

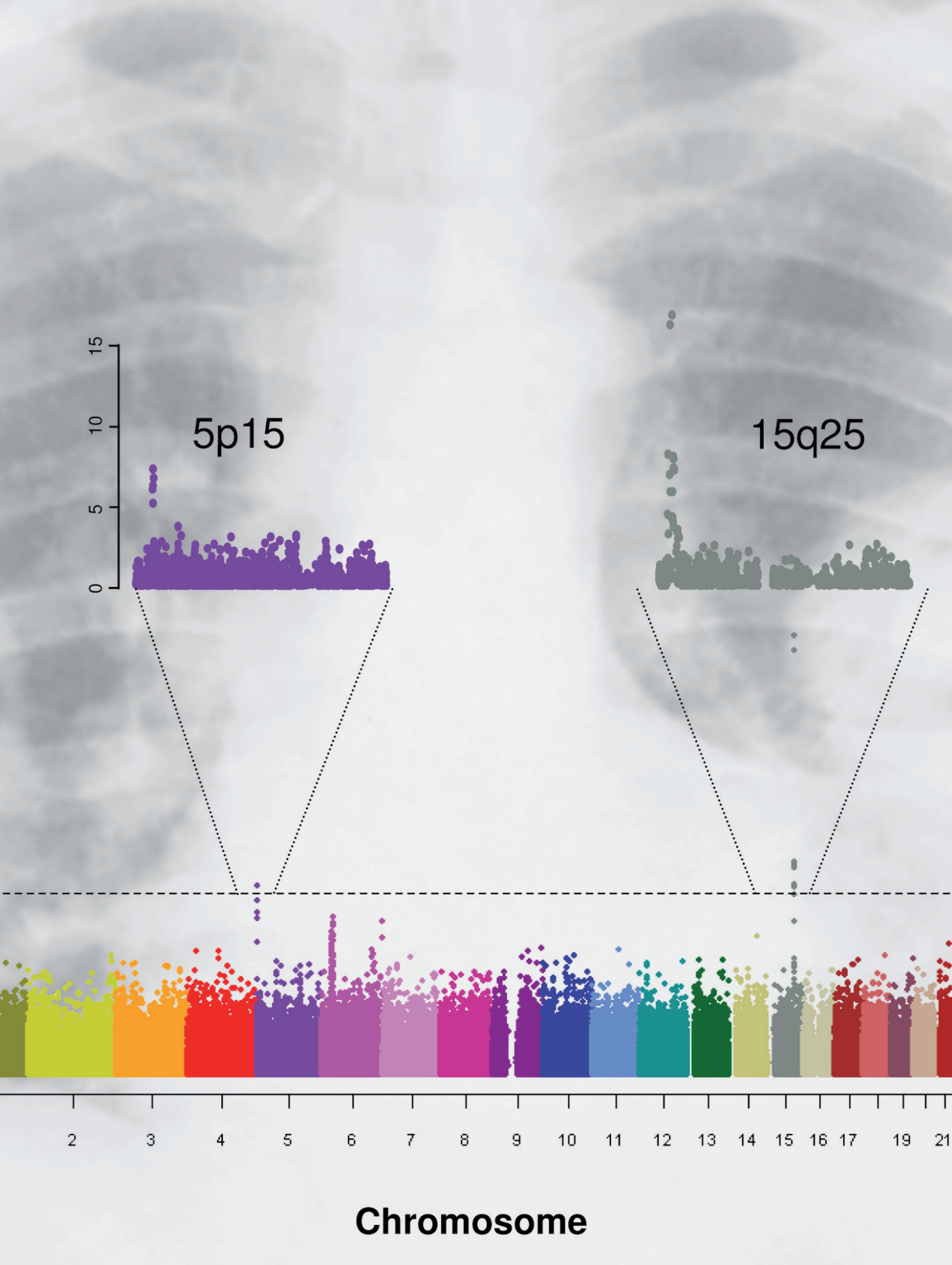
SECTION GÉNÉTIQUE (GEN)

Chef
Dr Paul Brennan

IL EST IMPORTANT D'IDENTIFIER LES GÈNES SPÉCIFIQUES ET LES VARIANTS GÉNÉTIQUES QUI CONTRIBUENT AU DÉVELOPPEMENT DU CANCER POUR PLUSIEURS RAISONS, NOTAMMENT POUR COMPRENDRE EN PROFONDEUR LES VOIES BIOLOGIQUES IMPLIQUÉES DANS LE CANCER, ÉLUCIDER LA FAÇON DONT LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX PEUVENT EXERCER LEURS EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT DU CANCER EN INTERACTION AVEC LES GÈNES, ET IDENTIFIER LES INDIVIDUS AYANT UN RISQUE SUFFISAMMENT ÉLEVÉ POUR ÊTRE SUSCEPTIBLES DE BÉNÉFICIER DES STRATÉGIES DE RÉDUCTION DU RISQUE.

La Section Génétique réunit deux groupes ayant pour mission générale d'identifier les gènes impliqués dans le cancer, de caractériser le spectre des variants de séquence pathogènes qu'ils portent, et de comprendre comment ils interagissent avec les facteurs non génétiques. Il s'agit des Groupes Epidémiologie génétique (GEP) et Prédispositions génétiques au cancer (GCS). Le Groupe GEP participe essentiellement à la coordination de vastes études épidémiologiques au sein de la population et à l'analyse de multiples variants génétiques fréquents, afin d'identifier de nouveaux locus de prédisposition au cancer, en s'intéressant tout particulièrement aux cancers du poumon, des voies aérodigestives supérieures (VADS, notamment du rhinopharynx), du rein et aux cancers plus rares de l'enfant. De son côté, le Groupe GCS travaille principalement à l'identification de variants ou de mutations rares, dans des locus de prédisposition au cancer connus ou fortement candidats, qui confèrent un risque de cancer important. L'accent est mis sur le cancer du sein, en particulier sur les tumeurs mammaires de type basal, avec également un intérêt grandissant pour les mélanomes. Les résultats du Groupe GCS peuvent avoir

des implications directes en matière de prévention, dans la mesure où ils apportent une analyse plus précise des données de criblage mutationnel dans des gènes de prédisposition conférant un risque élevé de cancer, tels que BRCA1, BRCA2, MLH1 et MSH2. Le Groupe GCS assure également des services de génotypage aux deux Groupes, grâce à sa plate-forme génétique.



