



BRANCHE EPIGENOMIQUE ET MECANISMES (EGM)

Chef

D^r Zdenko Herceg

Chef adjoint

D^r Jiri Zavadil

Chercheurs

D^r Akram Ghantous

D^r Tarik Gheit

D^{re} Rita Khoueiry

D^r Michael Korenjak

Assistants de recherche principaux, analystes-gestion des données

M. Vincent Cahais

D^{re} Claire Renard

Assistants de recherche

M^{me} Sandrine Chopin

M. Cyrille Cuenin

M^{me} Aurélie Salle

M^{me} Cécilia Sirand

Secrétariat

M^{me} Elizabeth Page

M^{me} Nicole Suty

Boursiers postdoctoraux

D^{re} Zainab Awada

(jusqu'en juillet 2023)

D^{re} Julia Bruno

D^r Samrat Das

D^{re} Luisa Galati

(jusqu'en décembre 2022)

D^{re} Farah Nassar

D^{re} Grace Odongo

D^{re} Caroline de Aguiar Pires Poubel

D^{re} Natalia Spitz Toledo Dias

Doctorants

M^{me} Bérénice Chavanel

M^{me} Veronica Fertitta

(jusqu'en septembre 2022)

M^{me} Mariana Gomes da Silva Araujo

M^{me} Hanna Krynska

(jusqu'en novembre 2022)

M^{me} Francesca Manara

(jusqu'en janvier 2023)

M. Athanasios Mouchtaris Michailidis

M^{me} Shefali Thakur

(jusqu'en juin 2022)

M^{me} Tereza Turkova

(jusqu'en juin 2022)

Etudiants en master

M. Pierre Bertrand

(jusqu'en juillet 2023)

M^{me} Pauline Goddard

(jusqu'en septembre 2023)

M. Julien Ledig

(jusqu'en septembre 2022)

Stagiaires

M^{me} Jelijah Clark

(jusqu'en août 2022)

M. Stéphane Keita

(jusqu'en juillet 2022)

M^{me} Taja Lozar (jusqu'en juin 2023)

M. Recep Uyar (jusqu'en avril 2022)

Chercheurs extérieurs

D^{re} Assunta Venuti

(jusqu'en août 2022)

D^r François Virard

La Branche Epigénomique et mécanismes (EGM) a pour principal objectif d'améliorer notre compréhension du rôle des voies et des modifications (épi)génomiques, induites par des facteurs environnementaux et des processus endogènes, dans la survenue de cancers, et d'étayer ainsi les études sur l'étiologie de la maladie, sa prévention et l'évaluation des substances cancérigènes. Pour atteindre cet objectif, elle exploite les avancées technologiques et conceptuelles en sciences expérimentales et en épidémiologie moléculaire.

Elle tire également parti du rôle unique du CIRC dans la recherche internationale sur le cancer (Figure 1) (Chung et coll., 2023 ; Das et coll., 2022 ; Herceg et coll., 2022 ; Karimi et coll., 2023 ; Talukdar et coll., 2022a ; Vicente et coll., 2022). Les principaux volets de sa stratégie consistent à mettre au point des méthodes de pointe innovantes en biologie moléculaire et cellulaire et en épigénomique fonctionnelle, ainsi que des outils bioinformatiques et biosta-

tistiques, applicables aux modèles expérimentaux de cancer et aux échantillons biologiques humains provenant de biobanques associées aux études cas-témoin et en population. Avec la volonté de mettre davantage l'accent sur les études translationnelles, la Branche EGM exploite les connaissances sur les mécanismes pour identifier des biomarqueurs d'exposition et de stratification du risque. Certains de ses travaux réalisés au cours de cet exercice biennal sont présentés ci-dessous.

Figure 1. Objectifs de recherche, collaborateurs, plateformes technologiques et ressources de la Branche Epigénomique et mécanismes (EGM). La Branche EGM combine l'épidémiologie moléculaire et les études mécanistiques pour étudier le rôle des modifications (épi)génomiques et du dérèglement des voies moléculaires, sous l'effet de facteurs environnementaux, et identifier ainsi des biomarqueurs d'exposition et du risque de cancer. Elle utilise des approches (épi)génomiques, des stratégies de profilage moléculaire et des outils bioinformatiques, applicables aux études de cohortes de population (études d'épidémiologie moléculaire coordonnées par les chercheurs du CIRC et des collaborateurs extérieurs), ainsi que les plus récents modèles *in vitro*. Son programme de recherche est réalisé en étroite collaboration avec les laboratoires et les épidémiologistes du CIRC, et avec des chercheurs extérieurs, dont beaucoup font partie de réseaux internationaux créés pour partager des plateformes technologiques et des ressources biologiques. La Branche EGM s'attache tout particulièrement à renforcer l'interdisciplinarité et à créer une synergie au sein de ses équipes, afin de faciliter la mise en commun des résultats scientifiques obtenus dans les différentes disciplines et permettre le développement de précieuses compétences transmissibles aux collaborateurs des pays à revenu faible et intermédiaire. © CIRC.

IDENTIFICATION DES CAUSES ET DES MARQUEURS EPIGENETIQUES DU RISQUE DE CANCER CHEZ L'ENFANT

LES ALTERATIONS PAN-EPIGENOMIQUES PRECEDENT LE DIAGNOSTIC DEPUIS LA NAISSANCE ET AFFECTENT LE PRONOSTIC DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES CHEZ L'ENFANT

