

## SECTION MECANISMES DE LA CANCEROGENESE (MCA)

**Chef**  
Dr Zdenko Herceg

LA SECTION MECANISMES DE LA CANCEROGENESE (MCA) CONDUIT DES RECHERCHES VISANT A ELUCIDER LES MECANISMES MOLECULAIRES PAR LESQUELS LES EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES INDUISENT DES ALTERATIONS GENETIQUES ET EPIGENETIQUES, ET DEREGLENT DES VOIES MOLECULAIRES CRUCIALES AU DEVELOPPEMENT D'UN CANCER ET A SON EVOLUTION. SES TRAVAUX APPORTENT AINSI DES BASES FACTUELLES, UTILES AUX ETUDES SUR L'ETIOLOGIE DE LA MALADIE ET SA PREVENTION. LA SECTION MCA S'INTERESSE PLUS PARTICULIEREMENT AUX EVENEMENTS IMPORTANTS QUI PRECEDENT OU GOUVERNENT L'APPARITION DE LA TUMEUR ET SON EVOLUTION. SES PRINCIPALES STRATEGIES S'APPUIENT SUR UNE RECHERCHE INNOVANTE ET LA MISE AU POINT DE METHODES GENOMIQUES/EPIGENETIQUES ET DE DEPISTAGE, AINSI QUE SUR LE DEVELOPPEMENT DE RESSOURCES BIOINFORMATIQUES, APPLICABLES AUX MODELES EXPERIMENTAUX ET AUX BIOBANQUES CONSTITUEES DANS LE CADRE DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES. LA SECTION MCA PARTICIPE EGALEMENT A DES ETUDES TRANSLATIONNELLES, A TRAVERS L'IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS MECANISTIQUES D'EXPOSITION, DE DETECTION PRECOCE ET DE STRATIFICATION DU RISQUE. ELLE MENE DES ETUDES INTERDISCIPLINAIRES ET LES COLLABORATIONS SYNERGIQUES, ETABLIES AVEC D'AUTRES CHERCHEURS DE LABORATOIRE ET DES EPIDEMIOLOGISTES, TANT AU SEIN DU CIRC QU'À L'EXTERIEUR, PERMETTENT DE FAIRE PROGRESSER D'IMPORTANTES PROGRAMMES DE RECHERCHE. LA SECTION MCA COMPORTE DEUX GROUPES : LE GROUPE EPIGENETIQUE (EGE) ET LE GROUPE MECANISMES MOLECULAIRES ET BIOMARQUEURS (MMB). TOUS DEUX TRAVAILLENT EN ETROITE COLLABORATION POUR CREER DES SYNERGIES PERMETTANT D'EXPLOITER ET D'ENRICHIR AU MIEUX UNE EXPERTISE ET DES OUTILS DE RECHERCHE EXCEPTIONNELS.



# GROUPE EPIGENETIQUE (EGE)

## **Chef**

Dr Zdenko Herceg

## **Chercheur**

Dr Hector Hernandez-Vargas

## **Secrétariat**

Asiedua Asante

(jusqu'en février 2014)

Elizabeth Page

## **Chercheurs extérieurs**

Dr Fabienne Lesueur

(jusqu'en janvier 2014)

Dr Terence Dwyer

(jusqu'en juin 2014)

Dr Zsuzsa Rakosy

(jusqu'en juillet 2015)

Dr Hae Dong Woo

## **Boursiers postdoctoraux**

Dr Srikant Ambatipudi

Dr Davide Degli Esposti

Dr Nora Fernandez-Jimenez

Dr Akram Ghantous

Dr Reetta Holmila

(jusqu'en février 2014)

Dr Nawapol Kunkeaw

(jusqu'en novembre 2015)

Dr Ho Sun Lee

(jusqu'en septembre 2014)

Dr Vibha Patil

Dr Ruethairat Sriraksa

(jusqu'en août 2014)

Dr Fazlur Talukdar

## **Etudiants**

Pierre-Benoît Ancey

(jusqu'en décembre 2015)

Marine Benaissa

(jusqu'en novembre 2014)

Clément Guillot

(jusqu'en février 2014)

Andrea Hallaburkova

(jusqu'en juillet 2015)

Marija Klasic

(jusqu'en mai 2015)

Quentin Mandier

(jusqu'en mars 2015)

Athena Sklias

Diego Uribe

(jusqu'en novembre 2014)

## **Techniciens de laboratoire**

Marie-Pierre Cros

Cyrille Cuenin

## **Assistant en bioinformatique**

Vincent Cahais

## **Stagiaires**

Cansu Cirzi

(jusqu'en septembre 2014)

Antonin Jay

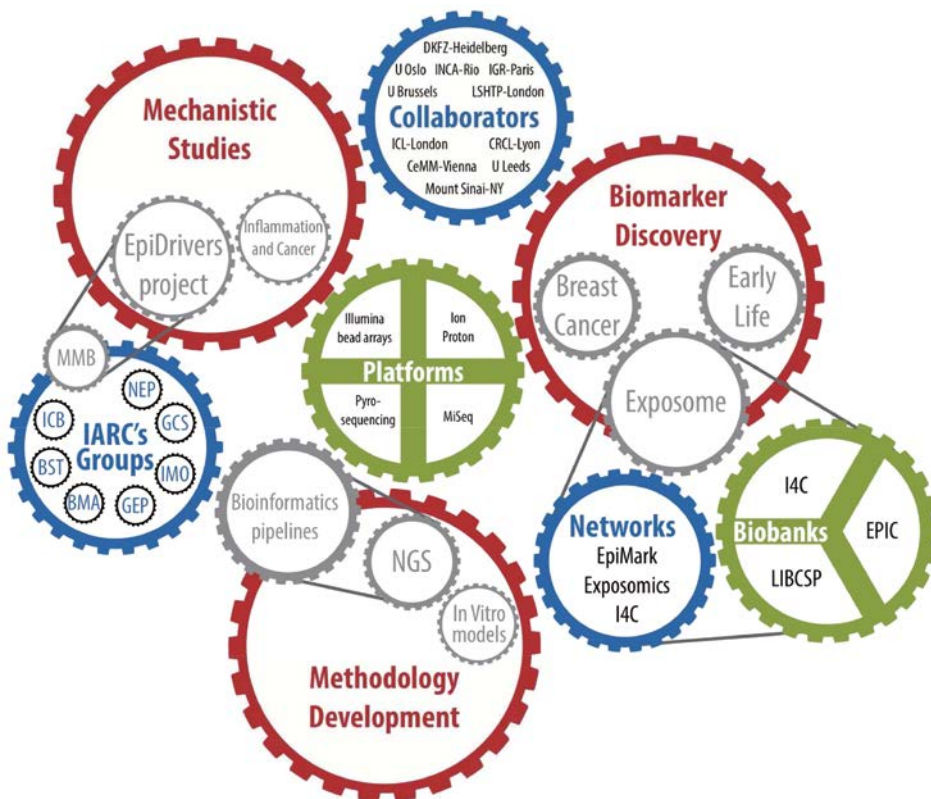
(jusqu'en mai 2015)

