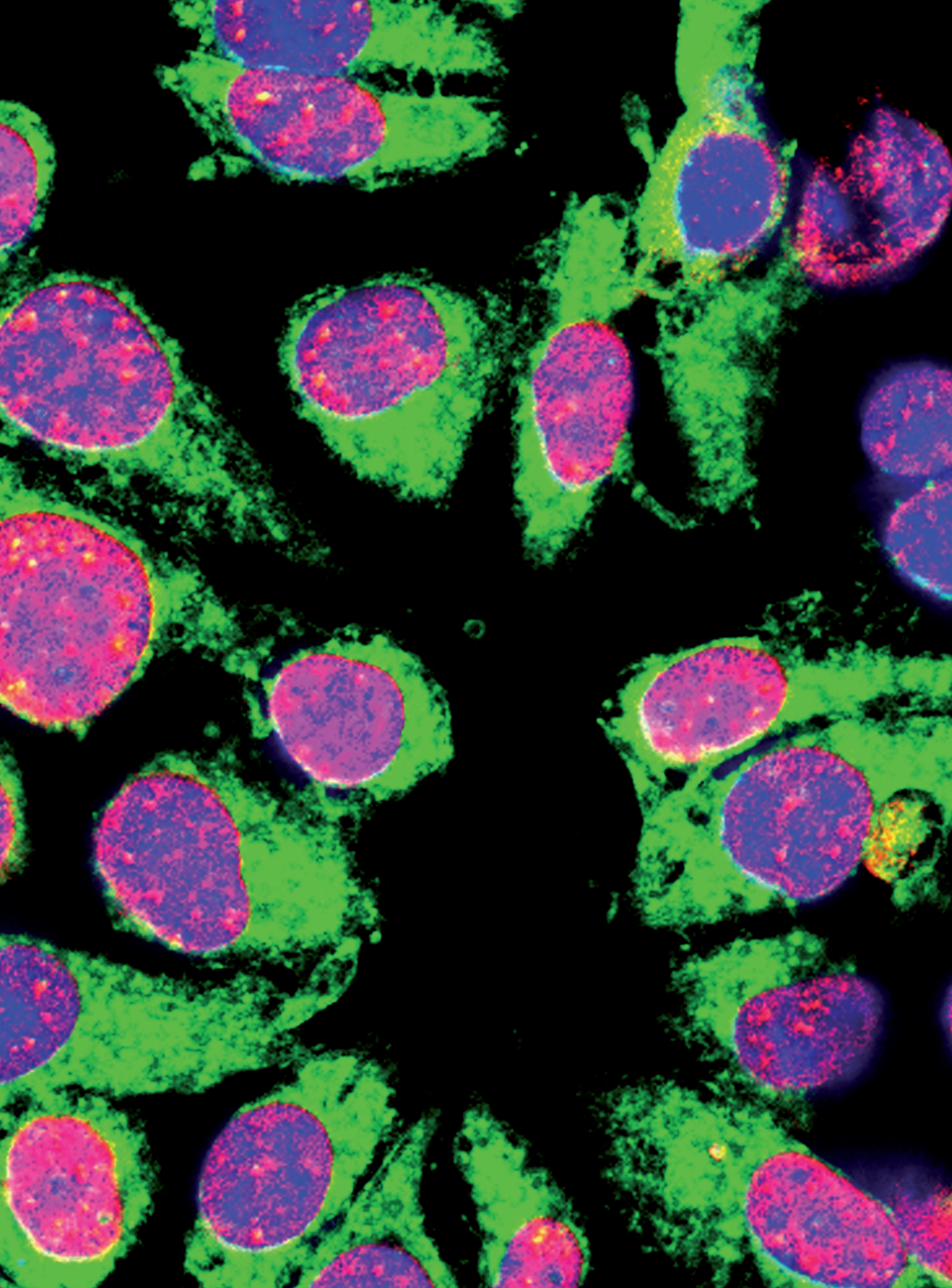


SECTION MÉCANISMES DE LA CANCÉROGENÈSE (MCA)

Chef
Dr Pierre Hainaut

LE PRINCIPAL OBJECTIF DE LA SECTION MCA CONSISTE À ÉLABORER ET À CONDUIRE DES ÉTUDES DESTINÉES À IDENTIFIER LES BASES MOLÉCULAIRES DES PROCESSUS BIOLOGIQUES IMPLIQUÉS DANS L'ÉTIOLOGIE ET LE DÉVELOPPEMENT DU CANCER. CELA SUPPOSE D'ABORDER LES MÉCANISMES FONDAMENTAUX DE LA CANCÉROGENÈSE PAR LE BIAIS D'ÉTUDES EXPÉRIMENTALES RÉALISÉES SUR DES CULTURES CELLULAIRES ET DES MODÈLES ANIMAUX. LE RÉSULTAT LE PLUS IMMÉDIAT DE CE TYPE DE RECHERCHE EST L'IDENTIFICATION, LA MISE AU POINT ET LA VALIDATION DE BIOMARQUEURS INNOVANTS, SUSCEPTIBLES D'ÊTRE APPLIQUÉS À DE VASTES ÉTUDES D'ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE OU DE PATHOLOGIE. LES COMPÉTENCES DU PERSONNEL DE LA SECTION MCA COUVRENT DEUX GRANDES CLASSES D'ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES, À LA BASE DES PROCESSUS DE CANCÉROGENÈSE : MUTATIONS ET MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES. LA SECTION ÉTUDIE PRINCIPALEMENT : LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (RECHERCHER DE NOUVEAUX MARQUEURS ET COMPRENDRE LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES RESPONSABLES DES EFFETS SYNERGÉTIQUES ENTRE DES FACTEURS DE RISQUE DISTINCTS) ; LES CANCERS DU POU MON (COMPRENDRE LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE ET DE CANCÉROGENÈSE CHEZ LES NON-FUMEURS) ; LES CANCERS DE L'ŒSOPHAGE (IDENTIFIER LES FACTEURS DE CAUSALITÉ À L'AIDE D'ÉTUDES MOLÉCULAIRES SUR DES POPULATIONS À HAUT RISQUE, DANS DES RÉGIONS GÉOGRAPHIQUES PARTICULIÈRES) ; LES CANCERS DU SEIN (DÉMÊLER LES INTERACTIONS ENTRE MUTATIONS ET MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES DANS LE MAINTIEN DES CELLULES SOUCHES CANCÉREUSES) ET LES MUTATIONS HÉRÉDITAIRES PRÉDISPOSANT FORTEMENT AU CANCER (SYNDROME DE LI-FRAUMENI). LE TRAVAIL DE LA SECTION CONSTITUE UN TOUT, AVEC DES THÈMES ET DES SÉRIES D'ÉCHANTILLONS IDENTIQUES, ÉTUDIÉS À LA FOIS PAR LES GROUPES CANCÉROGENÈSE MOLÉCULAIRE (MOC) ET ÉPIGÉNÉTIQUE (EGE), FAVORISANT AINSI LES INTERACTIONS MÉTHODOLOGIQUES ET SCIENTIFIQUES, AU SEIN MÊME DE LA SECTION ET AVEC D'AUTRES GROUPES DE RECHERCHE. LES POINTS FORTS DES ACTIVITÉS DE LA SECTION EN 2011 COMPRENNENT I) D'IMPORTANTES PROGRÈS DANS L'IDENTIFICATION DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS DE LA CANCÉROGENÈSE HÉPATIQUE, II) L'ÉLUCIDATION DES MÉCANISMES PAR LESQUELS LES POLYMORPHISMES DES GÈNES DES RÉCEPTEURS DE N-ACÉTYLCHOLINE CONTRIBUENT À LA PRÉDISPOSITION AU CANCER DU POU MON, III) LA COMPRÉHENSION DU RÔLE DU GÈNE SUPPRESSEUR DE TUMEUR P53 DANS LA RÉPONSE DES CELLULES MAMMAIRES CANCÉREUSES AUX ŒSTROGÈNES, ET IV) DE NOUVELLES ÉTUDES DES EFFETS DE L'ALIMENTATION SUR LES PROFILS ÉPIGÉNÉTIQUES DE MÉTHYLATION DE L'ADN.