Les cancers pédiatriques sont la première cause de mortalité par maladie chez les enfants et les adolescents, avec une incidence en augmentation et des séquelles à vie chez les survivants. Concernant la leucémie, forme la plus fréquente de cancer pédiatrique, on n'en connaît pas les causes exactes, mais de plus en plus d'éléments indiquent une origine *in utero*, lors de la redistribution globale des modifications de l'épigénome (méthylation de l'ADN), responsables de la différenciation des tissus (Figure 2A). La Branche EGM a donc réalisé le profilage pan-épigénomique de méthylation de l'ADN dans le sang néonatal, avec suivi des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules pré-B (LAL pré-B), en effectuant des analyses en double aveugle entre des études de cohortes prospectives, allant de la naissance au diagnostic (de l'*International Childhood Cancer Cohort Consortium*, I4C), et des études de cohortes rétrospectives, remontant de la maladie clinique vers la naissance. La validation a été réalisée à l'aide d'une technique et d'une population indépendantes (totalisant 317 cas et 483 témoins), et complétée par des analyses pan-tissulaires de la stabilité des profils de méthylation ($n = 5023$ tissus ; 30 types) et de la relation méthylation-expression ($n = 2294$ tissus ; 26 types). Au moment du diagnostic ($n = 644$ patients atteints de LAL pré-B), l'analyse de la méthylation a été réalisée dans les tissus hématopoïétiques des patients suivis depuis au moins dix ans. Les résultats ont montré que l'empreinte génomique joue un rôle prépondérant parmi les locus identifiés. Ils ont également montré la forte hyperméthylation, à la naissance, d'un gène immunomodulateur suppresseur de tumeur soumis à l'empreinte, chez les cas par rapport aux témoins, et ce, dans toutes les populations étudiées, notamment les ascendances européennes et espagnoles. On a aussi observé des régions différenciellement méthylées

Research themes, resources and collaborators of EGM Branch

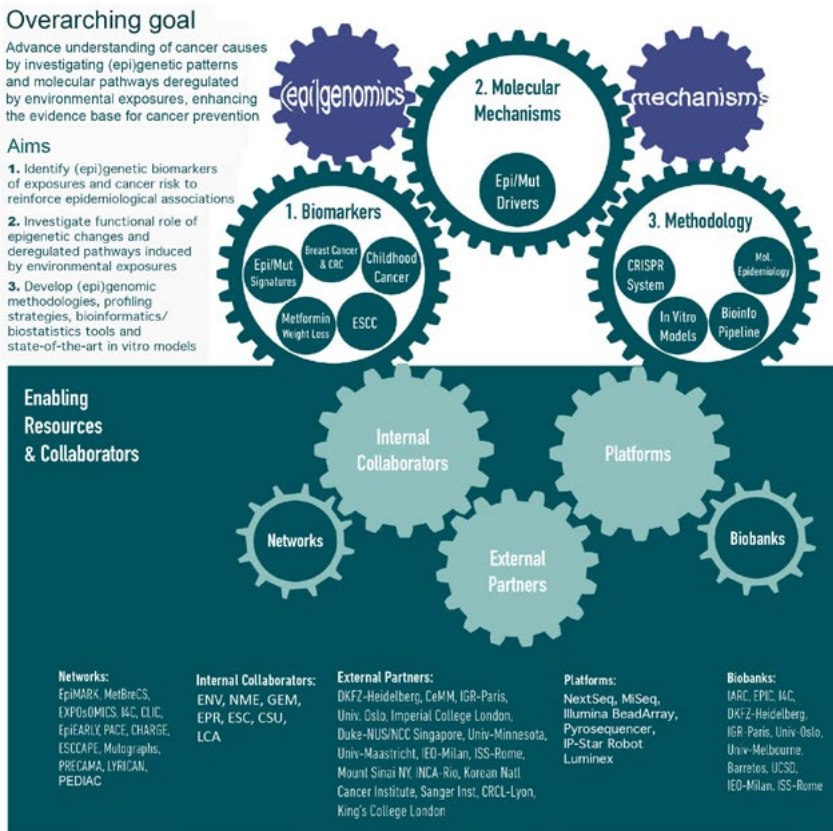
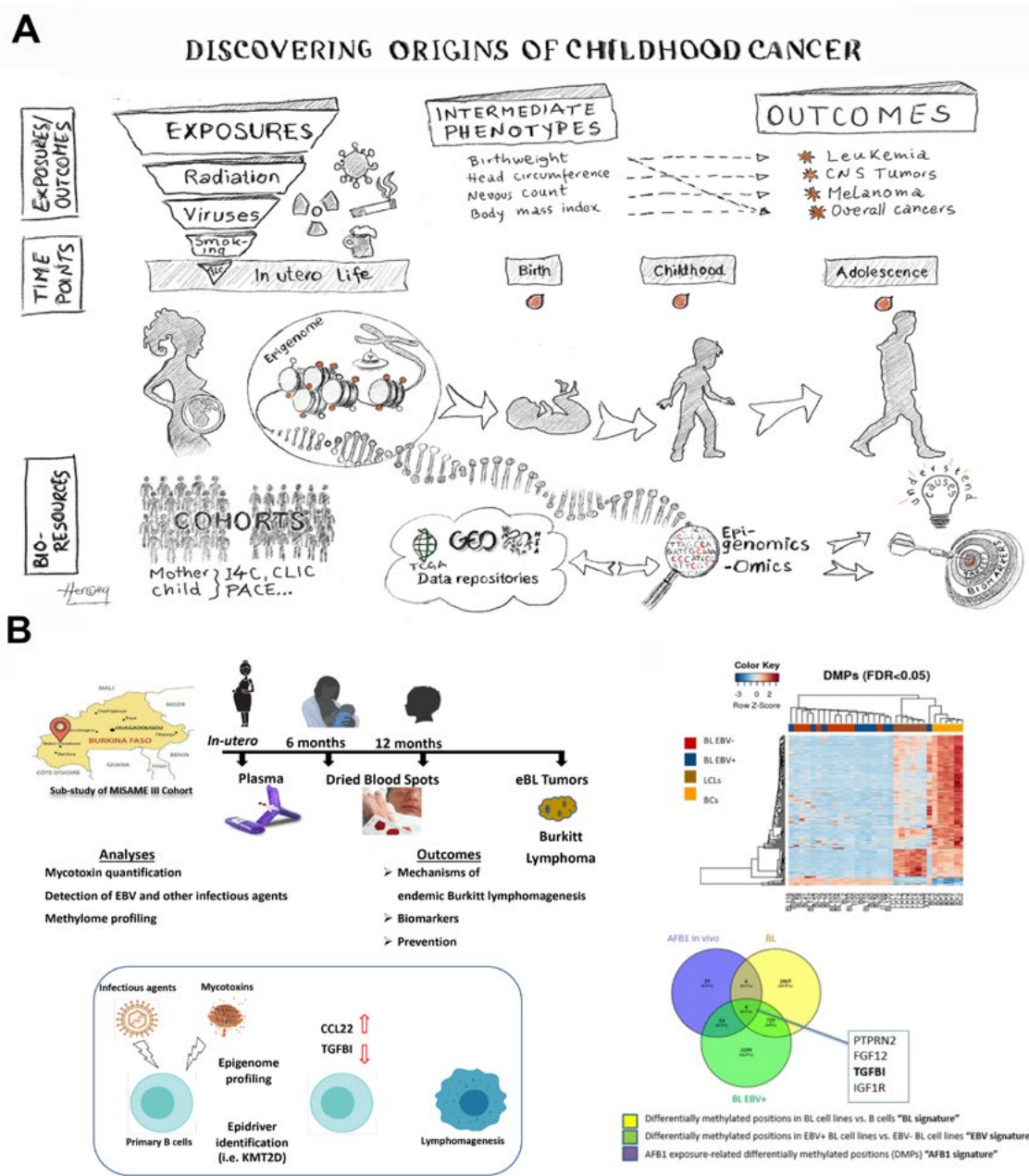


