

Paris, le 9 mai 2012

**Information presse****Cancer du foie : premiers résultats de séquençage à haut débit obtenus en France**

Depuis 2009, la France mène un grand essai pilote sur le cancer du foie dans le cadre du projet International Cancer Genome Consortium ([ICGC](#)). Ce projet vise à séquencer le génome des tumeurs de plusieurs milliers de patients afin de mieux comprendre, pour une cinquantaine de cancers différents, le rôle des altérations génétiques dans leur développement. Les travaux menés par l'équipe de Jessica Zucman-Rossi (Unité Inserm 674 « Génomique fonctionnelle des tumeurs solides » mixte avec l'Université Paris Descartes) ont révélé 4 gènes n'ayant jamais été décrits dans les tumeurs du foie et qui présentent pourtant des altérations fréquentes. Ces gènes, nommés *ARID1A*, *RPS6KA3*, *IRF2* et *NFE2L2* sont impliqués dans des processus importants qui conduisent à la naissance de tumeurs au niveau du foie.

Ces travaux sont publiés le 6 mai 2012 dans la revue [Nature Genetics](#).

Coordonnée par l'[INCa](#) et l'Inserm, la participation française à l'[ICGC](#) porte sur 4 programmes concernant un type particulier de cancer du sein, les cancers agressifs de la prostate, le sarcome d'Ewing et le cancer du foie.

Le cancer du foie est la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité dans le monde. Il apparaît souvent chez des personnes dont le foie est déjà touché par des pathologies telles qu'une hépatite B ou C, la consommation excessive d'alcool, des surcharges en fer ou l'obésité ; ces pathologies pouvant conduire au développement d'une cirrhose du foie.

En France, une étude pilote incluant une première série de 24 carcinomes hépatocellulaires dans le cadre du consortium ICGC de séquençage de l'ensemble du génome a démarré en 2009. Le but de cette étude menée par Jessica Zucman-Rossi était de mettre en évidence de nouveaux gènes responsables de la formation de ces tumeurs du foie (suppresseurs de tumeur et/ou à l'inverse oncogènes).

Grâce à de nouvelles techniques de séquençage du génome, les chercheurs ont pu établir que le code génétique<sup>1</sup> des personnes atteintes d'un cancer du foie présentait souvent des modifications : les bases G étant remplacées par des bases T. Ces mutations semblent spécifiques et significativement associées aux cancers du foie. Ceci suggère fortement, en dehors d'une cirrhose du foie préexistante, l'implication d'un agent toxique qui entrainerait des mutations dans l'ADN de ces patients.

Dans les zones tropicales, des composés comme l'aflatoxine B1<sup>2</sup> sont déjà bien connus pour de tels effets cancérigènes. De nouvelles données épidémiologiques et toxicologiques restent à établir pour déterminer précisément quels pourraient être ces agents génotoxiques chez ces patients vivant en France.

<sup>1</sup> qui est basé sur quatre bases ATCG

<sup>2</sup> L'**aflatoxine** est une toxine sécrétée par un champignon (*Ascomycète aspergillus flavus*) fréquente sur diverses graines en condition chaude et humide. C'est un agent oncogène puissant, en particulier sur le foie, et un inhibiteur de la synthèse des ARNm.

## Identification de 4 nouveaux gènes impliqués dans les tumeurs du foie

L'analyse de l'ensemble des mutations observées a révélé 4 nouveaux gènes n'ayant jamais été décrits dans les tumeurs hépatiques et qui présentent pourtant des altérations génétiques récurrentes; *ARID1A*, *RPS6KA3*, *IRF2* et *NFE2L2*. Afin de comprendre leur rôle, ces 4 gènes, ainsi que 10 autres, ont été testés sur des échantillons de 125 tumeurs hépatiques.

D'un point de vue physiologique, certaines de ces mutations génétiques altéreraient deux voies de signalisation connues des scientifiques : la voie WNT/ $\beta$ -Caténine et celle de la P53.

D'autres, par ailleurs, sont impliquées dans l'activation de la voie du stress oxydatif, de l'interferon ou de la signalisation RAS qui entraînent des bouleversements de l'état cellulaire.

Enfin, chez les patients avec une intoxication alcoolique chronique, les gènes de remodelage des chromosomes (qui stabilisent l'ADN) sont fréquemment altérés ce qui en fait des contributeurs majeurs de la tumorigenèse hépatique.

Pour Jessica Zucman-Rossi, « cette étude révèle de nouveaux gènes suppresseurs de tumeurs et oncogène impliqués dans la carcinogenèse hépatique. De nouvelles pistes sont à explorer pour utiliser dans le futur de nouveaux médicaments ciblant ces altérations génétiques et ainsi améliorer et adapter le traitement des patients en fonction des anomalies génomiques identifiées dans leur tumeur. »

Ce travail a été coordonné et financé par l'[INCa](#) dans le cadre du Plan cancer 2009-2013 en collaboration étroite avec la [Ligue nationale contre le cancer](#) et l'Inserm.



