

Communiqué de Presse

le 6 juillet 2009

Susceptibilité génétique dans une région du chromosome 9 commune à plusieurs cancers : mélanome et gliome

Des équipes de chercheurs français associées à des consortia de recherche européens et internationaux viennent d'identifier des variants génétiques localisés dans une région du chromosome 9 (9p21) commune à plusieurs cancers de nature différente dont le cancer de la peau (mélanome) et les tumeurs du cerveau (gliomes).

Ces études, publiées dans l'édition électronique de la revue *Nature Genetics* du 5 juillet 2009, apportent un nouvel éclairage sur les mécanismes qui sous-tendent l'apparition de différents cancers en caractérisant des déterminants génétiques communs à ces cancers et d'autres qui leur sont propres. Ces travaux vont permettre d'améliorer les stratégies de prévention et de surveillance ciblées, et ouvrent des perspectives nouvelles dans le diagnostic et le traitement, notamment dans le développement d'outils diagnostiques pouvant être adaptés au suivi de la réponse aux traitements, et de nouvelles approches thérapeutiques. L'identification des régions du génome impliquées dans la prédisposition génétique aux cancers, et aux maladies multifactorielles en général, est l'un des enjeux majeurs de la recherche actuelle en génétique.

L'étude génétique du mélanome a été menée, en France, par des chercheurs de l'Inserm, du CEA (Centre National de Génotypage, CEA-CNG), de l'Institut Gustave Roussy, de la Fondation Jean-Dausset-CEPH et des cliniciens de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et de centres hospitaliers de l'ensemble de la France. Cette étude est associée au consortium international GenoMEL (Melanoma Genetics Consortium : <http://www.genomel.org/>) et reçoit en France le soutien de l'Institut National du Cancer (INCa) et de la Ligue Nationale Contre le Cancer.

L'étude génétique du gliome, soutenue par l'INCa, a été réalisée par des chercheurs de l'Inserm, du CEA (Centre National de Génotypage, CEA-CNG), de la Fondation Jean-Dausset-CEPH et des cliniciens de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, en collaboration avec des laboratoires européens et américains.

L'étude génétique du mélanome publiée dans *Nature Genetics* a examiné 300 000 variants génétiques sur l'ensemble du génome et validé les résultats sur plus de 10 000 personnes (2 500 sujets pour la partie française) en comparant ceux qui ont développé un mélanome à ceux qui n'en ont pas. Trois régions ont été mises en évidence par cette étude. Les deux premières sont situées sur les chromosomes 11 et 16 : elles sont associées au mélanome et contiennent des gènes impliqués

dans le processus de pigmentation. La troisième région est localisée sur le chromosome 9 (9p21) : elle inclut des gènes impliqués dans le cycle cellulaire et, est associée non seulement au mélanome mais également au nombre de grains de beauté comme le rapporte l'étude de jumeaux anglais et australiens publiée dans la même édition de Nature Genetics, et à d'autres cancers.

De manière très intéressante, l'effet des variants génétiques identifiés dans les différentes régions du génome sur le risque de mélanome est remarquablement homogène dans les populations d'origine Européenne étudiées qui vivent à différentes latitudes.

Comme le souligne Florence Demenais, directrice de l'unité de recherche 946 Inserm-Université Paris 7 à l'hôpital Saint Louis, spécialisée dans l'épidémiologie génétique des maladies multifactorielles, les mécanismes qui régissent les effets combinés des facteurs génétiques et de l'exposition au soleil et qui causent le mélanome sont encore mal compris. Toutefois, les études génétiques sur l'ensemble du génome réalisées au plan international peuvent permettre de progresser dans la compréhension de ces mécanismes et peuvent conduire, à terme, au développement de nouvelles cibles thérapeutiques adaptées aux mécanismes moléculaires.

Pour identifier les variants génétiques associés au risque d'apparition du gliome, les chercheurs ont effectué une analyse combinée de deux études réalisées sur l'ensemble du génome, portant sur 5540 sujets, en comparant les patients atteints de gliome aux sujets sains. La validation des résultats a été effectuée dans 3 autres études réalisées en France, en Allemagne et en Suède. Les cohortes françaises représentaient plus de la moitié des sujets impliqués dans cette étude de validation (5408 sujets au total). Ces travaux ont permis d'identifier des variants génétiques localisés dans la même région du génome (9p21) que le mélanome cutané, ainsi que 5 autres régions situées sur les chromosomes 5, 8, 11 et 20. Ces résultats démontrent pour la première fois que des variants génétiques fréquents contribuent au risque de gliome. L'identification de régions du génome, qui contiennent des gènes jouant un rôle dans les mécanismes de division et de mort cellulaire, va permettre d'explorer, dans des étapes ultérieures, les mécanismes biologiques à l'origine des tumeurs primitives du cerveau.

