



## SECTION GENETIQUE (GEN)

### Chef

Dr Paul Brennan

### Groupe Epidémiologie génétique (GEP)

#### Chef

Dr Paul Brennan

#### Chercheurs

Dr Estelle Chanudet-van den Brink

Dr Mattias Johansson

Dr Sandra Perdomo Velasquez

Dr Hilary Robbins

Dr Ghislaine Scélo

(jusqu'en juin 2019)

Dr Shama Virani

#### Assistants techniques

Karine Alcalá

Valérie Gaborieau

Sandrine Magat

Hélène Renard

Maxime Vallée

(jusqu'en septembre 2019)

#### Technicien de laboratoire

Priscillia Chopard

#### Assistant de projet

Laurène Bouvard

#### Secrétariat

Leila Hajric

(jusqu'en septembre 2019)

Charlotte Volatier

#### Chercheurs extérieurs

Dr Anne Cust (Skilton)

(jusqu'en août 2019)

Dr Arash Nikmanesh

Dr Brent Richards

(jusqu'en juin 2018)

Dr Torkjel Sandanger

(jusqu'en juin 2019)

#### Boursiers postdoctoraux

Dr Renata Abrahão

(jusqu'en avril 2018)

Dr Robert Carreras Torres

(jusqu'en mai 2018)

Dr Ricardo Cortez Cardoso Penha

Dr Rachele El Tannouri

(jusqu'en mars 2019)

Dr Aida Ferreira-Iglesias

Dr Maria Garcia Garcia

(jusqu'en juillet 2019)

Dr Florence Guida

Dr Jean-Noël Hubert

Dr Tricia Larose

(jusqu'en février 2019)

Dr Ruhina S. Laskar

(jusqu'en octobre 2019)

Dr Daniela Mariosa

Dr Maja Milojevic

Dr Dariush Nasrollahzadeh Nesheli

Dr Sergey Senkin

Dr Mahdi Sheikh

Dr Karl Smith Byrne

Dr Shama Virani

(jusqu'en août 2019)

#### Etudiants

Clara Bouvard (jusqu'en juin 2019)

Solène Destandau

(jusqu'en juin 2018)

Elmira Ebrahimi

Sandrine Magat (jusqu'en juin 2018)

Hana Zahed

#### Groupe Prédispositions génétiques au cancer (GCS)

#### Chef

Dr James McKay

#### Chercheurs

Dr Behnoush Abedi-Ardekani

Dr Lynnette Fernandez-Cuesta

Dr Matthieu Foll

Dr Florence Le Calvez-Kelm

#### Chercheur extérieur

Dr Arash Nikmanesh

(jusqu'en novembre 2019)

#### Techniciens de laboratoire

Amélie Chabrier

Geoffroy Durand (jusqu'en mai 2019)

Nathalie Forey

#### Bioinformaticien

Catherine Voegelé

#### Secrétariat

Isabelle Rondy

#### Boursiers postdoctoraux

Dr Nicolas Alcalá

Dr Joshua Atkins

Dr Patrice Avogbe

(jusqu'en octobre 2018)

Dr Md Ismail Hosen

(jusqu'en septembre 2019)

Dr Rim Khelifi (jusqu'en avril 2018)

Dr Dariush Nasrollahzadeh Nesheli

Dr Arnaud Poret (jusqu'en août 2019)

#### Etudiants

Selin Bilici (jusqu'en octobre 2019)

Tiffany Delhomme

(jusqu'en août 2019)

Aurélien Gabriel

Imen Hemissi (jusqu'en avril 2018)

Imane Lboukili (jusqu'en août 2018)

Noémie Leblay

(jusqu'en décembre 2018)

Lise Mangiante

Emilie Mathian (jusqu'en août 2019)

Laura Moonen

(jusqu'en novembre 2018)

Minh Dao Nguyen

(jusqu'en août 2018)

Jérôme Poizat (jusqu'en août 2019)

Andrei Salas (jusqu'en février 2018)

Lorraine Soudade

(jusqu'en août 2018)

Rianne Veenstra

(jusqu'en juillet 2018)

La Section Génétique (GEN) réunit les Groupes Epidémiologie génétique (GEP) et Prédispositions génétiques au cancer (GCS). Ses travaux combinent de vastes études en population avec des compétences de laboratoire et en bioinformatique, pour identifier des gènes et des profils génétiques particuliers participant à la cancérogenèse et élucider la façon dont ils exercent leurs effets en interaction avec des facteurs environnementaux. La Section GEN cherche également à identifier les individus qui présentent un risque de cancer suffisamment élevé pour bénéficier des stratégies possibles de dépistage.

