

SECTION GÉNÉTIQUE

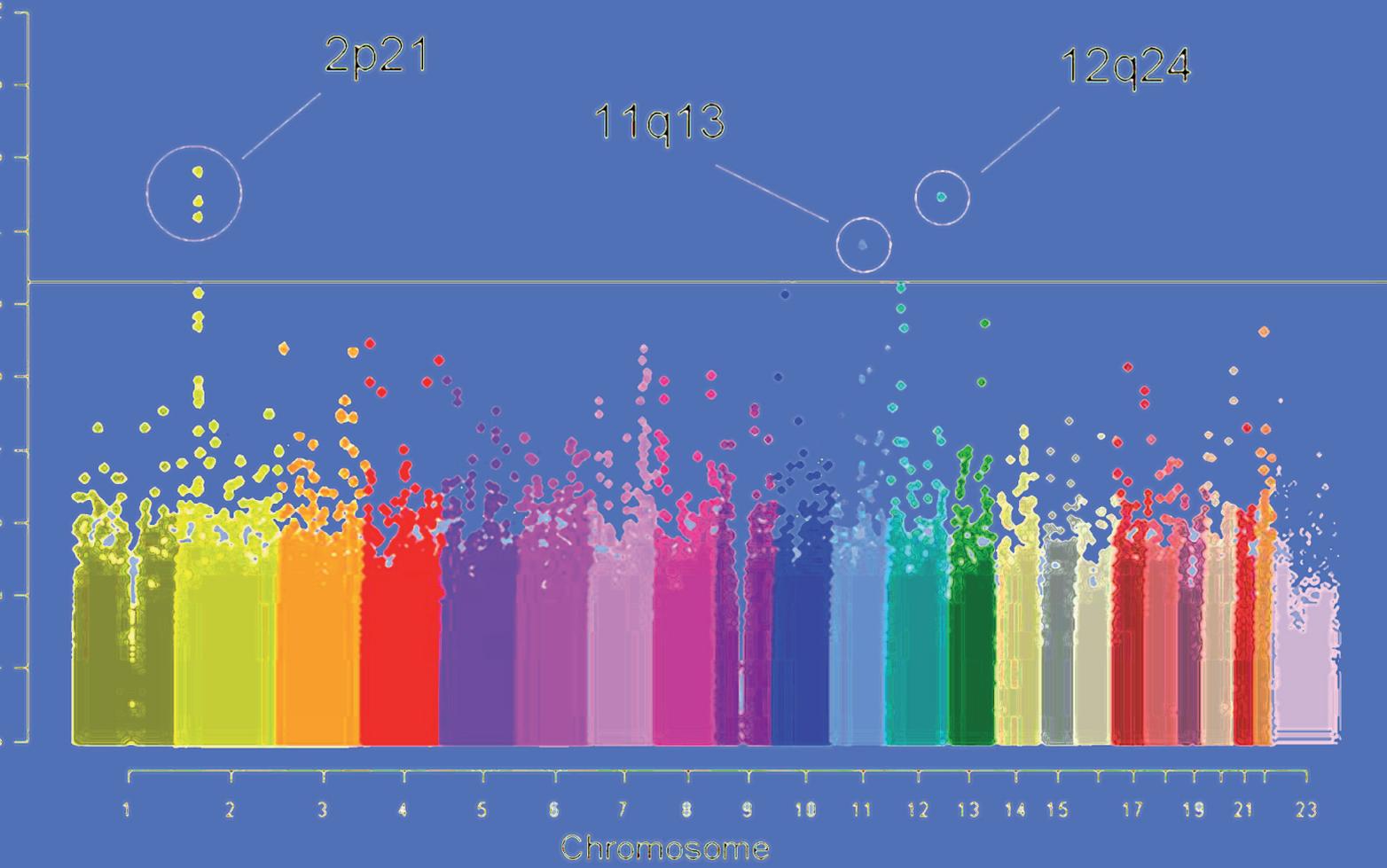
Chef
Dr Paul Brennan

L'IDENTIFICATION DES GÈNES SPÉCIFIQUES ET DES VARIANTS GÉNÉTIQUES QUI CONTRIBUENT AU DÉVELOPPEMENT DU CANCER PERMETTRA DE MIEUX COMPRENDRE LES VOIES BIOLOGIQUES IMPLIQUÉES DANS LE CANCER, D'ÉLUCIDER DE QUELLE FAÇON LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX PEUVENT EXERCER LEURS EFFETS EN INTERACTION AVEC LES GÈNES, ET D'IDENTIFIER LES INDIVIDUS QUI ONT UN RISQUE SUFFISAMMENT ÉLEVÉ POUR TIRER PROFIT DES STRATÉGIES EXISTANTES DE RÉDUCTION DU RISQUE. LA SECTION GÉNÉTIQUE (GEN) RÉUNIT LES GROUPES ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE (GEP), PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER (GCS) ET BIOSTATISTIQUE (BST), AVEC POUR MISSION GÉNÉRALE : I) IDENTIFIER LES GÈNES IMPLIQUÉS DANS LE CANCER, II) CARACTÉRISER LE SPECTRE DES VARIANTS DE SÉQUENCE PATHOGÈNES QU'ILS CONTIENNENT, ET III) COMPRENDRE DE QUELLE MANIÈRE ILS INTERAGISSENT AVEC DES FACTEURS NON GÉNÉTIQUES.

Les projets de la Section GEN nécessitent généralement un important travail de terrain, en collaboration avec des chercheurs externes, de façon à pouvoir mettre en œuvre des études épidémiologiques de grande envergure, recueillant des données cliniques et des échantillons biologiques de taille suffisante. La Section s'intéresse surtout à l'analyse et à l'identification de variants génétiques de prédisposition fréquents et à leur interaction avec des facteurs de risque non génétiques. L'analyse génétique englobe soit des études de gènes candidats (réalisées en interne), soit des études d'association pangénomique (GWA pour *genome-wide association*) (réalisées en collaboration avec des partenaires extérieurs, mais aujourd'hui, aussi réalisables en interne). Les recherches du Groupe GEP consistent également à évaluer les expositions aux facteurs non génétiques, en partie à cause de l'importance de ces facteurs dans le développement du cancer, mais aussi pour faciliter l'évaluation précise des interactions

gènes-environnement. A l'inverse, le Groupe GCS axe ses recherches sur l'identification de variants génétiques rares ou peu courants, susceptibles d'exercer un effet plus important que les polymorphismes mononucléotidiques (SNP), mais qui ne sont pas suffisamment fréquents pour être capturés par les matrices de génotypage GWA. Ces variants peuvent être identifiés par le biais d'une approche de criblage mutationnel cas-témoin. Pour cela, le Groupe GCS a mis au point une stratégie *in silico* pour stratifier les variants en fonction de leur probabilité à jouer un rôle pathogène. Par conséquent, le programme de recherche du Groupe GCS est complémentaire de celui du Groupe GEP. Il permet aussi de faire une prédiction bioinformatique de la fonctionnalité des variants génétiques et de réaliser des expériences *in vitro* pour valider les hypothèses fonctionnelles des variants intéressants, identifiés par les deux Groupes. Parallèlement à ses propres activités de recherche, le Groupe GCS entretient et développe la plateforme des services génétiques (GSP)

et le système de gestion de l'information de laboratoire (LIMS). Il soutient ainsi les projets à grande échelle d'épidémiologie moléculaire de la Section et d'autres projets génomiques du CIRC. Le Groupe BST interagit à toutes les étapes pour apporter une assistance statistique globale.



GROUPE EPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE (GEP)

Chef

Dr Paul Brennan

Chercheurs

Dr James McKay (jusqu'en septembre 2010)

Dr Ghislaine Scélo

Dr Mattias Johansson (depuis novembre 2010)

Dr Behnoush Abedi Ardekani

Assistants techniques

Valérie Gaborieau

Hélène Renard

Technicienne de laboratoire

Amélie Chabrier (jusqu'en juin 2011)

Secrétaire

Yvette Granjard

Boursiers post-doctoraux

Dr Devasena Anantharaman

Dr Dan Chen

(jusqu'en avril 2011)

Dr Jajah Fachiroh

(jusqu'en septembre 2011)

Dr Mattias Johansson

(jusqu'en novembre 2010)

Dr Hooman Khademi Kohnehshahri

Dr Keitaro Matsuo

(jusqu'en mars 2010)

Dr Maria Timofeeva

Dr Kevin Urayama

(jusqu'en août 2011)

Dr Magdalena Wozniak

Etudiants

Hana Atayallah

(jusqu'en avril 2010)

Darren Brenner

(jusqu'en septembre 2011)

Manon Delahaye

(jusqu'en décembre 2011)

Erin Jacob

(jusqu'en septembre 2010)

Rossana Mendoza Lopez

(jusqu'en juillet 2011)

Rajini Nagrani

(jusqu'en novembre 2010)

Chercheurs invités

Dr David Conway

(jusqu'en août 2011)

Dr Vinotsole Khamo

(jusqu'en octobre 2010)

Dr John McLaughlin

(jusqu'en octobre 2011)

L'objectif général du Groupe Epidémiologie génétique (GEP) consiste à identifier des variants génétiques de prédisposition à différents types de cancer et à étudier leur interaction avec les facteurs environnementaux. Un autre objectif consiste à élaborer des modèles précis de prédiction du risque qui tiennent compte à la fois des données démographiques (âge et sexe) et des biomarqueurs (génétiques et non génétiques). L'équipe s'intéresse particulièrement aux cancers associés à la consommation d'alcool et de tabac, ainsi qu'à des cancers rares (par exemple, cancer du rhinopharynx (CRP)). De nombreuses activités nécessitent un travail de terrain, afin de recruter de grands nombres de cas et de témoins pour lesquels on dispose d'informations détaillées et d'échantillons biologiques. Dans le cas des cancers qui touchent les jeunes (comme le CRP et les cancers de l'enfant), on utilise également la méthode du trio (un cas et ses deux parents). Les analyses génétiques comportent généralement une approche pangénomique au départ, suivie d'études similaires, coordonnées à grande échelle dans différentes populations. Ce dernier point nécessite la création de consortiums internationaux, dans lesquels le Groupe GEP joue un rôle moteur. Une fois confirmés, les locus de prédisposition sont étudiés plus en détail, grâce à toute une variété de techniques (études *in silico*, de séquençage et d'expression), souvent réalisées en collaboration avec d'autres Groupes du CIRC. Parallèlement à ses recherches sur les facteurs génétiques, notre équipe poursuit un large éventail d'études s'intéressant aux facteurs non génétiques, notamment : des biomarqueurs circulants, tels que les anticorps dirigés contre le virus du papillome humain (VPH) pour les cancers de la tête et du cou ; la cotinine pour le cancer du poumon ; et des biomarqueurs alimentaires pour de nombreux cancers. Le Groupe GEP réalise aussi des analyses complètes des données de questionnaire, notamment celles recueillies pendant le travail sur le terrain.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CARCINOME DES CELLULES RÉNALES