GROUPE EPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE (GEP)

Chef

Dr Paul Brennan

Chercheurs

Dr James McKay

Dr Ghislaine Scelo

Personnel

Amélie Chabrier

Valérie Gaborieau

Yvette Granjard

Hélène Renard

Chercheurs en visite

Dr A. Boroda (mai à juin 2009)

Boursiers post-doctoraux

Dr D. Anantharaman (depuis janvier 2009)

Dr K. Braga Ribeiro (depuis octobre 2007)

Dr D. Chen

Dr J. Fachiroh

Dr M. Johansson (depuis septembre 2008)

Dr E. Lips (février 2008 à janvier 2009)

Dr K. Szymanska (jusqu'en avril 2008)

Dr M. Timofeeva (depuis juillet 2009)

Dr T. Truong (depuis décembre 2007)

Dr K. Urayama

Etudiants

Manon Delahaye

San Oh (juillet à octobre 2008)

Joanna Matyjasik (février à juillet 2008)

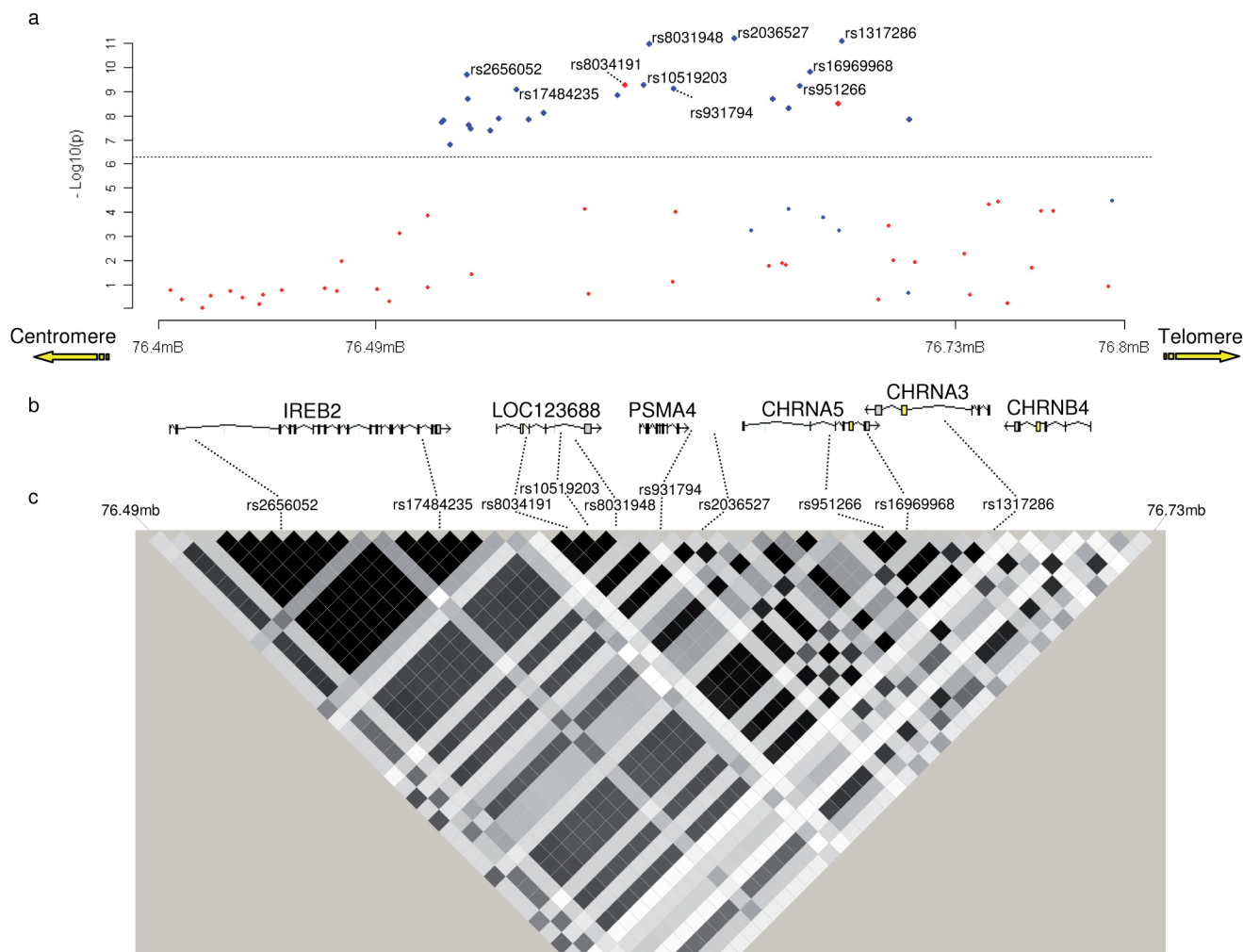
Marcin Lener (février à juillet 2008)

Le Groupe GEP a actuellement entrepris de grandes études multipartenaires d'épidémiologie génétique, concernant les cancers fortement liés au tabac et à l'alcool — principalement les cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures (VADS), mais aussi le cancer du rein. Ceci suppose l'étude de gènes candidats et de plus en plus d'études d'association pangénomique.