Les projets de la Section GEN nécessitent généralement un important travail de terrain en collaboration avec des chercheurs extérieurs, afin de mettre en œuvre des études épidémiologiques

de grande envergure qui collectent des données cliniques et d'exposition adéquates, ainsi que des échantillons biologiques. C'est l'approche adoptée par le Groupe GEP dont les analyses génétiques englobent l'étude de gènes candidats, des études de génotypage pangénomique et d'importants travaux de séquençage. Les recherches du Groupe GEP consistent également à évaluer les expositions aux facteurs non génétiques, d'une part à cause de leur impact important sur l'incidence des cancers, et d'autre part pour permettre une évaluation précise des interactions gène-environnement. A l'inverse, le Groupe GCS axe davantage ses recherches sur l'identification de variants génétiques rares ou peu courants, susceptibles d'exercer un effet plus important que les polymorphismes nucléotidiques courants, mais dont la

faible fréquence ne permet pas leur détection par les techniques actuelles de génotypage pangénomique. Pour étudier ces variants rares, le Groupe GCS utilise les techniques de génomique et de bioinformatique, en complément d'approches plus traditionnelles. Il s'appuie également sur la génomique pour étudier la façon dont ces variants peuvent conférer une prédisposition génétique au cancer. Le programme de recherche du Groupe GCS vient ainsi compléter celui du Groupe GEP. Il offre par ailleurs une plateforme de techniques génomiques haut débit et des services de bioinformatique, permettant la réalisation des projets d'épidémiologie moléculaire à grande échelle de la Section GEN et d'autres études génomiques menées au CIRC.

## GROUPE EPIDEMIOLOGIE GENETIQUE (GEP)

L'objectif général du Groupe Epidémiologie génétique (GEP) vise à une meilleure compréhension des causes de cancer en étudiant les variants génétiques de prédisposition à différents types de cancer et les spectres de mutations génétiques observées dans les tumeurs. Le Groupe GEP s'attache également à identifier des prédicteurs génétiques de la maladie et 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). Ses recherches concernent notamment les cancers associés à la consommation de tabac et d'alcool (cancers du poumon et des voies digestives supérieures) et les cancers associés à l'obésité (cancers du rein, du pancréas et du côlon-rectum). A cette fin, le Groupe GEP consacre d'importantes ressources au travail sur le terrain pour recruter de grandes séries de cas et de témoins, accompagnées d'informations détaillées (questionnaires) et d'échantillons biologiques. Généralement, l'analyse génétique de la prédisposition héréditaire débute par une

approche pangénomique, suivie d'études similaires, coordonnées à grande échelle dans différentes populations. Ce dernier point s'appuie sur la création de consortiums internationaux, étape dans laquelle le Groupe GEP joue un rôle prépondérant. Une fois confirmés, les locus de prédisposition sont étudiés plus en détail, grâce à toute une variété de techniques, notamment des études *in silico* de séquençage et d'expression, souvent réalisées en collaboration avec d'autres Groupes du CIRC. Ces grandes études pangénomiques comportent également une approche de randomisation mendélienne pour examiner la façon dont les facteurs liés au mode de vie influencent l'apparition du cancer.

Par ailleurs, le Groupe GEP a entrepris une vaste étude internationale sur l'étiologie du cancer qui consiste à analyser les spectres de mutations (ou signatures mutationnelles) dans les génomes de tumeurs. La plupart de ses travaux dans ce domaine font partie du projet *Mutographs* visant à élucider les causes de cinq types différents de cancer sur les cinq continents.

Parallèlement à ces recherches sur les facteurs génétiques, le Groupe GEP poursuit un large éventail d'études sur les facteurs non génétiques. Il s'agit notamment d'étudier des biomarqueurs circulants, tels que les anticorps dirigés contre le virus du papillome humain (VPH) pour les cancers de la tête et du cou, et toute une série de protéines et autres biomarqueurs pour le cancer du poumon. L'objectif général de ces études consiste à identifier des individus dont le risque de cancer est suffisamment élevé pour justifier un dépistage et une détection précoce.

