

RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE : OÙ SCIENCES DE LABORATOIRE ET ÉPIDÉMIOLOGIE SE COMBINENT ET SE COMPLÈTENT

L'ACCENT MIS SUR LES RECHERCHES INTÉGRANT LES SCIENCES DE LABORATOIRE ET LES ÉTUDES AU SEIN DE LA POPULATION CONSTITUE L'UNE DES CARACTÉRISTIQUES ESSENTIELLES DE LA STRATÉGIE DU CIRC. L'IMPORTANCE DE LA RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE, EU ÉGARD À LA MISSION DU CIRC, EST LARGEMENT RECONNUE DEPUIS LE DÉBUT, ET L'APPROCHE PIONNIÈRE DU CENTRE DANS CE DOMAINE A ÉTÉ, ET RESTE, L'UNE DES PRINCIPALES CLÉS DE SA RÉUSSITE.

L'amélioration des connaissances concernant les mécanismes de cancérogenèse à l'origine des altérations génétiques et épigénétiques, associée au développement des technologies « omics », ouvre de plus en plus de nouvelles possibilités de combiner recherche en laboratoire et recherche épidémiologique. Ces progrès offrent une occasion sans précédent de mieux comprendre à la fois les causes et les mécanismes du cancer, mais aussi d'apporter des arguments scientifiques pour sa prévention et traduire ainsi les résultats de la recherche en laboratoire en actions au sein de la population. De fait, c'est cette approche qui promet de donner un nouvel essor aux études épidémiologiques visant à déceler des effets de petite taille dans les associations exposition-maladie.

Les recherches transversales entre les différents groupes et spécialités du Centre sont soulignées ici, afin de donner des exemples spécifiques dans lesquels cette approche interdisciplinaire apporte de précieuses informations. Il s'agit non seulement d'études épidémiologiques s'appuyant sur l'utilisation de biomarqueurs, mais également d'études tout aussi importantes, lors desquelles

les observations dans la population conduisent à initier des recherches en laboratoire pour expliquer ces observations.

RÔLE DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES DE L'ACÉTYLCHOLINE DANS LES CANCERS DU POUMON INDUITS PAR LE TABAC

Les études d'association pangénomiques, coordonnées par les scientifiques du CIRC, ont permis d'identifier un locus de prédisposition dans la région du chromosome 5q25, fortement associé au cancer du poumon. Parmi les gènes localisés dans cette région, trois codent pour des sous-unités des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR) (CHRNA5, CHRNA3 et CHRNB4). Un variant de CHRNA5 faisait partie des marqueurs les plus fortement associés à la maladie (Hung *et coll.*, 2008).

La nicotine, les nitrosamines du tabac (telle que la N'-nitrosornicotine) et d'autres cancérigènes potentiels du poumon se lient aux nAChRs. Il a été démontré que certains allèles des sous-unités nAChR étaient associés à un risque faible, mais significativement plus élevé de cancer du poumon chez les fumeurs. En revanche, cette association

n'a pas été clairement observée chez les non-fumeurs ou pour d'autres cancers liés au tabac (pancréas, vessie). Compte tenu de ces observations épidémiologiques, il est indispensable de comprendre l'impact fonctionnel des polymorphismes identifiés pour éclaircir leur rôle par rapport à la prévention du cancer.

Un consortium de recherche coordonné par les scientifiques du CIRC (BioSILC), auquel participent les Groupes MOC et EGE du CIRC, l'Institut Pasteur de Paris et l'INSERM de Reims, a montré que l'association entre gènes nAChR, tabac et risque de cancer du poumon est médiée par l'interaction complexe de plusieurs mécanismes : les polymorphismes de CHRNA5 prédisposent à la dépendance nicotinique, certains allèles étant fortement associés à la consommation de tabac (Frahm *et coll.*, 2011) ; l'expression de CHRNA5 dans les cellules bronchiques module la mobilité et l'adhérence cellulaire et régule l'expression de p63, oncogène potentiel des carcinomes épidermoïdes (Krais *et coll.*, 2011) ; l'expression de CHRNA3 est souvent diminuée dans les cellules cancéreuses du poumon via un processus d'hyperméthylation de l'ADN,

et sa restauration induit la mort de ces cellules par apoptose, offrant ainsi un nouveau mécanisme possible pour le traitement du cancer du poumon (Paliwal *et coll.*, 2010).