Une série de grandes études cas-témoins multicentres des cancers du poumon, des VADS et du rein s'est achevée en Europe et en Amérique latine. Cette série d'études rassemblait plus de 15 000 personnes. Les études d'association pangénomique sont en cours, en collaboration avec le Centre National de Génotypage (Evry, France), afin d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition pour ces cancers. Les premiers résultats ont été publiés pour le cancer du poumon (Hung et coll., Nature 2008 ; Mc Kay et coll., Nature Genetics, 2008).

Le Groupe participe également au Consortium international d'études du cancer du poumon (ILCCO) et au Consortium international d'études épidémiologiques des cancers de la tête et du cou (INHANCE), pour rassembler l'information et les résultats de toutes les grandes études des cancers du poumon et des voies aérodigestives.

Une grande étude d'association pangénomique sur le cancer du rein est également en cours, en collaboration avec le Centre National de Génotypage et le US



Locus 15q25 de prédisposition au cancer du poumon identifié lors de l'étude d'association pangénomique du CIRC sur le cancer du poumon. Ce locus contient trois gènes codant pour des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, *CHRNA5*, *CHRNA3* et *CHRN4*. a) Degré de signification (p) de l'association de chacun des SNP génotypés dans la région 15q25 (entre 76,4 et 76,8mB) avec le cancer du poumon. La courbe bleue indique le seuil $p < 5 \times 10^{-7}$ à partir duquel les résultats sont jugés significatifs sur l'ensemble du génome. Les points marqués d'un nombre précédé de rs ont une valeur de $p < 1 \times 10^{-9}$. Les points en rouge ont été génotypés grâce à la plate-forme Illumina équipée de la puce 317K ; les points en bleu indiquent les SNP supplémentaires génotypés (Taqman). b), c) La région génomique à fort déséquilibre de liaison, située approximativement entre rs4887053 (76,49 mB) et rs12594247 (76,73 mB), contient les SNP fortement associés au risque de cancer du poumon. b) Positions des 6 gènes connus. c) Estimations de la distance entre les paires de locus (r^2) pour les 46 SNP courants entre 76,49mB et 76,73mB, chez les témoins de l'étude du CIRC en Europe centrale. Plus la couleur grise s'intensifie, plus les valeurs de r^2 sont élevées. La majorité des estimations D' pour ces SNP est supérieure à 0,8.

National Cancer Institute. Des résultats complets devraient être obtenus avant fin 2009. Nous avons aussi établi une collaboration avec le Centre International de Génotypage pour un projet de séquençage à grande échelle des tumeurs du rein (projet CAGEKID).

ETUDE DE COHORTE EN RUSSIE

Nous coordonnons une vaste étude de cohorte en Russie, avec des collègues du Centre de Recherche sur le Cancer de Moscou et du *Clinical Trials Service Unit* de l'Université d'Oxford. Plus de 200 000 adultes ont déjà été recrutés dans 3 villes de Sibérie occidentale (Barnaul, Biysk et Tomsk), avec recueil détaillé des données par questionnaire et prélèvement d'ADN. Le suivi en cours permettra d'identifier l'issue des cancers et d'autres maladies chroniques. Les prochaines analyses s'attacheront à comprendre les causes des taux de mortalité extrêmement élevés enregistrés chez les adultes d'âge moyen dans cette région. Les premières analyses réalisées sur plus de 50 000 personnes de cette cohorte, décédées pour diverses raisons, ont déjà montré que l'alcool était responsable de plus de la moitié des décès en Russie, entre 15 et 54 ans, et qu'il était à l'origine de la plupart des fortes fluctuations de la mortalité russe récemment observées (Zaridze et coll., Lancet 2009).

CANCER DU RHINOPHARYNX

Le cancer du rhinopharynx (CRP) est une pathologie maligne dont les taux d'incidence varient énormément dans le monde. Dans la plupart des régions, il s'agit d'un cancer rare (0,5 cas pour 100 000 par an au RU), mais dans certaines régions, il survient sous forme endémique avec une incidence 10 à 40 fois plus élevée. C'est le cas en Chine méridionale, dans d'autres parties du Sud-Est asiatique et au Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie). Avec nos partenaires en Malaisie et en Thaïlande, nous menons actuellement une étude sur le rôle des gènes et des facteurs environnementaux dans l'étiologie du CRP en Asie du Sud-Est. Cette étude vise à être l'une des plus grandes études mondiales sur le CRP, avec au moins 1000 paires de cas-témoins et des familles à cas multiples. Actuellement, les sites d'étude reposent

sur un ensemble d'efforts à l'échelle nationale, coordonnés en Thaïlande par l'Institut national du Cancer à Bangkok, et dans la région du Sarawak en Malaisie, par le *Kuching General Hospital*. Une fois le recrutement terminé, nous réaliserons des études d'association pangénomique sur le CRP pour rechercher les gènes associés à l'apparition de ce cancer et à la survie.

CANCERS DE L'ENFANT ET DU JEUNE ADULTE

Nous apportons notre aide à la préparation d'études pilotes sur les tumeurs embryonnaires du système nerveux périphérique qui touchent les enfants et les jeunes adultes. Excepté pour les cancers les plus fréquents à ces âges (leucémies et tumeurs du système nerveux central), il existe très peu d'études étiologiques à grande échelle des différents types de cancers de l'enfant, et les données concernant les causes et les mécanismes sont très limitées. Dans le cadre d'une grande étude internationale, nous avons donc entrepris d'étudier : i) le rôle de l'exposition à des facteurs de risque présumés, et ce à différentes périodes clés (préconception, prénatale et postnatale), ii) les facteurs de prédisposition génétique, iii) les interactions gènes-environnement et iv) de nouveaux marqueurs moléculaires (méthylation de l'ADN et capacité de réparation). L'étude concernera le rétinoblastome, la tumeur de Wilms, le rhabdomyosarcome, le neuroblastome et l'hépatoblastome.

