est le type le plus fréquent chez les hommes (Pakmanesh et coll., 2022). Le test a détecté 100 % des cancers primitifs de la vessie, avec un faible taux de faux positifs (12 %) par rapport aux sujets témoins. Sa sensibilité était cependant plus faible (50 %) pour les cancers de la vessie récidivants. Dans l'ensemble, cette étude a donné des résultats prometteurs quant à l'utilisation du test ddPCR uTERTpm en tant que marqueur urinaire non invasif du cancer de la vessie.

DOMAINE 4 : RENFORCER LES CAPACITÉS MONDIALES EN CANCEROLOGIE

La Branche GEM a déployé des efforts considérables pour promouvoir la collaboration internationale dans le domaine de la recherche sur le cancer, en

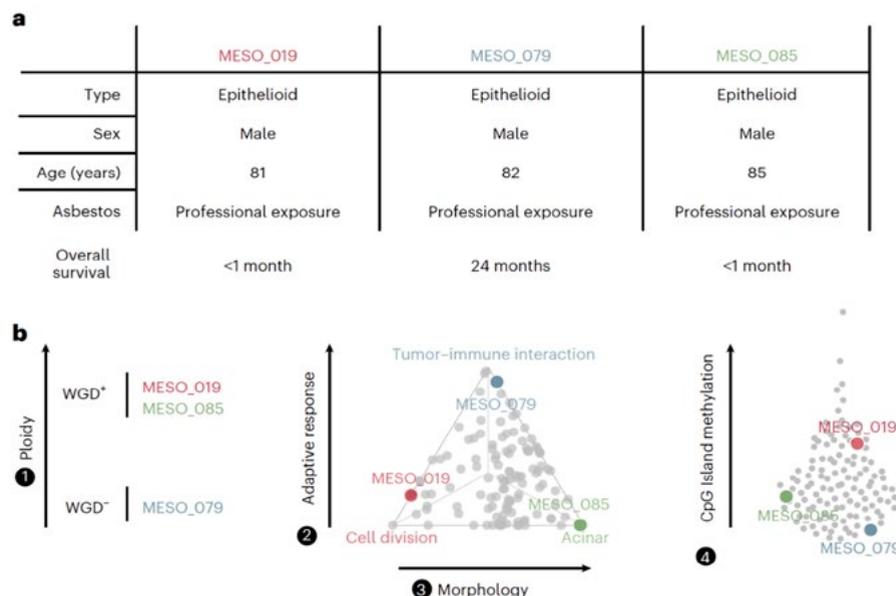
s'attaquant notamment aux principaux problèmes posés par les réglementations concernant le partage et la protection des données, comme c'est le cas avec le Règlement général de protection des données (RGPD). Soucieuse d'améliorer l'accès à des données génétiques et épidémiologiques harmonisées pour les études sur le cancer, elle a contribué au lancement réussi de la plateforme informatique scientifique du CIRC, en étroite collaboration avec le Service des technologies de l'information (ITS) et le Bureau du Directeur de l'administration et des finances (DAF). Cette plateforme centralisée stocke et gère les données dans un environnement sécurisé ; elle permet d'accéder à distance aux données sans avoir à les transférer chez soi. Cette approche simplifie non seulement leur partage, mais se conforme également aux normes rigoureuses de protection des données établies par les réglementations internationales.

Ce projet a également permis d'établir un cadre administratif efficace pour gérer les demandes d'accès aux données. Il s'appuie sur les protocoles existants pour les consortiums et a introduit un accord relatif à l'utilisation des données,

simplifiant ainsi les processus de partage. La plateforme intègre les principales études conduites au sein de plusieurs consortiums, notamment l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC pour *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), le Consortium de cohortes de cancer du poumon (LC3 pour *Lung Cancer Cohort Consortium*) et le Consortium InterLymph (*International Lymphoma Epidemiology Consortium*). Le succès de cette initiative permettra certainement de développer et de renforcer les collaborations internationales pour la recherche sur le cancer. Il ouvre également la voie à la mise en place d'un modèle similaire pour d'autres réseaux de recherche scientifiques.