La principale étude pangénomique réalisée en 2010-2011, fruit d'une collaboration entre le CIRC et le Centre National de Génotypage (CNG), était

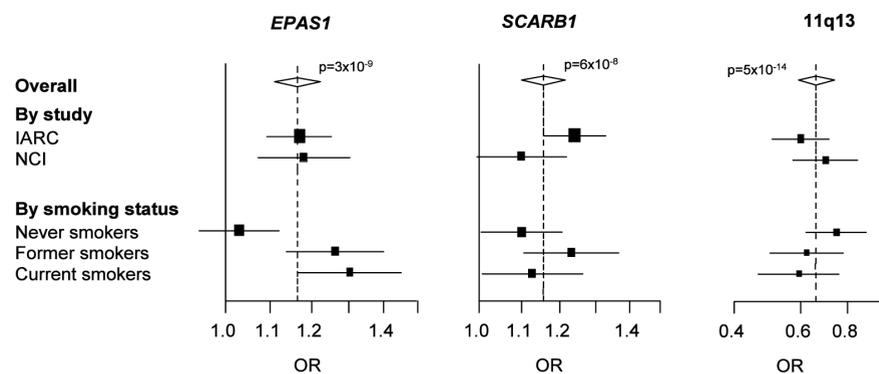


Figure 1. Représentation « Forest plot » des odds ratios (OR) pour trois SNP identifiés comme des variants de prédisposition au carcinome des cellules rénales. Les OR sont représentés en général, en fonction de l'étude et en fonction du statut tabagique,

consacrée au carcinome des cellules rénales (CCR). Une série d'études, dont une vaste étude cas-témoins en Europe centrale (1400 cas et 2500 témoins) coordonnée par notre équipe, l'étude prospective européenne sur le cancer et l'alimentation (EPIC) (300 cas et 400 témoins), et trois études supplémentaires, nous ont permis d'obtenir un ensemble de données finales portant sur environ 2500 cas et 5000 témoins. En utilisant des seuils de contrôle-qualité normalisés et des définitions communes des variables, ces données ont été combinées à celles d'une étude parallèle, conduite par des chercheurs du *National Cancer Institute* des Etats-Unis (NCI) (essentiellement Stephen Chanock et Nat Rothman), comptant environ 1300 cas et 3400 témoins. L'ensemble des données réunies atteignait 3800 cas et 7400 témoins. L'étude était coordonnée à la fois par le CIRC et le NCI. D'autres échantillons du CIRC provenant de répétition d'analyses, comptant 3000 cas et 5000 témoins, furent aussi incorporés à cet ensemble de données. Cette étude a ainsi permis d'identifier trois nouveaux locus de prédisposition au CCR, parmi lesquels *EPAS1* dans la région 2p21, qui code pour le facteur 2 alpha induit par l'hypoxie, un facteur de transcription déjà impliqué dans le CCR (Purdue *et coll.*, 2011). Ces résultats étaient très nets chez les fumeurs et les ex-fumeurs, mais pas chez les non-fumeurs, ce qui suggère une interaction avec le tabagisme (hétérogénéité $P = 0,004$) (Figure X). D'après cette observation, il serait possible que l'effet de *EPAS1* soit dépendant du tabagisme.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AUX CANCERS LIÉS AU TABAC ET À L'ALCOOL

En 2010, nous avons entrepris une étude GWA sur les cancers de la tête et du cou, toujours en collaboration avec le CNG. Dans un premier temps, nous avons d'abord analysé plus de 2000 cas et un groupe combiné de 8000 témoins provenant des études du CIRC. Ces analyses ont été répétées pour 20 variants, dans une série de 13 études indépendantes participant au Consortium international de l'épidémiologie des cancers de la tête et du cou (INHANCE). Les premiers résultats confirment les indications en faveur d'un rôle important des gènes *ADH* (alcool déshydrogénase) dans ces cancers, ainsi que la présence de deux locus de prédisposition supplémentaires dans les régions 4p21 et 12q24 (McKay *et coll.*, 2011)

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AUX LYMPHOMES

Le Groupe GEP étudie, par ailleurs, la prédisposition génétique aux lymphomes. Dans le cadre de notre collaboration avec le CNG, nous réalisons une étude GWA sur 1200 paires cas-témoins de lymphome de Hodgkin, provenant de 8 pays européens. Le génotypage pangénomique et l'analyse statistique initiale ont permis d'identifier de multiples variants indépendants dans la région 6p21. Deux d'entre eux étaient spécifiques du statut pour l'VEB. Un nouveau locus supplémentaire situé dans le gène *IL13* a également été identifié, suggérant des voies génétiques communes avec d'autres phénotypes

associés à l'immunité (Urayama *et coll.*, en cours de publication).

CANCER DU POUMON ET FACTEURS DE RISQUE NON GÉNÉTIQUES

De nombreuses études ont montré que les fruits et les légumes protégeaient contre le cancer du poumon et que le métabolisme carboné (voie des folates) pourrait être un mécanisme responsable de cet effet protecteur. Afin d'étudier cette hypothèse, nous avons analysé les échantillons sériques de 900 cas de cancer pulmonaire et 1800 témoins correspondants, recrutés prospectivement parmi les 500 000 sujets européens de la cohorte EPIC. Dans tous les échantillons sériques, prélevés en moyenne 5 ans avant le diagnostic chez les cas, les 4 vitamines B (B2, B6, folate et B12), la méthionine et l'homocystéine ont été dosées. Après prise en compte du statut tabagique, le risque de cancer pulmonaire était nettement plus faible lorsque les échantillons sériques contenaient des taux élevés de vitamine B6, de même pour la méthionine sérique. La puissance statistique de ces associations était suffisante pour exclure un phénomène de hasard. Dans la mesure où ces diminutions du risque étaient similaires et uniformes chez les fumeurs, les ex-fumeurs et les non-fumeurs, on peut également exclure le fait que le tabagisme puisse constituer un facteur de confusion. Un risque plus faible a également été observé pour le folate sérique, bien que ce ne soit apparent que chez les fumeurs et les ex-fumeurs. Quand on classe les participants en fonction des taux sériques moyens de méthionine et de vitamine B6, ceux qui se situent au-dessus des taux moyens pour les deux, ont globalement un risque de cancer pulmonaire environ 60 % plus faible. Le calcul des risques cumulés de cancer pulmonaire en fonction du statut tabagique et stratifié en fonction des taux de B6 et de méthionine, montrent qu'il existe d'importantes différences de risque selon que les sujets se situent au-dessus ou en dessous des taux moyens à la fois de vitamine B6 et de méthionine (Figure 2).

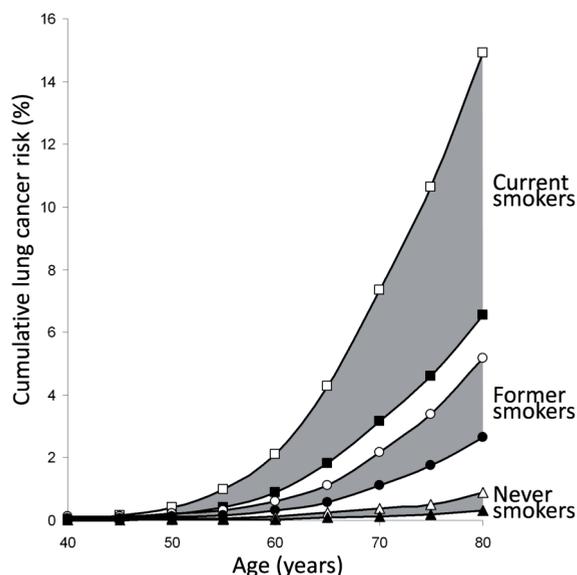


Figure 2. Risques cumulés de cancer pulmonaire chez les hommes jusqu'à 79 ans, en fonction du statut tabagique (fumeurs, ex-fumeurs et non-fumeurs), stratifiés selon la situation au dessus (élevé/élevé) ou en dessous (faible/faible) des taux moyens à la fois de vitamine B6 et de méthionine.

ETUDE INTERNATIONALE DES TUMEURS EMBRYONNAIRES RARES DE L'ENFANT

Suite à une réunion au CIRC, en 2006, rassemblant des chercheurs qui s'intéressaient aux cancers de l'enfant, une étude étiologique pilote de grande envergure a été réalisée dans 8 pays, entre 2008 et 2010 (Australie, Canada, Etats-Unis, France, Macédoine, République tchèque, Royaume-Uni et Serbie). Les résultats ont montré qu'il était possible de réaliser une étude trio cas-témoin dans tous les pays participant à l'étude pilote ; 5 pays supplémentaires (Brésil, Japon, Inde, Pays-Bas et Salvador) pourraient démarrer le protocole pilote dès 2011. L'étude internationale des tumeurs embryonnaires rares de l'enfant vise à étudier non seulement le rôle de l'exposition à des facteurs de risque suspectés aux différentes périodes clés du tout début de la vie (préconception, prénatale et postnatale), mais aussi les facteurs génétiques de prédisposition, les interactions gènes-environnement et les nouveaux marqueurs moléculaires. Pour la tumeur de Wilms et le neuroblastome, plus de 250 trios cas-parents et 1750 témoins non apparentés ont déjà été recrutés. On prévoit de recruter chaque année environ 650 et 450 trios cas-parents, respectivement. L'étude complète s'étendra au rétinoblastome, au rhabdomyosarcome et à l'hépatoblastome.

PRIORITÉS POUR 2012-2013

Génétique et génomique du carcinome des cellules rénales

Le Groupe GEP continuera à tenir un rôle central dans l'étude CAGEKID, financée par la Commission européenne, pour réaliser le séquençage pangénomique de l'ADN de paires d'échantillons tissulaires tumoral/non tumoral d'au moins 100 cas de cancer du rein. Une fois le séquençage terminé, nous nous joindrons aux autres partenaires CAGEKID pour une évaluation complète des variations germinales et somatiques qui contribuent au risque de CCR. L'examen du niveau d'expression des gènes et des changements épigénétiques viendra compléter cette évaluation. Le Groupe sera chargé du recrutement des 100 cas minimum de CCR remplissant les critères du Consortium international de génomique du cancer pour une participation complète à l'étude CAGEKID (c'est-à-dire séquençage et analyse de l'expression dans l'ADN entier de paires d'échantillons de tissus tumoral/non tumoral). Enfin, en collaboration avec nos collègues du NCI, nous étendrons notre étude GWA du CCR à environ 8000 cas et 16 000 témoins. Le NCI a fourni les fonds nécessaires à cette extension.