GROUPE CANCÉROGENÈSE MOLÉCULAIRE (MOC)

Chef

Dr Pierre Hainaut (jusqu'au
15 décembre 2011)

Secrétaire

Michelle Wisez

Chercheurs

Dr Magali Olivier
Dr Behnoush Abedi-Ardekani

Chercheurs invités

Dr Behnoush Abedi-Ardekani
(jusqu'en novembre 2010)
Dr Nagla Gasmelseed
(jusqu'en juillet 2010)
Professeur Regina Rogatto
(jusqu'en juillet 2011)

Boursiers post-doctoraux

Dr Suresh Anaganti
(jusqu'en février 2010)
Dr Nathalia de Oliveira Meireles
da Costa (juillet-octobre 2011)
Dr André Nogueira da Costa

Etudiants

Amina Amadou Yacouba
(jusqu'en novembre 2010)
Anne-Lene Bøen (jusqu'en juin 2011)
Edouard Bosvert (jusqu'en février 2011)
Fabian Cortes-Mancera (jusqu'en
décembre 2010)
Nathalia de Oliveira Meireles da Costa
(jusqu'en juillet 2010)
Yayun Dai
Daniela Ines dos Santos
Maëlle de Seze
(jusqu'en septembre 2011)
Kelly Garnier (jusqu'en septembre 2011)
Arnaud Genoux-Prachex
(jusqu'en août 2010)
Juliana Giacomazzi (jusqu'en août 2011)
Doriane Gouas
Julien Feilles (jusqu'en mars 2011)
Hind Hafsi
Annette Kraus (jusqu'en octobre 2010)
Lisley Inata Mambelli
(jusqu'en juillet 2011)
Kristine Laerkerod (jusqu'en juin 2011)

Pénélope Legros (jusqu'en août 2010)
Myriam Lereau (jusqu'en juin 2010)
Nicolas Naudet
(jusqu'en septembre 2011)
Sandra Ortiz-Cuaran
Patricia Ribeiro Izetti
(jusqu'en août 2011)
Charlotte Sagne
Chiara Scoccianti
Frida Sighoko Mawadzoue
Ke-seay Smoth (jusqu'en juin 2010)
Diego Fernando Uribe Yunda
(jusqu'en juin 2011)
Pedro Vianna (jusqu'en juin 2010)

Techniciens de laboratoire

Agnès Hautefeuille
(jusqu'en septembre 2011)
Ghislaine Martel-Planche
Stéphanie Villar

Le Groupe Cancérogène moléculaire (MOC) conduit des projets de génomique fonctionnelle visant à mieux comprendre les mécanismes de cancérogenèse et à identifier des biomarqueurs de détection précoce. Les études se concentrent sur *TP53*, un important gène suppresseur de tumeur pour lequel le groupe a acquis une solide réputation internationale, grâce, en partie, au travail réalisé sur la base de données *TP53* du CIRC, source internationale d'information la plus citée dans ce domaine (<http://www-p53.iarc.fr>). Les projets du Groupe concernent : 1) les mécanismes de cancérogenèse hépatique axés sur le rôle des interactions entre p53 et les oncoprotéines virales, dans la régulation du métabolisme et de la différenciation des cellules hépatiques; 2) le rôle des mutations *TP53* comme facteur pronostique et marqueur prédictif dans le cancer du sein ; 3) le rôle des mutations germinales de *TP53* dans une grande cohorte de porteurs, au Brésil, où la mutation *TP53* a été détectée dans 0,3 % de la population ; 4) la régulation des cellules souches par les isoformes de p53 ; et 5) la recherche de nouveaux marqueurs de détection précoce pour le cancer du foie. Cette partie met l'accent sur quelques-uns des résultats les plus importants obtenus en 2011, mais nos travaux concernant la signification fonctionnelle des polymorphismes des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (NACHR) dans la prédisposition génétique au cancer du poumon, sont décrits dans la partie consacrée à la Section Génétique.

LE CANCER EN AFRIQUE : DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE À LA CANCÉROGÈSE ENVIRONNEMENTALE

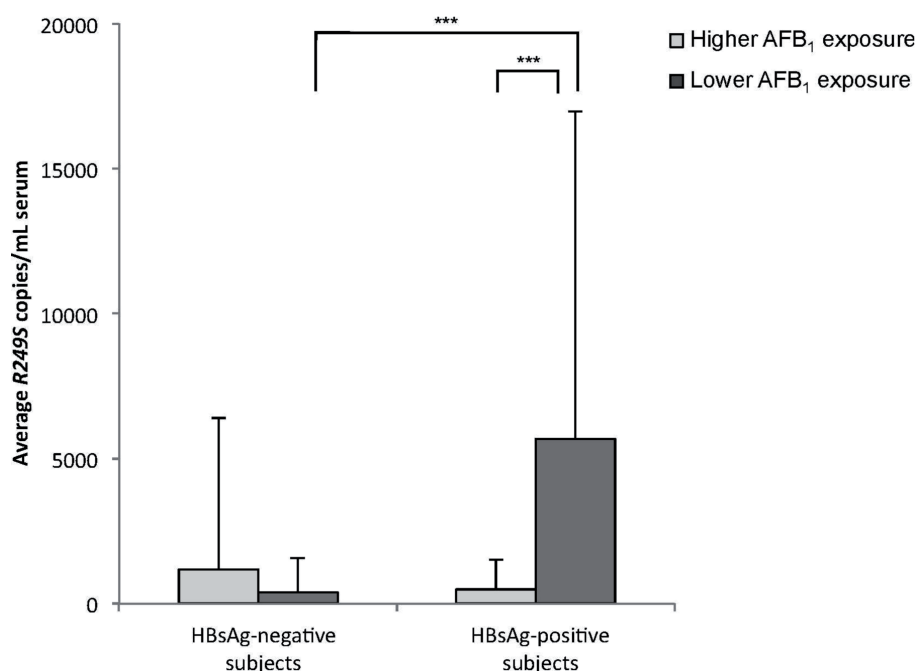
Au cours des dix dernières années, le Groupe MOC a établi un réseau de collaborations en Afrique orientale et occidentale, impliquant des registres locaux du cancer, des services de pathologie, des centres médicaux et des laboratoires locaux s'occupant des prélèvements d'échantillons et des analyses biologiques de base. Les points forts de ce travail incluent 1) l'analyse des tendances de l'incidence du cancer du foie en Afrique occidentale, 2) la recherche de mutations induites par l'aflatoxine chez les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) en milieu rural, en Gambie et 3) la première étude

sur les marqueurs moléculaires dans le carcinome cellulaire épidermoïde de l'œsophage, au Kenya. Notre réseau collaboratif actuel comporte des projets au Mali (cancers du foie, du sein et de l'estomac), au Kenya (cancer de l'œsophage) et au Soudan (cancers du foie et de l'œsophage).

Nos récents travaux sur les tendances des taux d'incidence du cancer du foie, en Afrique occidentale, ont mis en évidence une nette élévation de l'incidence de ce cancer uniquement chez la femme. Selon nous, cette élévation pourrait être corrélée avec l'augmentation établie de l'obésité féminine et des maladies métaboliques dans cette région. A partir des données d'enregistrement du Mali et de Gambie, nous avons également étudié les variations d'incidence du cancer du sein et montré que le cancer du sein en pré-ménopause reste de loin la forme la plus courante de la maladie. Au cours des 10 dernières années, nous avons également développé des approches et des méthodes de détection des mutations liées à l'aflatoxine dans l'ADN plasmatique de patients atteints

de maladie hépatique chronique ou de cancer du foie. Pour étudier la relation entre la détection de mutations *TP53* induites par l'aflatoxine (R249S) et la consommation d'aliments contaminés par l'aflatoxine, nous avons utilisé la technique SOMA (analyse d'oligonucléotides par spectrométrie de masse). Nous avons ainsi pu mesurer les niveaux de R249S dans l'ADN plasmatique de 473 sujets asymptomatiques participant à une enquête transversale (237 porteurs du VHB et 236 non-porteurs), recrutés dans trois villages ruraux de Gambie, sur une période de 10 mois. Nous avons ainsi détecté une variation saisonnière du taux de mutation R249S, avec des taux nettement plus élevés d'avril à juillet, chez les sujets positifs pour l'AgHBs (antigène de surface du VHB) (Figure 1). La positivité AgHBe (antigène d'enveloppe du VHB : marqueur de la réplication virale) et la charge virale d'ADN variaient aussi en fonction de la saison, avec 15 à 30 % des sujets de l'enquête positifs pour l'AgHBe d'avril à juin, contre moins de 10 % le reste de l'année. Ces résultats suggèrent une forte influence du statut infectieux chronique par le VHB sur les

Figure 1. Taux de mutants *TP53* avec une mutation située sur le codon 249 (R249S, mutation induite par l'aflatoxine) dans le plasma de sujets recrutés dans trois villages ruraux de Gambie. Comparaison entre les périodes de forte exposition à l'aflatoxine (décembre à mars) et de plus faible exposition (avril à juillet). La variabilité saisonnière des taux de R249S observée chez les sujets AgHBs positifs ne correspond pas à la variation saisonnière d'exposition à AFB1.