L'intégration et le partage des données est encore plus crucial pour l'étude des cancers rares, comme en témoignent les efforts sans précédents de l'équipe *Rare Cancers Genomics* (RCG) avec le projet MESOMICS. En effet, en intégrant de façon méticuleuse la plus grande série de données issues du séquençage pangénomique sur le mésothéliome pleural malin avec les précédentes analyses multi-omiques (Mangiante et coll., 2023),

Figure 6. Intérêt d'une classification des mésothéliomes selon quatre critères. a) Trois patients diagnostiqués avec un mésothéliome (identifiés par MESO_019, MESO_079 et MESO_085) présentaient des caractéristiques cliniques identiques, mais des évolutions différentes de la maladie. b) Chez les trois patients, les profils tumoraux étaient très différents selon les quatre critères. Pour chaque critère, les flèches sont dirigées des valeurs faibles vers les plus élevées (par exemple d'une ploïdie de 1 à une ploïdie de 4) ; les points gris représentent les tumeurs pleurales. WGD : duplication du génome entier (ploïdie > 2). Reproduit d'après Mangiante et coll. (2023). © Mangiante et coll., 2023. Publié par Springer Nature.



l'équipe RCG a créé une ressource exceptionnelle. Mais cette initiative ne se limite pas au partage de données ; en rendant les données accessibles *via* le portail internet *TumorMap*, l'équipe RCG permet également une visualisation interactive et la génération d'hypothèses sans qu'il soit nécessaire de posséder des compétences particulières en informatique (Di Genova et coll., 2022). Elle pose ainsi de nouveaux jalons pour une meilleure connaissance collective des cancers rares en démocratisant l'accès à des ensembles de données de grande qualité, en favorisant la reproductibilité grâce au partage de pipelines bio-informatiques (<https://github.com/IARCbioinfo>) et en proposant des outils de visualisation intuitifs.

Les biobanques et bases de données à grande échelle sont essentielles pour améliorer de façon équitable, efficace et durable la prévention, la détection précoce et la surveillance du cancer. Le projet *Mutographs* a permis de créer un vaste ensemble de données génomiques et une bibliothèque de plus de 7800 cas de cancer, provenant de 30 pays sur les cinq continents, accompagnés de nombreuses informations cliniques, démographiques, environnementales et relatives au mode de vie. A ce jour, la biobanque du CIRC héberge ainsi plus de 85 000 échantillons biologiques. Le séquençage pangénomique a été réalisé sur près de 4400 cas de cancer.

DOMAINE 5 : GENOMIQUE SOMATIQUE DES TUMEURS

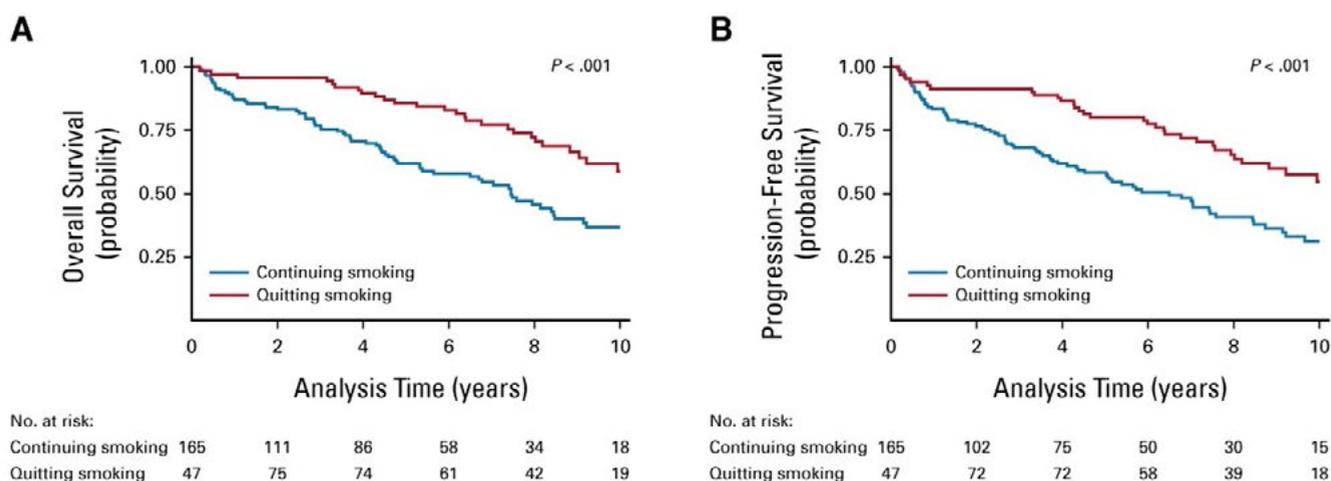
L'équipe RCG centre ses activités sur la caractérisation moléculaire des cancers rares (<https://rarecancersgenomics.com/> ; <https://www.iarc.who.int/teams-rcg/>), notamment le mésothéliome pleural malin (MESOMICS) et les tumeurs neuroendocrines du poumon (lungNENomics). Dans le cadre du projet MESOMICS, ses travaux ont révélé des différences moléculaires entre les mésothéliomes pleuraux malins (Figure 6) grâce à l'identification d'axes moléculaires et de profils d'expression génétique particuliers, déterminant l'hétérogénéité inter-tumorale (Mangiante et coll., 2023). L'équipe RCG a également établi une carte des phénotypes moléculaires de cette maladie (Di Genova et coll., 2022). Dans le cadre du projet lungNENomics, elle a aussi développé un nouvel algorithme d'apprentissage profond pour la détection d'anomalies, HaloAE, afin d'identifier des caractéristiques dans les images qui permettraient de différencier les régions selon l'indice de prolifération tumorale ou l'agressivité de la tumeur.