L'ensemble de ces travaux illustre la puissance des études génétiques à haut débit, réalisées en France au CEA-CNG, capables d'analyser des milliers de marqueurs génétiques sur l'ensemble du génome chez des milliers de sujets, afin d'identifier les gènes prédisposant à des pathologies comme les cancers, ayant une incidence importante en santé publique.

Ces études entrent dans le cadre du programme national en génomique du cancer mis en place et financé par l'Institut National du Cancer (INCa) en 2006, et dans lequel le CEA-CNG et la Fondation Jean Dausset-CEPH sont des opérateurs aux côtés des équipes de recherche de l'Institut Thématique Multi-organismes Cancer, fédérées par les cancéropôles.

Les programmes de recherche sur le mélanome et le gliome ont aussi été soutenus en France par la Ligue Nationale contre le Cancer (LNCC) et le Programme Hospitalier de Recherche Clinique.

Les mélanomes

Le mélanome est le cancer de la peau qui engage le plus le pronostic vital et son incidence dans les populations Caucasiennes n'a cessé d'augmenter au cours de ces dernières décennies. Il existe une variabilité importante de l'incidence du mélanome selon les pays qui reflète une interaction entre la couleur de la peau et l'exposition au soleil. Les taux d'incidence en France (9,5 cas pour 100 000 chez les femmes et 7,6 cas pour 100 000 chez les hommes) sont intermédiaires à ceux observés en Europe où ils sont plus élevés dans les populations scandinaves à peau claire que dans les populations méditerranéennes à peau plus foncée. Le mélanome cutané se situe au 18^{ème} rang de décès par cancer.

Le mélanome résulte de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Le facteur de risque environnemental majeur est l'exposition au soleil, à plus forte raison lorsqu'elle est intense, intermittente et a lieu durant dans l'enfance. Les caractéristiques pigmentaires des sujets (cheveux roux ou blonds, peau claire, yeux clairs) et la présence de nombreux grains de beauté (naevus) augmentent le risque de mélanome et, comme le mélanome, sont influencés par des facteurs génétiques. Il conviendra de préciser, dans des études ultérieures, si les variants génétiques identifiés influencent l'apparition du mélanome principalement via les caractéristiques pigmentaires et les grains de beauté, ou si certains de ces variants agissent directement sur le risque de mélanome.

Les gliomes

Les gliomes représentent environ 80 % des tumeurs malignes primitives du cerveau. Ils affectent près de 3 000 sujets par an en France. La plupart des gliomes engagent le pronostic vital et sont la troisième cause de mortalité chez l'adulte jeune.

Les gliomes, comme les autres cancers, résultent vraisemblablement de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. Mis à part le petit nombre de cas de gliomes radio-induits ou les formes génétiques rares bien caractérisées, la cause de ces tumeurs est encore mal connue.

L'UMR-946 Inserm - Université Paris Diderot-Paris 7 «Variabilité Génétique et Maladies Humaines», localisée au sein de la Fondation Jean Dausset-CEPH à l'Hopital Saint Louis à Paris, est engagée dans un programme de recherche qui vise à identifier les gènes et les interactions gènes-environnement impliqués dans le déterminisme des maladies humaines. Ce programme associe des études de génétique épidémiologique de différentes pathologies (cancers, asthme, maladies neuro-psychiatriques), des recherches en méthodologie statistique pour optimiser la détection des gènes et modéliser leurs effets et leurs relations avec les facteurs de l'environnement et des approches de génétique des populations pour mieux comprendre l'origine et la dissémination des variations génétiques au sein des populations humaines. L'équipe d'épidémiologie génétique du mélanome au sein de cette unité a constitué en 20 ans une base de données cliniques, épidémiologiques et génétiques de plus de 3000 sujets (MELARISK) en étroite collaboration avec l'Institut Gustave Roussy, le service de dermatologie du CHU Cochin et des services de dermatologie et d'oncogénétique répartis sur l'ensemble de la France.

Le Service de Neurologie Mazarin et le laboratoire de neuro-oncologie expérimentale de l'UMR 975 INSERM – Université Paris 6 (Institut du Cerveau et de la Moelle, GH Pitié-Salpêtrière) rassemblent cliniciens et chercheurs impliqués dans la prise en charge des patients atteints de gliomes et la recherche clinique, translationnelle et génétique sur ces tumeurs. Plus de 10% de tous les cas nationaux y sont pris en charge chaque année. L'équipe a constitué en 15 ans une base de données clinique et génomique unique en Europe, et

a été à l'origine d'un grand nombre de publications sur la classification génétique des gliomes et l'identification de marqueurs moléculaires pronostiques. Elle est soutenue, dans sa mission de recherche « au lit du malade », par la Ligue Nationale contre le Cancer, l'INCa et la Délégation à la Recherche Clinique de l'APHP.