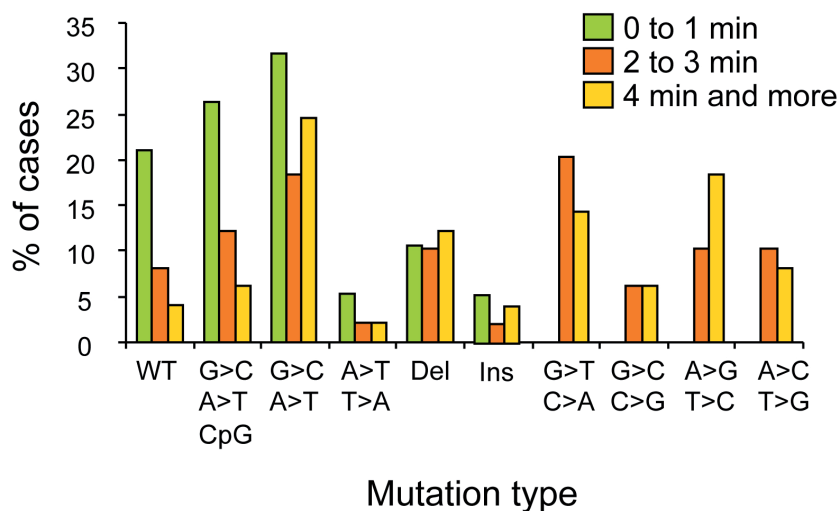
taux de R249S dans l'ADN plasmatique des sujets asymptomatiques. Par ailleurs, la variation saisonnière des taux de R249S ne correspond pas aux variations d'exposition à l'AFB1 : le pic de R249S dans le plasma apparaît 3 à 6 mois plus tard que le pic d'exposition à l'AFB1. Ce délai pourrait résulter d'une chaîne d'événements moléculaires déterminée par le renouvellement des hépatocytes. Ces résultats montrent que la mutagenèse de *TP53* par l'AFB1 est un événement courant chez les sujets exposés à la toxine, et qu'il n'est pas limité à des conditions précancéreuses ou cancéreuses. On peut donc s'attendre à ce que des modifications génétiques et épigénétiques supplémentaires, suite aux mutations de *TP53* et à l'infection chronique par le VHB, jouent des rôles importants en tant que moteurs de l'hépatocarcinogénèse.

Au Kenya, nous avons mis en place une étude pilote rétrospective des cas de carcinome cellulaire épidermoïde de l'œsophage (CEO), dans la région d'Eldoret, dont on sait qu'elle présente une prévalence élevée de ce cancer (on ne dispose pas de données d'incidence précises). L'analyse des mutations de *TP53* et de la prévalence du virus du papillome humain (VPH) a montré que ces deux biomarqueurs étaient rares. En effet, contrairement à beaucoup de régions présentant une incidence élevée de CEO, des mutations de *TP53* ont été détectées dans seulement 25 % des cas environ, tandis que le VPH n'était détecté dans aucun des cas analysés. Une précédente étude, en Afrique du Sud (Transkei), avait rapporté un pourcentage aussi faible de cas porteurs de mutations de *TP53*. Dans l'ensemble, ces résultats préliminaires suggèrent que les CEO en Afrique orientale pourraient partager les mêmes profils moléculaires et épidémiologiques que ceux détectés en Afrique du Sud.

CANCER DE L'ŒSOPHAGE EN RÉPUBLIQUE ISLAMIQUE D'IRAN

Nous avons poursuivi notre étude à long terme des profils d'altérations génétiques dans le CEO, au Golestan, en Iran, une des régions du monde enregistrant les plus forts taux d'incidence de ce cancer. Suite à la découverte d'une association significative entre la

Figure 2. Répartition des types de mutation *TP53* en fonction de la température du thé, pour les cas de CEO, dans la province du Golestan, dans le nord-est de l'Iran, une région à très forte incidence pour ce cancer. La température du thé était estimée d'après l'intervalle de temps entre le service et l'ingestion (entre 0-1 minute et 4 minutes ou plus). Notre étude a révélé différents profils de mutations associées à la façon de boire le thé. Les *TP53* sauvages et les transitions de G:C à A:T (en particulier aux sites CpG) étaient plus fréquentes chez les sujets déclarant boire leur thé dans la minute suivant le service. A l'inverse, les mutations de transversion (notamment des mutations G:C à T:A qui résultent souvent d'une mutagenèse par les adduits HAP) étaient détectées uniquement chez les sujets qui préféraient attendre au moins deux minutes avant de boire leur thé. (Abedi *et coll.* Accepté pour publication)



détection immunologique d'adduits ADN-HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) dans la muqueuse œsophagienne et le risque de CEO, nous avons réalisé une analyse exhaustive des mutations de *TP53* chez 140 patients recrutés pour une étude cas-témoins. Nous avons détecté des mutations chez plus de 90 % des cas, ce qui représente le taux le plus élevé de mutations de *TP53* jamais identifié dans n'importe quelle forme de cancer. Il s'agissait de mutations diverses, suggérant la possibilité d'une contribution de plusieurs agents et mécanismes mutagènes différents à l'origine des mutations. Néanmoins, si on compare les résultats précédemment publiés sur le CEO dans d'autres régions d'Iran, notre étude dans le Golestan indique une proportion nettement plus élevée de mutations affectant des nucléotides connus pour être des sites d'adduction des métabolites des HAP sur l'ADN. Ces observations sont cohérentes avec nos précédents résultats indiquant que cette classe d'agents mutagènes constitue l'un des principaux facteurs de risque dans l'étiologie du CEO, dans le Golestan. Par ailleurs, nous avons identifié des variations significatives des profils de

mutation associés à la consommation traditionnelle de thé chaud. Ces observations étayent l'hypothèse d'un effet critique des lésions thermiques sur la régénération de la muqueuse et les capacités réparatrices de l'ADN (Figure 2). Selon ces résultats, le CEO dans le nord de la République islamique d'Iran n'est pas lié à l'exposition à une seule classe de mutagènes, mais il se développe dans un contexte d'effets combinés de stress thermique et d'exposition à des mutagènes environnementaux, sur un terrain de prédisposition influencé par des facteurs génétiques et de dénuement.

ISOFORMES DE p53 ET PRÉDISPOSITION AU CANCER

Suite à notre découverte de l'isoforme Delta40 (deltaN) de la protéine p53, nous avons élargi nos recherches aux mécanismes régulant l'expression de cette isoforme, à laquelle manque les 40 premiers acides aminés de p53, correspondant au domaine de transactivation. Les résultats convergents de notre Groupe avec ceux d'autres équipes montrent que l'isoforme Delta40p53 est exprimée à des niveaux

les différents groupes de CHC (CHC associé au VHC, CHC associé au VHB et CHC précoce). L'OPN présentait également une bonne sensibilité dans les CHC négatifs pour l'AFP. Lors d'une étude pilote prospective portant sur 22 patients ayant développé un CHC au cours du suivi, les taux d'OPN étaient déjà élevés un an avant le diagnostic. En conclusion, l'OPN s'est avéré être un marqueur plus sensible que l'AFP pour le diagnostic du CHC dans tous les groupes étudiés. Ces découvertes constituent le premier résultat publié de notre projet protéomique à long terme. Trois autres marqueurs sont sur le point d'être validés. Nous pensons que ces découvertes auront un impact direct sur la détection et le diagnostic précoces du CHC dans les environnements aux ressources limitées.

Le Groupe MOC remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Martine Piccart-Gebhart, Bruxelles, Belgique ; Patricia Ashton Prolla, Porto Alegre, Felipe Ribeiro Pinto, Rio de Janeiro, Maria Isabel Waddington Achatz, Sao Paulo, Brésil ; David Malkin, Toronto, Canada ; Maria Christina Navas, Medellin, Colombie ; Françoise Galateau et Gérard Zalcman, Caen, Jean François Mergny, Bordeaux, Christian et Elisabeth Brambilla, Grenoble, Denis Bourgeois, Isabelle Chemin, Maria-Paula Curado, Philippe Merle et Olivier Hantz, Jean Yves Scoazec, Christian Trepo, Lyon, Claude Sardet et Laurent LeCam, Montpellier, Janet Hall, Uwe Maskos, Paris, Phillippe Birembaut et Jean Marie Tournier, Reims, Bénédicte Elena-Hermann, Villeurbanne, France ; Reza Malekzadeh et Masoud Soutoudeh, Téhéran, Iran ; Guiseppe Viale, Milan, Italie ; Kirtika Patel, Eldoret, Kenya ; Sine Bayo, Bamako, Mali ; AnneLise Boessen et Anita Langerod, Oslo, Norvège ; Amélie Plymoth, Klas Wiman, Stockholm, Suède ; Sulee Sangranjrang et Petcharin Srivatanakul, Bangkok, Thaïlande ; John Field, Liverpool, Elio Riboli, Paolo Vineis, Londres, Royaume-Uni ; Gerd Pfeifer, Duarte, Paolo Boffetta, New York, Simona Onjanovic, Minneapolis, Sandy Dawsey et Christian Abnet, Rockville, Laura Beretta et Paul Farley, Seattle, USA ; Flor Pujol, Caracas, Vénézuéla.