PUBLICATIONS

- Abnet CC, Kamangar F, Islami F, et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3062-8, 2008.
- Balbo S, Hashibe M, Gundy S, et al. N2-ethyldeoxyguanosine as a potential biomarker for assessing effects of alcohol consumption on DNA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3026-32, 2008.
- Becker N, Fortuny J, Alvaro T, et al. Medical history and risk of lymphoma: results of a European case-control study (EPILYMPH). *J Cancer Res Clin Oncol* 135(8):1099-107, 2009.
- Berthiller J, Lee YC, Boffetta P, et al. Marijuana smoking and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1544-51, 2009.
- Boccia S, Boffetta P, Brennan P, et al. Meta-analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and risk of head and neck and lung cancer. *Cancer Lett* 273(1):55-61, 2009.
- Boffetta P, Hel OV, Kricker A, et al. Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study. *Int J Epidemiol* 37(5): 1080-94, 2008.
- Brennan P, McKay J, Moore L, et al. Obesity and cancer: Mendelian randomization approach utilizing the FTO genotype. *Int J Epidemiol* 38(4):971-5, 2009.
- Brennan P, van der Hel O, Moore LE, et al. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe. *Br J Cancer* 99(11):1912-5, 2008.
- Campa D, McKay J, Sinilnikova O, et al. Genetic variation in genes of the fatty acid synthesis pathway and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2009 [Epub avant pub.].
- Canova C, Hashibe M, Simonato L, et al. Genetic associations of 115 polymorphisms with cancers of the upper aerodigestive tract across 10 European countries: the ARCAE project. *Cancer Res* 69(7):2956-65, 2009.
- Chuang SC, Hashibe M, Scelo G, et al. Risk of Second Primary Cancer among Esophageal Cancer Patients: a Pooled Analysis of 13 Cancer Registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(6):1543-9, 2008.
- Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 15:123(10):2390-6, 2008.
- Cocco P, Brennan P, Ibba A, et al. Plasma polychlorobiphenyl and organochlorine pesticide level and risk of major lymphoma subtypes. *Occup Environ Med* 65(2):132-140, 2008.
- de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(4):451-8, 2008.
- De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, et al. Meat intake, meat mutagens and risk of lung cancer in Uruguayan men. *Cancer Causes Control* 2009 Aug 14. [Epub avant pub.].
- Dossus L, McKay JD, Canzian F, et al. Polymorphisms of genes coding for ghrelin and its receptor in relation to anthropometry, circulating levels of IGF-I and IGFBP-3, and breast cancer risk: a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Carcinogenesis* 29(7):1360-6, 2008.
- Ekström Smedby K, Vajdic CM, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 111(8):4029-38, 2008.
- Gajalakshmi V, Mathew A, Brennan P, et al. Breast-feeding and breast cancer risk in India: a multicenter case-control study. *Int J Cancer* 125(3):662-5, 2009.
- Garcia-Closas M, Hall P, Nevanlinna H, et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility Loci by clinical and pathological characteristics. *PLoS Genet* 4(4):e1000054, 2008.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(2):541-50, 2009.
- Hashibe M, McKay JD, Curado MP, et al. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nat Genet* 40(6):707-9, 2008.
- Heath SC, Gut IG, Brennan P, et al. Investigation of the fine structure of European populations with applications to disease association studies. *Eur J Hum Genet* 16(12):1413-1429, 2008.
- Heck JE, Charbotel B, Moore LE, et al. Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2009 Sep 7. [Epub avant pub.].
- Heck JE, Sapkota A, Vendhan G, et al. Dietary risk factors for hypopharyngeal cancer in India. *Cancer Causes Control* 19(10):1329-37, 2008.
- Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J, et al. Level of education and the risk of lymphoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Cancer Res Clin Oncol* July 2009 (Epub avant pub.).
- Hung RJ*, McKay JD* (*equally contributing authors), Gaborieau V, et al. A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for lung cancer encompassing nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008 452(7187):633-7.
- Hung RJ, Christiani DC, Risch A, et al. International lung cancer consortium: pooled analysis of sequence variants in DNA repair and cell cycle pathways. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3081-9, 2008.
- Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(9):2485-91, 2009.
- Jenab M, McKay JD, Ferrari P, et al. CDH1 gene polymorphisms, smoking, Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Eur J Cancer* 2008;44:774-80.
- Johansson M, McKay JD, Rinaldi S, et al. Genetic and plasma variation of insulin-like growth factor binding proteins in relation to prostate cancer incidence and survival. *Prostate* 69(12):1281-91, 2009.
- Johansson M, McKay JD, Wiklund F, et al. Genetic variation in the SST gene and its receptors in relation to circulating levels of insulin-like growth factor-I, IGFBP3, and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1644-50, 2009.
- Johansson M, Van Guelpen B, Vollset SE, et al. One-carbon metabolism and prostate cancer risk: prospective investigation of seven circulating B vitamins and metabolites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1538-43, 2009.
- Szymańska K, Levi JE, Menezes A, et al. TP53 and EGFR mutations in combination with lifestyle risk factors in tumors of the upper aerodigestive tract from South America. *Carcinogenesis* (sous presse).