Génétique du cancer du poumon

On dispose de données pangénomiques pour plus de 15 000 cas de cancer pulmonaire et 25 000 témoins, recrutés dans 8 différents groupes d'étude (les études du CIRC contribuant à hauteur d'environ 25 % des données). La méta-analyse initiale de la majorité de ces études n'a pas permis d'identifier de nouveaux locus de prédisposition en sus des trois précédemment rapportés (5p15, 6p21 et 15q25). Toutefois, des analyses par sous-groupes ont détecté une hétérogénéité des effets pour les trois locus (en fonction de l'histologie pour 5p15, du statut tabagique pour 15q25, et de la région géographique pour 6p21). Il est donc raisonnable de penser qu'une analyse coordonnée par sous-groupe permettrait d'identifier des locus de prédisposition supplémentaires. En collaboration avec d'autres équipes scientifiques, nous effectuerons donc une méta-analyse stratifiée sur toutes les études, en insistant plus particulièrement sur l'identification des effets de sous-groupe en fonction de l'histologie, du statut tabagique, des antécédents familiaux, de l'âge, du sexe et du stade de la maladie.

Cancers de la tête et du cou et virus du papillome humain

D'autres études concernant le rôle du virus du papillome humain (VPH) et de modificateurs génétiques potentiels dans le développement de cancers de la tête et du cou seront réalisées dans le cadre de la cohorte EPIC, avec notamment une analyse coordonnée de la présence d'anticorps anti-VPH dans les prélèvements sanguins pré-diagnostiques. Cette analyse pourra être étendue à d'autres cohortes du Consortium. Cette initiative est dirigée par les chercheurs du Groupe avec nos collègues du NCI (Dr A Kraemer de la *Division of Cancer Epidemiology and Genetics*). Nous étudierons également les fortes différences géographiques de prévalence du VPH dans les cancers de la tête et du cou, en coordonnant l'analyse du VPH dans une grande série d'échantillons d'Europe, des Etats-Unis et du Brésil.

Evaluation complète du métabolisme monocarboné dans les cancers liés au tabac

Nous prévoyons de poursuivre l'étude des associations des vitamines B avec le risque de cancer pulmonaire et la prédiction du risque, en créant un consortium d'études de cohorte dans différentes populations en Asie, en Australie, en Europe et aux Etats-Unis. Les objectifs généraux consistent à : i) identifier la cohérence de ces associations dans différentes populations, ii) dans quelle mesure elles sont affectées par les erreurs de dosage et les variations quotidiennes du statut vitaminique et iii) déterminer si les analyses des gènes, trouvés associés à ces biomarqueurs, apportent la preuve d'un lien de causalité. Nous étudierons également la possibilité d'utiliser des biomarqueurs circulants dans des modèles prédictifs de cancer pulmonaire. Pour remplir ces objectifs, il nous faudra constituer un Consortium de cohortes sur le cancer du poumon, comportant l'analyse biochimique d'au moins 5000 cas de cancer pulmonaire et autant de témoins, recrutés parmi 20 cohortes participantes, avec des proportions égales de fumeurs, d'ex-fumeurs et de non-fumeurs. Le NCI a fourni les fonds nécessaires à la création de ce consortium et à la réalisation des analyses.

Nous étendrons cette analyse à d'autres types de cancer liés au tabac, afin de savoir si ces associations sont spécifiques au cancer du poumon. Nous étudierons notamment le rôle des vitamines B dans les cancers de la tête et du cou et le CCR. Cette étude sera d'abord réalisée dans la cohorte EPIC (environ 500 paires cas-témoin pour chaque type de cancer) et pourra être étendue par la suite au consortium de cohortes sur le cancer du poumon, en fonction des premiers résultats. Ces analyses au sein de la cohorte EPIC seront coordonnées avec notre étude GWA en cours pour les deux types de cancer, aboutissant ainsi à une grande série d'individus pour lesquels nous disposerons à la fois de données pangénomiques et de dosages des vitamines B. Cette étude est financée par le Fonds mondial de Recherche contre le Cancer.

Epidémiologie génétique et cancer du rhinopharynx

A court terme, nous devrions avoir fini de compléter la biobanque des 2000 cas de cancer du rhinopharynx (CRP) et témoins, issus des études en cours en Malaisie, à Singapour et en Thaïlande. Nous rechercherons ensuite dans ces tissus biologiques, la présence des locus de prédisposition identifiés dans le cadre de l'étude GWA chinoise, afin d'étudier leur répétitivité dans d'autres populations asiatiques.

Vastes cohortes de population

Le Groupe GEP poursuivra la coordination de deux grandes cohortes de population qu'il a lancées avec d'autres chercheurs extérieurs au CIRC. La première est une cohorte prospective de 200 000 adultes recrutés dans trois villes de Sibérie (actuellement conduite avec le Centre de Recherche sur le Cancer de Moscou et le Département des essais cliniques d'Oxford, Royaume-Uni). L'étude sera axée sur le rôle de l'alcool dans les diverses causes de décès. La deuxième cohorte est celle du Golestan qui compte 50 000 sujets du nord-est de l'Iran, conduite avec nos collègues de Téhéran et du NCI. Le Groupe GEP étudiera plus particulièrement les effets de l'opium, de l'obésité et de l'hypertension sur les diverses causes de mortalité spécifique et non spécifique.

Le Groupe GEP remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Marta Vilensky, Buenos Aires, Argentine ; Victor Wünsch-Filho, Sao Paulo, Brésil ; Rayjean Hung, Toronto, Canada ; David Zaridze, Moscou, Fédération de Russie ; Mark Lathrop, Paris, France ; Rajesh Dikshit, Mumbai, Inde ; Reza Malekzadeh, Tehran, Iran ; Beena Devi, Kuching, Malaisie ; Per Magne Ueland, Bergen, Norvège ; Jolanta Lissowska, Varsovie, Pologne ; Lenka Foretova, Brno, Vladimir Janout et Eleonora Fabianova, Olomouc, Vladimir Bencko, Ivana Holcatova, Prague, République tchèque ; Dana Mates et Jinga Viorel, Bucarest, Roumanie ; Paolo Vineis, Londres, Caroline Relton, Newcastle, Angus Roberts, Sheffield, Royaume-Uni ; Miodrag et Simona Ognjanovic, Belgrade, Serbie ; Tam Ha, Singapour ; Eleonora Fabianova, Banska Bystrica, Slovaquie ; Sulee Sangrajrang, Bangkok, Thaïlande ; Nathaniel Rothman, Stephen Chanock, Bethesda, Chris Amos, Houston, Aimee Kreemer, Rockville, Jon Wakefield, Washington, USA.

Le Groupe GEP exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Commission européenne, Bruxelles, Belgique
Institut national du Cancer, Paris, France
National Institutes of Health, USA
Fonds mondial de Recherche contre le Cancer, Londres, Royaume-Uni

PUBLICATIONS

- Anantharaman D, Marron M, Lagiou P *et coll.* (2011). Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol*, 47:725–731. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.05.004 PMID:21684805
- Andreotti G, Boffetta P, Rosenberg PS *et coll.* (2010). Variants in blood pressure genes and the risk of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 31:614–620. doi:10.1093/carcin/bgp321 PMID:20047954
- Baltar VT, Xun WW, Chuang SC *et coll.* (2011). Smoking, secondhand smoke, and cotinine levels in a subset of EPIC cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:869–875. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1235 PMID:21357382
- Bosetti C, Scelo G, Chuang SC *et coll.* (2011). High constant incidence rates of second primary cancers of the head and neck: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer*, 129:173–179. doi:10.1002/ijc.25652 PMID:20824702
- Brennan P, Hainaut P, Boffetta P (2011). Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol*, 12:399–408. doi:10.1016/S1470-2045(10)70126-1 PMID:20951091
- Broeks A, Schmidt MK, Sherman ME *et coll.*; Genica Network; kConFab; AOCs (2011). Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet*, 20:3289–3303. doi:10.1093/hmg/ddr228 PMID:21596841
- Butterbach K, Beckmann L, de Sanjosé S *et coll.* (2011). Association of JAK-STAT pathway related genes with lymphoma risk: results of a European case-control study (EpiLymph). *Br J Haematol*, 153:318–333. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08632.x PMID:21418178
- Campa D, Hüsing A, Chang-Claude J *et coll.* (2011). Genetic variability of the fatty acid synthase pathway is not associated with prostate cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer (EPIC). *Eur J Cancer*, 47:420–427. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.029 PMID:20965718
- Campa D, Hüsing A, Dostal L *et coll.* (2011). Genetic variability of the forkhead box O3 and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer. *Oncol Rep*, 26:979–986. PMID:21725602
- Campa D, Hüsing A, Stein A *et coll.* (2011). Genetic variability of the mTOR pathway and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation on Cancer (EPIC). *PLoS One*, 6:e16914. doi:10.1371/journal.pone.0016914 PMID:21373201
- Campa D, Kaaks R, Le Marchand L *et coll.* (2011). Interactions between genetic variants and breast cancer risk factors in the breast and prostate cancer cohort consortium. *J Natl Cancer Inst*, 103:1252–1263. doi:10.1093/jnci/djr265 PMID:21791674
- Chang JS, Wiemels JL, Chokkalingam AP *et coll.* (2010). Genetic polymorphisms in adaptive immunity genes and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:2152–2163. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0389 PMID:20716621
- Chen D, McKay JD, Clifford G *et coll.* (2011). Genome-wide association study of HPV seropositivity. *Hum Mol Genet*. doi:10.1093/hmg/ddr383 PMID:21896673
- Chen D, Truong T, Gaborieau V *et coll.* (2011). A sex-specific association between a 15q25 variant and upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:658–664. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1008 PMID:21335511
- Chu A, Heck JE, Ribeiro KB *et coll.* (2010). Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 24:449–469. doi:10.1111/j.1365-3016.2010.01133.x PMID:20670226
- Chuang SC, Scélo G, Lee YC *et coll.* (2010). Risks of second primary cancer among patients with major histological types of lung cancers in both men and women. *Br J Cancer*, 102:1190–1195. doi:10.1038/sj.bjc.6605616 PMID:20354532
- Cocco P, t'Mannetje A, Fadda D *et coll.* (2010). Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the EpiLymph case-control study. *Occup Environ Med*, 67:341–347. doi:10.1136/oem.2009.046839 PMID:20447988
- Conde L, Halperin E, Akers NK *et coll.* (2010). Genome-wide association study of follicular lymphoma identifies a risk locus at 6p21.32. *Nat Genet*, 42:661–664. doi:10.1038/ng.626 PMID:20639881
- Conway DI, McKinney PA, McMahon AD *et coll.* (2010). Socioeconomic factors associated with risk of upper aerodigestive tract cancer in Europe. *Eur J Cancer*, 46:588–598. doi:10.1016/j.ejca.2009.09.028 PMID:19857956
- De Stefani E, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H *et coll.* (2010). Dietary patterns and risk of advanced prostate cancer: a principal component analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control*, 21:1009–1016. doi:10.1007/s10552-010-9527-4 PMID:20198507
- Does M, Scélo G, Metayer C *et coll.* (2011). Exposure to electrical contact currents and the risk of childhood leukemia. *Radiat Res*, 175:390–396. doi:10.1667/RR2357.1 PMID:21388283
- Ekburanawat W, Ekpanyaskul C, Brennan P *et coll.* (2010). Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Thailand: results from a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 11:929–932. PMID:21133603
- Elliott KS, Zeggini E, McCarthy MI *et coll.*; Australian Melanoma Family Study Investigators; PanScan Consortium (2010). Evaluation of association of HNF1B variants with diverse cancers: collaborative analysis of data from 19 genome-wide association studies. *PLoS One*, 5:e10858. doi:10.1371/journal.pone.0010858 PMID:20526366
- Furberg H, Kim YJ, Dackor J *et coll.*; Tobacco and Genetics Consortium (2010). Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet*, 42:441–447. doi:10.1038/ng.571 PMID:20418890
- Gaudet MM, Olshan AF, Chuang SC *et coll.* (2010). Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Int J Epidemiol*, 39:1091–1102. doi:10.1093/ije/dyp380 PMID:20123951
- Grulich AE, Vajdic CM, Falster MO *et coll.* (2010). Birth order and risk of non-hodgkin lymphoma—true association or bias? *Am J Epidemiol*, 172:621–630. doi:10.1093/aje/kwq167 PMID:20720098
- Gu F, Schumacher FR, Canzian F *et coll.* (2010). Eighteen insulin-like growth factor pathway genes, circulating levels of IGF-I and its binding protein, and risk of prostate and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:2877–2887. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0507 PMID:20810604
- Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S *et coll.* (2010). Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*, 39:166–181. doi:10.1093/ije/dyp350 PMID:20022926