Figure 2. Identifier les origines et les causes des cancers pédiatriques. A) Le modèle hypothétique. L'exposition à des facteurs externes (spécifiques et généraux) et des processus biologiques internes peuvent induire des modifications de l'épigénome, stables et héréditaires par mitose, susceptibles d'altérer le programme d'expression génique des cellules souches et progénitrices, provoquant des cancers dans l'enfance et plus tard dans la vie, ainsi que l'apparition de phénotypes intermédiaires de prédisposition au cancer pendant le temps de latence entre le moment de l'exposition et le début de la maladie. Des phénotypes intermédiaires comme le poids de naissance, le tour de tête et le nombre de naevus, sont respectivement associés aux leucémies ou aux lymphomes pédiatriques, aux tumeurs cérébrales et aux mélanomes (chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte). Les études de la Branche EGM visent à identifier des marqueurs épigénétiques (méthylation de l'ADN) d'expositions spécifiques (tabagisme, pollution de l'air, rayonnements ultra-violetes et infections) ou générales (statut socioéconomique, saison de naissance et indice de masse corporelle des parents). B) Profilage épigénomique *in utero* et au tout début de la vie pour élucider les origines multifactorielles de la forme endémique du lymphome de Burkitt (eBL) en Afrique. (à gauche) Plan d'étude des analyses de cohorte (en haut) et des analyses mécanistiques *in vitro* pour examiner l'interaction épigénome–exposome *in utero* et au tout début de la vie, et clarifier ainsi les origines multifactorielles de l'eBL en Afrique. (à droite) « Heat map » des positions méthylées de façon différentielle (DMPs) dans le génome des lignées cellulaires dérivées de lymphocytes B positives et négatives pour le virus d'Epstein–Barr (VEB), des lymphocytes B primaires (BCs) et des cellules lymphoblastoïdes (LCLs) (en haut). Gènes fréquemment affectés par les modifications de méthylation, identifiés à partir de l'analyse comparative des profils du méthylome associés à la transformation des lymphocytes B (BL signature), à VEB (EBV signature) et à l'exposition à l'aflatoxine B₁ (AFB₁ signature) (en bas). Les analyses mécanistiques ont confirmé le silençage transcriptionnel de TGFBI dépendant de la méthylation de l'ADN et impliquant le recrutement de DNMT1 qui est associé à une activation de la voie NF-κB. Les résultats ont montré l'existence d'un possible mécanisme commun de transformation des lymphocytes B, partagé par les principaux facteurs de risque de l'eBL (VEB et AFB₁), ce qui laisse supposer l'existence d'un déterminant clé de la maladie qui pourrait permettre la mise au point de stratégies thérapeutiques ciblées plus efficaces. A) © CIRC/Z. Herceg. B) (à gauche) © CIRC, (à droite) Reproduit d'après Manara et coll. (2022). © 2022 par les auteurs. Licence MDPI, Bâle, Suisse.



(DMR pour *differentially methylated region*) qui restaient stables pendant les années de suivi après la naissance dans les tissus hématopoïétiques, ainsi que dans les tissus sanguins de substitution et les tissus cibles de la moelle osseuse. Cette méthylation différentielle modifiait l'expression génique et présentait une corrélation avec le taux de survie à la LAL pré-B, étayant ainsi un rôle translationnel et fonctionnel des marqueurs épigénétiques. L'étude a démontré qu'il était possible de détecter, dès la naissance, de manière reproductible sur trois continents et dans deux ethnies, des altérations épigénétiques en tant que précurseurs potentiels prédisposant aux leucémies chez l'enfant.

ÉTUDE DE PROFILS ÉPIGÉNOMIQUES IN UTERO ET EN DÉBUT DE VIE POUR ELUCIDER LES ORIGINES MULTIFACTORIELLES DE LA FORME ENDEMIQUE DU LYMPHOME DE BURKITT EN AFRIQUE

Le lymphome de Burkitt (LB) est le cancer le plus fréquent chez l'enfant en Afrique subsaharienne. L'infection par le virus d'Epstein-Barr (VEB) étant nécessaire mais pas suffisante pour induire la maladie, il est clair que son étiologie est multifactorielle. Pour mieux comprendre l'effet synergique des co-infections et de l'exposition aux mycotoxines sur l'épigénome, susceptible d'être à l'origine de la survenue du LB, la Branche EGM a utilisé des techniques de pointe *in vitro* et s'est appuyée sur une cohorte mères-enfants bien établie du Burkina Faso (cohorte MISAME-III coordonnée par le Dr Carl Lachat de l'Université de Gand) et sur une cohorte de tumeurs de LB (Figure 2B). Elle a ainsi réalisé le profilage du méthylome sur des tumeurs de LB et sur des échantillons biologiques recueillis pendant la grossesse (mères) et au tout début de la vie (enfants âgés de 6 à 12 mois). Des analyses mécanistiques *in vitro* sont venues compléter ce profilage pour identifier des biomarqueurs d'exposition, déterminer les risques de LB et élucider les mécanismes précoces en cause (Figure 2B). Les données obtenues jusqu'à présent indiquent un effet synergique du VEB et de l'aflatoxine B₁ (mycotoxine) sur les taux de sécrétion de cytokines immunorégulatrices des lymphocytes B et sur l'expression de plusieurs gènes associés au cancer.

