

Communiqué de presse
Villejuif, jeudi 20 octobre 2011

Découverte d'un gène de prédisposition commun au mélanome et au cancer du rein

Une étude, réalisée par l'Inserm et l'Institut de cancérologie Gustave Roussy (IGR) de Villejuif et coordonnée par le Dr Brigitte Bressac-de Paillerets, chef du Service de Génétique de l'IGR, a permis d'identifier une mutation génétique responsable d'une prédisposition commune au mélanome (cancer de la peau) et au carcinome rénal (cancer du rein). La mutation concernée est appelée Mi-E318K, elle apparaît sur le gène codant pour une protéine appelée MITF (Facteur de Transcription associé à la Microphthalmie) et confère à ce gène muté une suractivité entraînant une augmentation de risque de mélanome et de cancer du rein chez les individus porteurs de cette mutation. Les résultats de cette étude¹ viennent d'être publiés sous forme de lettre dans la revue scientifique *Nature*, en ligne sur leur site Internet.

Une étude récente a montré la coexistence de mélanome et de carcinome rénal chez certains patients. Le cancer du rein est fréquemment découvert après un diagnostic de mélanome, lors du bilan d'extension. A ce jour, aucun facteur de risque environnemental commun au mélanome et au cancer du rein n'a été mis en évidence. Cela suggère l'existence d'une prédisposition génétique commune à ces deux types de cancer.

Un groupe multicentrique² rassemblant des cliniciens, généticiens, biologistes, pathologistes, biostatisticiens,... a émis l'hypothèse que le gène MITF pouvait être impliqué dans ce phénomène car il a été décrit comme oncogène (accélérateur de cancer) dans le mélanome et qu'il est également connu pour intervenir dans une voie d'activation cellulaire impliquée dans le développement de cancer du rein.

L'équipe a réussi à identifier une anomalie dans la séquence de l'ADN, sur le codon 318, du gène MITF. Cette anomalie a été retrouvée chez 8% des patients atteints à la fois de mélanome et de cancer du rein. « *L'anomalie, appelée Mi-E318K, quand elle est présente chez les individus, multiplie par 5 le risque de développer un mélanome, un cancer du rein*

¹ "A sumoylation defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma" – Bertolotto C et al, *Nature*, Published online 19 October 2011.

² Institut de cancérologie Gustave Roussy ; INSERM ; Université de Nice Sophia-Antipolis ; Centre Hospitalier Universitaire de Nice ; Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire ; CNRS ; Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité ; Institut Universitaire d'Hématologie ; Fondation Jean Dausset ; Centre d'Etude du Polymorphisme Humain ; AP-HP ; Centre Léon Bérard ; Hôpital Saint-Joseph ; Centre Hospitalier Universitaire de Dijon ; Centre Hospitalier Universitaire Lyon Sud ; Hôpital Charles Nicolle ; CHU Rouen ; CHU Hôpital Nord de Saint-Etienne ; Faculté de Médecine, Université Paris-Sud 11 ; Centre Expert National Cancers Rares ; INCa ; Van Andel Research Institute ; National Cancer Center Singapore ; University of Genoa ; Hospital Clinic, IDIBAPS, and CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona ; University Hospital Lund ; Hôpital René Huguenin - Institut Curie ; Commissariat à l'Energie Atomique, Centre National de Génotypage ; Université d'Evry Val d'Essonne ; Institut Paoli Calmettes.

L'Institut de cancérologie Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe est un établissement privé participant au service public hospitalier et habilité à recevoir des dons et legs. Il constitue un pôle d'expertise global contre le cancer entièrement dédié aux patients. Il réunit sur un même site près de 2600 professionnels dont les missions sont le soin, la recherche et l'enseignement. L'IGR en chiffres : 339 lits et 86 places d'hôpital de jour, 210 médecins statutaires, 880 soignants, 168.000 consultations et 44.000 patients suivis par an, 27 équipes de recherche, 305 chercheurs, 2.800 étudiants, chercheurs et médecins formés par an. Site Internet : www.igr.fr

Contact presse :

Chloé Louys, service de presse IGR : tél : 01 42 11 50 59 / 06 17 66 00 26

courriel : chloe.louys@igr.fr

ou les deux. Cette anomalie génétique, héritée et transmissible, empêche une modification, appelée « sumoylation », de la protéine MITF en réponse à un stress, ce qui lui confère un caractère oncogénique », explique le Dr Brigitte Bressac-de Paillerets de l'Institut Gustave Roussy.