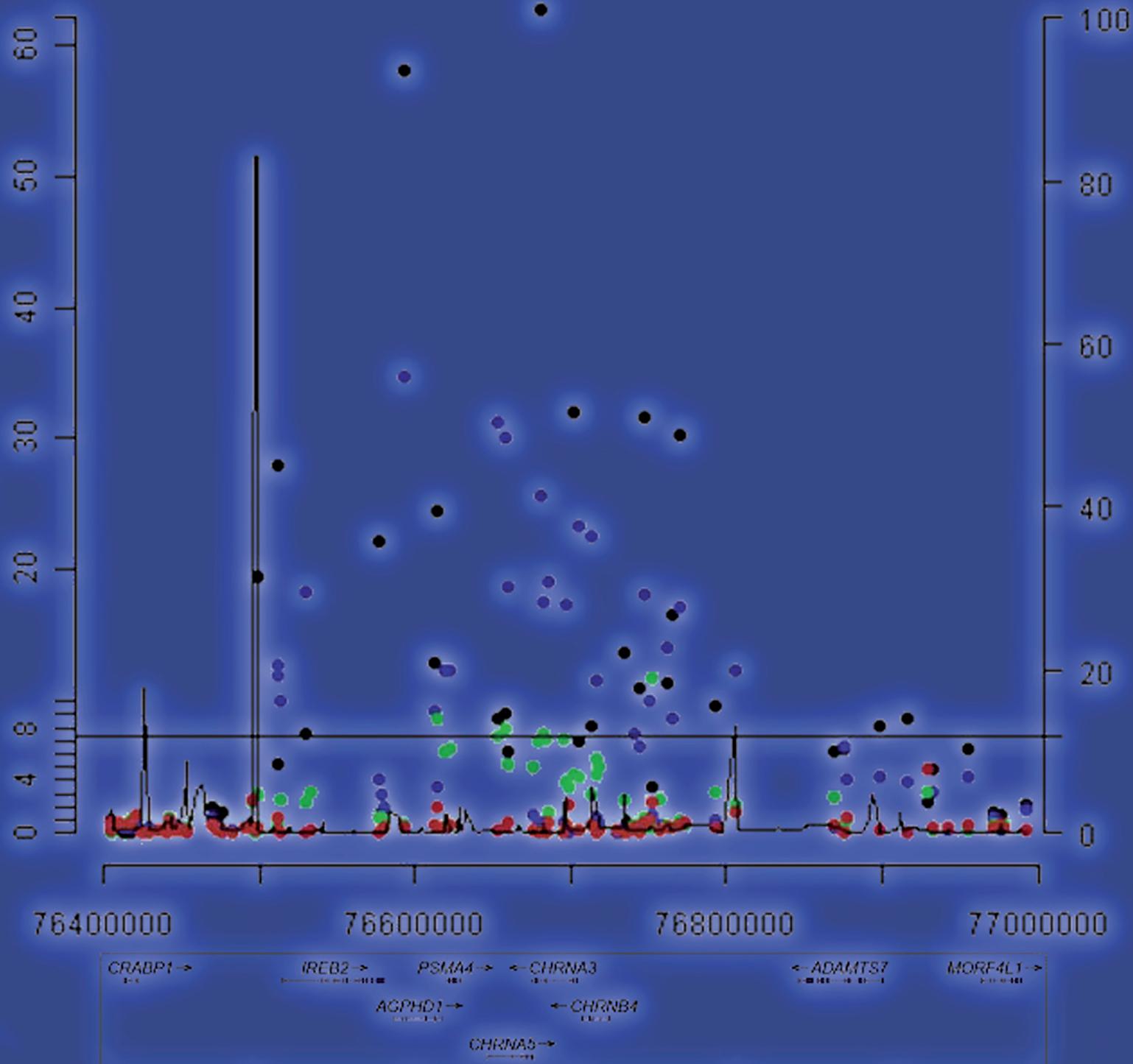
- Heck JE, Charbotel B, Moore LE *et coll.* (2010). Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med*, 67:47–53. doi:10.1136/oem.2009.046250 PMID:19737732
- Herceg Z, Vaissière T (2011). Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment and the genome. *Epigenetics*, 6:804–819. doi:10.4161/epi.6.7.16262 PMID:21758002
- Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J *et coll.* (2010). Level of education and the risk of lymphoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136:71–77. doi:10.1007/s00432-009-0638-9 PMID:19582474
- Hosgood HD 3rd, Boffetta P, Greenland S *et coll.* (2010). In-home coal and wood use and lung cancer risk: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium. *Environ Health Perspect*, 118:1743–1747. doi:10.1289/ehp.1002217 PMID:20846923
- Hsiung CA, Lan Q, Hong YC *et coll.* (2010). The 5p15.33 locus is associated with risk of lung adenocarcinoma in never-smoking females in Asia. *PLoS Genet*, 6:e1001051. doi:10.1371/journal.pgen.1001051 PMID:20700438
- Hudson TJ, Anderson W, Artez A *et coll.*; International Cancer Genome Consortium (2010). International network of cancer genome projects. *Nature*, 464:993–998. doi:10.1038/nature08987 PMID:20393554
- Johansson I, Van Guelpen B, Hultdin J *et coll.* (2010). Validity of food frequency questionnaire estimated intakes of folate and other B vitamins in a region without folic acid fortification. *Eur J Clin Nutr*, 64:905–913. doi:10.1038/ejcn.2010.80 PMID:20502473
- Johansson M, Relton C, Ueland PM *et coll.* (2010). Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*, 303:2377–2385. doi:10.1001/jama.2010.808 PMID:20551408
- Karami S, Boffetta P, Brennan P *et coll.* (2011). Renal cancer risk and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and plastics. *J Occup Environ Med*, 53:218–223. doi:10.1097/JOM.0b013e31820a40a3 PMID:21270648
- Karami S, Boffetta P, Stewart P *et coll.* (2010). Occupational sunlight exposure and risk of renal cell carcinoma. *Cancer*, 116:2001–2010. doi:10.1002/cncr.24939 PMID:20213683
- Karami S, Boffetta P, Stewart PS *et coll.* (2011). Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 104:1797–1803. doi:10.1038/bjc.2011.148 PMID:21540858
- Karami S, Brennan P, Navratilova M *et coll.* (2010). Vitamin d pathway genes, diet, and risk of renal cell carcinoma. *Int J Endocrinol*, 2010:879362. doi:10.1155/2010/879362 PMID:20049159
- Khademi H, Etemadi A, Kamangar F *et coll.* (2010). Verbal autopsy: reliability and validity estimates for causes of death in the Golestan Cohort Study in Iran. *PLoS One*, 5:e11183. doi:10.1371/journal.pone.0011183 PMID:20567597
- Kiran S, Cocco P, Mannelte A *et coll.* (2010). Occupational exposure to ethylene oxide and risk of lymphoma. *Epidemiology*, 21:905–910. doi:10.1097/EDE.0b013e3181f4cc0f PMID:20811284
- Krais AM, Hautefeuille AH, Cros MP *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
- Laantri N, Jalbout M, Khyatti M *et coll.* (2011). XRCC1 and hOGG1 genes and risk of nasopharyngeal carcinoma in North African countries. *Mol Carcinog*, 50:732–737. doi:10.1002/mc.20754 PMID:21520294
- Landi MT, Chatterjee N, Caporaso NE *et coll.* (2010). GPC5 rs2352028 variant and risk of lung cancer in never smokers. *Lancet Oncol*, 11:714–716, author reply 716. doi:10.1016/S1470-2045(10)70096-6 PMID:20688270
- Lindstrom S, Schumacher F, Siddiq A *et coll.* (2011). Characterizing associations and SNP-environment interactions for GWAS-identified prostate cancer risk markers—results from BPC3. *PLoS One*, 6:e17142. doi:10.1371/journal.pone.0017142 PMID:21390317
- Linseisen J, Rohrmann S, Bueno-de-Mesquita B *et coll.* (2011). Consumption of meat and fish and risk of lung cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*, 22:909–918. doi:10.1007/s10552-011-9764-1 PMID:21479828
- Lips EH, Gaborieau V, McKay JD *et coll.* (2010). Association between a 15q25 gene variant, smoking quantity and tobacco-related cancers among 17 000 individuals. *Int J Epidemiol*, 39:563–577. doi:10.1093/ije/dyp288 PMID:19776245
- Lissowska J, Foretova L, Dabek J *et coll.* (2010). Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control*, 21:1091–1104. doi:10.1007/s10552-010-9537-2 PMID:20306329
- Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF *et coll.* (2010). Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case-control data. *Am J Epidemiol*, 171:1250–1261. doi:10.1093/aje/kwq088 PMID:20494999
- Lubin JH, Muscat J, Gaudet MM *et coll.* (2011). An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer Causes Control*, 22:1217–1231. doi:10.1007/s10552-011-9792-x PMID:21744095
- Macfarlane TV, Macfarlane GJ, Oliver RJ *et coll.* (2010). The aetiology of upper aerodigestive tract cancers among young adults in Europe: the ARCAGE study. *Cancer Causes Control*, 21:2213–2221. doi:10.1007/s10552-010-9641-3 PMID:20835759
- Macfarlane TV, Macfarlane GJ, Thakker NS *et coll.* (2011). Role of medical history and medication use in the aetiology of upper aerodigestive tract cancers in Europe: the ARCAGE study. *Ann Oncol*. doi:10.1093/annonc/mdr335 PMID:21828376
- Marron M, Boffetta P, Zhang ZF *et coll.* (2010). Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol*, 39:182–196. doi:10.1093/ije/dyp291 PMID:19805488
- Maule M, Scélo G, Pastore G *et coll.* (2011). Second malignancies after childhood noncentral nervous system solid cancer: Results from 13 cancer registries. *Int J Cancer*, n/a. doi:10.1002/ijc.26135 PMID:21520035
- McKay JD, Truong T, Gaborieau V *et coll.* (2011). A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. *PLoS Genet*, 7:e1001333. doi:10.1371/journal.pgen.1001333 PMID:21437268
- Metayer C, Scélo G, Chokkalingam AP *et coll.* (2011). Genetic variants in the folate pathway and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control*, 22:1243–1258. doi:10.1007/s10552-011-9795-7 PMID:21748308