Le groupe MOC exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), France
 Institut National du Cancer (INCa), France
 Commission européenne
 Ligue nationale contre le Cancer, Comité du Rhône, France

PUBLICATIONS

Abedi-Ardekani B, Kamangar F, Hewitt SM *et coll.* (2010). Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in oesophageal tissue and risk of oesophageal squamous cell carcinoma in north-eastern Iran. *Gut*, 59:1178–1183. doi:10.1136/gut.2010.210609 PMID:20584779

Abedi-Ardekani B, Gouas D, Villar S *et coll.* (2011). TP53 mutations and HBX status analysis in hepatocellular carcinomas from Iran: Evidence for Lack of Association between HBV Genotype D and TP53 R249S Mutations. *Hepat Res Treat*, 2011:475965. doi:10.1155/2011/475965 PMID:21869931

Anaganti S, Fernández-Cuesta L, Langerød A *et coll.* (2011). p53-Dependent repression of focal adhesion kinase in response to estradiol in breast cancer cell-lines. *Cancer Lett*, 300:215–224. doi:10.1016/j.canlet.2010.10.008 PMID:21071137

Balassiano K, Lima S, Jenab M *et coll.* (2011). Aberrant DNA methylation of cancer-associated genes in gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Cancer Lett*, 311:85–95. doi:10.1016/j.canlet.2011.06.038 PMID:21831520

Beau-Faller M, Degeorges A, Rolland E *et coll.* (2011). Cross-validation study for epidermal growth factor receptor and KRAS mutation detection in 74 blinded non-small cell lung carcinoma samples: a total of 5550 exons sequenced by 15 molecular French laboratories (evaluation of the EGFR mutation status for the administration of EGFR-TKIs in non-small cell lung carcinoma [ERMETIC] project—part 1). *J Thorac Oncol*, 6:1006–1015. doi:10.1097/JTO.0b013e318211dcee PMID:21532509

Bevilacqua G, Bosman F, Dassesse T *et coll.* (2010). The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Virchows Arch*, 456:449–454. doi:10.1007/s00428-010-0887-7 PMID:20157825

Brennan P, Hainaut P, Boffetta P (2011). Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol*, 12:399–408. doi:10.1016/S1470-2045(10)70126-1 PMID:20951091

Cortot AB, Italiano A, Burel-Vandenbos F *et coll.* (2010). KRAS mutation status in primary nonsmall cell lung cancer and matched metastases. *Cancer*, 116:2682–2687. doi:10.1002/cncr.25014 PMID:20336783

Coste I, Le Corf K, Kfoury A *et coll.* (2010). Dual function of MyD88 in RAS signalling and inflammation, leading to mouse and human cell transformation. *J Clin Invest*, 120:3663–3667. doi:10.1172/JCI42771 PMID:20941850

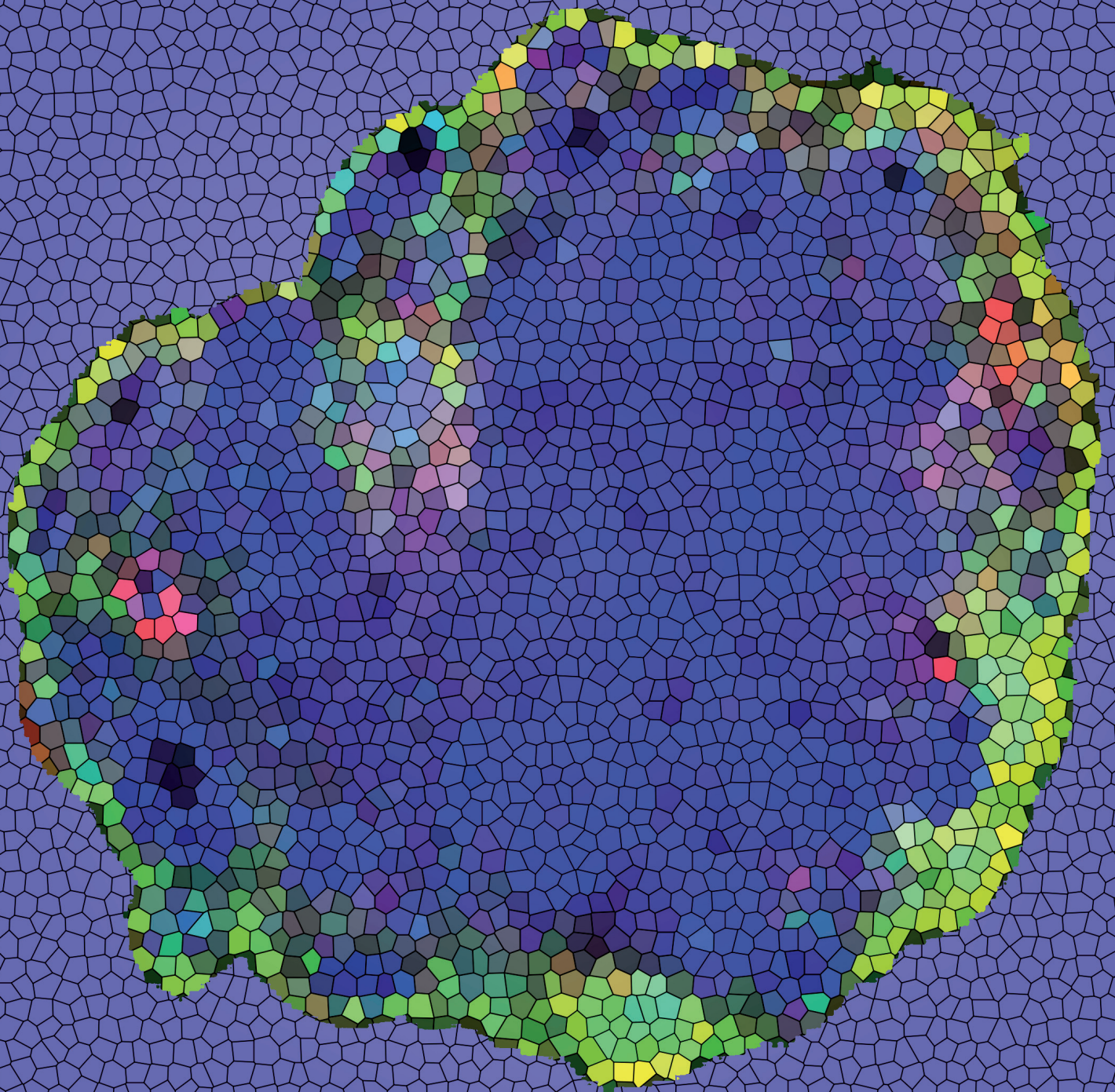
Courtois S, Hainaut P, Caron de Fromental C (2010) TP63, TP73: the guardian's elder brothers. TP53 mutations in human cancers: Selection versus Mutagenesis. In: Ayed A. and Hupp T. (eds.) p53. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, pp 36–52.