Elles révèlent l'existence de potentiels gènes épigénétiques « moteurs » du LB (*epidriviers*) parmi les gènes régulateurs épigénétiques (Manara et coll., 2022). La poursuite de ce travail devrait permettre de mieux comprendre le rôle des facteurs environnementaux et des mécanismes qui sous-tendent le développement du LB et d'identifier des biomarqueurs précoces de la maladie, pertinents pour la prévention dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

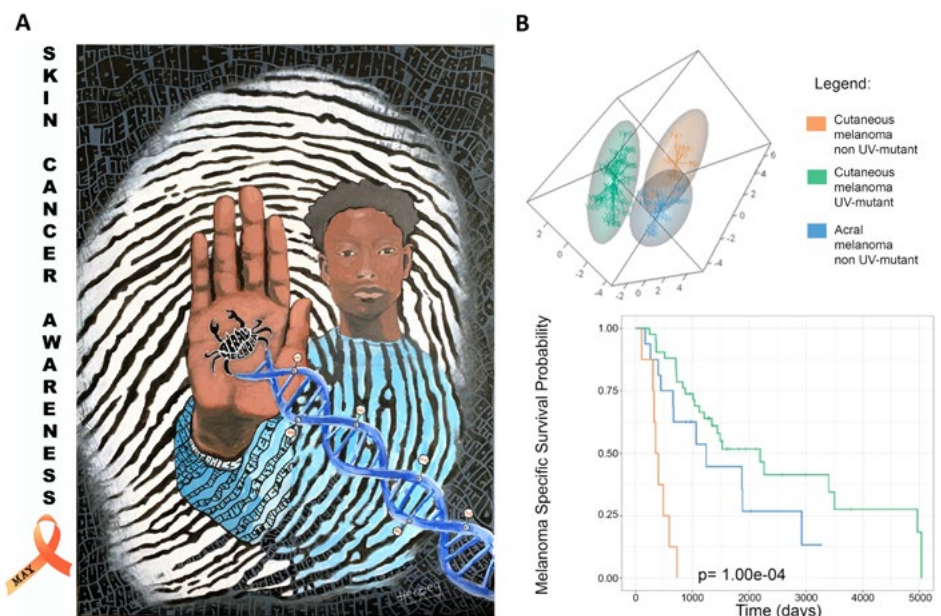
ANALYSES GÉNOMIQUES CROISÉES DES MELANOMES CUTANÉ ET ACRAL POUR IDENTIFIER DES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA MALADIE ASSOCIÉS À LA PATHOBIOLOGIE ET À L'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS ULTRA-VIOLETS

Il existe un lien de causalité entre l'exposition aux rayonnements ultra-violet (UV) et le mélanome cutané qui survient principalement chez les personnes à la peau claire. Toutefois, les mécanismes épigénétiques sous-jacents, connus sous le nom de capteurs moléculaires de l'exposition, n'ont pas été étudiés

dans des échantillons biologiques cliniques. La Branche EGM a donc réalisé un profilage intégré, clinique, épigénomique (méthylome de l'ADN), génomique et transcriptomique de mélanomes cutanés provenant de deux cohortes multi-ethniques (la cohorte du *Barretos Cancer Hospital* au Brésil, et la cohorte du *Cancer Genome Atlas/Skin Cutaneous Melanoma* [TCGA/SKCM]). L'étude a permis d'identifier des altérations liées aux UV, ciblant des voies immunologiques et ayant un rôle moteur potentiel multi-omique dans la cancérogenèse, susceptible d'affecter la survie du patient. Le séquençage ciblé a permis de valider les altérations les plus intéressantes et offre ainsi des perspectives rentables d'application clinique.

Publiée dans *Nature Communications* (Vicente et coll., 2022), cette étude a également révélé d'importantes caractéristiques des mélanomes, indépendantes de l'exposition aux UV (Figure 3). De fait, un sous-ensemble de mélanomes cutanés ne présentait aucune signature moléculaire UV. Leur profil moléculaire

Figure 3. A) Les empreintes moléculaires permettent de conclure à une exposition aux rayonnements ultra-violet (UV) et de distinguer les différents types de mélanome, notamment le mélanome acral, type le plus fréquent chez les sujets à peau plus foncée et qui touche des zones cutanées non exposées au soleil, telles que les paumes de main (comme indiqué sur la figure). B) (en haut) Cartes épigénomiques montrant que le mélanome cutané non UV-dépendant ressemble davantage au mélanome acral (superposition des cartes) qu'au mélanome cutané UV-dépendant. (en bas) La probabilité de survie des patients atteints de mélanome cutané non UV-dépendant, comme celle des patients atteints de mélanome acral, est moins bonne que la survie des patients atteints de mélanome cutané UV-dépendant. Valeur P obtenue avec le test de log-rank. A) © CIRC/Z. Herceg. B) Reproduit d'après Vicente et coll. (2022).



et leur pronostic clinique étaient non seulement différents de ceux des mélanomes liés à l'exposition aux UV, mais ils ressemblaient aussi à ceux du mélanome acral pathologiquement distinct. Le mélanome acral se développe en effet sur des régions cutanées rarement exposées au soleil, telles que la paume des mains et la plante des pieds ; c'est le type le plus fréquent chez les sujets à peau plus foncée.

En incluant des patients de différentes couleurs de peau, cette étude a élargi le spectre des recherches à différentes formes de mélanome et permet de mieux comprendre l'étiologie de ce type de cancer qui n'est pas nécessairement déclenché par l'exposition aux UV. Ces interactions gène–environnement montrent l'existence de mécanismes ayant un impact translationnel dans la mélanomagenèse (Vicente et coll., 2022).