- Moore LE, Boffetta P, Karami S *et coll.* (2010). Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res*, 70:6527–6536.doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4167 PMID:20663906
- Nieters A, Bracci PM, de Sanjosé S *et coll.* (2011). A functional TNFRSF5 polymorphism and risk of non-Hodgkin lymphoma, a pooled analysis. *Int J Cancer*, 128:1481–1485.doi:10.1002/ijc.25420 PMID:20473910
- Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T *et coll.* (2010). Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe. *Occup Environ Med*, 67:98–103. doi:10.1136/oem.2009.046680 PMID:19773276
- Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H *et coll.* (2011). Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*, 183:941–948.doi:10.1164/rccm.201006-0940OC PMID:21037020
- Paliwal A, Vaissière T, Kraiss 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
- Park SL, Lee YC, Marron M *et coll.* (2011). The association between change in body mass index and upper aerodigestive tract cancers in the ARCAGE project: multicenter case-control study. *Int J Cancer*, 128:1449–1461.doi:10.1002/ijc.25468 PMID:20506380
- Purdue MP, Johansson M, Zelenika D *et coll.* (2011). Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet*, 43:60–65.doi:10.1038/ng.723 PMID:21131975
- Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M *et coll.* (2011). Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. *Int J Epidemiol*, 40:489–502.doi:10.1093/ije/dyq249 PMID:21224273
- Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N *et coll.* (2010). A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet*, 42:978–984. doi:10.1038/ng.687 PMID:20972438
- Samoli E, Lagiou A, Nikolopoulos E *et coll.* (2010). Mediterranean diet and upper aerodigestive tract cancer: the Greek segment of the Alcohol-Related Cancers and Genetic Susceptibility in Europe study. *Br J Nutr*, 104:1369–1374.doi:10.1017/S0007114510002205 PMID:20500931
- Schmeisser N, Conway DI, McKinney PA *et coll.* (2010). Life course social mobility and risk of upper aerodigestive tract cancer in men. *Eur J Epidemiol*, 25:173–182.doi:10.1007/s10654-010-9429-5 PMID:20143252
- Skibola CF, Bracci PM, Nieters A *et coll.* (2010). Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium. *Am J Epidemiol*, 171:267–276.doi:10.1093/aje/kwp383 PMID:20047977
- Szymańska K, Hung RJ, Wünsch-Filho V *et coll.* (2011). Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control*, 22:1037–1046.doi:10.1007/s10552-011-9779-7 PMID:21607590
- Szymańska K, Levi JE, Menezes A *et coll.* (2010). TP53 and EGFR mutations in combination with lifestyle risk factors in tumours of the upper aerodigestive tract from South America. *Carcinogenesis*, 31:1054–1059.doi:10.1093/carcin/bgp212 PMID:19955396
- Szymańska K, Matos E, Hung RJ *et coll.* (2010). Drinking of maté and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control*, 21:1799–1806. doi:10.1007/s10552-010-9606-6 PMID:20623173
- Szymańska K, Moore LE, Rothman N *et coll.* (2010). TP53, EGFR, and KRAS mutations in relation to VHL inactivation and lifestyle risk factors in renal-cell carcinoma from central and eastern Europe. *Cancer Lett*, 293:92–98.doi:10.1016/j.canlet.2009.11.024 PMID:20137853
- Taverne CW, Verheus M, McKay JD *et coll.* (2010). Common genetic variation of insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and acid labile subunit in relation to serum IGF-I levels and mammographic density. *Breast Cancer Res Treat*, 123:843–855.doi:10.1007/s10549-010-0778-2 PMID:20155489
- Timofeeva MN, McKay JD, Smith GD *et coll.* (2011). Genetic Polymorphisms in 15q25 and 19q13 Loci, Cotinine Levels, and Risk of Lung Cancer in EPIC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. PMID:21862624
- Timpson NJ, Brennan P, Gaborieau V *et coll.* (2010). Can lactase persistence genotype be used to reassess the relationship between renal cell carcinoma and milk drinking? Potentials and problems in the application of Mendelian randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:1341–1348.doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-1019 PMID:20447925
- Truong T, Hung RJ, Amos CI *et coll.* (2010). Replication of lung cancer susceptibility loci at chromosomes 15q25, 5p15, and 6p21: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *J Natl Cancer Inst*, 102:959–971. doi:10.1093/jnci/djq178 PMID:20548021
- Truong T, Sauter W, McKay JD *et coll.*; EPIC-lung (2010). International Lung Cancer Consortium: coordinated association study of 10 potential lung cancer susceptibility variants. *Carcinogenesis*, 31:625–633.doi:10.1093/carcin/bgq001 PMID:20106900
- Urayama KY, Holcatova I, Janout V *et coll.* (2011). Body mass index and body size in early adulthood and risk of pancreatic cancer in a central European multicenter case-control study. *Int J Cancer*, n/a. doi:10.1002/ijc.25959 PMID:21520034
- van Bommel DM, Boffetta P, Liao LM *et coll.* (2011). Comprehensive analysis of 5-aminolevulinic acid dehydrogenase (ALAD) variants and renal cell carcinoma risk among individuals exposed to lead. *PLoS One*, 6:e20432.doi:10.1371/journal.pone.0020432 PMID:21799727
- Vineis P, Chuang SC, Vaissière T *et coll.*; Genair-EPIC Collaborators (2011). DNA methylation changes associated with cancer risk factors and blood levels of vitamin metabolites in a prospective study. *Epigenetics*, 6:195–201.doi:10.4161/epi.6.2.13573 PMID:20978370
- Wei S, Niu J, Zhao H *et coll.* (2011). Association of a novel functional promoter variant (rs2075533 C>T) in the apoptosis gene TNFSF8 with risk of lung cancer—a finding from Texas lung cancer genome-wide association study. *Carcinogenesis*, 32:507–515.doi:10.1093/carcin/bgr014 PMID:21292647
- Wiemels JL, Kang M, Chang JS *et coll.* (2010). Backtracking RAS mutations in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cells Mol Dis*, 45:186–191.doi:10.1016/j.bcmd.2010.07.007 PMID:20688547

Xun WW, Brennan P, Tjonneland A *et coll.* (2011). Single-nucleotide polymorphisms (5p15.33, 15q25.1, 6p22.1, 6q27 and 7p15.3) and lung cancer survival in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Mutagenesis*, 26:657–666. doi:10.1093/mutage/ger030 PMID:21750227

Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL *et coll.* (2011). Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*, 103:250–263. doi:10.1093/jnci/djq526 PMID:21191117

Yu H, Zhao H, Wang LE *et coll.* (2011). An analysis of single nucleotide polymorphisms of 125 DNA repair genes in the Texas genome-wide association study of lung cancer with a replication for the XRCC4 SNPs. *DNA Repair (Amst)*, 10:398–407. doi:10.1016/j.dnarep.2011.01.005 PMID:21296624



GROUPE PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AU CANCER (GCS)

Chef

Dr James McKay
(depuis septembre 2010)

Chercheurs

Dr Fabienne Lesueur
Dr Florence Le Calvez-Kelm

Techniciens de laboratoire

Sandrine Chopin-McKay
(jusqu'en octobre 2010)
Amélie Chabrier
(depuis juillet 2011)
Geoffroy Durand
Nathalie Forey
Jocelyne Michelin
Nivonirina Robinot

Bioinformaticien

Catherine Voegele

Secrétaire

Antoinette Trochard

Boursiers post-doctoraux

Dr Jamil Ahmad
(jusqu'en novembre 2010)
Dr Francesca Damiola
(jusqu'en octobre 2011)
Dr Mona Ellaithi
Dr Javier Oliver
Dr Maroulio Pertesi
(depuis mars 2011)
Dr Dewajani Purnomosari

Etudiants

Manon Delahaye
Aurélie Fillon
(jusqu'en juillet 2010)
Célia Jolivet
(jusqu'en juin 2011)
Bin Thieu Tù Nguyen-Dumont
(jusqu'en décembre 2010)
Wee Loon Ong
(jusqu'en août 2010)
Fanny Paquet
Maroulio Pertesi
(jusqu'en décembre 2010)
Maxime Vallée

L'objectif du Groupe Prédpositions génétiques au cancer (GCS) consiste à étudier la contribution de facteurs génétiques héréditaires à l'étiologie du cancer. Nous utilisons pour cela une approche intégrée, mettant en œuvre toute une variété de techniques de génomique (génotypage, criblage mutationnel et profilages d'expression), couplées à des analyses bioinformatiques, dans le cadre d'études familiales et d'études cas-témoins. Nous nous intéressons plus particulièrement à la contribution de variants de séquence relativement rares dans la population, tout en poursuivant notre collaboration avec le Groupe GEP en ce qui concerne les études sur les SNP courants. Le Groupe GCS s'occupe également de l'entretien et du développement de la plate-forme génétique et du système de gestion de l'information de laboratoire (LIMS) qui lui est associé, pour soutenir les projets génomiques de la Section, ainsi que ceux des autres groupes du CIRC.