Dossus L, Rinaldi S, Becker S *et coll.* (2010). Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer*, 17:1007–1019. doi:10.1677/ERC-10-0053 PMID:20843938

Dossus L, Becker S, Rinaldi S *et coll.* (2010). Tumor necrosis factor (TNF)- α , soluble TNF receptors and endometrial cancer risk: The EPIC study. *Int J Cancer*. PMID:21154749

- Fernández-Cuesta L, Anaganti S, Hainaut P, Olivier M (2011). Estrogen levels act as a rheostat on p53 levels and modulate p53-dependent responses in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat*, 125:35–42. doi:10.1007/s10549-010-0819-x PMID:20221692
- Fernandez-Cuesta L, Anaganti S, Hainaut P, Olivier M (2011). p53 status influences response to tamoxifen but not to fulvestrant in breast cancer cell lines. *Int J Cancer*, 128:1813–1821. doi:10.1002/ijc.25512 PMID:20549698
- Franceschi S, Lise M, Trépo C *et coll.* (2011). Infection with hepatitis B and C viruses and risk of lymphoid malignancies in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20:208–214. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0889 PMID:21098651
- Galy O, Chemin I, Le Roux E *et coll.* (2011). Mutations in *TP53* and *CTNNB1* in Relation to Hepatitis B and C Infections in Hepatocellular Carcinomas from Thailand. *Hepat Res Treat*, 2011:697162. PMID:21760996
- Garritano S, Gemignani F, Palmero EI *et coll.* (2010). Detailed haplotype analysis at the *TP53* locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Hum Mutat*, 31:143–150. doi:10.1002/humu.21151 PMID:19877175
- Goldstein I, Marcel V, Olivier M *et coll.* (2011). Understanding wild-type and mutant p53 activities in human cancer: new landmarks on the way to targeted therapies. *Cancer Gene Ther*, 18:2–11. doi:10.1038/cgt.2010.63 PMID:20966976
- Gouas D, Lereau M, Ortiz-Cuaran SL *et coll.* (2011). Mutations of the tumor suppressor *TP53* as hallmarks of distinct pathway of progress towards hepatocellular carcinoma. *Hepat Res Treat*. Sous presse.
- Gouas DA, Shi H, Hautefeuille AH *et coll.* (2010). Effects of the *TP53* p.R249S mutant on proliferation and clonogenic properties in human hepatocellular carcinoma cell lines: interaction with hepatitis B virus X protein. *Carcinogenesis*, 31:1475–1482. doi:10.1093/carcin/bgq118 PMID:20538734
- Hafsi H, Hainaut P (2011). Pharmacological rescue of p53 in cancer cells: The soloist meets the PRIMA donna. *Cell Cycle*, 10:875–6. doi:10.4161/cc.10.6.15120. PMID:21358263
- Hafsi H, Hainaut P (2011). Redox control and interplay between p53 isoforms: roles in the regulation of basal p53 levels, cell fate, and senescence. *Antioxid Redox Signal*, 15:1655–1667. doi:10.1089/ars.2010.3771 PMID:21194382
- Hainaut P, Voza B, Rinaldi S *et coll.* (2011) The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition biobank. In: Dillner J (ed.) Springer Science+Business Media, pp 179–91.
- Hewitt R, Hainaut P (2011). Biobanking in a fast moving world: an international perspective. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011:50–51. doi:10.1093/jncimonographs/lgr005 PMID:21672898
- Hollstein M, Hainaut P (2010). Massively regulated genes: the example of *TP53*. *J Pathol*, 220:164–173. PMID:19918835
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF *et coll.*; EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolic in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study (2010). Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 153:8–18. PMID:20621900
- Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P *et coll.* (2010). Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*, 2010 Jan 21;340:b5500. doi:10.1136/bmj.b5500 PMID:20093284
- Kaur P, Paliwal A, Durantal D *et coll.* (2010). DNA methylation of hepatitis B virus (HBV) genome associated with the development of hepatocellular carcinoma and occult HBV infection. *J Infect Dis*, 202:700–704. doi:10.1086/655398 PMID:20653444
- Krais AM, Hautefeuille AH, Cros MP *et coll.* (2011). *CHRNA5* as negative regulator of nicotine signalling in normal and cancer bronchial cells: effects on motility, migration and p63 expression. *Carcinogenesis*, 32:1388–1395. doi:10.1093/carcin/bgr090 PMID:21586512
- Lacroix M, Caramel J, Goguet-Rubio P *et coll.* (2010). Transcription factor E4F1 is essential for epidermal stem cell maintenance and skin homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107:21076–21081. doi:10.1073/pnas.1010167107 PMID:21088222
- Lambert JM, Moshfegh A, Hainaut P *et coll.* (2010). Mutant p53 reactivation by PRIMA-1MET induces multiple signalling pathways converging on apoptosis. *Oncogene*, 29:1329–1338. doi:10.1038/onc.2009.425 PMID:19946333
- Lambert MP, Paliwal A, Vaissière T *et coll.* (2011). Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. *J Hepatol*, 54:705–715. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.027 PMID:21146512
- Langenberg C *et coll.* (2011). InterAct Consortium. Design and Cohort Description The InterAct Project: An Examination of the Interaction of Genetic and Lifestyle Factors on the Incidence of Type 2 Diabetes in the EPIC Study. *Diabetologia Journal*. Sous presse.
- Marcel V, Dichtel-Danjou ML, Sagne C *et coll.* (2011). Biological functions of p53 isoforms through evolution: lessons from animal and cellular models. *Cell Death Differ*, 18:1815–1824. doi:10.1038/cdd.2011.120 PMID:21941372
- Marcel V, Olivier M, Mollereau B *et coll.* (2011). First International p53 Isoforms Meeting: 'p53 isoforms through evolution: from identification to biological function'. *Cell Death Differ*, 18:563–564. doi:10.1038/cdd.2010.156 PMID:21151028
- Marcel V, Tran PL, Sagne C *et coll.* (2011). G-quadruplex structures in *TP53* intron 3: role in alternative splicing and in production of p53 mRNA isoforms. *Carcinogenesis*, 32:271–278. doi:10.1093/carcin/bgq253 PMID:21112961
- Marcel V, Vijayakumar V, Fernández-Cuesta L *et coll.* (2010). p53 regulates the transcription of its Delta133p53 isoform through specific response elements contained within the *TP53* P2 internal promoter. *Oncogene*, 29:2691–2700. doi:10.1038/onc.2010.26 PMID:20190805
- Mendy ME, Welzel T, Lesi OA *et coll.* (2010). Hepatitis B viral load and risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in The Gambia, West Africa. *J Viral Hepat*, 17:115–122. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01168.x PMID:19874478
- Moore HM, Kelly AB, Jewell SD *et coll.* (2011). Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *Cancer Cytopathol*, 119:92–101. doi:10.1002/cncy.20147 PMID:21433001
- Moore HM, Kelly AB, Jewell SD *et coll.* (2011). Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *J Proteome Res*, 10:3429–3438. doi:10.1021/pr200021n PMID:21574648
- Ognjanovic S, Olivier M, Bergmann TL *et coll.* (2011). Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of IARC *TP53* mutation database. *Cancer*. Sous presse.