- Karami S, Boffetta P, Rothman N, et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure, and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis*. 29(8):1567-71, 2008.
- Karami S, Brennan P, Hung RJ, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and renal cancer risk in Central and Eastern Europe. *J Toxicol Environ Health* 71(6):367-72, 2008.
- Karami S, Brennan P, Rosenberg PS, et al. Analysis of SNPs and haplotypes in vitamin D pathway genes and renal cancer risk. *PLoS One*. 2009 Sep 15;4(9):e7013.
- Lagiou P, Georgila C, Minaki P, et al. Alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe: the ARCAGE project: study samples and data collection. *Eur J Cancer Prev* 18(1):76-84, 2009.
- Lagiou P, Talamini R, Samoli E, et al. Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: The ARCAGE study. *Int J Cancer* 124(11):2671-6, 2009.
- Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(8):1974-81, 2008.
- Lips E, Gaborieau V, McKay JD, et al. Association between a 15q25 gene variant, smoking intensity, and tobacco related cancers among 17,000 individuals. *International Journal of Epidemiology* (sous presse).
- Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, et al. Total Exposure and Exposure Rate Effects for Alcohol and Smoking and Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Am J Epidemiol*. 2009 Sep 10. [Epub avant pub.].
- Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi V, Brennan P, Mathew BS, Boffetta P. Anthropometric factors and breast cancer risk among urban and rural women in South India: a multicentric case-control study. *Br J Cancer*. 2008 Jul 8;99(1):207-13.
- Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi VC, Brennan P, Binukumar BP, Boffetta P. Physical activity levels among urban and rural women in south India and the risk of breast cancer: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 18(5):368-76, 2009.
- Maule M, Scélo G, Pastore G, et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood central nervous system malignant tumours: An international study. *Eur J Cancer* 44(6):830-9, 2008.
- McKay JD, Hashibe M, Hung RJ, et al. Sequence Variants of NAT1 and NAT2 and Other Xenometabolic Genes and Risk of Lung and Aerodigestive Tract Cancers in Central Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(1):141-7, 2008.
- McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, et al. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet*. 40(12):1404-6, 2008.
- McKay JD, McCullough ML, Ziegler RG, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk: results from the national cancer institute breast and prostate cancer cohort consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(1):297-305, 2009.
- Moore LE, Hung R, Karami S, et al. Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. *Int J Cancer* 122(8):1710-5, 2008.
- Negri E, Boffetta P, Berthiller J, et al. Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* 2008 124(2):394-401.
- Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 14(15):4726-34 (2008).
- Nieters A, Rohrmann S, Becker N, et al. Smoking and lymphoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 167(9):1081-9, 2008.
- Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T, et al. Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Lung Cancer Risk: a Multicenter Study in Europe. *Occup Environ Med*. 2009 Sep 22. [Epub avant pub.].
- Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, et al. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer--a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* 169(2):132-42, 2009.
- Sangrairang S, Sato Y, Sakamoto H, et al. Genetic polymorphisms of estrogen metabolizing enzyme and breast cancer risk in Thai women. *Int J Cancer* 125(4):837-43, 2009.
- Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, et al. Indoor air pollution from solid fuels and risk of hypopharyngeal/laryngeal and lung cancers: a multicentric case-control study from India. *Int J Epidemiol* 37(2):321-8, 2008.
- Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D, et al. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control* 19(10):1161-70, 2008.
- Udler MS, Meyer KB, Pooley KA, et al. FGFR2 variants and breast cancer risk: fine-scale mapping using African American studies and analysis of chromatin conformation. *Hum Mol Genet*. 18(9):1692-703, 2009.
- Vaissière T, Hung RJ, Zaridze D, et al. Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors. *Cancer Res*. 69(1):243-52, 2009.
- Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, et al. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res*. 2009 Aug 15;69(16):6482-9. Epub 2009 Aug 4.
- Vineis P, Brennan P, Canzian F, et al. Expectations and challenges stemming from genome-wide association studies. *Mutagenesis* 23(6):439-44, 2008.
- Zaridze D, Brennan P, Boreham J, et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet* 373(9682), 2201-14, 2009.
- Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, et al. Personal Use of Hair Dye and the Risk of Certain Subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma. *Am J Epidemiol* 167(11):1321-31, 2008.

RÉUNIONS ACCUEILLIES PAR LE GROUPE ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE

Central Europe studies on Pancreatic and Kidney Cancer Study Group Meeting – Prague, République tchèque – 8 avril 2008

Central Europe studies on Pancreatic and Kidney Cancer Study Group Meeting – Prague, République tchèque - 3-4 mars 2009

6ème Réunion annuelle ILCCO (International Lung Cancer Consortium) – Paris, France - 23-24 mars 2009

Kidney Cancer Genomics Meeting – Lyon, France - 19 octobre 2009

GROUPE PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AU CANCER (GCS)

Chef

Dr Fabienne Lesueur
(par intérim)
Dr Sean Tavtigian
(jusqu'en octobre 2009)

Secrétaire

Antoinette Trochard

Chercheur

Dr Florence Le Calvez-Kelm

Personnel

Geoffroy Durand
Nathalie Forey
Sandrine McKay-Chopin
Jocelyne Michelon
Nivonirina Robinot
Catherine Voegele

Chercheur en visite

Prof. A. Thomas (mai à juin 2009)

Boursiers post-doctoraux

Dr J. Ahmad
Dr F. Damiola
(depuis novembre 2008)
Dr S. Garritano
(jusqu'en août 2008)

Etudiants

A. Herkert
(octobre à novembre 2008)
B.T.T. Nguyen
C. Tessereau (février à mai 2009)
R. Tricarico
(septembre à octobre 2009)
M. Vallée

AU COURS DE LA PÉRIODE BIENNALE 2008-2009, LES ACTIVITÉS DU GROUPE GCS SE SONT CONCENTRÉES SUR QUATRE DOMAINES : ANALYSE DE VARIANTS NON CLASSÉS DE GÈNES DE PRÉDISPOSITION DE RISQUE ÉLEVÉ POUR LE CANCER, CRIBLAGE MUTATIONNEL CAS-TÉMOINS DE GÈNES DE PRÉDISPOSITION DE RISQUE MODÉRÉ AU CANCER DU SEIN, GÉNÉTIQUE DE LA PRÉDISPOSITION AU MÉLANOME, ET DÉVELOPPEMENT DE LA PLATE-FORME DE SERVICES POUR APPUYER LES PROJETS COLLABORATIFS MULTI-GROUPES.