ETUDE DES VARIANTS DE SÉQUENCE COURANTS ET RARES DANS LES GÈNES DE PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN

Le Groupe GCS a pour tâche de mesurer le risque génétique imputable aux différents types de variations génétiques dans le cancer du sein. Ces projets intègrent donc les données de génotypage cas-témoin, de criblage mutationnel cas-témoin, de bioinformatique et des profilages d'expression du déséquilibre allélique, afin d'identifier des variants dysfonctionnels, responsables de la prédisposition au cancer, en concentrant les recherches sur les gènes de prédisposition au cancer du sein et la caractérisation de nouveaux allèles de prédisposition de risque modéré à élevé.

Les outils bioinformatiques permettent de quantifier l'impact fonctionnel des variants *in silico*, en se servant du degré de conservation au cours de l'évolution, observé à ce site. Nous avons ainsi appliqué notre approche de criblage mutationnel cas-témoin aux gènes de prédisposition pour le cancer du sein *ATM* (Tavtigian *et coll.*, 2008) et *CHEK2* (Le Calvez *et coll.*, 2011), afin de démontrer l'efficacité de la démarche consistant à classer les substitutions faux-sens rares, à l'aide de programmes *in silico*, avant de comparer la répartition

et les fréquences des différents types de variants dans une série de témoins et de cas de cancer du sein d'apparition précoce. Bien que des mutations de type "perte de fonction" des gènes *ATM* et *CHEK2* aient été associées à un risque intermédiaire de cancer du sein, notre stratégie nous a permis de montrer qu'un sous-groupe de substitutions faux-sens rares contribue de la même façon à la prédisposition à cette maladie.

EXPRESSION ALLÉLIQUE DIFFÉRENTIELLE DE CHEK2

On parle d'expression allélique différentielle quand deux allèles d'un même gène s'expriment de façon inégale. Ce phénomène peut entraîner des différences assez importantes du niveau d'expression entre les allèles, par exemple quand une mutation induisant une troncature aboutit à une dégradation des ARNm non-sens ou quand un variant de séquence dans un élément régulateur provoque de plus subtiles différences des niveaux d'expression allélique. Notre test initial d'expression allélique différentielle utilise l'analyse de fusion haute résolution et des sondes conçues pour un marqueur génétique situé dans l'ARNm du gène cible. Ce test a permis de démontrer une expression allélique différentielle dans l'ARNm des lignées de cellules lymphoblastoïdes de porteurs hétérozygotes de la mutation de troncature c.1100delC dans le gène de prédisposition *CHEK2* (Nguyen-Dumont *et coll.*, 2010). Actuellement, nous mettons au point des tests d'expression allélique différentielle, potentiellement plus sensibles et de rendement plus élevé, en exploitant les possibilités offertes par les nombreuses technologies parallèles.

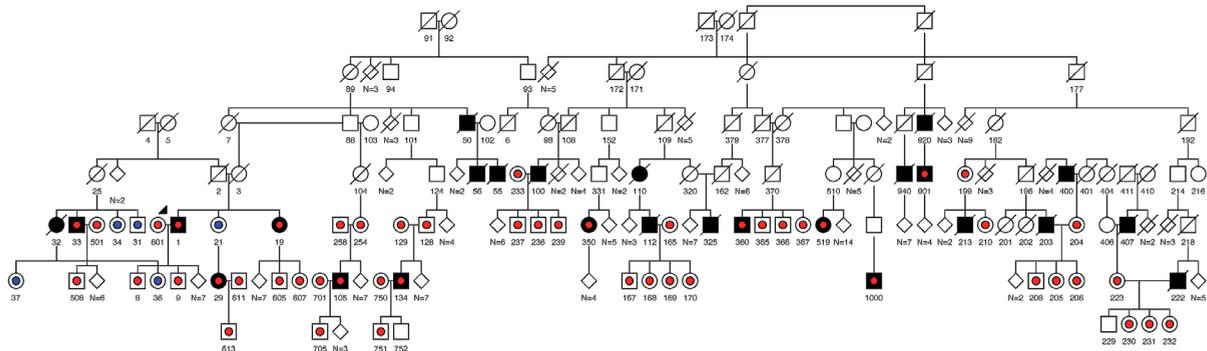
En collaboration avec le Groupe GEP, nous apportons également notre expertise en matière d'analyse et de génétique à de nombreuses études GWA, en particulier sur les cancers de la tête et du cou (McKay *et coll.*, 2011) et le cancer rénal (Purdue *et coll.*, 2011). Nous poursuivons activement des études GWA sur le lymphome de Hodgkin et les cancers de la cavité buccale. Par ailleurs, la plate-forme des services génétiques du Groupe joue un rôle important dans ces études, en réalisant le génotypage pour répéter et valider rapidement les résultats.

PLATE-FORME DES SERVICES GÉNÉTIQUES

Hébergée au sein du Groupe GCS, la plate-forme des services génétiques développe des techniques génomiques de pointe et les met à la disposition de tous les groupes du CIRC, en proposant également son expertise doublée d'une assistance technique. Les techniques génomiques sont d'abord appliquées à titre expérimental avant leur mise en œuvre, afin de vérifier qu'elles sont bien adaptées aux vastes études de population du CIRC. En 2010-2011, notre équipe a ainsi entrepris 8 études pilotes et 14 projets de recherche en collaboration, en utilisant la plate-forme mise en place avec les groupes GEP, MOC, EGE, PAT, ICB et RAD.

Dans le même temps, nous avons travaillé en lien étroit avec les groupes ITS et MOC pour mettre au point un système de gestion des échantillons pour la biobanque du CIRC, afin de gérer efficacement le nombre croissant d'échantillons biologiques hébergés dans les locaux du Centre (Voegelé *et coll.*, 2010).

En 2011, le Groupe GSP a également installé au CIRC une technologie de séquençage nouvelle génération, grâce à l'acquisition d'un séquenceur nouvelle génération 5500xl SOLiD de *Life Technologies* et d'une « *personal genome machine* » de la société Ion-Torrent. Ces deux appareils et les flux de travail associés sont actuellement mis en place sous l'égide du LIMS du Groupe GCS. Avec les chercheurs et le personnel technique du CIRC, nous étudions à titre expérimental différentes applications de cette technologie de séquençage nouvelle génération (particulièrement reséquençage d'exome, séquençage d'ARN et profils de méthylation). Parallèlement, nous avons mis en place un système de calcul haute performance et un logiciel adapté, permettant l'analyse des grandes quantités de données produites par la plate-forme de séquençage nouvelle génération, ainsi que leur stockage et leur sauvegarde à long terme. Enfin, les bioinformaticiens du Groupe ont développé des procédures bioinformatiques pour l'analyse de ces données.



Grande famille étendue de Bidayuh répartie dans le Sarawak (Bornéo) et en Malaisie. Les points rouges indiquent chez qui ont été prélevés les échantillons sanguins. Etude du « modèle à deux coups » de Knudson dans la tumorigenèse

PROJETS POUR 2012-2013

Au cours des prochaines années, le Groupe GCS appliquera la technologie de séquençage nouvelle génération à ses projets. Nos recherches resteront axées sur la prédisposition génétique, mais nous nous efforcerons d'utiliser les connaissances, acquises grâce aux nouvelles techniques génomiques, sur les événements somatiques initiant la tumorigenèse, pour guider nos recherches concernant les événements qui surviennent dans les lignées germinales.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER DU RHINOPHARYNX

Il est rare de pouvoir étudier l'origine génétique d'une maladie humaine sur une population isolée. Nous avons cependant identifié une famille multiplexe, exceptionnellement vaste, dans la population de Bidayuh où l'incidence du cancer du rhinopharynx (CRP) est l'une des plus élevée au monde. Des échantillons sanguins ont été prélevés chez 11 des 26 patients atteints de NPC dans cette famille. Nous utiliserons le séquençage d'exome pour réaliser une analyse génétique complète sur ces échantillons, afin d'identifier des gènes de ségrégation potentiels dans cette famille. Dans le cadre de notre collaboration avec le Dr Allan Hildesheim de la *Division of Cancer Epidemiology and Genetics* du NCI, qui poursuit des travaux identiques sur le CRP dans des familles taiwanaises et est venu analyser des cas de CRP supplémentaires au CIRC, nous comparerons et effectuerons une validation croisée des résultats issus de cette grande famille.

Selon le modèle génétique « à deux coups » de Knudson, de nombreuses tumeurs résultant d'une prédisposition héréditaire contiennent un allèle mutant hérité, tandis que l'autre allèle a subi une mutation somatique pendant la tumorigenèse. La co-apparition de mutations germinales et somatiques dans le même gène, chez un individu donné, est un événement relativement rare, dû uniquement au hasard. L'observation de quelques mutations parallèles seulement sera suffisante pour identifier un gène intéressant. Nous envisageons donc de réaliser un séquençage de l'exome entier, à la fois dans des tissus sains et tumoraux de patients atteints de cancer pulmonaire, ayant des antécédents familiaux positifs. Nous utiliserons ensuite ces données pour identifier des gènes agissant selon le modèle « à deux coups ». Ces gènes pourront ensuite être étudiés dans le cadre d'études cas-témoins plus vastes/plus étendues pour valider et examiner de façon plus approfondie les résultats significatifs.

RECHERCHE DE VARIANTS GÉNÉTIQUES COURANTS ET RARES DANS LES GÈNES DE PRÉDISPOSITION AU MÉLANOME

Le mélanome malin est une tumeur rare des mélanocytes, très agressive, à l'origine de la majorité des décès liés au cancer cutané. L'objectif de cette étude consiste à identifier de nouveaux gènes de prédisposition au mélanome et à caractériser les variants de séquence pathogènes associés au risque accru de développer un mélanome. A cette fin, nous avons mis en place une étude de criblage mutationnel cas-témoin, de grande envergure, au sein de la cohorte

EPIC. En collaboration avec l'équipe du Dr Françoise Clavel-Chapelon (INSERM U1018, Villejuif, France), nous étudions également la relation entre les facteurs génétiques, le phénotype pigmentaire (exposition au soleil) et le risque de mélanome cutané malin, dans la cohorte prospective E3N. Les résultats tirés de cette étude d'association viendront compléter ceux de notre étude de criblage mutationnel cas-témoin, dans laquelle des variants dysfonctionnels seront recherchés dans les gènes des mêmes voies (pigmentation, développement de naevi).