- Olivier M, Taniere P (2011). Somatic mutations in cancer prognosis and prediction: lessons from *TP53* and *EGFR* genes. *Curr Opin Oncol*, 23:88–92. doi:10.1097/CCO.0b013e3283412dfa PMID:21045690
- Olivier M, Hollstein M, Hainaut P (2010). *TP53* mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. In: Levine AJ and Lane DP (eds.) *The p53 Family*. CSH Press, New York, pp 123–39.
- Olivier M, Petitjean A, Caron de Fromentel C, Hainaut P (2011). *TP53* mutations in human cancers: Selection versus Mutagenesis. In: Aved A and Hupp T (eds.) p53. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, pp 1–18.
- Paliwal A, Vaissière T, Kraiss A *et coll.* (2010). Aberrant DNA methylation links cancer susceptibility locus 15q25.1 to apoptotic regulation and lung cancer. *Cancer Res*, 70:2779–2788. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4550 PMID:20332232
- Palmero EI, Achatz MI, Ashton-Prolla P *et coll.* (2010). Tumor protein 53 mutations and inherited cancer: beyond Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol*, 22:64–69. doi:10.1097/CCO.0b013e328333bf00 PMID:19952748
- Paris C, Clement-Duchene C, Vignaud JM *et coll.* (2010). Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case-case study. *Lung Cancer*, 68:146–153. doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.007 PMID:19586681
- Patel K, Mining S, Wakhisi J *et coll.* (2011). *TP53* mutations, human papilloma virus DNA and inflammation markers in esophageal squamous cell carcinoma from the Rift Valley, a high-incidence area in Kenya. *BMC Res Notes*, 4:469. doi:10.1186/1756-0500-4-469 PMID:22040862
- Pfeifer GP, Hainaut P (2011). Next-generation sequencing: emerging lessons on the origins of human cancer. *Curr Opin Oncol*, 23:62–68. doi:10.1097/CCO.0b013e3283414d00 PMID:21119514
- Plymoth A, Hainaut P (2011). Proteomics beyond proteomics: toward clinical applications. *Curr Opin Oncol*, 23:77–82. doi:10.1097/CCO.0b013e32834179c1 PMID:21107258
- Ruptier C, De Gaspéris A, Ansieau S *et coll.* (2011). TP63 P2 promoter functional analysis identifies β -catenin as a key regulator of Δ Np63 expression. *Oncogene*. doi:10.1038/onc.2011.171 PMID:21643019
- Saberi Hosnijeh F, Krop EJ, Scocianti C *et coll.* (2010). Plasma cytokines and future risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a case-control study nested in the Italian European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:1577–1584. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-1237 PMID:20501772
- Scocianti C, Ricceri F, Ferrari P *et coll.* (2011). Methylation patterns in sentinel genes in peripheral blood cells of heavy smokers. *Epigenetics*, 6:9. PMID:20855937
- Shang S, Plymoth A, Shaokui G *et coll.* (2011). Identification of oestropontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. Sous presse.
- Shlien A, Baskin B, Achatz MI *et coll.* (2010). A common molecular mechanism underlies two phenotypically distinct 17p13.1 microdeletion syndromes. *Am J Hum Genet*, 87:631–642. doi:10.1016/j.ajhg.2010.10.007 PMID:21056402
- Shuga J, Zeng Y, Novak R *et coll.* (2010). Selected technologies for measuring acquired genetic damage in humans. *Environ Mol Mutagen*, 51:851–870. doi:10.1002/em.20630 PMID:20872848
- Sighoko D, Curado MP, Bourgeois D *et coll.* (2011). Increase in female liver cancer in the Gambia, West Africa: evidence from 19 years of population-based cancer registration (1988–2006). *PLoS One*, 6:e18415. doi:10.1371/journal.pone.0018415 PMID:21490972
- Sighoko D, Bah E, Haukka J *et coll.* (2010). Population-based breast (female) and cervix cancer rates in the Gambia: evidence of ethnicity-related variations. *Int J Cancer*, 127:2248–2256. doi:10.1002/ijc.25244 PMID:20162609
- Szymańska K, Moore LE, Rothman N *et coll.* (2010). *TP53*, *EGFR*, and *KRAS* mutations in relation to VHL inactivation and lifestyle risk factors in renal-cell carcinoma from central and eastern Europe. *Cancer Lett*, 293:92–98. doi:10.1016/j.canlet.2009.11.024 PMID:20137853
- Thépot A, Desanlis A, Venet E *et coll.* (2011). Assessment of transformed properties in vitro and of tumorigenicity in vivo in primary keratinocytes cultured for epidermal sheet transplantation. *J Skin Cancer*, 2011:936546. PMID:21188234
- Thépot A, Hautefeuille A, Cros MP *et coll.* (2010). Intra-epithelial p63-dependent expression of distinct components of cell adhesion complexes in normal esophageal mucosa and squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, 127:2051–2062. doi:10.1002/ijc.25221.
- Umoh NJ, Lesi OA, Mendy M *et coll.* (2011). Aetiological differences in demographical, clinical and pathological characteristics of hepatocellular carcinoma in The Gambia. *Liver Int*, 31:215–221. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02418.x PMID:21143369
- Vaught JB, Caboux E, Hainaut P (2010). International efforts to develop biospecimen best practices. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19:912–915. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0058 PMID:20233852
- Villar S, Le Roux-Goglin E, Gouas DA *et coll.* (2011). Seasonal Variation in *TP53* R249S-Mutated Serum DNA with Aflatoxin Exposure and Hepatitis B Virus Infection. *Environ Health Perspect*, 119:1635–1640. doi:10.1289/ehp.1103539 PMID:21768053
- Voegele C, Alteyrac L, Caboux E *et coll.* (2010). A sample storage management system for biobanks. *Bioinformatics*, 26:2798–2800. doi:10.1093/bioinformatics/btq502 PMID:20807837
- Voortman J, Goto A, Mendiboure J *et coll.* (2010). MicroRNA expression and clinical outcomes in patients treated with adjuvant chemotherapy after complete resection of non-small cell lung carcinoma. *Cancer Res*, 70:8288–8298. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1348 PMID:20978195
- Zatloukal K, Hainaut P (2010). Human tissue biobanks as instruments for drug discovery and development: impact on personalized medicine. *Biomark Med*, 4:895–903. doi:10.2217/bmm.10.104 PMID:21133710



GROUPE ÉPIGÉNÉTIQUE (EGE)

Chef

Dr Zdenko Herceg

Chercheurs

Dr Vladimir Krutoskikh

Dr Hèctor Hernandez Vargas

Secrétaire

Asiedua Asante

Chercheur invité

Dr Jia Chen (jusqu'en août 2011)

Boursiers postdoctoraux

Dr Puspinder Kaur

(jusqu'en juillet 2010)

Dr Ho-Sun Lee

Dr Samson Mani

(jusqu'en mars 2011)

Dr Anupam Paliwal

(jusqu'en avril 2010)

Visiteurs post-doctoraux

Dr Vasily Aushev

Dr Tomislav Horvat (jusqu'en juin 2010)

Dr Muhammad Umer

(jusqu'en décembre 2011)

Etudiants

Pierre-Benoit Ancey

Jovita Castelino

(jusqu'en septembre 2011)

Mylène Ferrand (jusqu'en juillet 2010)

Srdjana Grgurevic (jusqu'en mai 2010)

Clément Guillot

Marie-Pierre Lambert

(jusqu'en décembre 2011)

Anna Lavayssiere

Sheila Lima (jusqu'en septembre 2011)

Marion Martin

Maeve McCurtin (jusqu'en mai 2011)

Maria Ouzounova

(jusqu'en décembre 2011)

Marion Pouget

(jusqu'en août 2011)

Carla Sawan

(jusqu'en septembre 2010)

Thomas Vaissière

(jusqu'en janvier 2011)

Techniciens de laboratoire

Marie-Pierre Cros

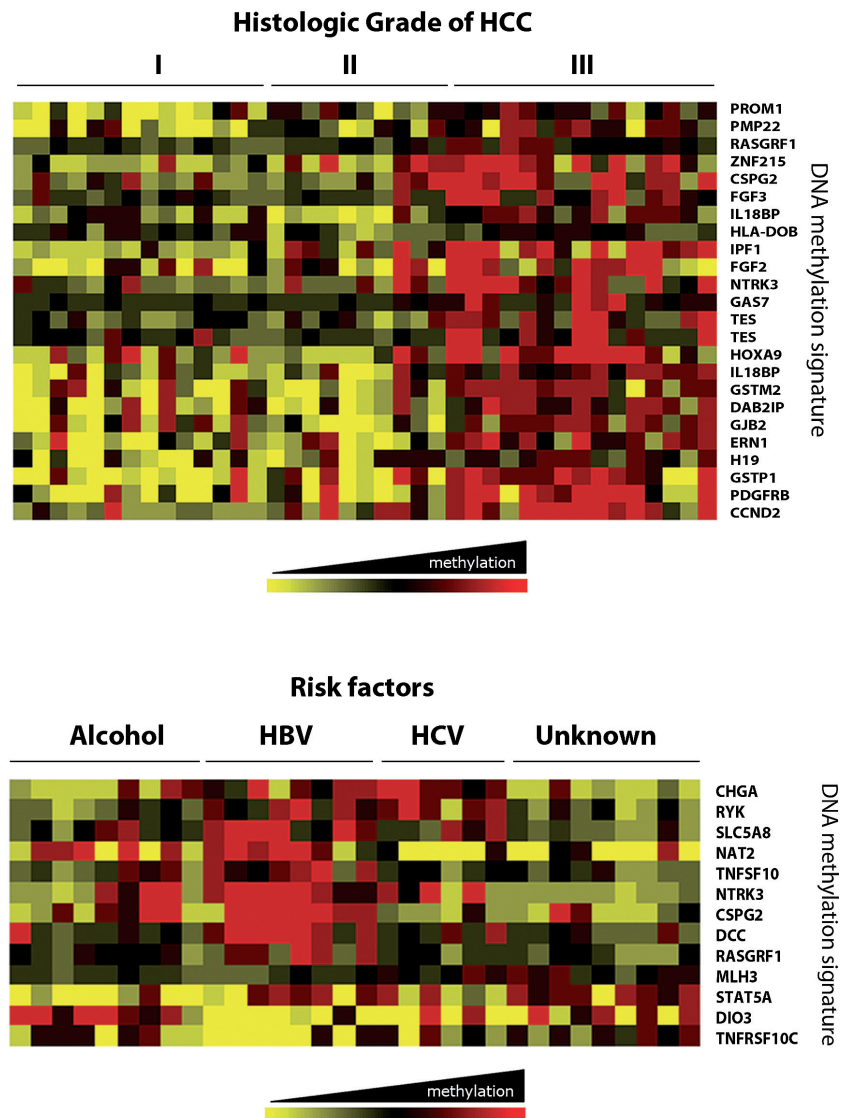
Cyrille Cuenin

Au cours de la dernière décennie, la recherche en épigénétique est devenue un « courant dominant », en raison de l'émergence des modifications épigénétiques en tant que mécanismes clés dans le développement et l'évolution des cancers. Bien que l'implication des événements épigénétiques dans le cancer soit étayée par des études épidémiologiques et expérimentales, les rôles précis des mécanismes épigénétiques et des cibles cellulaires des altérations épigénétiques dans le développement des cancers chez l'homme sont en grande partie inconnus. La réversibilité intrinsèque et le caractère ubiquitaire des modifications épigénétiques dans la quasi-totalité des types de cancer humains rendent leur étude intéressante, tant du point de vue de la recherche de biomarqueurs que du développement de stratégies de prévention (Lima *et coll.*, 2010 ; Krutovskikh & Herceg, 2010 ; Sincic & Herceg, 2010 ; Rodríguez-Paredes & Esteller, 2011). Le Groupe Epigénétique (EGE) mène à la fois des études mécanistiques et des analyses de profils épigénétiques, afin d'acquérir une meilleure connaissance des mécanismes de la tumorigenèse et pour rechercher et valider de nouveaux biomarqueurs épigénétiques.