ANALYSES INTEGRÉES MULTI-OMIQUES DES CANCERS UROTHÉLIAUX ASSOCIÉS À L'ACIDE ARISTOLOCHIQUE

Les plantes du genre *Aristolochia* contiennent des acides aristolochiques (AA) à l'origine de néphropathies et de cancers urologiques, hépatobiliaires et autres. Les tumeurs résultant d'une exposition aux plantes médicinales ou aux aliments contenant de l'AA portent une signature moléculaire particulière qui constitue un marqueur d'exposition à cette substance toxique. Sous la supervision de la Branche EGM, le projet ARISTOCANCERS (<https://aristocancers.iarc.who.int/>) étudie le rôle de l'AA dans la survenue des carcinomes urothéliaux de l'appareil urinaire haut, dans les régions d'Europe du Sud à forte incidence de néphropathie à l'AA (Karanović et coll., 2022). Pour cette étude de cas, la Branche EGM et ses collabora-

teurs ont réalisé l'analyse multi-omique des tumeurs urothéliales de l'appareil urinaire haut et des échantillons d'urine des patients. Les résultats ont révélé des processus complexes de cancérogenèse, notamment la formation d'adduits à l'ADN spécifiques, le remodelage de réseaux de régulation génique à plusieurs niveaux, et des empreintes mutationnelles caractéristiques, à la fois dans l'ADN génomique et dans l'ARN messager (ARNm). Un test urinaire basé sur la détection des microARN (miARN) a été conçu pour détecter la présence de tumeurs et les récives (Figure 4A). Dans de nombreux pays, les réglementations permettent la commercialisation des plantes médicinales contenant de l'AA et les voies d'exposition restent ignorées. Pour sensibiliser au problème, la Branche EGM a publié dans *Nature Reviews Cancer* une revue complète, détaillant les effets mutagènes et

Figure 4. Projet ARISTOCANCERS sur le rôle de l'acide aristolochique (AA) dans le développement de cancers chez l'homme. A) Plan d'analyse multi-omique de la mutagenicité/cancérogénicité de l'AA dans les cancers urothéliaux de l'appareil urinaire haut et des biomarqueurs indiquant la présence de tumeurs et les récives. B) Distribution dans le monde des plantes du genre *Aristolochia*, des cancers associés à l'AA, des signalements de mutagenèse associée à l'AA et de néphropathies à l'AA (AAN), d'après la revue de Das et coll. (2022). mRNA : ARN messager ; miRNA : microARN. A) © CIRC. B) D'après Das et coll. (2022).

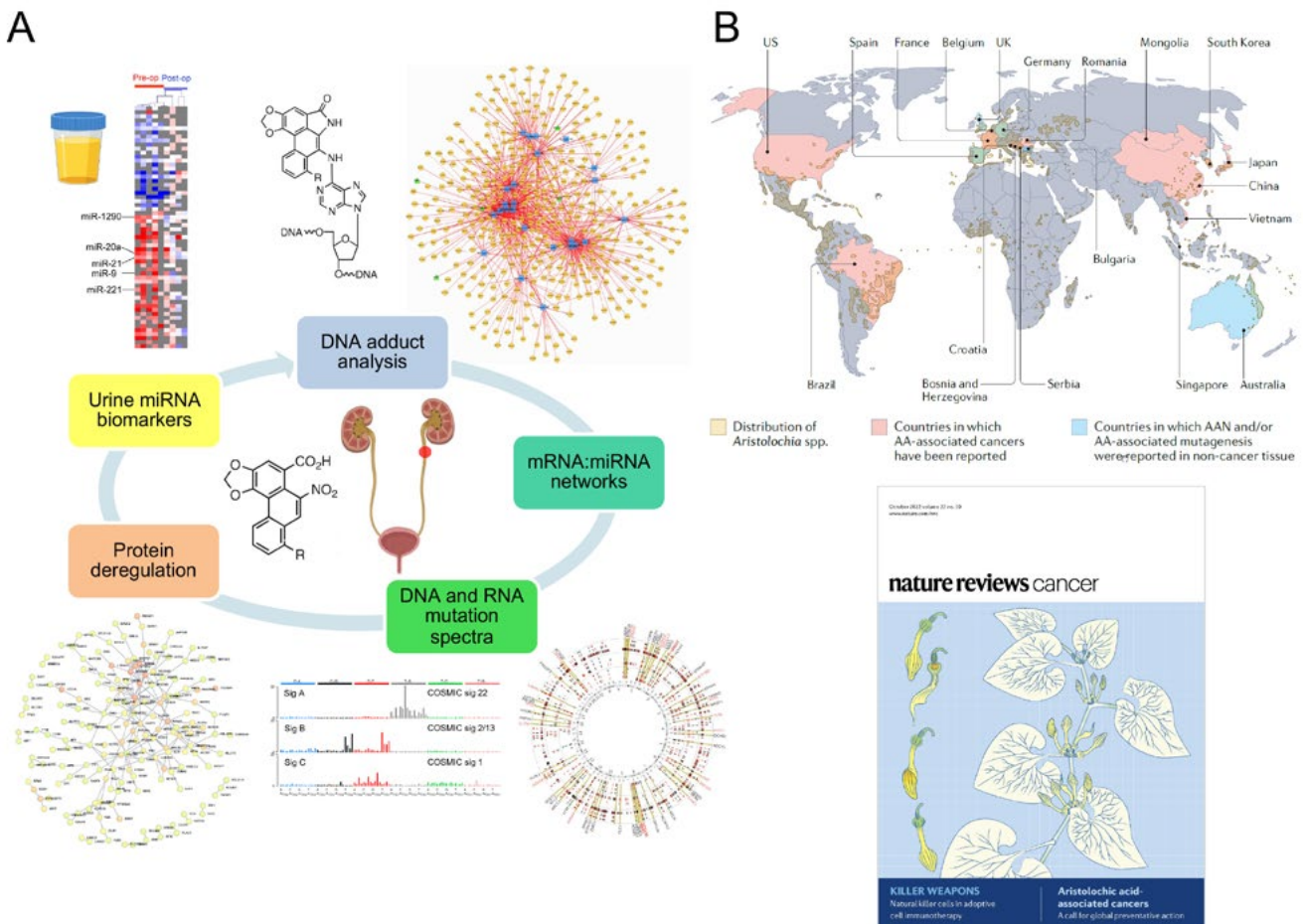
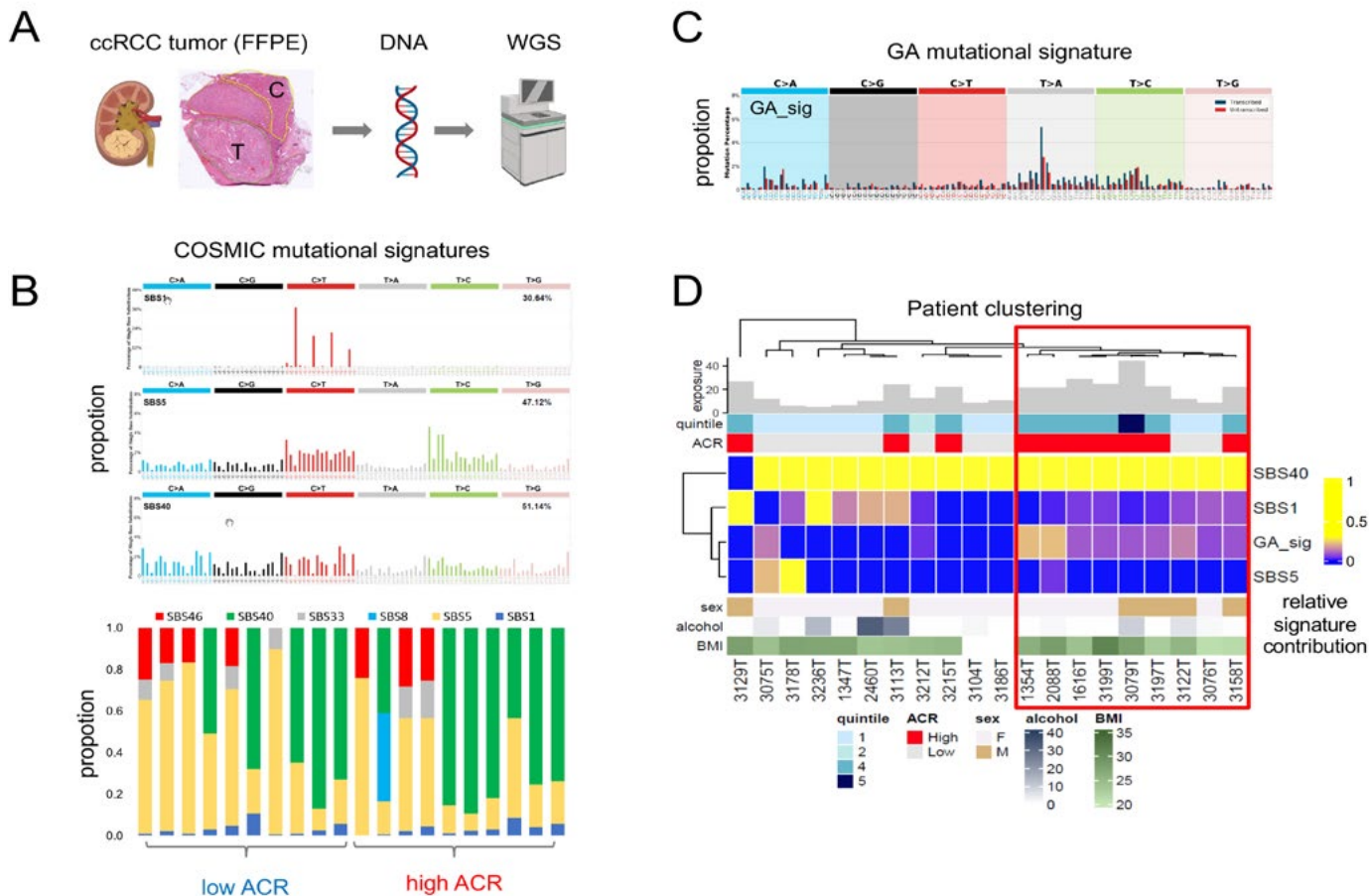