Le Groupe GCS remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Georgia Chenevix-Trench, Terry Dwyer, Parkville, Melissa Southey, Melbourne, Amanda Spurdle, Herston, Australie ; Maria Isabel Waddington Achatz, Edenir Inez Palmero, São Paulo, Brésil ; Irène Andrule, Toronto, William Foulkes, Jacques Simard, Québec, Canada ; Françoise Clavel-Chapelon, Florent de Vathaire, Villejuif, David Cox, Charles Dumontet, Lars Jordheim, Sylvie Mazoyer, Olga Sinilnikova, Gilles Thomas, Lyon, Janet Hall, Mark Lathrop, Paris, France ; Doug Easton, Cambridge, Royaume-Uni ; Beena Devi, Kuching, Sarawak, Suleeporn Sangrajrang, Bangkok, Thaïlande ; Fergus Couch, Rochester, MN, David Goldgar, Salt Lake City, UT, Esther John, Fremont, CA, Sean Tavtigian, Alan Thomas, Salt Lake City, UT, USA et les consortium suivants : *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*, *EPIC Skin Cancer Working Group*, *Melanoma Genetics (GenoMel)*, *International Lung Cancer Consortium (ILCCO)*, *International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE)*

Le Groupe GCS exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Electricité de France
Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City, USA
Institut National du Cancer, Paris, France
Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
National Institutes of Health, USA
Université Laval, Québec, Canada

PUBLICATIONS

- Braschinsky M, Tamm R, Beetz C *et coll.* (2010). Unique spectrum of SPAST variants in Estonian HSP patients: presence of benign missense changes but lack of exonic rearrangements. *BMC Neurol*, 10:17. doi:10.1186/1471-2377-10-17 PMID:20214791
- Campa D, Hüsing A, McKay JD *et coll.* (2010). The INSIG2 rs7566605 polymorphism is not associated with body mass index and breast cancer risk. *BMC Cancer*, 10:563. doi:10.1186/1471-2407-10-563 PMID:20955599
- Carvalho LV, Pereira EM, Frappart L *et coll.* (2010). Molecular characterization of breast cancer in young Brazilian women. *Rev Assoc Med Bras*, 56:278–287. doi:10.1590/S0104-42302010000300010 PMID:20676533
- Chen D, McKay JD, Clifford G *et coll.* (2011). Genome-wide association study of HPV seropositivity. *Hum Mol Genet*. doi:10.1093/hmg/ddr383 PMID:21896673
- Chen D, Truong T, Gaborieau V *et coll.* (2011). A sex-specific association between a 15q25 variant and upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:658–664. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1008 PMID:21335511
- Dumontet C, Landi S, Reiman T *et coll.* (2010). Genetic polymorphisms associated with outcome in multiple myeloma patients receiving high-dose melphalan. *Bone Marrow Transplant*, 45:1316–1324. doi:10.1038/bmt.2009.335 PMID:19966851
- Figueroa JD, Garcia-Closas M, Humphreys M *et coll.*; The GENICA Network; for the kConFab AOCs Management Group (2011). Associations of common variants at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1) with breast cancer risk and heterogeneity by tumor subtype: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet*. doi:10.1093/hmg/ddr368 PMID:21852249
- Galy O, Chemin I, Le Roux E *et coll.* (2011). Mutations in *TP53* and *CTNNB1* in Relation to Hepatitis B and C Infections in Hepatocellular Carcinomas from Thailand. *Hepat Res Treat*, 2011: 1–9. doi:10.1155/2011/697162 PMID:21760996
- Garritano S, Gemignani F, Palmero EI *et coll.* (2010). Detailed haplotype analysis at the *TP53* locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Hum Mutat*, 31:143–150. doi:10.1002/humu.21151 PMID:19877175
- Hernandez-Vargas H, Lambert MP, Le Calvez-Kelm F *et coll.* (2010). Hepatocellular carcinoma displays distinct DNA methylation signatures with potential as clinical predictors. *PLoS One*, 5:e9749. doi:10.1371/journal.pone.0009749 PMID:20305825
- Hernández-Vargas H, Ouzounova M, Le Calvez-Kelm F *et coll.* (2011). Methylation analysis reveals Jak-STAT pathway deregulation in putative breast cancer stem cells. *Epigenetics*, 6:428–439. doi:10.4161/epi.6.4.14515 PMID:21266853
- Le Calvez-Kelm F, Lesueur F, Damiola F *et coll.*; Breast Cancer Family Registry (2011). Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in CHEK2 contribute to breast cancer susceptibility: results from a breast cancer family registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res*, 13:R6. doi:10.1186/bcr2810 PMID:21244692
- McKay JD, Truong T, Gaborieau V *et coll.* (2011). A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. *PLoS Genet*, 7:e1001333. doi:10.1371/journal.pgen.1001333 PMID:21437268

- Milne RL, Goode EL, Garcia-Closas M *et coll.*; for the GENICA Network; for the kConFab Investigators and the AOCs Group (2011). Confirmation of 5p12 as a susceptibility locus for progesterone-receptor-positive, lower grade breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. PMID:21795498
- Mouchawar J, Korch C, Byers T *et coll.* (2010). Population-based estimate of the contribution of TP53 mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Res*, 70:4795–4800.doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0851 PMID:20501846
- Nguyen-Dumont T, Jordheim LP, Michelon J *et coll.* (2011). Detecting differential allelic expression using high-resolution melting curve analysis: validation on the breast cancer susceptibility gene CHEK2. *BMC Med Genomics*, 4:4. PMID:21223598
- Purdue MP, Johansson M, Zelenika D *et coll.* (2011). Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet*, 43:60–65.doi:10.1038/ng.723 PMID:21131975
- Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanelloupolou C *et coll.* (2011). DICER1 mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *JAMA*, 305:68–77.doi:10.1001/jama.2010.1910 PMID:21205968
- Royce SG, Alsop K, Haydon A *et coll.* (2010). The role of SMAD4 in early-onset colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 12:213–219.doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01779.x PMID:19183329
- Szymańska K, Moore LE, Rothman N *et coll.* (2010). TP53, EGFR, and KRAS mutations in relation to VHL inactivation and lifestyle risk factors in renal-cell carcinoma from central and eastern Europe. *Cancer Lett*, 293:92–98.doi:10.1016/j.canlet.2009.11.024 PMID:20137853
- Timofeeva MN, McKay JD, Smith GD *et coll.* (2011). Genetic Polymorphisms in 15q25 and 19q13 Loci, Cotinine Levels, and Risk of Lung Cancer in EPIC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. PMID:21862624
- Truong T, Hung RJ, Amos CI *et coll.* (2010). Replication of lung cancer susceptibility loci at chromosomes 15q25, 5p15, and 6p21: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *J Natl Cancer Inst*, 102:959–971. doi:10.1093/jnci/djq178 PMID:20548021
- Truong T, Sauter W, McKay JD *et coll.*; EPIC-lung (2010). International Lung Cancer Consortium: coordinated association study of 10 potential lung cancer susceptibility variants. *Carcinogenesis*, 31:625–633. doi:10.1093/carcin/bgq001 PMID:20106900
- Velkova A, Carvalho MA, Johnson JO *et coll.* (2010). Identification of Filamin A as a BRCA1-interacting protein required for efficient DNA repair. *Cell Cycle*, 9:1421–1433.doi:10.4161/cc.9.7.11256 PMID:20305393
- Voegele C, Alteyrac L, Caboux E *et coll.* (2010). A sample storage management system for biobanks. *Bioinformatics*, 26:2798–2800.doi:10.1093/bioinformatics/btq502 PMID:20807837
- Wei S, Niu J, Zhao H *et coll.* (2011). Association of a novel functional promoter variant (rs2075533 C>T) in the apoptosis gene TNFSF8 with risk of lung cancer—a finding from Texas lung cancer genome-wide association study. *Carcinogenesis*, 32:507–515.doi:10.1093/carcin/bgr014 PMID:21292647
- Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL *et coll.* (2011). Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*, 103:250–263.doi:10.1093/jnci/djq526 PMID:21191117
- Yu H, Zhao H, Wang LE *et coll.* (2011). An analysis of single nucleotide polymorphisms of 125 DNA repair genes in the Texas genome-wide association study of lung cancer with a replication for the XRCC4 SNPs. *DNA Repair (Amst)*, 10:398–407. doi:10.1016/j.dnarep.2011.01.005 PMID:21296624

GRUPE BIOSTATISTIQUE (BST)

Chef

Dr Graham Byrnes

Secrétaire

Yvette Granjard

Etudiants

Amandine Coquillat
(jusqu'en juillet 2010)

Sally Hinchcliffe
(jusqu'en avril 2010)

Marie Paturel
(jusqu'en juillet 2011)

Chercheur invité

Dr Nanny Wermuth

Après avoir rejoint la Section GEN en 2010, le Groupe Biostatistique (BST) a multiplié les collaborations avec les autres groupes de la Section, tout en conservant ses précédentes collaborations et ses activités inter-organisations. Le Groupe BST est notamment chargé de la formation et du développement professionnel des membres du personnel statistique des différentes sections du CIRC.

PROJETS POUR 2010-2011

CLASSIFICATION FONCTIONNELLE *IN SILICO*

Le Groupe BST continue à collaborer avec le Groupe GCS à la classification fonctionnelle *in silico*, qui a pris de nouvelles orientations avec l'arrivée du séquençage nouvelle génération. Bien que les études d'association pangénomiques (GWA) aient permis d'identifier de nombreuses caractéristiques génétiques prédisposant à différents cancers, elles ont peu d'impact du point de vue individuel et n'expliquent qu'une petite partie du caractère familial des cancers courants. Il est possible qu'un grand nombre des variants génétiques restants, pris individuellement, soient très rares, mais qu'ils apparaissent sous une telle diversité, qu'ensemble, ils expliquent une part importante de l'hérédité du cancer. Par ailleurs, dans la mesure où les effets des variants individuels sont plus importants, ils sont plus susceptibles d'apporter un éclairage sur les mécanismes de l'oncogenèse. Toutefois, leur rareté individuelle exclut l'utilisation des techniques classiques d'épidémiologie génétique. Il est donc nécessaire d'utiliser d'autres indications, comme la variabilité entre espèces au cours de l'évolution, pour classer ces variants en catégories d'effet potentiellement similaire. Ces catégories peuvent alors atteindre des fréquences suffisantes dans la population, pour pouvoir être étudiées grâce aux méthodes épidémiologiques classiques. Cette approche a ainsi permis de constater l'importance des mutations faux-sens dans plusieurs gènes, pour prédire le risque de cancer du sein (Le Calvez-Kelm *et coll.*, 2011 ; Southey *et coll.*, 2010).