L'ANALYSE DE LA MÉTHYLATION DE L'ADN (MÉTHYLOME) DANS LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE RÉVÈLE DES SIGNATURES ÉPIGÉNÉTIQUES ASSOCIÉES À DES FACTEURS DE RISQUE ET À DES BIOMARQUEURS POTENTIELS DU CANCER

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se caractérise par une détection tardive et une évolution rapide. On pense qu'une perturbation épigénétique pourrait contribuer à son développement et à son évolution. Une meilleure compréhension des processus de dérégulation des profils épigénétiques (ex. : méthylation de l'ADN) et de la façon dont ils sont corrélés avec l'évolution de la maladie, faciliterait l'élaboration de stratégies pour la détection précoce du cancer et sa prévention. Nous avons caractérisé des changements de méthylation de l'ADN dans sa région promotrice, sur une série

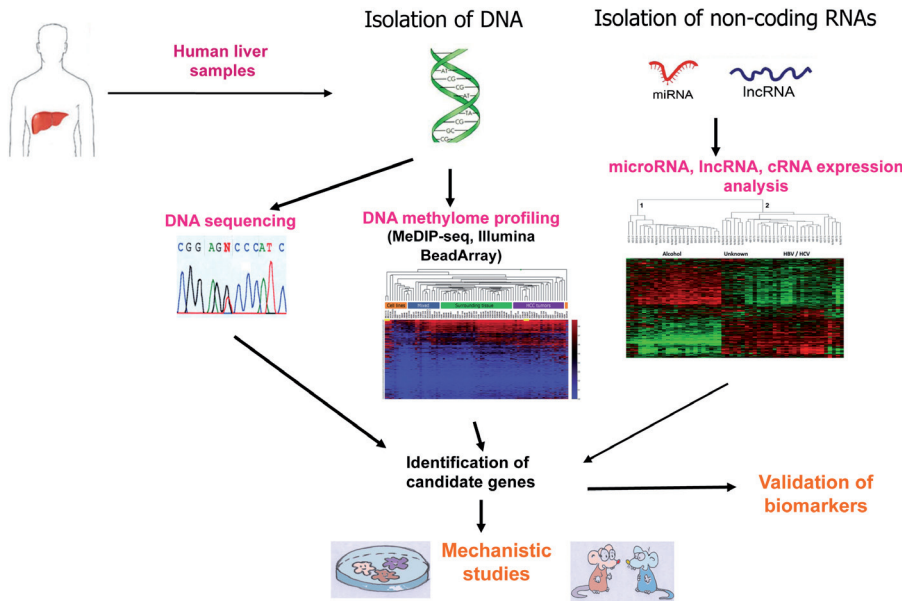
Figure 1. Modifications de méthylation de l'ADN associées au grade de la tumeur et aux facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire



d'échantillons de CHC et leurs tissus environnants respectifs. Nous avons ainsi identifié des signatures de méthylation associées aux principaux facteurs de risque et aux données cliniques. A l'aide de la technique des microbilles, nous avons analysé un large éventail de promoteurs de gènes associés au cancer. Les sites CpG ont ensuite été sélectionnés en fonction de leur capacité à permettre une classification des paramètres clinico-pathologiques. Les signatures ont été validées sur une série indépendante de CHC et sur les tissus environnants correspondants (Hernandez Vargas *et coll.*, 2010). Alors que la méthylation aberrante d'un sous-groupe de promoteurs était associée à la progression tumorale et aux facteurs de risque étiologiques

(infection par le VHB ou le VHC et consommation d'alcool) (Lambert *et coll.*, 2010), l'hyperméthylation d'un ensemble indépendant de gènes était fortement corrélée à la survie après traitement du cancer. Nous avons également examiné les profils de méthylation dans le génome du VHB sur des échantillons de tissus hépatiques à différents stades de développement du CHC et dans des hépatocytes humains infectés *in vitro*. Nous avons détecté dans le génome du VHB des sites CpG distincts, régulièrement hyperméthylés dans les tissus cancéreux, mais pas dans les tissus affectés par une hépatite chronique (Kaur *et coll.*, 2010). D'après ces observations, il semble que l'hyperméthylation du génome du VHB, résultant d'une méthylation dérégulée

Figure 2. Stratégie expérimentale pour identifier des changements moléculaires associés au carcinome hépatocellulaire et aux facteurs de risque



le sang périphérique (ex : globules blancs et acides nucléiques circulants) peuvent servir de biomarqueurs intermédiaires des expositions aux facteurs de risque et de leurs différents effets sur la santé.

Modifications de méthylation de l'ADN associées à des facteurs de risque de cancer et aux taux sanguins de métabolites des vitamines, lors d'une étude prospective. Nous avons examiné si l'ADN génomique de tissus de substitution, telles que les cellules sanguines, pouvait être exploité pour la recherche de biomarqueurs de l'exposition et du risque de cancer. Nous avons réalisé une analyse quantitative des taux de méthylation de l'ADN d'une série de gènes candidats, dans les cellules sanguines de cas et de témoins participant à l'Etude prospective européenne sur le cancer et l'alimentation (EPIC). Nous avons ensuite examiné l'association entre le risque de cancer pulmonaire et les profils de méthylation de l'ADN. Nous avons également étudié si les taux de métabolites des vitamines dans le sang modifient les taux de méthylation de l'ADN dans les cellules sanguines (Vineis *et coll.*, 2011). Nos résultats ont révélé que les profils de méthylation dans des gènes spécifiques sont associés au statut cas/témoin et que les taux de méthylation sont influencés par les taux sériques de métabolites mono-carbonés et de vitamine B. Fait intéressant, le statut tabagique modulait ces associations. Cette observation renforce l'idée selon laquelle les taux sanguins des marqueurs du métabolisme des mono-carbones et des facteurs liés au mode de vie et à l'alimentation peuvent modifier les taux de méthylation de l'ADN dans les cellules sanguines, et étaye le fait que ces dernières puissent être exploitées pour la recherche de biomarqueurs épigénétiques des expositions, apportant ainsi une démonstration de principe sur l'utilisation d'échantillons sanguins dans le cadre d'études prospectives (Vineis *et coll.*, 2011).

de l'ADN dans les cellules cancéreuses, puisse contribuer au caractère occulte de la maladie (Kaur *et coll.*, 2010). Nos études ont donc permis d'identifier des signatures de méthylation de l'ADN spécifiques, associées aux données cliniques et aux principaux facteurs de risque, apportant ainsi des informations susceptibles d'être exploitées pour la recherche de biomarqueurs en pratique clinique et en épidémiologie moléculaire (Hernandez Vargas *et coll.*, 2010 ; Lambert *et coll.*, 2010 ; Herceg & Paliwal, 2011).