Quelques travaux marquants du Groupe au cours de la période biennale 2018–2019 sont décrits ci-dessous.

### ELUCIDER LE ROLE ETIOLOGIQUE DE L'OBESITE ET DES FACTEURS DE RISQUE CONNEXES DANS PLUSIEURS TYPES DE CANCER – UNE APPROCHE DE RANDOMISATION MENDELIENNE

Le Groupe GEP a étudié plusieurs types de cancer associés à un indice de masse corporelle (IMC) élevé et à des facteurs

de risque liés à l'obésité. Ces facteurs étant fortement interdépendants, les études épidémiologiques traditionnelles n'ont pas réussi à distinguer ceux qui ont une influence déterminante et ceux qui sont simplement corrélés avec le facteur déterminant sous-jacent.

Le Groupe GEP a exploité les données des études d'association pangénomique sur des dizaines de milliers de cas de cancer et de témoins, qu'il a menées ou auxquelles il a participé, pour réaliser une série d'analyses concernant la pertinence du rôle étiologique de plusieurs facteurs de risque liés à l'obésité dans différents cancers. Ces analyses s'appuyant sur des outils génétiques ne sont pas influencées par la causalité inversée et sont moins sensibles aux facteurs de confusion que celles qui s'appuient sur des mesures directes d'exposition. Le Groupe GEP a ainsi obtenu des résultats édifiants pour un large éventail de cancers, notamment du côlon-rectum, de l'ovaire et de l'endomètre. Il a également poursuivi ses précédents travaux sur les cancers du rein et du pancréas (Mariosa et coll., 2019). Plus précisément, les résultats démontrent clairement que les précédentes études sur l'obésité à

partir de données épidémiologiques ont sous-estimé l'impact de cet important facteur de risque. Nos analyses suggèrent également un rôle potentiellement important de l'obésité sur la survenue du cancer du poumon, s'expliquant probablement par l'association positive entre le tabagisme et l'indice de masse corporelle (Carreras-Torres et coll., 2018).

#### ÉTAT D'AVANCEMENT DE L'ÉTUDE *MUTOGRAPHS*

Un nouveau projet majeur de la Section, intitulé « Comprendre les causes du cancer grâce à l'étude des signatures mutationnelles - Mutographes » (*Understanding of the Causes of Cancer through Studies of Mutational Signatures – Mutographs*), lancé en mai 2017, vise à comprendre l'étiologie du cancer en établissant des profils de signature mutationnelle à partir des données de séquençage pangénomique. Cette étude est réalisée grâce à l'obtention d'une importante subvention du programme mondial *Grand Challenge* du Centre de recherche sur le cancer au Royaume-Uni (CRUK pour *Cancer Research UK*) – l'une des subventions de recherche sur le cancer les plus ambitieuses au

monde. Le Dr Paul Brennan co-dirige ce projet avec le chercheur principal, le Professeur Sir Mike Stratton du *Sanger Institute* (Cambridge, Royaume-Uni) et quatre autres co-chercheurs.

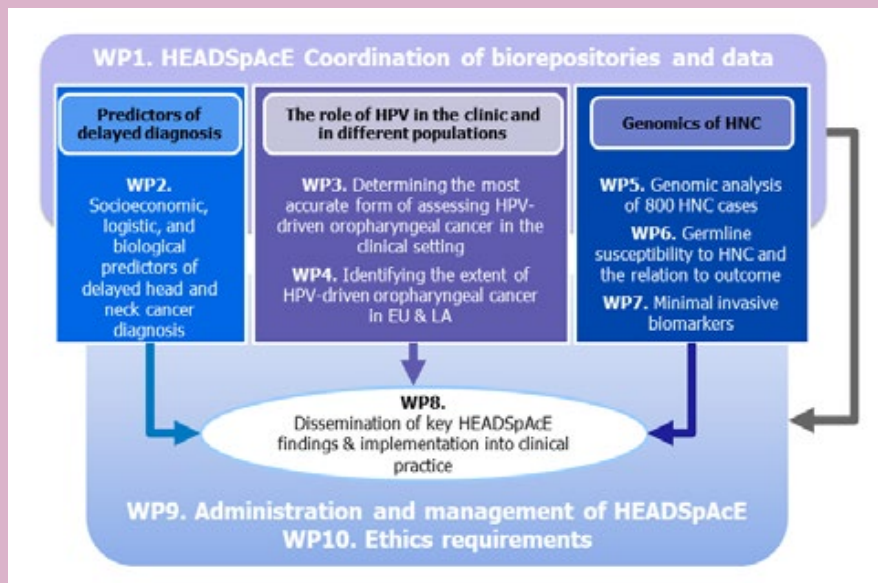
Dans le cadre du projet *Mutographs*, le Groupe GEP coordonne le recrutement de 5000 cas de cancer (cancer colorectal, cancer du rein, cancer du pancréas, adénocarcinome de l'œsophage ou carcinome épidermoïde de l'œsophage) sur les cinq continents, afin de savoir si différentes signatures mutationnelles peuvent expliquer les fortes variations géographiques d'incidence. La collecte des échantillons biologiques et des données démographiques, histologiques, cliniques et tirées de questionnaires, repose sur un vaste réseau de collaborateurs. Le *Sanger Institute* assure le séquençage pangénomique des paires « tumeur-ADN germinale ». Les mutations somatiques détectées sont ensuite corrélées avec les données relatives aux facteurs de risque. En septembre 2019, 39 % des cas avaient été recrutés et le génome de 28 % des échantillons biologiques reçus au CIRC avait été entièrement séquencé.