L'équipe RCG a également participé à l'examen exhaustif des connaissances cliniques et biologiques actuelles sur les tumeurs neuroendocrines du poumon (Fernandez-Cuesta et coll., 2023). Cet examen a montré que les modifications de méthylation de l'ADN dans le gène

OTP sont à l'origine de son expression différentielle dans ces tumeurs (Moonen et coll., 2022) ; il a aussi permis de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la transformation des adénocarcinomes du poumon positifs pour les mutations de l'*EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) en cancers du poumon à petites cellules (Mc Leer et coll., 2022). L'équipe RCG a aussi récemment participé au développement de modèles mathématiques pour prédire l'évolution de la maladie (Alcala et Rosenberg, 2022 ; Morrison et coll., 2022).

Les projets de l'équipe RCG comportent un important volet bioinformatique, notamment pour l'analyse et l'intégration des données « omiques » (issues du séquençage du génome et du transcriptome, des analyses de méthylation et de la transcriptomique unicellulaire et spatiale), l'interprétation des images d'histopathologie avec des algorithmes d'apprentissage profond et la modélisation des processus évolutifs associés à la progression tumorale. L'équipe RCG partage activement ces outils sous forme de progiciels open source (<https://github.com/IARCbioinfo>), contribuant ainsi pleinement au renforcement des capacités en génomique du cancer (<https://rarecancersgenomics.com/datasets/>) et aux études du domaine de recherche 4.

Figure 7. Courbes de Kaplan–Meier étendues illustrant la probabilité de survie globale A) et de survie sans progression de la maladie B) chez les fumeurs diagnostiqués avec un carcinome à cellules rénales, en fonction des périodes d'arrêt du tabac par rapport à la poursuite du tabagisme. L'arrêt du tabac après le diagnostic de carcinome à cellules rénales chez les fumeurs améliore considérablement la survie (HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,31–0,85). Il réduit le risque de progression de la maladie (HR : 0,45 ; IC 95 % : 0,29–0,71) et la mortalité associée (HR : 0,54 ; IC 95 % : 0,31–0,93). Reproduit d'après Sheikh et coll. (2023c). © 2023 par l'American Society of Clinical Oncology.



PROJET PROMINENT : DECOUVRIR LES SIGNATURES MOLECULAIRES DE LA PROMOTION TUMORALE POUR FAVORISER LA PREVENTION DU CANCER

En 2022, la Branche GEM a reçu le prix du programme *Cancer Grand Challenges* du *Cancer Research UK* (Royaume-Uni) et du *National Cancer Institute* (Etats-Unis) pour le projet PROMINENT qu'elle co-dirige avec la Branche Nutrition et métabolisme (NME) et 10 partenaires de cinq pays (Espagne, Etats-Unis, France, Royaume-Uni et Suède). PROMINENT rassemble une équipe pluridisciplinaire de chercheurs qui exploitera des méthodes haut débit génomiques, protéomiques et fonctionnelles pour identifier les principaux facteurs et mécanismes qui contrôlent la transformation des cellules saines en cellules malignes.