La Fondation Jean Dausset – CEPH : le Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH), situé à l'Hopital Saint Louis à Paris, créé en 1984 par le Pr Jean Dausset, Prix Nobel de Médecine, a joué un rôle historique majeur au niveau international en démontrant la faisabilité du programme international *Human Genome Project*. Le CEPH est devenu fondation reconnue d'utilité publique en 1993. Son activité a été centrée en 2005 sur sa participation à de grands programmes de recherche génétique dans le domaine du cancer, avec le développement d'un centre de ressources biologiques à grande échelle, d'une plate-forme de bioinformatique et d'analyses statistiques et d'un laboratoire de génomique fonctionnelle à grande échelle. La Fondation Jean Dausset-CEPH est partenaire du Programme National en Génomique du Cancer de l'INCa depuis 2006, et de plusieurs programmes européens sur les pathologies multifactorielles ayant une incidence importante en santé publique.

Le Centre National de Génotypage (CNG) du CEA, créé en 1997 sous forme d'un Groupement d'Intérêt Public rassemblant le CEA, le CNRS, l'INRA et l'Inserm, et qui a été intégré à la Direction des Sciences du Vivant du CEA en 2007 lors de la création de l'Institut de Génomique, joue un rôle de premier plan en France et au niveau international dans la recherche génétique sur les maladies multifactorielles. Le CNG est un des centres de génotypage les plus performants en Europe. Les études génétiques réalisées sur l'ensemble du génome humain (études pangénomiques) ont permis d'identifier des mécanismes moléculaires qui sont à la base de la physiopathologie de maladies comme le cancer, la maladie de Crohn (maladie inflammatoire chronique de l'intestin), l'asthme, les maladies cardiovasculaires, les maladies infectieuses et les maladies neuro-dégénératives. Ces travaux ouvrent des perspectives nouvelles dans le diagnostic et le traitement, notamment dans le développement d'outils diagnostiques pouvant être adaptés au suivi de la réponse aux traitements, et de nouvelles approches thérapeutiques. Ces travaux ont permis d'identifier des gènes pouvant modifier la sévérité de certains cancers, notamment pour le mélanome, le gliome et le cancer du poumon étudiés dans le cadre du Programme National en Génomique du Cancer de l'INCa.

L'Institut National du Cancer a été créé en 2005 pour définir, mener et financer des actions de lutte contre le cancer, en étroite collaboration avec les ministères chargés de la recherche et de la santé. Il joue un rôle central et primordial dans le pilotage des mesures du Plan cancer. L'Institut développe une dynamique commune et impulse des synergies entre tous les acteurs impliqués dans les soins et la recherche en cancérologie établissant ainsi un continuum du laboratoire jusqu'au lit du malade et même au-delà, jusqu'au retour du patient à la vie normale. Groupement d'Intérêt Public, l'Institut est financé à parts égales par le Ministère de la Santé et le Ministère de la Recherche pour un budget global de 100 millions d'euros. Il consacre 85 % de ce budget au financement de projets extérieurs qu'il coordonne. Ses principaux champs d'intervention sont la prévention, le dépistage et le diagnostic précoce, la prise en charge et l'accompagnement des patients et la recherche. L'institut national du Cancer finance un programme national en génomique du cancer depuis 2006 dans lequel le CEA-CNG et la Fondation Jean Dausset-CEPH sont des opérateurs aux côtés des équipes de recherche de l'Institut Thématique Multi-organismes Cancer, fédérées par les cancéropôles.

Contact chercheurs :

Dr. Florence Demenais Unité 946, Inserm-Université Paris Diderot-Paris7, Fondation Jean-Dausset-CEPH, 27 rue Juliette Dodu, 75010 Paris, France - florence.demenais@inserm.fr

Dr. Marc Sanson, Service de Neurologie Mazarin et UMR 975 Inserm -Université Pierre et Marie Curie, 47 Boulevard de l'hôpital, 75651 Paris Cedex 13 – marc.sanson@psl.aphp.fr

Pr. Mark Lathrop, Fondation Jean-Dausset-CEPH et Centre National de Génotypage du CEA
2 rue Gaston Crémieux, 91057, Evry Cedex, France – mark.lathrop@cng.fr

Contacts presse :

CEPH

Michèle Durand
Tel 01 60 87 84 16
mdurand@cng.fr

INSERM

Priscille Rivière
Tel : 01 44 23 60 86 E mail : priscille.riviere@inserm.fr

Institut national du Cancer

Vanessa Ralli
Tel. : 01 41 10 14 44
Email : vralli@institutcancer.fr

CEA

Delphine Nicolas
Tél : 01 64 50 20 97
Email : delphine.nicolas@cea.fr

Ligue Nationale contre le cancer

Christophe Leroux
01 53 55 24 28