## PROJET HEADSpAcE

Le projet à grande échelle d'études translationnelles des cancers de la tête et du cou (CTC) en Amérique du Sud et en Europe (HEADSpAcE) a récemment été lancé pour remédier au taux élevé de mortalité associée à ces cancers dans ces régions. Ce projet est financé par la Commission européenne dans le cadre du plan « Horizon 2020 », le programme de l'Union européenne pour la recherche et l'innovation. Le Groupe GEP assure la coordination des études dans 15 sites sur deux continents.

Les CTC se classent au sixième rang des cancers les plus fréquents en Amérique du Sud et en Europe. Leur diagnostic tardif à un stade avancé chez de nombreux patients est l'une des principales raisons expliquant leur taux de mortalité élevé. Une évaluation pronostique exacte des cas de CTC permet de mieux adapter les traitements. Le Groupe GEP a donc rassemblé un consortium de 15 partenaires pour comprendre les raisons du retard de diagnostic et réduire la proportion de diagnostics très tardifs. Des échantillons biologiques, ainsi que des données démographiques, histologiques, cliniques et tirées de questionnaires, sont recueillis grâce au réseau international de collaborateurs. L'objectif consiste à identifier de bons prédicteurs génomiques du pronostic qui permettraient de réduire la comorbidité thérapeutique en améliorant les soins, et d'élaborer des directives à appliquer pour les soins médicaux.

Aperçu de l'approche globale adoptée (ensembles de tâches 1–10) pour évaluer la mortalité élevée associée au cancer de la tête et du cou : projet HEADSpAcE. EU : Union européenne ; HNC : cancer de la tête du cou ; HPV : virus du papillome humain ; LA : Amérique latine ; WP : ensemble de tâches. © CIRC.



# GROUPE PREDISPOSITIONS GENETIQUES AU CANCER (GCS)

Le Groupe Prédilections génétiques au cancer (GCS) est formé d'une équipe scientifique pluridisciplinaire, disposant des compétences en génétique, génomique, bioinformatique et en pathologie. Cette pluridisciplinarité permet d'entreprendre des études génétiques et génomiques pour identifier des gènes associés au cancer, explorer leurs mécanismes d'action et affiner la détection et la classification des tumeurs. Le Groupe GCS travaille au sein de consortiums internationaux, ce qui lui permet d'obtenir les tailles d'échantillon nécessaires pour réaliser des études génétiques et génomiques informatives. Son équipe pluridisciplinaire et ses analyses génomiques multifacettes permettent d'approfondir davantage ces études menées dans le cadre de consortiums.