Ce projet a deux facettes : d'une part, soutenir l'adaptation des outils précédemment développés (AlignGVGD)

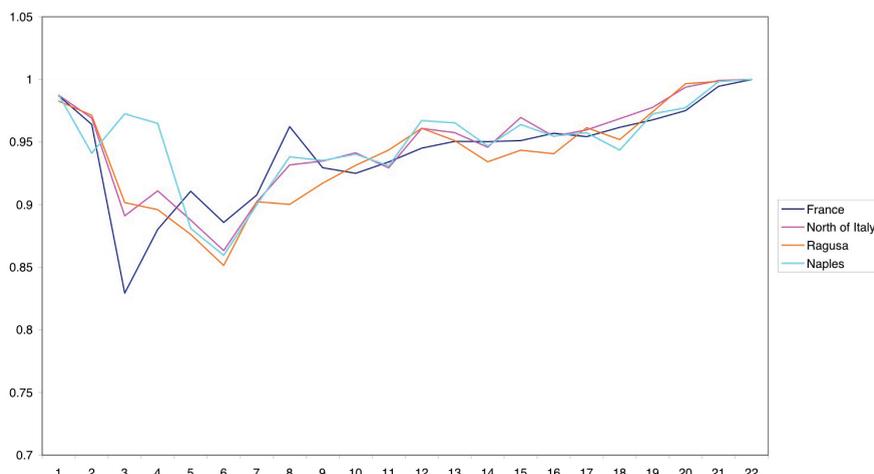


Figure 1. Explications cumulées de la variation des régimes alimentaires dans l'étude EPIC, en fonction des principaux composants, selon le centre de recrutement

pour étudier la génétique du mélanome (avec le Dr Fabienne Lesueur) et d'autre part, rechercher les méthodes les mieux adaptées au haut débit de données générées par le séquençage nouvelle génération.

INTÉGRATION DES « OMICS »

Le Groupe BST s'est tourné vers le séquençage nouvelle génération pour deux raisons essentielles : 1) le très grand nombre de variables génétiques étudiées (potentiellement chaque élément du génome) et 2) la capacité de ces techniques à produire plusieurs types de données complémentaires (génotype des cellules germinales, génotype des tissus, profils d'expression d'ARN spécifique au tissu et résultats de la méthylation haute densité). Le nombre de variables mesurées rend impossibles les traditionnelles comparaisons cas-témoin, du fait de la nécessité de corrections pour les comparaisons multiples. Cependant, la variété des types de données ouvrent la voie à de nouvelles approches : par exemple, utiliser l'expression d'ARN spécifique au tissu pour localiser les régions du génome susceptibles d'être actives dans ce tissu, puis les analyser grâce aux techniques de séquençage nouvelle génération.

Une autre option consiste à comparer les modifications génomiques et somatiques. Le Groupe BST collabore avec le Dr James McKay pour mettre au point une méthode statistique permettant d'utiliser les comparaisons

appariées, réalisées chez les individus, afin d'identifier des régions présentant une modification à la fois dans l'ADN des cellules tumorales et dans l'ADN des cellules souches, comme on pourrait s'y attendre d'après l'hypothèse « à deux coups » de Knudson.

SUPPORT BIostatistique GÉNÉRAL

La plupart des recherches épidémiologiques ont en commun l'approximation des données d'exposition. C'est vrai pour les questionnaires, les comportements tabagiques auto-déclarés, les estimations d'exposition aux rayonnements et les génotypes imputés. Dans tous les cas, incorporer ces données bruitées dans les analyses de régression conventionnelles peut conduire à de fausses estimations et à des conclusions inappropriées. Par conséquent, sur le plan méthodologique, il est essentiel de développer, d'évaluer et d'utiliser des méthodes telles que la Chaîne de Markov (maximum de vraisemblance) et le calibrage par régression. Ceci justifie la poursuite des collaborations avec la Section ENV, ainsi qu'avec les Groupes de la Section GEN (Timofeeva *et coll.*, 2011).

Le Groupe BST donne également des conseils concernant l'utilisation des outils statistiques traditionnels, à la fois au sein du CIRC et dans le cadre de collaborations extérieures (Hery *et coll.*, 2010 ; Burgess *et coll.*, 2011)

Le CIRC a adopté un modèle de diffusion du support statistique, en dispersant parmi les différentes Sections des personnes ayant des niveaux différents de formation aux statistiques. L'une des responsabilités du groupe BST consiste donc à encourager le développement et le partage des compétences statistiques.

La formation aux statistiques est assurée par le Groupe BST, la plus grosse partie de l'enseignement ayant lieu dans le cadre de l'Introduction à l'Epidémiologie, lors de l'Université d'été du CIRC. Cette formation a été répétée en 2010 pour le personnel du CIRC qui n'avait pas pu assister à l'Université d'été et le cours a affiché complet. En 2011, le Groupe BST a également animé un cours sur

l'utilisation du logiciel statistique R en épidémiologie (coordonné par le Dr Martyn Plummer de la Section INF). D'autres séries de cours et de séminaires sont en préparation.

Enfin, les fonds du Groupe BST ont permis au personnel du CIRC d'assister à des réunions sur la méthodologie statistique et de faire venir des statisticiens confirmés pour donner des séminaires et discuter de méthodes statistiques de pointe. En 2011, nous avons ainsi reçu le Pr Per Kragh Andersen de l'Université de Copenhague et le Dr Frank Dudbridge de la *London School of Hygiene and Tropical Medicine*. D'autres visites sont prévues. Le Groupe BST accueillera notamment le Dr Nanny Wermuth, statisticienne de renom, en 2011-2012 (chercheur invité).

Au cours des deux prochaines années, le Groupe BST poursuivra le développement et l'évaluation d'approches méthodologiques à la fois pour l'épidémiologie génétique (exploitation des différents types de données produites par les techniques récemment acquises de séquençage nouvelle génération) et pour les questions statistiques d'ordre plus général en épidémiologie. Dans le même temps, il sera essentiel d'établir des collaborations avec des statisticiens extérieurs pour compléter les ressources au sein du CIRC. Ces collaborations contribueront au développement d'une culture de coopération inter-institutions en matière de travaux statistiques.

PUBLICATIONS

- Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Linseisen J *et coll.* (2010). Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*, 21:357–371. doi:10.1007/s10552-009-9468-y PMID:19924549
- Burgess JA, Matheson MC, Gurrin LC *et coll.* (2011). Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. *Thorax*, 66:508–513. doi:10.1136/thx.2010.146845 PMID:21450787
- Chen D, Truong T, Gaborieau V *et coll.* (2011). A sex-specific association between a 15q25 variant and upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:658–664. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1008 PMID:21335511
- Gandini S, Boniol M, Haukka J *et coll.* (2011). Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer*, 128:1414–1424. doi:10.1002/ijc.25439 PMID:20473927
- Héry C, Tryggvadóttir L, Sigurdsson T *et coll.* (2010). A melanoma epidemic in Iceland: possible influence of sunbed use. *Am J Epidemiol*, 172:762–767. doi:10.1093/aje/kwq238 PMID:20813801
- Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P *et coll.* (2010). Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.b5500 PMID:20093284
- Le Calvez-Kelm F, Lesueur F, Damiola F *et coll.*; Breast Cancer Family Registry (2011). Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in CHEK2 contribute to breast cancer susceptibility: results from a breast cancer family registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res*, 13:R6. doi:10.1186/bcr2810 PMID:21244692
- McKay JD, Truong T, Gaborieau V *et coll.* (2011). A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. *PLoS Genet*, 7:e1001333. doi:10.1371/journal.pgen.1001333 PMID:21437268
- Odefrey F, Stone J, Gurrin LC *et coll.*; Australian Twins and Sisters Mammographic Density Study (2010). Common genetic variants associated with breast cancer and mammographic density measures that predict disease. *Cancer Res*, 70:1449–1458. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3495 PMID:20145138
- Olsson CA, Foley DL, Parkinson-Bates M *et coll.* (2010). Prospects for epigenetic research within cohort studies of psychological disorder: a pilot investigation of a peripheral cell marker of epigenetic risk for depression. *Biol Psychol*, 83:159–165. doi:10.1016/j.biopsycho.2009.12.003 PMID:20018225
- Russell FM, Carapetis JR, Balloch A *et coll.* (2010). Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. *Vaccine*, 28:3341–3349. doi:10.1016/j.vaccine.2010.02.087 PMID:20206670
- Sighoko D, Bah E, Haukka J *et coll.* (2010). Population-based breast (female) and cervix cancer rates in the Gambia: evidence of ethnicity-related variations. *Int J Cancer*, 127:2248–2256. doi:10.1002/ijc.25244 PMID:20162609
- Southey MC, Ramus SJ, Dowty JG *et coll.* (2011). Morphological predictors of BRCA1 germline mutations in young women with breast cancer. *Br J Cancer*, 104:903–909. doi:10.1038/bjc.2011.41 PMID:21343941
- Southey MC, Teo ZL, Dowty JG *et coll.*; kConFab for the Breast Cancer Family Registry (2010). A PALB2 mutation associated with high risk of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 12:R109. doi:10.1186/bcr2796 PMID:21182766
- Stone J, Gurrin LC, Hayes VM *et coll.* (2010). Sibship analysis of associations between SNP haplotypes and a continuous trait with application to mammographic density. *Genet Epidemiol*, 34:309–318. doi:10.1002/gepi.20462 PMID:19918759
- Timofeeva MN, McKay JD, Smith GD *et coll.* (2011). Genetic Polymorphisms in 15q25 and 19q13 Loci, Cotinine Levels, and Risk of Lung Cancer in EPIC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. PMID:21862624
- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ *et coll.* (2010). Oral contraceptives, reproductive history and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*, 103:1755–1759. doi:10.1038/sj.bjc.6605965 PMID:21045829
- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ *et coll.* (2011). Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 128:1881–1889. doi:10.1002/ijc.25504 PMID:20533550