Figure 5. Projet MODARC sur les signatures mutationnelles de l'exposition alimentaire à l'acrylamide (ACR) dans le cancer du rein. A) Représentation schématique de l'analyse des signatures mutationnelles à l'échelle du génome, dans les tumeurs de patients atteints de carcinome rénal à cellules claires (ccRCC) participant à l'étude de cohorte néerlandaise sur l'alimentation et le cancer (NLCS). T : zone de tissu tumoral ; C : tissu témoin non tumoral. B) Signatures mutationnelles COSMIC identifiées dans les ccRCC de l'étude NLCS, et leur distribution dans les échantillons de chaque groupe d'exposition à l'ACR. C) Signature mutationnelle du glycidamide (GA), métabolite réactif de l'ACR. D) Le regroupement hiérarchique des échantillons de ccRCC de l'étude NLCS d'après les signatures mutationnelles montre un enrichissement relatif en signature du GA dans le groupe fortement exposé à l'ACR alimentaire (rectangle rouge). BMI : indice de masse corporelle ; FFPE : fixé au formol, inclus dans la paraffine ; SBS : substitution d'une seule base ; WGS : séquençage pangénomique. © CIRC.



cancérogènes de l'AA (Das et coll., 2022), en insistant sur la nécessité d'éliminer les sources d'exposition pour réduire les taux de cancer. L'étude souligne les difficultés rencontrées pour évaluer la néphrotoxicité et la cancérogénicité de l'AA (Figure 4B), tout en proposant des actions coordonnées à l'échelle mondiale pour limiter ses sources d'exposition et éviter les préjudices considérables résultant des cancers et d'autres pathologies qui lui sont associés.

SIGNATURES MUTATIONNELLES DE L'EXPOSITION ALIMENTAIRE À L'ACRYLAMIDE DANS LE CANCER DU REIN

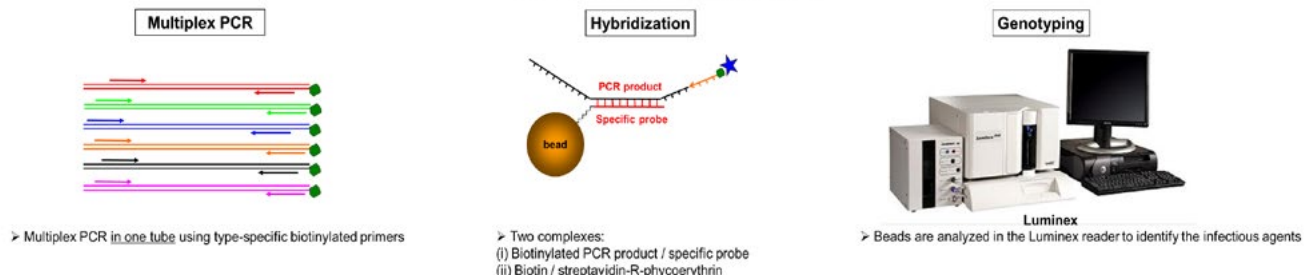
Classée par le programme des *Mono-graphies du CIRC* comme probablement cancérogène pour l'homme (1994), l'acrylamide est présent dans l'alimen-