Le Groupe Epigénétique (EGE) conduit des études visant à parfaire notre compréhension des mécanismes épigénétiques impliqués dans la cancérogenèse, grâce à l'identification d'altérations dans l'épigénome et de voies moléculaires dérégulées par les expositions environnementales. Le Groupe EGE concentre également ses efforts sur la recherche de biomarqueurs épigénétiques d'exposition et de risque, et sur la caractérisation des principaux éléments de l'exposome. A cette fin, il réalise d'une part des études mécanistiques sur des gènes « conducteurs » fonctionnellement importants et des voies moléculaires altérées par des cancérogènes particuliers, d'autre part, il applique des techniques de pointe en épigénomique sur des échantillons biologiques uniques, provenant de cohortes de population (Figure 1). Il développe également des méthodes épigénomiques, des stratégies de profilage et des outils bioinformatiques, applicables aux études de cohortes et d'épidémiologie moléculaire, coordonnées par les chercheurs du CIRC et des collaborateurs extérieurs.

EXPOSITION À L'AFBLATOXINE B<sub>1</sub>  
 IN UTERO ASSOCIEE AUX MODIFICATIONS  
 DE METHYLATION DE L'ADN  
 DANS LES GLOBULES BLANCS  
 DES NOURRISSONS EN GAMBIE

L'exposition aux toxines environnementales pendant le développement embryonnaire peut induire des modifications épigénétiques qui influencent le risque de maladie dans l'enfance et à l'âge adulte. Le Groupe EGE a étudié les effets sur l'épigénome (taux d'ADN méthylé [ADNm]) d'une exposition à l'aflatoxine tôt dans la vie. Pour ce faire, il a mesuré l'exposition à l'aflatoxine chez des femmes enceintes d'une région rurale de Gambie, en dosant l'aflatoxine dans les échantillons de plasma prélevés entre la 1ère et la 16ème semaine de grossesse. Les taux d'ADNm ont ensuite été mesurés dans les globules blancs de leurs nourrissons par Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip. Les résultats ont indiqué une nette corrélation entre l'exposition maternelle à l'aflatoxine et la méthylation de l'ADN des nourrissons sur une série de sites CpG. Cette méthylation différentielle associée à l'aflatoxine concernait des gènes de facteur de croissance, des gènes du système immunitaire et un

Figure 1. Thèmes de recherche, collaborateurs, plateformes technologiques et ressources du Groupe Epigénétique (EGE). Le Groupe EGE conduit des études visant non seulement à caractériser les altérations épigénétiques et les voies moléculaires dérégulées par des facteurs de risque spécifiques du cancer, mais aussi à identifier des biomarqueurs épigénétiques d'exposition, de détection précoce et de stratification du risque. Il développe par ailleurs des stratégies épigénomiques et de profilage, ainsi que des outils bioinformatiques applicables aux modèles *in vitro* et aux études en population. Le Groupe EGE tire parti des récentes avancées technologiques et conceptuelles qui offrent de formidables opportunités en matière d'épigénétique pour comprendre l'étiologie des cancers. Il réalise son programme en étroite collaboration avec des chercheurs et des épidémiologistes, tant au sein du CIRC qu'à l'extérieur, dont bon nombre font partie de réseaux internationaux, établis pour partager des plateformes techniques et des ressources biologiques. © CIRC.

