

Communiqué de presse
2 avril 2015

Une équipe française identifie des nouveaux gènes impliqués dans le cancer du foie

Un pas de plus vers une médecine personnalisée pour les patients atteints de cancers

Le consortium international de génomique du cancer (IOGC) a été créé en 2008 afin de rassembler des chercheurs du monde entier pour analyser de manière approfondie 50 types ou sous-types de tumeurs cancéreuses. Il a également pour ambition de mettre très rapidement les résultats obtenus à la disposition de l'ensemble de la communauté scientifique afin d'accélérer la recherche sur les causes du cancer et la lutte contre la maladie.

L'Institut National du Cancer et l'ITMO Cancer d'Avignon (Alliance nationale pour le « science » de la vie et de la santé) assurent la coordination et le soutien de la participation française à ce programme portant entre autres sur le cancer du sein, les cancers agressifs de la prostate, et le cancer du foie. Sur ce dernier point, Jessica Zucman-Rossi, directrice de recherche Inserm (UMR 1162- Génétique fonctionnelle des tumeurs solides), pilote ce projet portant en particulier sur les carcinomes hépatocellulaires (CHC). Le CHC représente la 2^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde et est associé à divers pathologies pré existantes telles que les infections par le virus de l'hépatite B et C, la consommation excessive d'alcool, le surcharge en fer ou le « hépatite » chronique liée à l'obésité.

Par des techniques de séquençage à haut débit, Jessica Zucman-Rossi et ses collaborateurs ont étudié plus particulièrement les « cancer » liés à la consommation excessive d'alcool et à l'obésité pour identifier les mutations et les réarrangements impliqués dans la genèse de la tumeur cancéreuse, la progression et la résistance de la maladie.

Les travaux menés par l'équipe et publiés le 30 mars 2015 dans la revue scientifique Nature Genetics, montrent :

- L'existence d'un lien entre l'exposition à des facteurs de risque de l'individu au cours de leur vie (alcool, tabac, toxique alimentaire) et le « mutation » de l'ADN observée dans les tumeurs.
- que chaque tumeur est le résultat d'une combinaison unique d'altération « touchant » en moyenne une quarantaine de gènes. La complexité de cette diversité génétique explique en grande partie les phénomènes de résistance aux traitements actuels. Cependant, l'établissement de ce nouveau catalogue de gènes permet d'identifier dans près d'un cas sur 3 une altération génétique qui pourrait être ciblée par un médicament anti-tumoral. L'efficacité de ce médicament préconisé en fonction de l'altération du génome devra être démontrée dans des essais thérapeutiques de nouvelle génération dit « genome based clinical trial » qui constitueront la base du futur projet international IOGC2.

- Enfin, ce travail nous a permis d'identifier la première mutation à l'origine de la transformation maligne des cellules du foie¹. Cette observation devrait permettre d'améliorer le diagnostic précoce et de détecter les malades les plus à risque de développer un cancer du foie.

Ce travail, coordonné et financé par l'Institut National du Cancer, a été réalisé en collaboration étroite avec l'Inerm. Il a également bénéficié :

- de collaboration scientifique avec l'équipe du Dr Josep Llovet à Barcelone et avec celle du Dr Mike Stratton à Cambridge
- de soutien de l'université Paris Descartes, Paris Diderot et Paris 13 et de l'IUH Paris Saint-Louis
- du soutien de L'ARC par le biais du projet PAIR CHC co-financé avec l'Institut National du Cancer et du soutien d'un projet européen HEPTROMIC (FP7)
- avec la collaboration du CRB National tumeurs du foie coordonné par Bruno Clément avec les cliniciens et anatomopathologistes des CHU de Bordeaux (Paulette Bioulac-Sage, Jean-Frédéric Blanc et Charles Balabaud) et de Créteil (Julien Calderaro, Alexis Laurent).
- l'ensemble du séquençage à haut débit a été réalisé par IntegraGen (Evr)
- bénéficie du soutien de la ligue nationale contre le cancer « équipe labélisée Ligue contre le cancer »

Publication ICGC projet France

Schulze K*, Imbeaud S*, Letouzé E*, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nature Genetics*, in press. * contribution égale

Pilati C, Letouzé E, Nault JC, Imbeaud S, Boulai A, Calderaro J, Poussin K, Franconi A, Couchy G, Morcrette G, Mallet M, Taouji S, Balabaud C, Terris B, Canal F, Paradis V, Scoazec JY, de Muret A, Guettier C, Bioulac-Sage P, Chevet E, Calvo F, Zucman-Rossi J. Integrative genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK activating mutations and mutational processes of malignant transformation, *Cancer Cell*, 25(4):428-41, 2014

Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Børresen-Dale AL, Boyault S, Burkhardt B, Butler AP, Caldas C, Davies HR, Desmedt C, Ells R, Eyfjörd JE, Foekens JA, Greaves M, Hosoda F, Hutter B, Ilčić T, Imbeaud S, Imielinski M, Jäger N, Jones DT, Jones D, Knappskog S, Kool M, Lakhani SR, López-Otín C, Martin S, Munshi NC, Nakamura H, Northcott PA, Pajic M, Papaemmanuil E, Paradiso A, Pearson JV, Puente XS, Raine K, Ramakrishna M, Richardson AL, Richter J, Rosenstiel P, Schlesner M, Schumacher TN, Span PN, Teague JW, Totoki Y, Tutt AN, Valdés-Mas R, van Buuren MM, van't Veer L, Vincent-Salomon A, Waddell N, Yates LR, Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast Cancer Consortium; ICGC MML-Seq Consortium; ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J, Andrew Futreal P, McDermott U, Lichter P, Meyerson M, Grimmond SM, Sebert R, Campo E, Shibata T, Pfister SM, Campbell PJ, Stratton MR. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013, 500(7463):415-21

Nault JC, Mallet M, Pilati C, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Laurent C, Laurent A, Cherqui D, Balabaud C, Zucman-Rossi J. High frequency of telomerase reverse transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and pre-neoplastic lesions. *Nature Communications*, 2013, 26;4:2218.

Guichard C**, Amaddeo G**, Imbeaud S**, Ladeiro Y, Pelletier L, Ben Maad I, Calderaro J, Bioulac-

¹ Des mutations du promoteur de TERT, codant pour la télomérase, se sont révélées être les événements les plus précoces à l'origine de la transformation maligne de cellule

Sage P, Letextier M, Degos F, Clément B, Balabaud C, Chevet E, Laurent A, Couchy G, Letouzé E, Calvo F, Zucman-Rossi J*. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nature Genetics*, 44, 694–698, 2012. ** equally contributed.

International Cancer Genome Consortium. International network of cancer genome projects. *Nature*. 2010 Apr 15;464(7291):993-8.

Contacts presse :

INCa : Julie DECOUTERE 01 41 10 14 44 - 06 20 72 11 25 - presseinca@institutcancer.fr

Inserm : Priscille RIVIERE 01 44 23 60 97 presse@inserm.fr

Contact chercheur

Jessica Zucman-rossi

Inserm U1162

27 rue Juliette Dodu, 75010 Paris

jessica.zucman-rossi@inserm.fr

Tel : 01 53 72 51 66

[A lire, l'article du Professeur Zucman-Rossi](#)

A voir, la vidéo du Professeur, titulaire du prix recherche inserm 2012 [ici](#)