tation (les féculents) et la fumée de tabac. Les résultats des précédentes études sur l'exposition alimentaire à l'acrylamide et la survenue du cancer n'ont pas été concluants, bien qu'un risque potentiel élevé de carcinome rénal à cellules claires (CRCC) ait été évoqué chez les non-fumeurs. En collaboration avec l'Université de Maastricht et le *United States Food and Drug Administration National Center for Toxicological Research*, la Branche EGM a entrepris le projet MODARC, financé par le *World Cancer Research Fund International*, pour chercher une relation moléculaire entre l'ingestion alimentaire d'acrylamide et le CRCC dans une étude de cohorte néerlandaise sur l'alimentation et le cancer (NLCS pour *Netherlands Cohort Study*) rassemblant 120 852 participants, dont 480 cas de

cancer du rein. Les analyses génomiques ont ainsi révélé la présence de signatures mutationnelles COSMIC endogènes dans tous les échantillons de tumeurs, indépendamment des antécédents d'exposition alimentaire à l'acrylamide (Figure 5A, B). Cependant, une approche optimisée d'attribution des signatures *in silico* a montré un enrichissement deux fois plus important en signatures mutationnelles du glycidamide, métabolite réactif de l'acrylamide, précédemment décrit par la Branche EGM (Figure 5C), en cas d'exposition élevée à l'acrylamide (Figure 5D). Ces observations indiquant l'existence possible d'un lien entre la mutagenèse induite par le glycidamide et la survenue d'un CRCC, justifient des études complémentaires à plus grande échelle dont les résultats pourraient contribuer à l'élaboration de mesures

Figure 6. Mise au point de tests robustes et sensibles pour la détection des acides nucléiques d'environ 250 agents infectieux, notamment des virus, des parasites et des bactéries. Ces tests combinent deux étapes : i) réaction de polymérisation en chaîne (PCR) multiplexée en utilisant des amorces spécifiques pour l'amplification de l'ADN, et ii) hybridation de l'amplicon aux sondes couplées aux billes pour identifier les agents infectieux (technologie Luminex). © CIRC.

Development of sensitive and robust assays for the detection of nucleic acids of infectious agents for epidemiological studies



Infectious agents detected by the Luminex platform

Infectious agents	No. of infectious agents
High-risk and two Low-risk (HPV6 and 11) alpha HPV types	21
Low-risk alpha HPV types	29
gamma HPV types	52
beta HPV types	46
Polyomaviruses	12
Herpesviruses	8
Adenoviruses	17
Other infectious agents (Chlamydia T., HBV, MMTV, Schistosoma (haematobium, mansoni, japonicum), HPV1, Bocavirus)	8
Microbiome (bacteria suspected to be involved in human cancer and other diseases)	50
	Total = 241

pour réduire l'exposition à l'acrylamide et prévenir la survenue de cancers qui lui sont associés.

OUTILS DE LABORATOIRE POUR LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES CANCERS VIRO-INDUITS

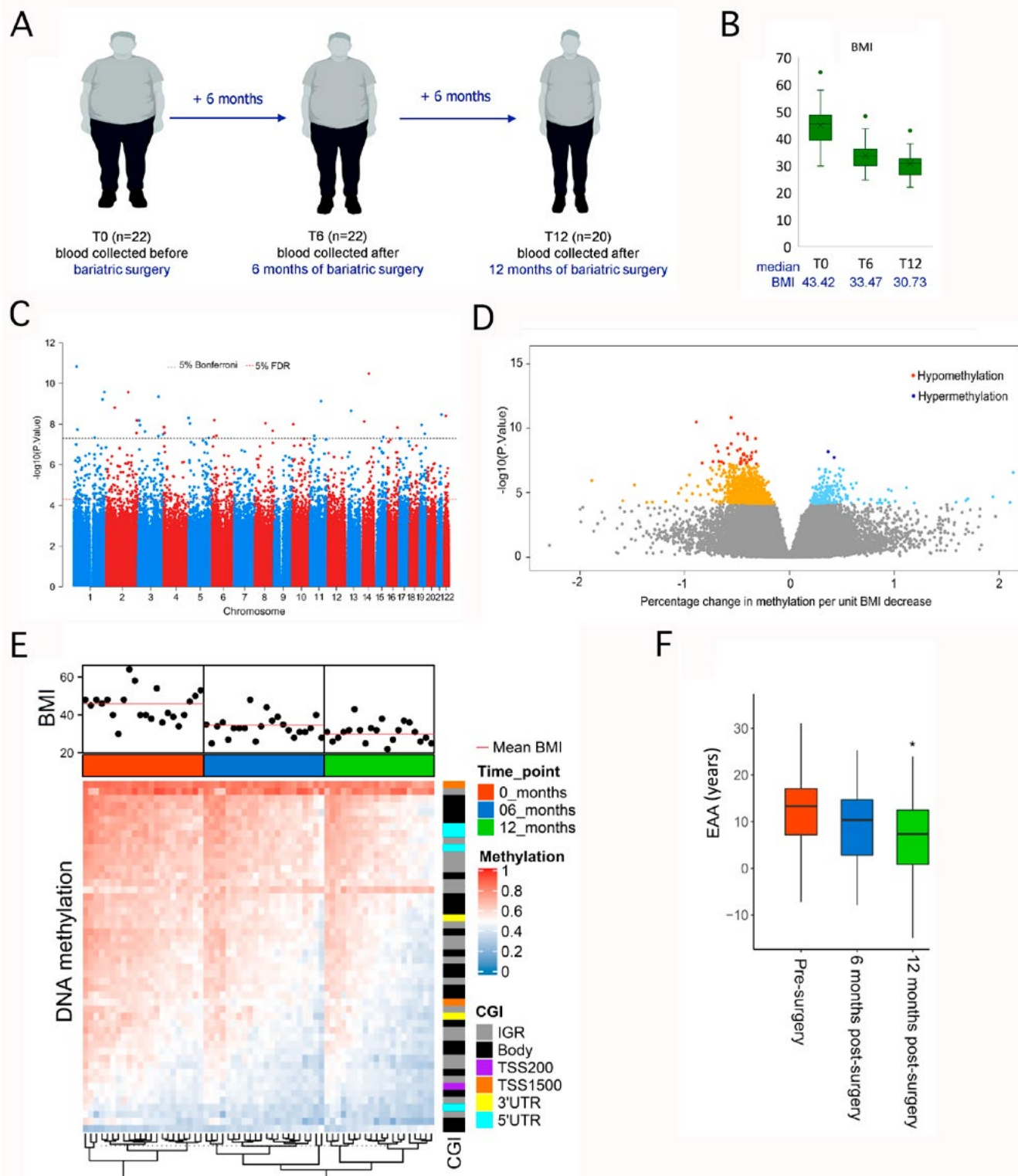
La plateforme du CIRC a mis en place des tests hautement sensibles reposant sur la technologie Luminex, qui permettent d'identifier des biomarqueurs viraux dans les fluides corporels, tels que l'ADN circulant du virus du papillome humain (ADNc du VPH) (Galati et coll., 2022a) (Figure 6). L'utilisation de tests basés sur l'analyse des fluides corporels présente des avantages, notamment l'obtention plus rapide des résultats et une meilleure prise en charge des patients, plus particulièrement en matière de diagnostic précoce et de surveillance de la maladie (Karimi et coll., 2023). En collaboration avec l'Institut européen d'oncologie (Italie), la Branche EGM a élaboré une étude de validation de concept pour comparer plusieurs approches diagnostiques non invasives, afin d'identifier des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou

(CETC) associés au VPH, en utilisant une combinaison de tests de détection de l'ADNc du VPH dans le plasma et de l'ADN du VPH dans des prélèvements buccaux de sujets atteints de CETC ($n = 132$) et non atteints ($n = 10$). Les résultats ont montré que l'ADN du VPH dans les échantillons buccaux, et un peu plus, l'ADNc du VPH dans le plasma, constituaient des biomarqueurs fiables et hautement sensibles pour l'identification des carcinomes épidermoïdes oropharyngés (CEOP) positifs pour le VPH. L'utilisation d'une combinaison de tests de détection de l'ADNc du VPH16 dans le plasma et de l'ADN du VPH16 dans les gargarismes, a permis l'identification de 100 % des CEOP liés à l'infection par VPH16 (15 sur 15 ; intervalle de confiance à 95 % : 76,14–100,00), même aux stades les plus précoces détectés par tomographie. Cette étude de validation de concept qui vient compléter et étendre les travaux de Robbins et coll. (2022) montre que les biomarqueurs non invasifs dans les fluides corporels peuvent constituer des outils d'appoint, faciles à appliquer avec les méthodes disponibles, dans un algorithme diagnostique des CEOP induits par les VPH.

PERTE DE POIDS INDUITE PAR CHIRURGIE BARIATRIQUE ET ALTERATIONS ASSOCIEES DU PROFIL DE METHYLATION DE L'ADN SUR L'ENSEMBLE DU GENOME CHEZ LES SUJETS OBESES

L'obésité est une maladie chronique multifactorielle qui affecte gravement la santé, avec notamment le risque de développer certains types de cancers. La Branche EGM a tiré parti d'études d'intervention (notamment la cohorte ISS-Rome sur la chirurgie bariatrique et la restriction calorique) pour étudier les effets de la perte de poids induite par la chirurgie bariatrique sur les paramètres cliniques et les altérations épigénomiques chez les sujets souffrant d'une obésité importante (Figure 7). A partir des prélèvements sanguins et des données de suivi recueillies lors de l'étude, elle a analysé le méthylome afin d'identifier des gènes différenciellement méthylés et les voies liées à la perte de poids. Pour étayer les résultats, une réplication des mêmes analyses a été réalisée sur une série de jumeaux monozygotes, non concordants du point de vue de l'indice de masse corporelle. Les jumeaux obèses dans l'étude de réplication ont perdu du poids

Figure 7. Perte de poids et altérations du méthylome chez les sujets obèses. A) Plan d'étude détaillant les participants et les temps de prélèvement. B) Modification des trajectoires d'indice de masse corporelle (BMI) à 6 mois et 12 mois après la chirurgie bariatrique. C) Diagramme de Manhattan présentant l'ensemble des positions de méthylation différentielles (DMPs) sur les autosomes après la perte de poids. D) Diagramme en volcan présentant les DMPs hyperméthylées et hypométhylées. E) « Heat map » présentant les profils de méthylation de l'ADN des DMPs associés à la perte de poids. F) L'analyse de la différence entre l'âge épigénétique (EA) et l'âge chronologique, indiquant l'accélération de l'horloge épigénétique (EAA), réalisée à différents moments après la chirurgie bariatrique, montre un ralentissement de l'horloge épigénétique au cours de la perte de poids. L'analyse de l'âge épigénétique a été réalisée à l'aide de la méthode Hannum en prenant le résidu de la régression de l'âge épigénétique (d'après les valeurs β de 71 sites CpG) par rapport à l'âge chronologique. Les valeurs positives de l'âge épigénétique indiquent qu'il est supérieur à celui attendu d'après l'âge chronologique. Reproduit avec l'autorisation de Talukdar et coll. (2022a).



grâce à la restriction calorique et ont servi de groupe témoin, ne bénéficiant pas d'une chirurgie bariatrique. L'analyse du méthylome a révélé 41 positions de méthylation différentielle significatives (Bonferroni $P < 0,05$) et 1169 positions de méthylation différentielle potentielles, associées à la perte de poids induite par chirurgie bariatrique. Parmi les positions de méthylation différentielle significatives, les plus importantes ont

été confirmées dans la cohorte indépendante de jumeaux monozygotes, non concordants du point de vue de l'indice de masse corporelle. L'étude de la voie d'enrichissement en gènes associés aux régions de méthylation différentielle a montré l'importance des voies fonctionnelles liées aux fonctions immunitaires et au diabète de type 1. De plus, la perte de poids induite par chirurgie bariatrique a aussi considérablement ralenti l'hor-

loge épigénétique (âge épigénétique), 12 mois après l'intervention (Figure 7) (Talukdar et coll., 2022a). Ces résultats prouvent que la perte de poids améliore l'âge biologique (épigénétique) et le statut métabolique/clinique des sujets obèses. Les études en cours visent à déterminer si certaines modifications épigénétiques, survenant dès le début de la perte de poids, contribuent à réduire le risque de cancer associé à l'obésité.