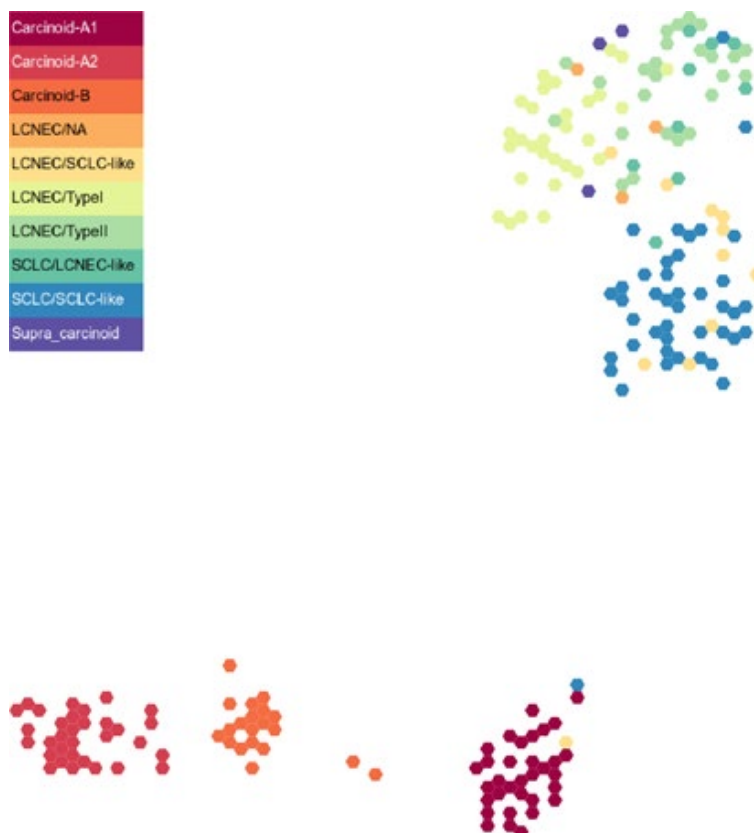
Le Groupe GCS a concentré ses recherches sur quatre domaines au cours de la période biennale 2018–2019 : la caractérisation génomique des tumeurs neuroendocrines pulmonaires et du mésothéliome pleural malin ; l'analyse des mutations *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*) en tant que biomarqueurs de détection précoce du cancer urothélial ; l'étude de la prédisposition génétique des lignées germinales (domaine d'activité traditionnel du Groupe) ; et le soutien à la recherche en génétique et en génomique au CIRC et dans l'ensemble de la communauté scientifique.

Dans le cadre du projet Génomique des cancers rares (<http://rarecancers.genomics.com>), centré sur la caractérisation moléculaire des cancers rares, notamment des néoplasies neuroendocriniennes du poumon (lungNENomics) et du mésothéliome pleural malin (MESOMICS), le Groupe GCS a collaboré avec les chercheurs d'une vingtaine de centres de 10 pays pour constituer une importante collection d'échantillons de ces cancers rares. L'exploitation de cette ressource lui a permis de : i) fournir un profilage génomique intégré des carcinomes

neuroendocrines à grandes cellules, révélant des sous-types différents de tumeurs pulmonaires neuroendocrines de haut grade (George et coll., 2018) qui pourraient être prédictifs de la réponse clinique (Derks et coll., 2018a) ; ii) révéler l'existence de nouveaux sous-types moléculaires de tumeurs carcinoïdes pulmonaires, notamment un groupe particulièrement intéressant de tumeurs dites supra-carcinoïdes (Alcala et coll., 2019a) ; iii) redéfinir les

types de mésothéliome pleural malin comme un continuum, révélant des interactions immuno-vasculaires qui ont des conséquences cliniques (Alcala et coll., 2019b) ; iv) contribuer aux recommandations pour la classification des mésothéliomes malins et des néoplasies neuroendocriniennes (Rindi et coll., 2018) ; et v) créer les premières cartes moléculaires (<https://tumormap.ucsc.edu>) (Figure 1) pour les mésothéliomes malins et les néoplasies neuroendocriniennes du

Figure 1. Carte moléculaire intégrative des néoplasies neuroendocriniennes du poumon (NNEP) d'après les données transcriptomiques du projet LungNENomics. Représentation de l'approximation et projection uniforme de variétés (UMAP pour *Uniform Manifold Approximation and Projection*) de 208 échantillons de NNEP (cancer du poumon à petites cellules [SCLC pour *small-cell lung cancer*] ; carcinomes neuroendocrines à grandes cellules [LCNEC pour *large-cell neuroendocrine carcinomas*] ; carcinoïdes typiques et atypiques) d'après l'expression des gènes les plus variables (6398 gènes expliquant 50 % de la variance totale). Représentation créée sur le navigateur interactif TumorMap, *University of California Santa Cruz* (<https://tumormap.ucsc.edu>) en utilisant une grille hexagonale ; les points colorés correspondent aux groupes moléculaires précédemment identifiés dans chaque étude séparément (George et coll., 2018 ; Alcala et coll., 2019a). © CIRC.



poumon, qui viendront étayer et intensifier l'impact translationnel des études moléculaires sur ces types de cancer rares.