RÔLE DES TYPES CUTANÉS DE VPH β DANS LE CANCER DE LA PEAU

L'étude du rôle des types cutanés de VPH β dans le cancer de la peau est un autre exemple de la complémentarité qui existe au CIRC entre épidémiologie et sciences de laboratoire. Cette étude est menée par le Groupe ICB du CIRC, en collaboration avec les chercheurs du German Cancer Research Centre (pour plus de détails, voir page. 84).

Les données épidémiologiques et biologiques suggèrent un rôle de l'exposition au soleil et d'une défaillance du système immunitaire dans l'étiologie du cancer cutané non mélanome (CCNM). D'autres observations indiquent que les types cutanés de VPH β pourraient être les agents infectieux à l'origine de l'association observée entre CCNM et statut immunitaire, bien qu'on ne sache toujours pas s'ils jouent un rôle direct.

Une première série d'expériences a montré que l'expression des principales oncoprotéines des types cutanés de VPH β — oncoprotéines E6 et E7 du VPH38 — perturbait plusieurs voies essentielles de signalisation impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire et de l'apoptose (Accardi *et coll.* 2011 ; Hussain *et coll.* 2011 ; Yue *et coll.* 2011). Ces résultats ont été confirmés par l'observation d'une prolifération cellulaire accrue dans l'épiderme de souris transgéniques exprimant ces oncoprotéines dans la peau, sous contrôle du promoteur de la kératine 14. Plus important, l'exposition chronique aux UV induisait la formation de lésions cutanées précancéreuses et de carcinome épidermoïde chez un pourcentage important d'animaux transgéniques, mais pas chez les animaux de type sauvage. Par ailleurs, les lésions cutanées précancéreuses induites par les rayons UV chez les souris transgéniques étaient similaires aux lésions de la kératose actinique chez l'homme, considérées comme précurseurs du carcinome épidermoïde (Viarisio *et coll.*, 2011).

Ce travail montre que les oncoprotéines des VPH β peuvent promouvoir le développement de carcinome épidermoïde chez la souris, en amplifiant l'effet cancérigène des rayons UV. Ces résultats constituent un argument supplémentaire en faveur du rôle des types de VPH β dans le développement des CCNM chez l'homme.

Les deux études décrites ci-dessus illustrent bien la stratégie de recherche du Centre, dans laquelle les données des études génétiques et/ou épidémiologiques permettent de développer de nouvelles hypothèses et d'orienter la conception d'études fonctionnelles qui apporteront en retour de précieuses informations sur certains mécanismes de cancérogenèse associés à d'importants facteurs de risque de deux cancers fréquents chez l'homme.

UTILISATION DES BIOMARQUEURS DANS LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de cancérogenèse ont permis de développer de nouveaux marqueurs ou d'améliorer les marqueurs existants d'exposition, de prédisposition, de diagnostic ou de stadification du cancer. Ces biomarqueurs sont en train de révolutionner la recherche épidémiologique. Toutefois, leur utilisation dans le cadre de vastes études épidémiologiques est exigeante du point de vue technique, car elle nécessite des méthodes combinant à la fois forte sensibilité, rendement élevé, solidité et coût réduit.

Le Groupe BMA concentre ses activités plus particulièrement sur le développement de tests applicables aux vastes études de cohorte et aux études cas-témoins sur le cancer. Le Groupe a ainsi développé des tests immunologiques et chromatographiques pour le dosage précis des biomarqueurs de l'alimentation (acides gras et caroténoïdes), du métabolisme (stéroïdes sexuels, facteurs de croissance, insuline, hormones liées à l'obésité et hormones thyroïdiennes) et de l'inflammation (cytokines).