Ce projet s'appuie sur une collection unique de plusieurs milliers d'échantillons humains – tissus sains/tumoraux appariés – provenant de plus de 20 pays présentant différents niveaux de risque de cancer. Ces échantillons stockés dans la biobanque du CIRC, sont tous accompagnés d'informations détaillées. Leur analyse associée à des études d'intervention à la fois en population, sur des modèles de souris et sur des organoïdes humains, permettra d'établir un schéma de la promotion tumorale, depuis la cellule saine, porteuse de mutations pilotes, jusqu'à la progression tumorale.

Dirigeants et membres de l'équipe du projet PROMINENT à l'annonce du prix du *Cancer Grand Challenges* lors du sommet 2022 du *Cancer Grand Challenges* à Washington DC, Etats-Unis. © CIRC.



DOMAINE 6 : COMPRENDRE LES VARIATIONS D'INCIDENCE DU CANCER ET DE SURVIE A LA MALADIE DANS DIFFERENTES POPULATIONS

La Branche GEM étudie les variations d'incidence du cancer à travers deux projets. Le Consortium OPICO (*Opioid Cohort Consortium*) vise à créer une unique base de données contenant des informations détaillées sur la consommation d'opioïdes, l'incidence du cancer et les facteurs de confusion, et à étudier les méthodes de randomisation mendélienne qui permettront d'évaluer l'association entre la consommation régulière d'opioïdes, l'incidence du cancer et la mortalité (Sheikh et coll., 2023a). L'étude latino-américaine sur les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire (LACAM pour *Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer*) consiste à décrire de quelle façon les variants germinaux pathogènes et des facteurs de risque modifiables liés au mode de vie déterminent le risque des cancers du sein et de l'ovaire (Díaz-Velásquez et coll., 2023) chez des individus à haut risque, originaires de six pays d'Amérique latine.

La Branche GEM a également entrepris d'étudier l'effet de facteurs de risque modifiables sur la survie au cancer. Avec des collaborateurs externes de neuf centres de recherche en Fédération de Russie, en Pologne, en République tchèque, en Roumanie et en Serbie, elle a réalisé une analyse de la survie chez 2052 patients diagnostiqués avec un cancer pulmonaire non à petites cellules de stade I à IIIA et suivis de 2007 à 2016 (Sheikh et coll., 2023b). Les résultats ont montré un taux global de survie à 5 ans de 50 %. En Europe centrale et orientale, le risque de mortalité et de progression de la maladie était plus élevé chez les patients dont les tumeurs étaient à un stade avancé (*hazard ratio* [HR] pour le stade IIIA par rapport au stade I : 5,54 ; Intervalle de confiance [IC] à 95 % : 4,10–7,48), chez ceux qui étaient des fumeurs actifs (HR : 1,30 ; IC 95 % : 1,04–1,62) et chez ceux qui consommaient de l'alcool (HR : 1,22 ; IC 95 % : 1,03–1,44).

Une autre étude collaborative avec le Centre national de recherche médicale en oncologie N.N. Blokhin (Fédération de Russie) a recruté 212 patients diagnostiqués avec un carcinome à

cellules rénales de 2007 à 2016. Chez ceux qui fumaient, les résultats ont montré que l'arrêt du tabagisme après le diagnostic améliorerait nettement la survie (HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,31–0,85) et réduisait le risque de progression de la maladie (HR : 0,45 ; IC 95 % : 0,29–0,71) et de mortalité associée (HR : 0,54 ; IC 95 % : 0,31–0,93) (Sheikh et coll., 2023c) (Figure 7).

Deux autres projets étudient les différences de survie au cancer dans différentes populations. Le projet d'études translationnelles des cancers de la tête et du cou en Amérique latine et en Europe (HEADSpAcE) étudie les raisons de leur diagnostic tardif et son impact sur la survie à la maladie. L'étude uTERTpm évalue l'utilisation de biomarqueurs non invasifs pour surveiller les récurrences de cancer de la vessie.