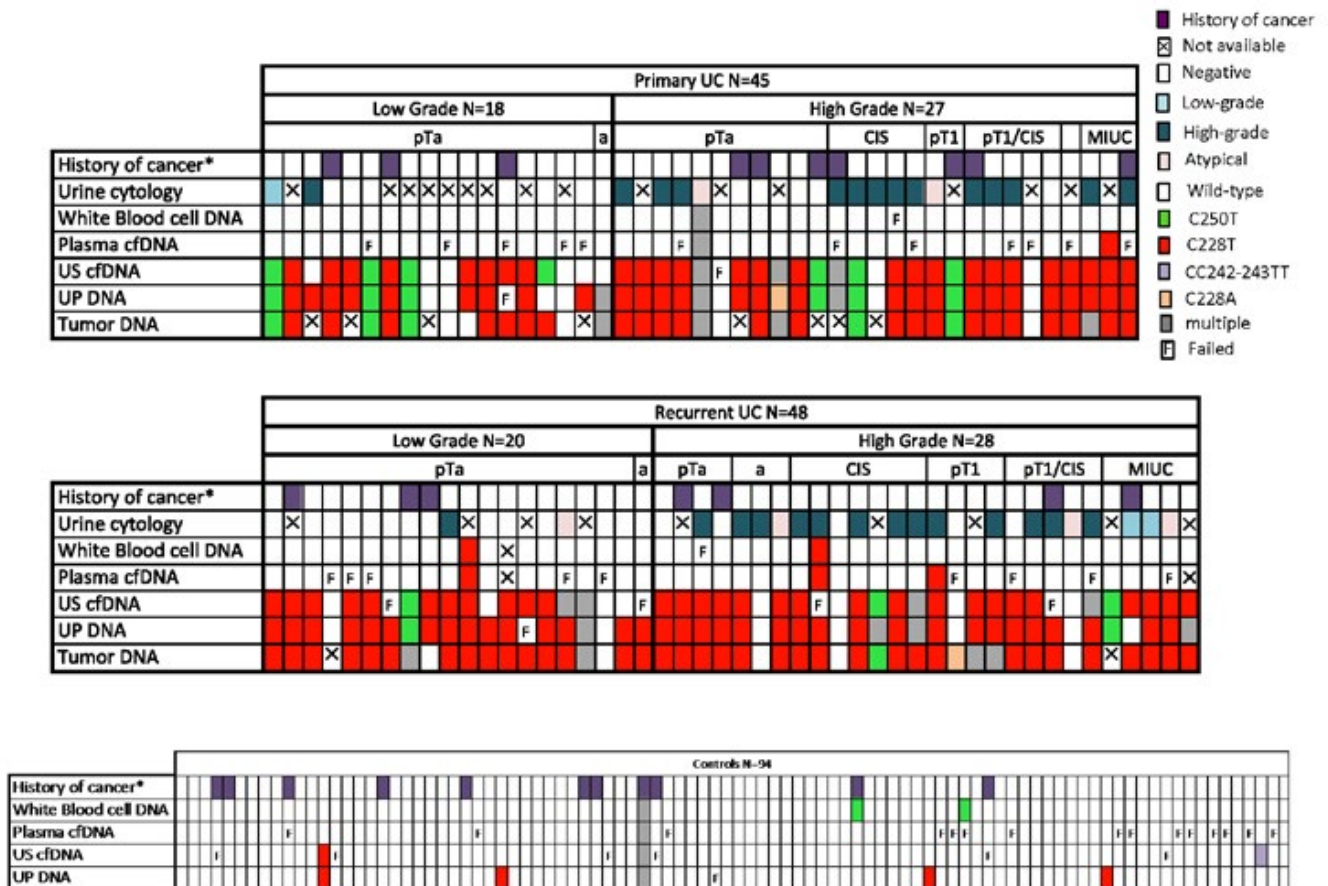
En matière de biomarqueurs, le Groupe GCS a étudié si les mutations C228T et C250T dans le promoteur du gène *TERT*, fréquemment détectées dans les cellules tumorales excrétées dans l'urine des patients, pouvaient constituer des biomarqueurs potentiels du cancer urothélial (Figure 2). S'appuyant sur ses compétences de laboratoire et en bio-informatique, le Groupe GCS a mis au point un test monoplex (UroMuTERT) qui détecte les mutations dans le promoteur de *TERT*, même à des taux faibles. Il l'a ensuite testé sur différents types de prélèvements effectués chez des cas et des témoins en France (sang, urine et tumeurs pour les cas) et au Portugal (cellules urinaires exfoliées). Ce test de recherche des mutations du promoteur de *TERT* dans l'ADN urinaire s'est avéré