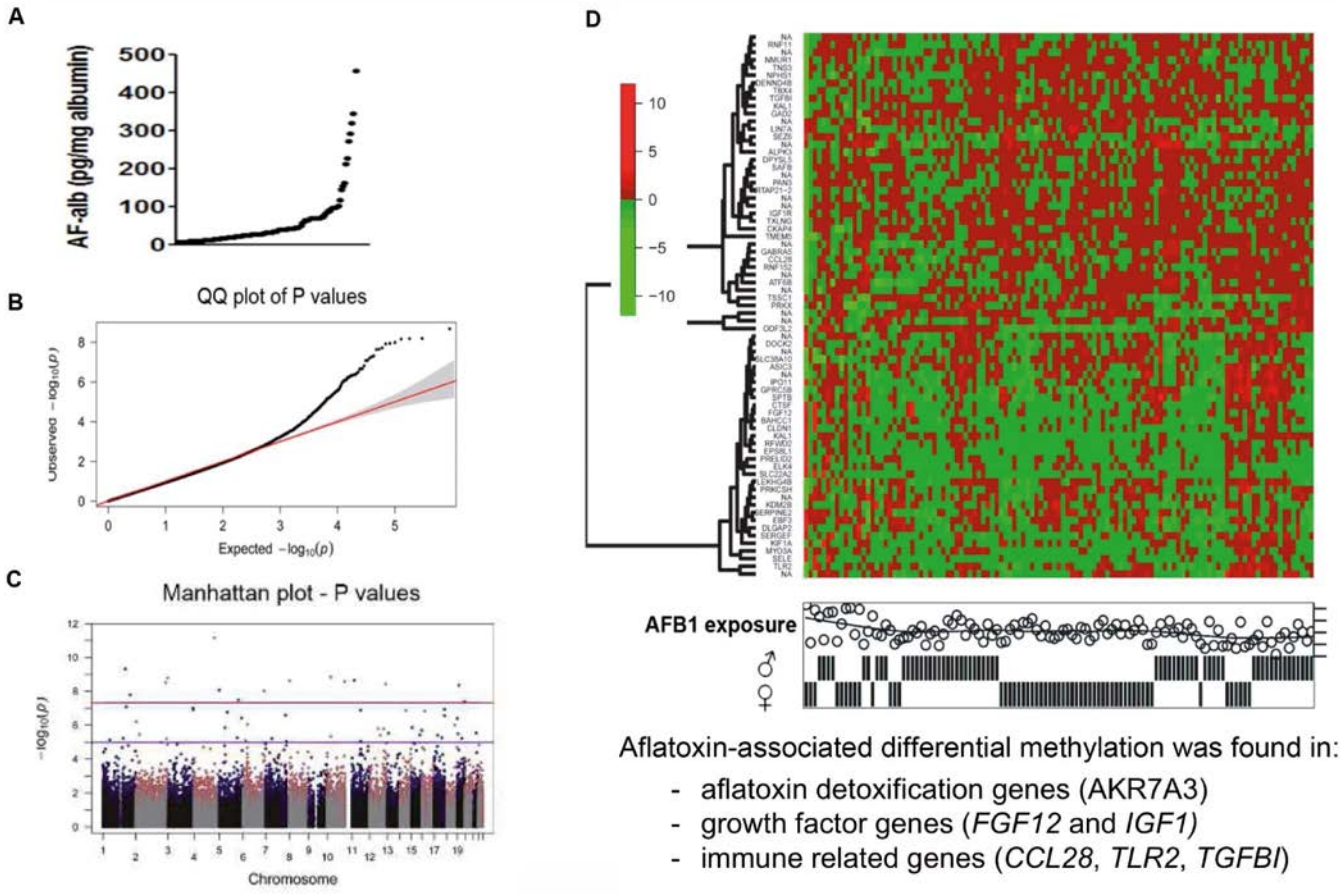


gène impliqué dans la détoxification de l'aflatoxine (Figure 2) (Hernandez-Vargas et coll., 2015). De plus, le Groupe EGE a découvert que les effets de la malnutrition maternelle sur la méthylation de l'ADN en des sites génomiques particuliers présentaient les caractéristiques d'une « empreinte métabolique », avec notamment une fenêtre critique de sensibilité (stade blastocyste), ainsi qu'une relation dose-réponse entre exposition et conséquence (Silver et coll., 2015). Ces études montrent que l'alimentation et l'exposition maternelle à l'aflatoxine en tout début de grossesse sont associées à des changements du profil épigénomique chez les nourrissons. Ces observations renforcent la nécessité d'actions de prévention, particulièrement pendant les phases cruciales du développement fœtal et durant la petite enfance.

ANALYSE CIBLEE DE LA METHYLATION  
 DE L'ADN LIBRE CIRCULANT DANS LE  
 PLASMA PAR SEQUENÇAGE PARALLELE  
 MASSIF SEMI-CONDUCTEUR PROFOND

On a observé des modifications de la méthylation dans l'ADN libre circulant (ADNlc) isolé du plasma de patients ayant un cancer. L'ADNlc constitue donc une cible intéressante pour identifier de nouveaux biomarqueurs. Toutefois, il était jusqu'ici techniquement difficile de détecter de façon fiable les changements de méthylation de l'ADN dans les fluides corporels. Le Groupe EGE a donc développé une nouvelle méthode permettant d'analyser en profondeur, de façon ciblée et très sensible, l'ADNm dans d'infimes quantités d'ADN présentes dans les fluides corporels, en utilisant le séquençage parallèle massif semi-conducteur (séquenceur Ion Torrent PGM).

Figure 2. Méthylation différentielle associée à l'exposition à l'aflatoxine tôt dans la vie. (A) Profil de distribution des taux d'exposition à l'aflatoxine pendant la grossesse chez toutes les mères. (B) Représentation quantile-quantile des probabilités critiques (valeurs-P) pour l'association entre méthylation de l'ADN et exposition à l'aflatoxine (comme variable continue). (C) Diagramme Manhattan de la répartition des valeurs-P dans les chromosomes des cellules somatiques. (D) Cartes des points chauds des 71 sites CpG associés à l'exposition à l'aflatoxine B1 (AFB1) *in utero*. Le niveau d'exposition à l'aflatoxine et le sexe correspondants sont indiqués dans la partie inférieure de la figure. Reproduit avec l'autorisation de Hernandez-Vargas et coll. (2015) et d'Oxford University Press.



Il a ensuite employé cette approche pour étudier la méthylation de toute une série de gènes (*FBLN1*, *HINT2*, *LAMC1*, *LTBP1*, *LTBP2*, *PSMA2*, *PSMA7*, *PXDN*, *TGFB1*, *UBE2L3*, *VIM* et *YWHAZ*) dans l'ADNc plasmatique et évaluer la possibilité de les utiliser comme biomarqueurs du carcinome hépatocellulaire dans le cadre de deux études cas-témoin, l'une conduite en France et l'autre en Thaïlande. Il a ainsi détecté dans l'ADNc une méthylation de gènes particuliers (*FBLN1*, *PSMA7*, *PXDN* et *VIM*) avec des profils de méthylation nettement différents entre les cas et les témoins (Figure 3) (Vaca-Paniagua et coll., 2015a, et données non publiées du Groupe EGE). D'après ces résultats, les modifications des taux de méthylation de *VIM* et *FBLN1* dans l'ADNc sont associées au carcinome hépatocellulaire et pourraient donc constituer de précieux biomarqueurs plasmatiques pour améliorer la précision du diagnostic et la surveillance des patients (Vaca-Paniagua

et coll., 2015a, et données non publiées du groupe EGE). Cette étude constitue une preuve de principe démontrant la possibilité d'utiliser le séquençage parallèle massif semi-conducteur comme approche non-invasive, rentable et rapide pour identifier, développer et valider des biomarqueurs épigénétiques, susceptibles d'être appliqués à des fins cliniques et épidémiologiques.