ANALYSE DES VARIANTS NON CLASSÉS

En Amérique du Nord, en Europe, en Australie et au Japon, l'analyse génétique des gènes de prédisposition à haut risque pour le cancer devient un élément de plus en plus important de la prise en charge médicale des patients à risque et de leurs proches parents. La grande majorité de ces analyses concerne essentiellement des gènes de prédisposition élevée bien établis pour les cancers du sein et du colon, notamment *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1* et *MSH2*. L'analyse *de novo* d'un patient à risque consiste généralement à réaliser un criblage mutationnel des exons codants et des jonctions d'épissage proximales du(des) gène(s) de prédisposition sous-jacent(s), souvent complété par une recherche des duplications ou des délétions d'exons individuels (*Tavtigian et Le Calvez-Kelm, 2007). Par conséquent, ces analyses sont souvent exigeantes du point de vue technologique et assez coûteuses.

Parallèlement aux mutations par insertion-délétion et autres variants de séquence aboutissant à une protéine tronquée, dont la fonction est très probablement altérée, et qui sont donc généralement classés comme pathogènes *a priori*, le criblage mutationnel révèle souvent la présence

de substitutions d'un seul nucléotide et de variants dont les effets sur la fonction du gène et le risque de maladie ne sont pas prédictibles dans l'immédiat. On parle alors de variants non classés (VNC). Depuis plusieurs années, nous participons à un consortium d'études des VNC de *BRCA1* et *BRCA2*. Ce consortium a abouti à trois résultats notables : 1) la création d'une méthode bayésienne d'évaluation des VNC qui combine les données issues de plusieurs types de sources indépendantes, afin de calculer une probabilité intégrée ultérieure pour qu'un variant de séquence soit pathogène (*Goldgar et coll., 2004, *Easton et coll., 2007 ; *Goldgar et coll., 2008 ; *Tavtigian et coll., 2008) ; 2) l'organisation d'un Groupe de travail du CIRC sur les VNC qui a produit des directives applicables au plan médical pour la classification de ces VNC (*Plon et coll., 2008) (Tableaux 1 et 2) et qui a commencé à diffuser notre méthode bayésienne d'évaluation intégrée au-delà de la communauté s'intéressant exclusivement à la génétique du cancer du sein ; et 3) la réunion, en février 2009, d'un Groupe de travail du CIRC sur les VNC dans les gènes de réparation des mésappariements, afin d'adapter la méthode bayésienne d'évaluation intégrée aux gènes de prédisposition pour le cancer du côlon.

Tableau 1. Projet de système de classification des variants de séquence identifiés par test génétique

Classe	Description	Probabilité d'être pathogène
5	Certainement pathogène	>0,99
4	Probablement pathogène	0,95–0,99
3	Incertain	0,05–0,949
2	Probablement pas pathogène ou d'importance clinique négligeable	0,001–0,049
1	Non pathogène ou sans importance clinique	<0,001

Tableau 2. Tests recommandés pour chaque classe de variants

Classe	Tests cliniques	Recommandations de surveillance si l'apparenté à risque est positif	Tests de recherche chez les apparentés
5	Rechercher des variants chez les apparentés à risque	Directives complètes de surveillance en matière de haut risque	Non indiqués
4	Rechercher des variants chez les apparentés à risque	Directives complètes de surveillance en matière de haut risque	Peut être indiqué de mieux classer le variant
3	Ne pas pratiquer de tests prédictifs chez les apparentés à risque	Sur la base des antécédents familiaux (et autres facteurs de risque)	Peut être indiqué de mieux classer le variant
2	Ne pas pratiquer de tests prédictifs chez les apparentés à risque	Traiter comme "aucune mutation détectée" pour ce trouble	Peut être indiqué de mieux classer le variant
1	Ne pas pratiquer de tests prédictifs chez les apparentés à risque	Traiter comme "aucune mutation détectée" pour ce trouble	Non indiqués

*Recommander la poursuite de tests chez les probandes pour toutes les modalités de test disponibles pour le trouble en question : recherche de réarrangements par ex.

CRIBLAGE MUTATIONNEL CAS-TÉMOINS DES GÈNES DE PRÉDISPOSITION DE RISQUE MODÉRÉ POUR LE CANCER DU SEIN

Les gènes de prédisposition de risque élevé connus pour le cancer du sein expliquent environ 25% du risque relatif familial pour ce cancer, et les SNP courants associés au risque, détectés par de récentes études d'association pangénomique, ne sont pas responsables de plus de 10% de ce risque relatif familial. Par conséquent, en ce qui concerne la génétique du cancer du sein (de même que pour les cancers du côlon et de la prostate) il existe un problème émergent d'«héritabilité manquante» (Maher, 2008 ; Easton et Eeles, 2008). Il serait possible que des variants peu fréquents, voire rares, de gènes de prédisposition de risque modéré, typiquement représentés par *ATM* et *CHEK2*, soient responsables d'une composante essentielle de l'héritabilité manquante. Nous terminons tout juste la deuxième année d'un projet de 5 ans financé par les NIH pour examiner cette hypothèse. La principale approche de ce projet consiste à réa-