d'une sensibilité et d'une spécificité excellentes pour la détection du cancer urothélial, surtout quand il était de bas grade et/ou à un stade précoce ; il s'est montré bien plus performant que la cytologie urinaire (Avogbe et coll., 2019). Le Groupe GCS étudie à présent la viabilité de ces mutations comme biomarqueurs de détection précoce du cancer de la vessie dans des échantillons pré-diagnostic, recueillis dans la cohorte du Golestan (cohorte prospective en population), en République islamique d'Iran.

Concernant les recherches sur la prédisposition génétique des lignées germinales, le Groupe GCS continue de jouer un rôle important dans ce domaine, en coordonnant des études génétiques au sein de vastes consortiums internationaux, notamment ILCCO (*International Lung Cancer Case-Control Consortium*) et InterLymph (*International Lymphoma Epidemiology Consortium*). L'objectif consiste à introduire la génomique dans

les études génétiques des lignées germinales. L'identification de *DIS3* comme gène de prédisposition au myélome multiple (MM), ayant un impact génétique important (Pertesi et coll., 2019), constitue un exemple de cette approche intégrée. En effet, cette étude comprenait non seulement l'analyse du matériel génétique des lignées germinales de patients atteints de MM sporadiques ou familiaux, mais aussi l'analyse des transcriptomes d'échantillons sanguins normaux et celle des mutations et des transcriptomes des plasmocytomes (tumeurs de MM). Pris séparément, chaque domaine d'analyse moléculaire donne des résultats seulement suggestifs, mais quand on rassemble les résultats des différents volets complémentaires d'analyse moléculaire, on obtient des preuves plus convaincantes que *DIS3* est un gène de prédisposition au MM.

Figure 2. Bilan pour la détection des mutations du promoteur de *TERT* avec le test UroMuTERT dans les fluides corporels et des tissus tumoraux, prélevés dans la cohorte DIAGURO chez les cas de carcinome urothélial primaire ou récidivant et les fluides corporels des témoins. \* : cancer autre qu'urothélial ; a : pTa/CIS ; CIS : carcinome *in situ* ; MIUC : carcinome urothélial musculo-invasif ; UC : carcinome urothélial ; UP DNA : ADN du sédiment urinaire ; US cfDNA : ADN libre dans le surnageant de l'échantillon d'urine. D'après Avogbe et coll. (2019), Copyright 2019, avec l'autorisation d'Elsevier.



Enfin, le Groupe GCS participe toujours activement au développement des capacités en génomique au CIRC et ailleurs. Il supervise ainsi le déroulement des travaux de pathologie pour le projet *Mutographs* (voir ci-dessus), une étude internationale de grande envergure qui vise à montrer le rôle cancérigène des expositions environnementales en analysant les signatures mutationnelles *via* le séquençage pangénomique de 5000 cas de cancer recrutés dans 40 centres sur les cinq continents (<https://>

[www.mutographs.org/](https://www.mutographs.org/)). Les échantillons biologiques des cas de cancer de l'œsophage, du pancréas, du côlon-rectum et du rein sont envoyés au CIRC. Le Groupe GCS procède alors au traitement des échantillons et à l'analyse microscopique des tissus congelés, en s'appuyant sur des outils de pathologie numérique et la participation d'un panel de spécialistes extérieurs en pathologie. Avec la contribution essentielle des autres Groupes, il continue à favoriser les interactions au sein du Centre en

matière de génomique. Il met aussi à disposition des techniques de laboratoire, des services d'expertise en pathologie, des systèmes d'archivage électronique et des ressources informatiques pour les recherches menées au Centre, faisant appel aux approches génomiques. Il veille également à ce que l'ensemble de la communauté scientifique ait accès aux progrès dans ce domaine et puisse en bénéficier *via* son site GitHub : (<https://github.com/IARCBioinfo/>).