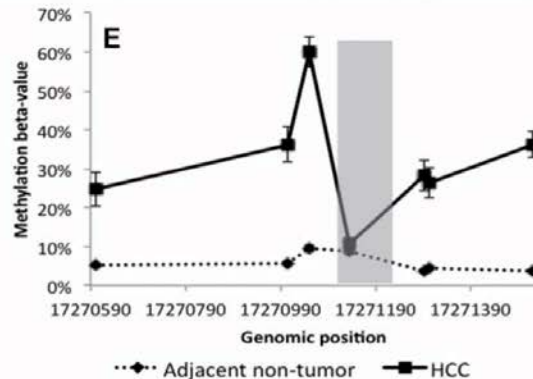
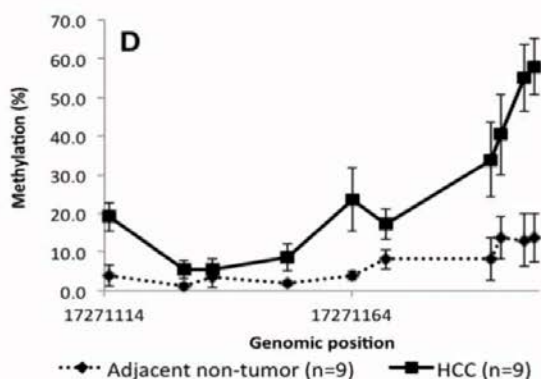
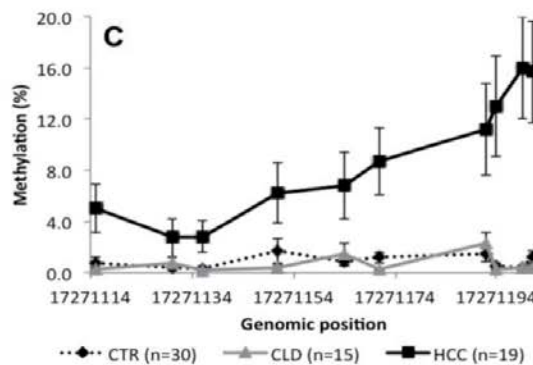
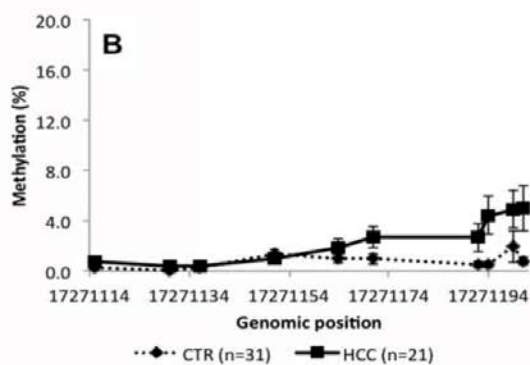
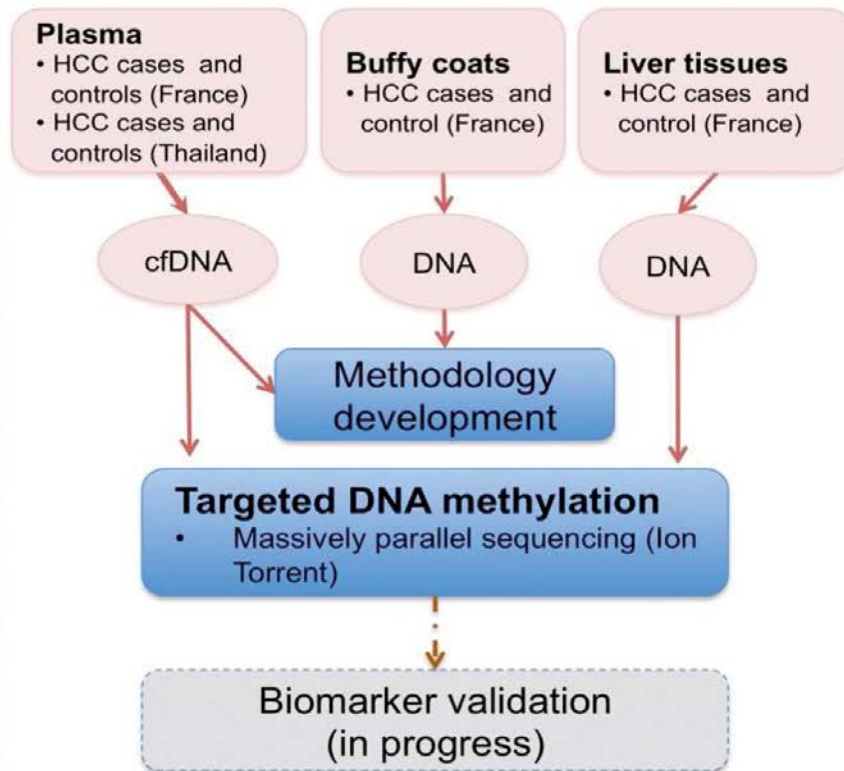
#### DEVELOPPEMENT DE METHODOLOGIES EPIGENOMIQUES ET D'OUTILS BIOINFORMATIQUES APPLICABLES AUX ETUDES DE COHORTE ET D'ÉPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE

Le Groupe EGE a su tirer profit des améliorations apportées, en terme de coût et de rendement, aux techniques d'analyse des profils de méthylation, des modifications d'histones et de séquençage des microARN, grâce à l'installation récente au CIRC et chez des

collaborateurs extérieurs de plateformes nouvelle génération, dédiées au profilage du méthylome et du transcriptome (plateforme Illumina Infinium), ainsi qu'au séquençage (Illumina MiSeq, Illumina Genome Analyzer et IonTorrent) (Figure 1). Ces nouvelles technologies ont permis au Groupe EGE de passer d'une approche ciblée à une approche pangénomique complète, tout en développant de nouveaux thèmes de recherche originaux en épigénétique du cancer (Ghantous et coll., 2014 ; Hernandez-Vargas et coll., 2015 ; Kuasne et coll., 2015 ; Lambert et coll., 2015 ; Martin et coll., 2014 ; Silver et coll., 2015 ; Vaca-Paniagua et coll., 2015a). Ces développements ont également motivé le renforcement des capacités bioinformatiques au sein du Groupe, avec la première génération d'outils d'exploitation des données, spécifiquement conçus pour les analyses épigénomiques.

Figure 3. Analyse de la méthylation de l'ADN libre circulant (ADNlc) plasmatique par séquençage profond ciblé pour identifier des biomarqueurs épigénétiques potentiels du cancer. (A) Schéma général de l'étude et développement de méthodes. (B–E) Analyse de la méthylation de l'ADNlc plasmatique des cas et des témoins par séquençage parallèle massif semi-conducteur. Méthylation de *VIM* dans l'ADNlc des témoins français (B), thaïlandais (C), dans les tissus (D) et pour les données de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) (E) ; la zone analysée par séquençage parallèle massif est indiquée en gris. CLD, maladies hépatiques chroniques ; CTR, témoins ; HCC, carcinome hépatocellulaire. Les barres d'erreur représentent l'erreur-type de la moyenne. Figure établie à partir de Vaca-Paniagua et coll. (2015a).

A



**Le Groupe EGE remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :**

Rudolf Kaaks, Christoph Plass, Heidelberg, Zhao-Qi Wang, Iéna, Allemagne ; Gabriella Tikellis, Victoria, Australie ; Christoph Bock, Vienne, Autriche ; François Fuks, André Nogueira da Costa, Bruxelles, Belgique ; Sheila Lima, Natalia Motta de Araujo, Felipe Pinto, Rio de Janeiro, Silvia Rogatto, São Paulo, Brésil ; Anastas Gospodinov, Sofia, Bulgarie ; Chantal Matar, Ottawa, Canada ; Gordan Lauc, Nino Sincic, Zagreb, Croatie ; Manel Esteller, Barcelone, Jose Ramon Bilbao, Bilbao, Espagne ; Robert A. Waterland, Houston, Steve Horvath, Joseph Wiemels, Los Angeles, Jia Chen, New York, Stephanie London, Research Triangle Park, Bing Ren, San Diego, Martyn Smith, San Francisco, Etats-Unis ; Saadi Khochbin, Claire Vourc'h, Grenoble, Patrick Mehlen, Philippe Merle, Peter Mulligan, Isabelle Chemin, Jean-Yves Blay, Julien Marie, Alain Puissieux, Lyon, Ellen Obberghen-Schilling, Nice, Jacqueline Clavel, Paris, Thierry Frebourg, Rouen, France ; Soterios Kyrtopoulos, Athènes, Grèce ; Margit Balazs, Debrecen, Hongrie ; Bernardo Bonanni, Milan, Italie ; Felipe Vaca Paniagua, Mexico, Mexique ; Anne-Lise Börresen-Dale, Vessela N. Kristensen, Siri Haberg, Oslo, Norvège ; Yun Yun Gong, Belfast, Michael Routledge, Leeds, Branwen Hennig, Andrew Pretince, Elio Riboli, Paolo Vineis, Londres, Terry Dwyer, Oxford, Royaume-Uni ; Nicole Probst, Basel, Suisse ; Temduang Limpaboon, Khon Kaen, Thaïlande.

**Le Groupe EGE remercie les organismes suivants pour leur contribution financière :**

Association pour la recherche sur le Cancer (ARC), France  
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), France  
Fondation Bill & Melinda Gates, Etats-Unis  
Instituts de recherche en santé du Canada, Canada  
Commission européenne, Bruxelles, Belgique  
Institut national du Cancer (INCa), Paris, France  
INSERM, Paris, France  
La Ligue contre le Cancer, Comité du Rhône, France  
*National Cancer Institute, National Institutes of Health, Etats-Unis*





# GROUPE MECANISMES MOLECULAIRES ET BIOMARQUEURS (MMB)

**Chef**

Dr Jiri Zavadil

**Chercheurs**

Dr Michael Korenjak  
Dr Elisabetta Kuhn  
(jusqu'en septembre 2014)  
Dr Magali Olivier

**Assistant de recherche**

Assistant de recherche

**Secrétariat**

Sylvie Nouveau

**Chercheurs extérieurs**

Dr Monica Hollstein  
Dr Zuzana Vojtechova  
(jusqu'en juillet 2015)

**Boursiers postdoctoraux**

Dr Xavier Castells Domingo  
(jusqu'en février 2015)  
Dr Gihan Hosny  
Dr Sengkwawoh Lueong Smiths  
Dr Manuraj Pandey  
Dr Yan Song  
(jusqu'en octobre 2014)

**Etudiants**

Maude Ardin  
Sarah Barrin  
(jusqu'en septembre 2014)  
Hana Huskova  
Claire Tissot  
(jusqu'en novembre 2014)  
Maria Zhivagui