### L'Institut national du cancer partenaire français du consortium international ICGC

L'*International Cancer Genome Consortium* (ICGC) constitue un des programmes globaux de recherche biomédicale les plus ambitieux depuis le projet Génome Humain (<http://www.icgc.org/>). Initié en 2008, le programme ICGC, qui regroupe actuellement 14 pays, a pour objectif d'établir une description complète des altérations génomiques, transcriptomiques et épigénomiques de 50 types et/ou sous-types de cancers considérés comme les plus préoccupants aux plans clinique et sociétal.

25 000 génomes de cancers doivent ainsi être séquencés et analysés, et les résultats implémentent progressivement une base de données accessible aux chercheurs du monde entier. Le catalogue des altérations génomiques spécifiques de chaque type de cancer permettra le développement d'investigations fonctionnelles sur les mécanismes de la cancérogénèse conduisant à de nouvelles stratégies de prévention, de diagnostic et de traitement.

Les organisations membres et les centres qui prennent part à l'ICGC se sont engagés sur des normes relatives au respect du consentement éclairé et des règles éthiques communes afin de garantir que l'identité des participants aux études soit protégée.

L'Institut national du cancer (INCa) coordonne la contribution française à ce programme, avec des financements INCa-Inserm à hauteur de 5 M € par an.

Le programme ICGC est une opportunité pour consolider l'effort structurant engagé par l'INCa dans le domaine de la génomique à grande échelle.

En 2012 l'INCa et l'Inserm sont engagés sur 4 projets portant sur les cancers du foie, du sein HER2+, de la prostate et sur le sarcome de Ewing. Un cinquième programme sera engagé en 2012-2013.

## Sources

### **Integrated analysis of somatic mutations and focal copy number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma**

Cécile Guichard<sup>1,2\*</sup>, Giuliana Amaddeo<sup>1,2\*</sup>, Sandrine Imbeaud<sup>1,2\*</sup>, Yannick Ladeiro<sup>1,2</sup>, Laura Pelletier<sup>1,2</sup>, Ichrafe Ben Maad<sup>1,2</sup>, Julien Calderaro<sup>1,2,3</sup>, Paulette Bioulac-Sage<sup>4,5</sup>, Mélanie Letexier<sup>6</sup>, Françoise Degos<sup>7</sup>, Bruno Clément<sup>8</sup>, Charles Balabaud<sup>4,5</sup>, Eric Chevet<sup>4</sup>, Alexis Laurent<sup>9,10</sup>, Gabrielle Couchy<sup>1,2</sup>, Eric Letouzé<sup>11</sup>, Fabien Calvo<sup>12</sup>, Jessica Zucman-Rossi<sup>1,2,13\*\*</sup>.

1 Inserm, UMR---674, Génomique fonctionnelle des tumeurs solides, IUH, Paris, F---75010 France

2 Université Paris Descartes, Labex Immuno---oncology, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France

3 Assistance Publique---Hôpitaux de Paris, Department of Pathology, CHU Henri Mondor, F---94000 Créteil, France

4 Inserm, UMR---1053; Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, F--33076, France

5 CHU de Bordeaux, Pellegrin Hospital, Department of Pathology, Bordeaux, F---33076, France

6 IntegraGen, F---9100 Evry, France

7 Assistance Publique---Hôpitaux de Paris, Department of Hepatology, Beaujon Hospital, Université Paris Diderot, F---92210 Clichy, France

8 Inserm UMR---991, Université de Rennes 1, F---35043 Rennes, France

9 Assistance Publique---Hôpitaux de Paris, digestive, hepatobiliary and liver transplantation, CHU Henri Mondor, F---94000 Créteil, France

10 Inserm, U955, F---94000 Créteil, France

11 Programme Cartes d'Identité des Tumeurs, Ligue Nationale Contre le Cancer, F---75013 Paris, France

12 Institut National du Cancer, INCa, F---92513 Boulogne, France

13 Assistance Publique---Hôpitaux de Paris, Hopital Europeen Georges Pompidou, F---75015 Paris, France

*Nature Genetics*, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2256>

## Contact chercheur

**Jessica Zucman-Rossi**

**Unité Inserm 674 « « Génomique fonctionnelle des tumeurs solides » mixte avec l'Université Paris Descartes**

Tel : 06 01 07 78 75

Adresse électronique : [jessica.zucman-rossi@inserm.fr](mailto:jessica.zucman-rossi@inserm.fr)

## Contact presse

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)