« L'hypothèse résultant de nos travaux est qu'une voie de signalisation cellulaire impliquant MITF serait normalement activée en réponse à un stress oxydant de la cellule causée par les ultraviolets (UV) ou par un manque d'oxygène. Quand MITF est normal, cette voie permettrait la réparation de la cellule ou la mort de la cellule si elle n'est pas réparable. La mutation du gène MITF, quand elle est présente, déséquilibrerait cette voie de signalisation cellulaire et aboutirait à un risque plus élevé de développer un mélanome et/ou un carcinome rénal », précisent les Drs Corine Bertolotto et Robert Ballotti, chercheurs au sein de l'Unité Inserm 895 à Nice.

Ces résultats ouvrent de nombreuses perspectives de développement en applications cliniques et en recherche. « En clinique, un test de dépistage pourrait être développé afin de rechercher cette mutation chez les personnes atteintes soit de mélanome soit de cancer du rein. La mutation deviendrait un bio-marqueur de risque, qui, si elle est présente, indiquerait la nécessité d'une surveillance particulière au niveau du rein et de la peau. Des conseils de prévention solaire pourraient aussi être donnés aux personnes atteintes de carcinome rénal, ayant une peau claire et/ou étant porteurs de nombreux grains de beauté », explique le Pr Marie-Françoise Avril (Hôpital Cochin-Tarnier, AP-HP, Paris). En recherche, ces travaux apportent un éclairage nouveau, à approfondir, sur les voies de signalisations impliquées dans le stress oxydant (UV et/ou hypoxie) et le développement de cancer. « Nos travaux démontrent la puissance de l'approche utilisée qui a permis d'identifier des variants génétiques rares conférant un risque modéré de cancer, ce qui représente actuellement un des défis majeurs de la recherche en génétique de maladies multifactorielles comme le cancer. Il convient maintenant d'identifier les co-facteurs génétiques et/ou environnementaux impliqués dans la coexistence du mélanome et du cancer du rein et, potentiellement, d'autres cancers », souligne le Dr Florence Demenais, directrice de l'Unité 946 Inserm-Université Paris Diderot.

Ce travail est un bel exemple de recherche translationnelle : le point de départ est une observation clinique, suscitant une question que vont résoudre les équipes de recherche, aboutissant à un retour à plus ou moins long terme vers une meilleure prise en charge des patients. Cette découverte en laboratoire pourra être exploitée en clinique par la mise au point d'un test de dépistage pour une prise en charge personnalisée d'une population maintenant définie. A moyen terme, elle conduira peut-être à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Enfin cette découverte peut aussi être exploitée en recherche puisqu'elle met en lumière de nouveaux mécanismes d'action cellulaire et participe à une meilleure compréhension de la cancérogenèse.

L'Institut de cancérologie Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe est un établissement privé participant au service public hospitalier et habilité à recevoir des dons et legs. Il constitue un pôle d'expertise global contre le cancer entièrement dédié aux patients. Il réunit sur un même site près de 2600 professionnels dont les missions sont le soin, la recherche et l'enseignement. L'IGR en chiffres : 339 lits et 86 places d'hôpital de jour, 210 médecins statutaires, 880 soignants, 168.000 consultations et 44.000 patients suivis par an, 27 équipes de recherche, 305 chercheurs, 2.800 étudiants, chercheurs et médecins formés par an. Site Internet : www.igr.fr

Contact presse :

Chloé Louys, service de presse IGR : tél : 01 42 11 50 59 / 06 17 66 00 26

courriel : chloe.louys@igr.fr