L'objectif premier du Groupe Mécanismes moléculaires et biomarqueurs (MMB) consiste à établir des bases factuelles pour la prévention du cancer, en élucidant les mécanismes moléculaires et en identifiant des biomarqueurs de la cancérogenèse associés à des facteurs de risque environnementaux et de mode de vie spécifiques. Le Groupe MMB caractérise de nouveaux biomarqueurs d'exposition et de tumorigenèse en établissant des « cartes » de signatures mutationnelles dans des modèles expérimentaux *in vitro*, ainsi que dans les tissus tumoraux et l'ADN libre circulant (ADNlc) plasmatique. Pour cela, il tire parti des données d'études épidémiologiques existantes et participe à de nouveaux projets. Par ailleurs, il développe et valide des méthodes de détection des cancérogènes et des outils bioinformatiques applicables aux études en population et aux études mécanistiques. Ensemble, les projets du Groupe MMB visent à améliorer notre compréhension générale des mécanismes de cancérogenèse, ainsi qu'à faciliter des stratégies de prévention du cancer scientifiquement fondées.

**IDENTIFICATION DES SIGNATURES MUTATIONNELLES ET DES MUTATIONS « CONDUCTRICES » INTERVENANT DANS LA CANCEROGENESE *IN VITRO***

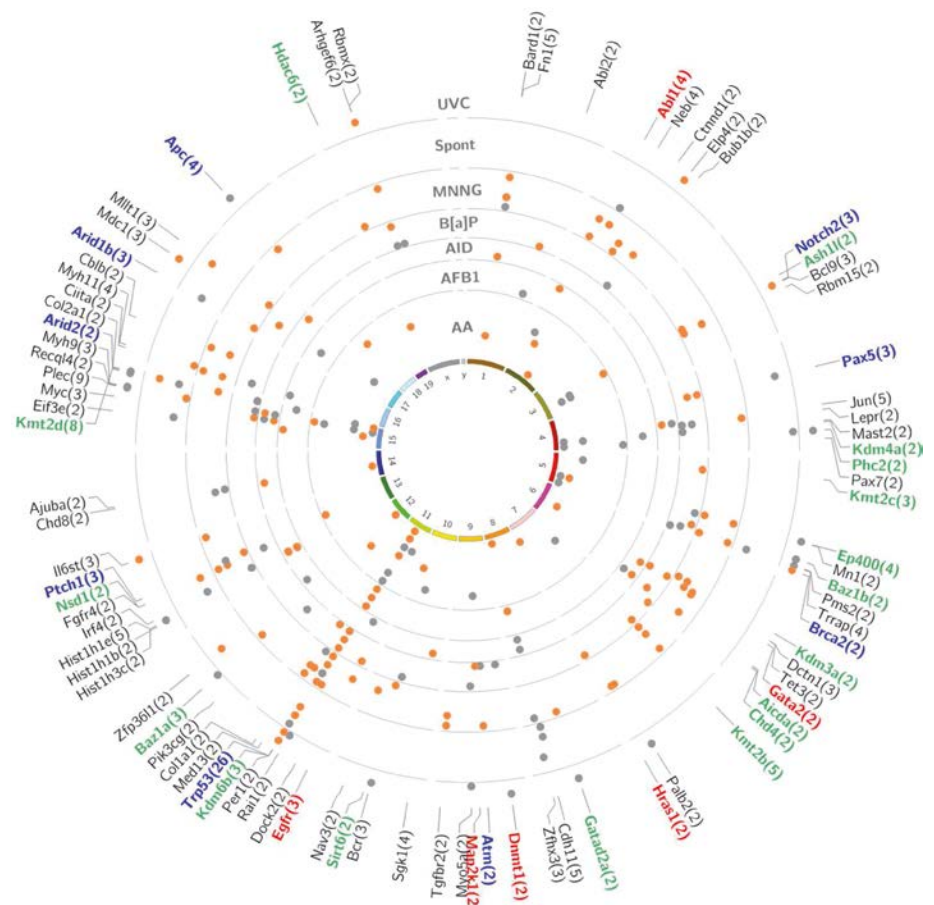
Un stress oncogénique dans des cellules primaires peut entraîner un contournement des processus de limitation de leur durée de vie, suivi d'une expansion clonale due à l'accumulation de mutations favorisant leur immortalisation. Le Groupe MMB exploite cette propriété en combinant l'exposition de cellules primaires à des cancérogènes et les techniques d'immortalisation (essais BBCE pour *barrier bypass-clonal expansion*). Le séquençage profond de l'ADN de lignées cellulaires immortalisées, dérivées de cultures primaires de fibroblastes embryonnaires murins exposés à des cancérogènes, a ainsi pu mettre en évidence des signatures mutationnelles présentant une concordance pangénomique élevée avec celles observées dans les cancers chez l'homme (Olivier et coll., 2014). Cette approche a également permis d'identifier certaines mutations récurrentes dans des gènes « conducteurs » du cancer

reconnus (Figure 1). Le Groupe MMB caractérise actuellement les signatures mutationnelles de nouveaux cancérogènes candidats et étudie les rôles joués par certaines mutations conductrices dans l'immortalisation cellulaire. En résumé, les essais BBCE offrent une stratégie efficace pour identifier les spectres mutationnels induits par des cancérogènes environnementaux, ainsi que les mutations conductrices cruciales pour la transformation cellulaire.