Ces tests ont été appliqués avec succès aux échantillons biologiques des principales cohortes existantes (Etude prospective européenne sur le Cancer et l'Alimentation (EPIC), « New York University Women's Health Study », Cohorte multiethnique, « Northern Sweden Health and Disease Study », cohorte DOM et cohorte ORDET- Etude des Hormones et de l'Alimentation dans l'Étiologie du Cancer du Sein), pour étudier l'étiologie de nombreux cancers (sein, endomètre, ovaire, prostate, côlon-rectum, col utérin et thyroïde). Au cours du dernier biennium, environ 12 000 analyses ont été réalisées sur 3500 échantillons, essentiellement des dosages d'hormones pour des études sur les cancers du col utérin et de la thyroïde (en collaboration avec le Groupe ICE) au sein de la cohorte EPIC.

Parmi les principaux résultats de ces études, soulignons la découverte d'une possible implication de la testostérone, et peut-être de l'œstradiol, dans l'étiologie du cancer invasif du col utérin (Rinaldi *et coll.*, soumis pour publication). D'après ces résultats, l'utilisation de modulateurs des hormones sexuelles thyroïdiennes permettrait d'améliorer le traitement de ce cancer, en diminuant les récurrences de lésions cancéreuses et précancéreuses.

FORUMS DES DIRIGEANTS DE LA RECHERCHE

Cette nouvelle initiative a été prise à la fin du biennium pour promouvoir la recherche interdisciplinaire au CIRC. Elle consiste à réunir sur une journée les cadres scientifiques, à Lyon ou dans ses environs, pour discuter de la stratégie et des activités scientifiques du Centre dans des domaines particuliers de la recherche sur le cancer. Ces réunions visent à stimuler les discussions entre les différents Groupes et à favoriser le développement de projets de recherche transversaux. La première réunion qui a eu lieu en décembre 2011 était consacrée à la stratégie du Centre concernant le cancer du sein.

PUBLICATIONS

Accardi R, Scalise M, Gheit T *et coll.* (2011). I κ B kinase beta promotes cell survival by antagonizing p53 functions through DeltaNp73alpha phosphorylation and stabilization. *Mol Cell Biol*, 31:2210–2226.doi:10.1128/MCB.00964-10 PMID:21482671

Frahm S, Šlimak MA, Ferrarese L *et coll.* (2011). Aversion to nicotine is regulated by the balanced activity of β 4 and α 5 nicotinic receptor subunits in the medial habenula. *Neuron*, 70:522–535. doi:10.1016/j.neuron.2011.04.013 PMID:21555077

Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V *et coll.* (2008). A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*, 452:633–637.doi:10.1038/nature06885 PMID:18385738

Hussain I, Fathallah I, Accardi R *et coll.* (2011). NF- κ B protects human papillomavirus type 38 E6/E7-immortalized human keratinocytes against tumor necrosis factor alpha and UV-mediated apoptosis. *J Virol*, 85:9013–9022.doi:10.1128/JVI.00002-11 PMID:21715489

Krais AM, Hautefeuille AH, Cros M-P *et coll.* (2011). CHRNA5 as negative regulator of nicotine signaling in normal and cancer bronchial cells: effects on motility, migration and p63 expression. *Carcinogenesis*, 32:1388–1395.doi:10.1093/carcin/bgr090 PMID:21586512

Paliwal A, Vaissière T, Krais A *et coll.* (2010). Aberrant DNA methylation links cancer susceptibility locus 15q25.1 to apoptotic regulation and lung cancer. *Cancer Res*, 70:2779–2788.doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4550 PMID:20332232

Viarisio D, Mueller-Decker K, Kloz U *et coll.* (2011). E6 and E7 from beta HPV38 cooperate with ultraviolet light in the development of actinic keratosis-like lesions and squamous cell carcinoma in mice. *PLoS Pathog*, 7:e1002125.doi:10.1371/journal.ppat.1002125 PMID:21779166

Yue J, Shukla R, Accardi R *et coll.* (2011). Cutaneous human papillomavirus type 38 E7 regulates actin cytoskeleton structure for increasing cell proliferation through CK2 and the eukaryotic elongation factor 1A. *J Virol*, 85:8477–8494. doi:10.1128/JVI.02561-10 PMID:21697493