liser un criblage mutationnel du cadre de lecture complet de gènes candidats soigneusement sélectionnés à partir de 1250 cas de cancer du sein et d'un nombre similaire de témoins appariés sur l'origine ethnique. Les gènes candidats sont choisis chaque année par un comité consultatif, et la majorité des cas et des témoins sont issus des centres de population couverts par les Registres des Cancers du Sein Familiaux subventionnés par les NIH. Les résultats préliminaires sont encourageants. Nous avons publié un article concernant les méthodes de laboratoire (*Nguyen et coll., 2009). Nous avons également publié une analyse du gène de prédisposition de risque modéré *ATM* (*Tavtigian et coll., 2009). Ce dernier travail nous a permis de démontrer l'efficacité de notre approche bioinformatique pour l'analyse des rares substitutions faux-sens, tout en démontrant également l'importance de celles-ci dans la prédisposition au cancer du sein lorsqu'elles affectent le gène *ATM*. Pendant les trois ans et demi à venir, cette approche nous permettra d'analyser un nombre considérable de

gènes candidats et d'aller plus loin dans l'élucidation des bases génétiques de la prédisposition au cancer du sein.

GÉNÉTIQUE DE LA PRÉDISPOSITION AU MÉLANOME

Il a été montré que des mutations affectant deux gènes codant pour des protéines régulatrices du cycle cellulaire étaient responsables du mélanome cutané malin (MCM) familial. Environ 20% des familles sujettes au mélanome étaient porteuses d'une mutation ponctuelle dans le locus *CDKN2A* sur 9p21, qui code pour deux protéines indépendantes, p16 (INK4a) et p14 (ARF). Des mutations rares dans *CDK4* ont également été associées à la maladie. Bien qu'il ait été montré que *CDKN2A* était le principal gène de prédisposition au mélanome, il reste encore une grande proportion de mélanomes apparentés, liés au locus 9p21, dans lesquels aucune mutation germinale de *CDKN2A* n'a été identifiée par séquençage direct de l'exon. Pour évaluer la contribution à la maladie d'importants réarrangements

dans *CDKN2A*, nous avons réalisé une MPLA («multiplex ligation-dependent probe amplification») sur la série française de familles sujettes au mélanome. Dans l'ensemble, nous avons montré que les délétions génomiques représentaient 2,1% des mutations totales observées dans cette série (*Lesueur et coll., 2008).

Chez les familles sujettes au mélanome, l'effet des mutations dans *CDKN2A* varie non seulement en fonction du phénotype des individus (type de peau, nombre de naevus, sensibilité au soleil), mais aussi de la présence de variants génétiques du gène de la pigmentation, *MC1R*, hautement polymorphe. Nous avons également étudié l'impact des gènes *GST*, impliqués dans la détoxification des métabolites après exposition aux UV, sur le risque de mélanome dans des familles sujettes au mélanome sur plusieurs générations, porteuses de mutations *CDKN2A*. Nous avons observé que l'allèle nul *GSTT1* modifie le risque de développer un mélanome chez les porteurs d'une mutation *CDKN2A* conférant un risque élevé, et ce, même après ajustement sur le génotype *MC1R* et les facteurs d'hôte. Il est donc clair que de multiples modificateurs génétiques influencent le risque de mélanome (*Chaudru et coll., 2009).

En adoptant une stratégie semblable à celle développée pour identifier et analyser les gènes de risque modéré pour le cancer du sein, notre prochain objectif est d'étudier des gènes candidats de prédisposition au mélanome dans la voie de pigmentation, grâce à un criblage mutationnel cas-témoins sur des individus de la cohorte EPIC.

SERVICES

Le Groupe GCS a acquis une plateforme Illumina BeadArray reader/Goldengate, en avril 2008. Les flux de travail pour le génotypage des SNP, les profilages de méthylation et d'expression de gènes ont été validés et le personnel du Groupe a été formé en conséquence. Plusieurs projets ont été réalisés sur la plateforme Illumina. En appui à un projet de GCS sur la génétique du cancer du sein, nous avons créé et validé une série de marqueurs ancestraux informatifs avec un jeu de 384 SNP. En appui à un projet du Groupe EGE, nous avons uti-

lisé le kit Illumina Cancer Panel I méthylation, pour établir le profil de méthylation des promoteurs de 807 gènes associés au cancer dans une série de tissus provenant de cancers hépatocellulaires, du sein et de l'œsophage, ainsi que dans les tissus environnants. En appui à un projet du Groupe MOC, la plate-forme Illumina a permis de réaliser le profil d'expression de gènes dans des séries de lignées cellulaires de cancer du sein, pour évaluer de quelle façon le statut de p53 affecte la réponse transcriptionnelle de ces cellules à l'œstradiol ou au tamoxifène, modulateur sélectif des récepteurs à œstrogènes. Des analyses sont en cours et un manuscrit devrait suivre.

RÉFÉRENCES

Chaudru V, Lo MT, Lesueur F, Marian C, Mohamdi H, Laud K, Barrois M, Chompret A, Avril MF, Demenais F, Paillerets BB (2009). Protective effect of copy number polymorphism of glutathione S-transferase T1 gene on melanoma risk in presence of CDKN2A mutations, MC1R variants and host-related phenotypes. *Fam Cancer*. May 31.

Easton DF, Eeles RA (2008). Genome-wide association studies in cancer. *Hum Mol Genet* 17(R2):R109-R115. PMID: 18852198

Lesueur F, de Lichy M, Barrois M, Durand G, Bombled J, Avril MF, Chompret A, Boitier F, Lenoir GM; French Familial Melanoma Study Group, Bressac-de Paillerets B (2008). The contribution of large genomic deletions at the CDKN2A locus to the burden of familial melanoma. *Br J Cancer*. Jul 22;99(2):364-70.

Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 456:18-21, 2008. PMID: 18987709

PUBLICATIONS

Arnold S, Buchanan DD, Barker M, et al. (2009). Classifying MLH1 and MSH2 variants using bioinformatic prediction, splicing assays, segregation, and tumor characteristics. *Hum Mutat* [Epub avant pub.] PMID: 19267393.

Campa D, McKay J, Sinilnikova O, et al. (2009). Genetic variation in genes of the fatty acid synthesis pathway and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. [Epub avant pub.] PMID: 19252981.

Cotton RGH, Auerbach AD, Axton M, et al. (2008). The human variome project – the collection of variation affecting human health. *Science* 322(5903):861-862.

Couch FJ, Rasmussen LJ, Hofstra R, Monteiro ANA, Greenblatt MS, de Wind N for the IARC unclassified genetic variants working group (2008). Assessment of functional effects of unclassified variants. *Hum Mutat* 29(11):1314-1326.

Distelman Menachem T, Shapira T, et al. (2009). Analysis of BRCA1-BRCA2 genes' contribution to breast cancer susceptibility in high risk Jewish Ashkenazi women. *Familial Cancer* 8:127-133.

Farrugia D, Agarwal M, Deffenbaugh AM, et al. (2008). Cancer risk assessment of BRCA2 missense variants of unknown clinical significance by functional and genetic analysis. *Cancer Res* 68(9):3523-31.

Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, et al. High frequency of the cancer-predisposing TP53 mutation p.R337H in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect *Hum Mutat* (sous presse).

Garritano S, Gemignani F, Voegelé C, et al. (2009). Determining the effectiveness of high resolution melting analysis for SNP genotyping and mutation scanning at the TP53 locus. *BMC Genetics* 10:5.

Goldgar DE, Easton DF, Byrnes GB, Spurdle AB, Iversen ES, Greenblatt MS, for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Genetic evidence and integration of various data sources for classifying uncertain variants into a single model. *Hum Mutat* 29(11):1265-1272.

Greenblatt MS, Brody LC, Foulkes WD, et al., for the IARC Working Group on Classifying Genetic Variants (2008). Locus-specific databases and recommendations to strengthen their contribution to the Classification of Variants in Cancer Susceptibility Genes. *Hum Mutat* 29(11):1273-1281.

Hammet F, George J, Tesoriero AA, et al. (2008). Is BRCA2 c.9079 G>A a predisposing variant for early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 109(1):177-9.

Hofstra RMW, Spurdle AB, Eccles D, et al., for the IARC unclassified genetic variants working group (2008). Tumor characteristics as an analytic tool for classifying genetic variants of uncertain clinical significance. *Hum Mutat* 29(11):1292-1303.

Jordheim LP, Nguyen-Dumont T, Thomas X, Dumontet C, Tavtigian SV (2008). Differential allelic expression in leucoblast from patients with acute myeloid leukemia suggests genetic regulation of CDA, DCK, NT5C2, NT5C3 and TP53. *Drug Metab Dispos* 36(12):2419-2423.

Kaput J, Cotton RG, Hardman L, et al., on behalf of contributors to the Human Variome Project Planning Meeting (2009). Planning the Human Variome Project: The Spain report. *Hum Mutat* 30(4):496-510.

Nguyen-Dumont T, Le Calvez-Kelm F, Forey N, et al. (2009). Description and validation of high-throughput simultaneous genotyping and mutation scanning by high-resolution melting curve analysis. *Hum Mutat* 30(6):884-90.

Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al., for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29(11):1282-1291.

Spurdle AB, Couch FJ, Hogervorst FBL, Radice P, Sinilnikova OM, for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Prediction and assessment of splicing alterations: implications for clinical testing. *Hum Mutat* 29(11):1304-1313.

Spurdle AB, Lakhani SR, Healey S, et al., for the kConFab Investigators (2008). Clinical classification of BRCA1 and BRCA2 sequence variants: the value of cytokeratin profiles and evolutionary analysis – A report from the kConFab Investigators. *J Clin Oncol* 26(10):1657-63.

Tavtigian SV, Byrnes GB, Goldgar DE, Thomas A (2008). Classification of rare missense substitutions, using risk surfaces, with genetic- and molecular-epidemiology applications. *Hum Mutat* 29(11):1342-1354.

Tavtigian SV, Greenblatt MS, Goldgar DE, Boffetta P, for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Assessing pathogenicity: overview of results from the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. *Hum Mutat* 29(11):1261-1264.

Tavtigian SV, Greenblatt MS, Lesueur F, Byrnes GB, for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). In silico analysis of missense substitutions using sequence-alignment based methods. *Hum Mutat* 29(11):1327-1336.

Tavtigian SV, Oefner PJ, Hartmann A, et al. Rare evolutionarily unlikely missense substitutions in ATM confer increased risk of breast cancer. *Am J Hum Genet* (sous presse).

Tischkowitz M, Hamel N, Carvalho MA, et al. (2008). Pathogenicity of a BRCA1 missense variant M1775K is determined by the disruption of the BRCT phosphopeptide-binding pocket: a multi-modal approach. *Eur J Hum Genet* 16(7), 820-32.

Tischkowitz MD, Yilmaz A, Chen LQ, et al. (2008). Identification and characterization of novel SNPs in CHEK2 in Ashkenazi Jewish men with prostate cancer. *Cancer Lett* 270(1):173-180.

RÉUNIONS ORGANISÉES PAR LE GROUPE PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AU CANCER

Unclassified Variants Clinical Interpretation Workshop – Lyon, France - 4-5 février 2008

Unclassified Variants in Mismatch Repair Genes Working Group – Lyon, France - 19-20 février 2009