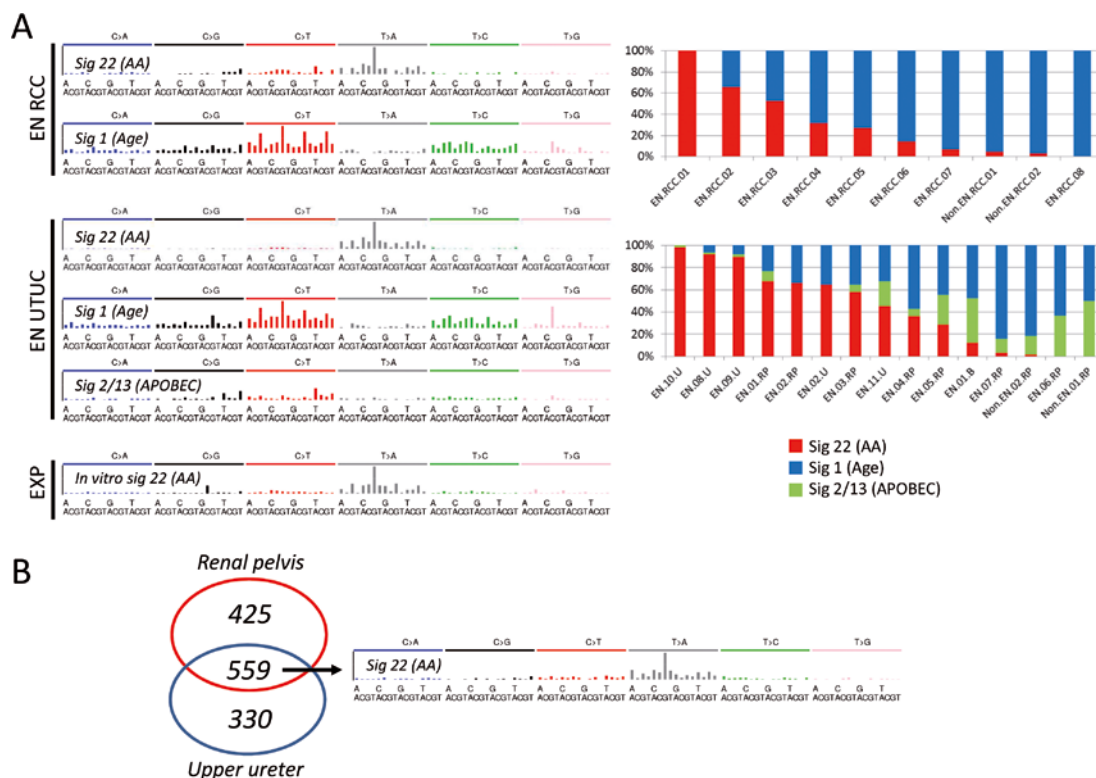
**SIGNATURE MUTATIONNELLE DE L'ACIDE ARISTOLOCHIQUE DANS LES TUMEURS UROLOGIQUES**

L'exposition à l'acide aristoloche (AA) est responsable de graves néphropathies et de cancers urothéliaux. Le Groupe MMB a élaboré une approche sur mesure de séquençage d'exome à faible couverture pour identifier la signature mutationnelle de l'exposition à l'AA dans des tissus de carcinome des voies urinaires supérieures (CVUS) et de carcinome des cellules

**Figure 1. Modélisation de mutations récurrentes dans des gènes conducteurs connus du cancer, dans un système *in vitro* de sélection clonale.** Les pistes concentriques représentent 25 clones immortalisés, dérivés de cultures de fibroblastes embryonnaires murins, exprimant un transgène de la cytidine désaminase induite après activation (AID) ou exposition à différentes conditions mutagènes : AA, acide aristoloche ; AFB1, aflatoxine B1 ; B[a]P, benzo[a]pyrène ; MNNG, N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine ; Spont, spontanément immortalisés (non traités) ; UVC, ultraviolets de classe C. Les points représentent des mutations par substitution situées sur des régions chromosomiques particulières (chromosomes indiqués au centre). Les mutations observées sont pour la plupart spécifiques d'une exposition (points orange), mais sont aussi parfois non spécifiques (points gris). Sur le périmètre sont indiqués 86 gènes impliqués dans le cancer, régulièrement mutés (rouge, oncogènes ; bleu, gènes suppresseurs de tumeur ; vert, facteurs associés à la chromatine ; noir, autres gènes impliqués dans la cancérogenèse), le nombre de mutations observées étant précisé entre parenthèses. © CIRC.



**Figure 2. Signatures mutationnelles dans les tumeurs urologiques de cas de néphropathie endémique (EN pour *endemic nephropathy*).** (A) On a observé la signature (Sig) 22 correspondant aux effets mutagènes de l'acide aristolochique (AA) dans des carcinomes de cellules rénales (RCC pour *renal cell carcinoma*) et des carcinomes des voies urinaires supérieures (UTUC pour *upper tract urothelial carcinoma*) de patients EN croates et bosniaques. A gauche, les histogrammes montrent les signatures individuelles, découvertes dans les tumeurs urologiques analysées, ainsi que la signature AA expérimentalement induite dans un système de culture cellulaire de validation (EXP). Les six substitutions de base possibles (SBS pour *single base substitution*) sont indiquées par des couleurs différentes et leur nature est précisée en haut de chaque graphe ; les fréquences de chacune des combinaisons possibles d'une SBS dans un contexte trinuécléotidique particulier (précisé sous chaque graphe) sont également représentées ; la signature de l'AA se caractérise par une prédominance des transversions T > A dans le contexte C\_G. Les échantillons UTUC portent également la signature d'une augmentation de l'activité enzymatique APOBEC. Les histogrammes de droite indiquent le pourcentage relatif de la contribution de chaque signature à la charge mutationnelle de chaque échantillon tumoral. (B) Des UTUC découverts simultanément en des sites anatomiques distincts (bassinot du rein et uretère) chez l'un des patients EN portent un grand nombre de mutations qui se recoupent, spécifiques de l'AA, suggérant un éventuel mécanisme de propagation tumorale par dissémination cellulaire le long des voies urinaires. © CIRC.



rénales (CCR). Ces tissus fixés au formol et inclus dans la paraffine, provenaient de patients originaires de régions de Croatie et de Bosnie où la néphropathie est endémique à cause de la consommation pain préparé avec des farines contaminées par des graines d'*Aristolochia clematitis* contenant de l'AA. Le séquençage a montré la présence d'une signature mutationnelle cohérente avec l'exposition à l'AA dans 5 CCR et 15 CVUS (Figure 2) (Jelaković et coll., 2015). Par ailleurs, le Groupe MMB a participé à une étude visant à identifier des tumeurs rénales contenant la signature mutationnelle de l'AA chez des patients roumains (Scelo et coll., 2014). L'identification de nombreux types de tumeurs contenant cette signature mutationnelle a naturellement des conséquences en termes d'épidémiologie et de santé publique pour ce qui concerne l'incidence et la prévention des

cancers associés à l'AA partout dans le monde. La cartographie des signatures mutationnelles développée par le Groupe MMB permet également d'étudier le rôle de l'AA dans les cancers observés chez les populations à haut risque, exposées à cette substance à travers l'usage répandu de remèdes à base de plantes.

#### EVALUATION DES PERFORMANCES DU SEQUENÇAGE PROFOND POUR L'IDENTIFICATION DE MUTATIONS SOMATIQUES, CLINIQUEMENT PERTINENTES, DANS L'ADNc DE PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON

L'ADNc extrait du plasma de patients cancéreux peut contenir une part importante d'ADN tumoral. L'analyse des mutations somatiques fait partie du protocole standard de prise en charge des cancers du poumon métastasés pour

permettre le choix de thérapies géniques ciblées. Les biopsies sont souvent le seul matériel disponible permettant d'obtenir de l'ADN tumoral, mais elles fournissent des quantités limitées d'ADN et ne sont pas forcément représentatives de toute la masse tumorale. Pour savoir si l'ADNc pourrait être utilisé comme tissu de substitution pour détecter des mutations cliniquement pertinentes dans les tumeurs pulmonaires de patients non-fumeurs, le Groupe MMB a utilisé la technique du séquençage profond permettant de détecter des mutations avec une sensibilité élevée (Couraud et coll., 2014). D'après les résultats obtenus, cette méthode permet de détecter les mutations tumorales dans l'ADNc avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Par conséquent, l'ADNc pourrait constituer une ressource prometteuse pour le diagnostic et le suivi des cancers du poumon.

Le récent intérêt suscité par les signatures mutationnelles pangénomiques, observées dans les cancers chez l'homme, a engendré la nécessité d'outils conviviaux, permettant aux chercheurs ayant des connaissances limitées en bioinformatique d'accéder à des analyses simplifiées de données. A cette fin, le

Groupe MMB a développé MutSpec, un ensemble de logiciels libres au sein de la très appréciée et conviviale plateforme Galaxy. MutSpec comporte des outils d'annotation des variants génétiques et de statistiques avancées, permettant d'identifier les signatures mutationnelles présentes dans les génomes de cancers et de les comparer à celles de la base de données COSMIC et d'autres sources. MutSpec permet d'analyser les données de l'exome entier, du génome entier,

ou de séquençage ciblé, tant dans des échantillons humains que de souris. Les résultats sont ensuite regroupés sous forme de tableaux et de graphiques. En facilitant l'analyse systématique des spectres de mutations par un grand nombre de chercheurs possédant seulement des compétences de base en bioinformatique, MutSpec encourage la mise en œuvre de nouvelles études sur l'étiologie du cancer.

**Le Groupe MMB remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :**

Richard Cotton, Melbourne, Heather Thorne, Victoria, Australie ; Shahrokh F. Shariat, Vienne, Autriche ; Joëlle Nortier, Sandrine Rorive, Thierry Roumeguère, Bruxelles, Belgique ; David Malkin, Toronto, Canada ; Min Dai, Jian Huang, Guohui Li, Yamei Niu, Yan Song, Weimin Tong, Pékin, Chine ; Damir Dittrich, Krešimir Karlović, Maja Mišić, Karla Tomić, Slavonski Brod, Fran Borovecki, Bojan Jelaković, Sandra Karanović, Neda Slade, Zagreb, Croatie ; Mark LaBarge, Martha Stampfer, Berkeley, Adriana Heguy, New York, Ronald A. Herbert, Arun Pandiri, Research Triangle Park, Kathleen G. Dickman, Arthur P. Grollman, Thomas Rosenquist, Viktoria S. Sidorenko, Stony Brook, Etats-Unis ; Gerard Zalcman, Caen, Jean-Paul Bringuier, Barbara Charbotel, Isabelle Chemin, Sebastien Couraud, Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Charles Dumontet, Béatrice Fervers, Claire Tissot, Lyon, Géraldine Cancel-Tassin, Olivier Cussenot, Yann Neuzillet, Francois Radvanyi, Evangelos Xylinas, Paris, France ; Thangarajan Rajkumar, Rajaraman Swaminathan, Chennai, Ganesh Bakshi, Rajesh Dikshit, Bombay, Inde ; Mardhiah Mohammad, Arifin Bin Kaderi Mohd, Kuantan Pahang, Malaisie ; Rosa María Álvarez Gómez, Hector Aquiles Maldonado, Enrique Bargalló, David Cantú de León, Veronica Fragoso Ontiveros, Luis Alonso Herrera Montalvo, Alejandro Mohar Betancourt, Carlos Perez Plasencia, Felipe Vaca Paniagua, Mexico, Mexique ; Anne-Lise Borrensen-Dale, Anita Langerod, Oslo, Norvège ; Peter E.M. Taschner, Leiden, Pays-Bas ; Tomas Stopka, Ruth Tachezy, Zuzana Vojtechova, Prague, République tchèque ; Steve Rozen, Patrick Tan, Bin Tean Teh, Singapour ; Philipp Bucher, Lausanne, Shana J. Sturla, Zurich, Suisse.

**Le Groupe MMB remercie les organismes suivants pour leur contribution financière :**

Commission européenne, Bruxelles, Belgique  
Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), Paris, France  
*National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), National Institutes of Health (NIH),*  
Research Triangle Park (NC), Etats-Unis  
INSERM/Institut national du Cancer (INCa), Paris, France