LA MÉTHYLATION ABERRANTE DE L'ADN ÉTABLIT LE LIEN ENTRE LE LOCUS DE PRÉDISPOSITION AU CANCER 15q25.1 ET LA RÉGULATION APOPTOTIQUE ET LE CANCER DU POUMON

Les gènes du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) forment un groupe de gènes extrêmement conservés sur le locus de prédisposition au cancer du poumon 15q25.1. Nous avons observé que le gène *CHRNA3* codant pour la sous-unité nAChRA3 est souvent la cible d'une hyperméthylation aberrante de son ADN et que son expression est fréquemment réprimée (gene silencing) dans les cancers pulmonaires (Paliwal *et coll.*, 2010). L'utilisation d'inhibiteurs de la méthylation de l'ADN pour traiter les cellules cancéreuses présentant une hyperméthylation de *CHRNA3* a provoqué une déméthylation du

promoteur de *CHRNA3* et la réactivation du gène, tandis que la restauration des taux de *CHRNA3*, par expression ectopique, induisait une mort cellulaire apoptotique. La déplétion médiée par l'ARNsh de *CHRNA3* dans les cellules pulmonaires cancéreuses exprimant *CHRNA3*, a déclenché un afflux spectaculaire de Ca^{2+} en présence de nicotine, suivi par l'activation de la voie de survie Akt. Les cellules dépourvues de *CHRNA3* se sont avérées résistantes aux agents inducteurs d'apoptose, soulignant ainsi l'importance de la répression de l'expression épigénétique du gène *CHRNA3* dans le développement du cancer chez l'homme (Paliwal *et coll.*, 2010). En définissant un mécanisme de contrôle épigénétique de l'expression du nAChR dans les tissus non neuronaux, nos résultats établissent un lien fonctionnel entre le locus de prédisposition 15q25.1 et le cancer du poumon, et proposent les nAChRs comme cibles théranostiques pour la détection et la chimioprévention du cancer (Paliwal *et coll.*, 2010 ; Kraiss *et coll.*, 2011 ; Herceg & Vaissière, 2011).

IDENTIFICATION DE MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES DANS LE SANG PÉRIPHÉRIQUE COMME BIOMARQUEURS DE L'EXPOSITION ET DU RISQUE DE CANCER

L'objectif de cette étude consiste à étudier si des modifications épigénétiques dans

Impact du régime alimentaire sur les profils de méthylation dans le sang périphérique, lors d'une étude d'intervention. Nous avons conduit un essai d'intervention randomisé sur quatre semaines, pour étudier l'impact de trois régimes alimentaires sur les profils de

méthylation de l'ADN dans les leucocytes du sang périphérique de gros fumeurs (Scocciati *et coll.*, 2011). Nous avons observé que l'intervention diététique pouvait induire des modifications faibles mais nettes des profils de méthylation de longs éléments nucléaires intercalés (LINE1), un marqueur de la méthylation générale du génome, tandis que plusieurs autres locus analysés présentaient des niveaux de base de méthylation, sans modification significative après intervention. Ces résultats corroborent l'idée qu'une alimentation équilibrée ou supplémentée peut contribuer à stabiliser des profils de méthylation endogène. En revanche, ils n'apportent pas la preuve d'une modification de la méthylation de gènes spécifiques associée à cette intervention diététique à court terme (Scocciati *et coll.*, 2011 ; Herceg & Vaissière, 2011).

PUBLICATIONS

Auclair J, Vaissière T, Desseigne F *et coll.* (2011). Intensity-dependent constitutional MLH1 promoter methylation leads to early onset of colorectal cancer by affecting both alleles. *Genes Chromosomes Cancer*, 50:178–185. doi:10.1002/gcc.20842 PMID:21213371

Balassiano K, Lima S, Jenab M *et coll.* (2011). Aberrant DNA methylation of cancer-associated genes in gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Cancer Lett*, 311:85–95. doi:10.1016/j.canlet.2011.06.038 PMID:21831520

Gospodinov A, Herceg Z (2010). Chromatin - the Entry to and Exit from DNA Repair. In: Vidal C (ed.) *Post-translational Modifications*. Springer Press.

Gospodinov A, Vaissière T, Krastev DB *et coll.* (2011). Mammalian Ino80 Mediates Double-Strand Break Repair through Its Role in DNA End Strand Resection. *Mol Cell Biol*, 31:4735–4745. doi:10.1128/MCB.06182-11 PMID:21947284

Herceg Z (2010). DNA methylation signatures and cancer: how the environment instructs the epigenome. Extended Abstract of Princess Takamatsu Conference.

Herceg Z (2010). Epigenetic drugs on the rise: new promises for cancer therapy and prevention. *Int Drug Discovery*.

Le groupe EGE remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Zhao-Qi Wang, Jenna, Allemagne ; Terry Dwyer, Melbourne, Australie ; Felipe Pinto, Rio de Janeiro, Brésil ; Chantal Matar, Ottawa, Canada ; Gordan Lauc, Nino Sincic, Zagreb, Croatie ; Carlos Gonzalez, Barcelone, Espagne ; Marc Billaud, Saadi Khochbin, Claire Vourc'h, Grenoble, Isabelle Chemin, Alain Puisieux, Jean-Yves Scoazec, Christian Trepo, Qing Wang, Fabien Zoulim, Lyon, Eric Julien, Claude Sardet, Montpellier, Ahmed Amine Khamlichi, Toulouse, France ; Elio Riboli, Paolo Vineis, Londres, Yun Yun Gong, Leeds, Caroline Relton, Newcastle, Royaume-Uni ; Carlo Croce, Ohio, Bing Ren, San Diego, Vivek Shukla, Houston, USA.

Le groupe exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

National Institutes of Health/National Cancer Institute (NIH/NCI), USA
 Institut National du Cancer, France
 Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), France
 Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), France
 Ligue nationale (Française) contre le Cancer, France
 Ligue nationale contre le Cancer, Comité du Rhône, France
 Ligue nationale contre le Cancer, Comité de Saône-et-Loire, France
 Ligue nationale contre le Cancer, Comité de la Loire, France

Herceg Z (2011). Epigenetic Changes Induced by Environment and Diet in Cancer. In: Nriagu JO (ed.) *Encyclopedia of Environmental Health*, volume 2. Burlington: Elsevier; 582–9.

Herceg Z, Boffetta P (2010). Epigenetic changes in cancer: role of environment and nutrition. In: Roy D (ed.) *The Environment and Cancer: Gene-Environment Interactions and Individual Susceptibility*. Springer Press.

Herceg Z, Lima SC, Murr R (2010). *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics*. First ed. Burlington, MA: Academic Press.

Herceg Z, Murr R (2010). Mechanisms of Histone Modifications. In: Tollefsbol T (ed.) *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics*. First ed. Burlington, MA: Academic Press; 25–45.

Herceg Z, Paliwal A (2011). Epigenetic mechanisms in hepatocellular carcinoma: how environmental factors influence the epigenome. *Mutat Res*, 727:55–61. PMID:21514401

Herceg Z, Ushijima T, editors (2010). *Epigenetics and Cancer, Part A*. Elsevier.

Herceg Z, Ushijima T, editors (2010). *Epigenetics and Cancer, Part B*. Elsevier.

Herceg Z, Ushijima T (2010). Epigenetics is a fascinating field of modern biology. Preface. *Adv Genet*, 71:xi–xii. doi:10.1016/B978-0-12-380864-6.00014-6 PMID:20933123

Herceg Z, Ushijima T (2010). Introduction: epigenetics and cancer. *Adv Genet*, 70:1–23. doi:10.1016/B978-0-12-380866-0.60001-0 PMID:20920743

Herceg Z, Vaissière T (2011). Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment and the genome. *Epigenetics*, 6:804–819. doi:10.4161/epi.6.7.16262 PMID:21758002

Hernandez-Vargas H, Lambert MP, Le Calvez-Kelm F *et coll.* (2010). Hepatocellular carcinoma displays distinct DNA promoter methylation profiles with potential as clinical predictors. *PLoS ONE*, 5:e9749. doi:10.1371/journal.pone.0009749 PMID:20305825

Hernández-Vargas H, Ouzounova M, Le Calvez-Kelm F *et coll.* (2011). Methyloome analysis reveals Jak-STAT pathway deregulation in putative breast cancer stem cells. *Epigenetics*, 6:428–439. doi:10.4161/epi.6.4.14515 PMID:21266853

Kaur P, Paliwal A, Durantel D *et coll.* (2010). DNA methylation of hepatitis B virus (HBV) genome associated with the development of hepatocellular carcinoma and occult HBV infection. *J Infect Dis*, 202:700–704. doi:10.1086/655398 PMID:20653444

- Kirsch-Volders M, Bonassi S, Herceg Z *et coll.* (2010). Gender-related differences in response to mutagens and carcinogens. *Mutagenesis*, 25:213–221. doi:10.1093/mutage/geq008 PMID:20194421
- Krais AM, Hautefeuille AH, Cros MP *et coll.* (2011). CHRNA5 as negative regulator of nicotine signaling in normal and cancer bronchial cells: effects on motility, migration and p63 expression. *Carcinogenesis*, 32:1388–1395. doi:10.1093/carcin/bgr090 PMID:21586512
- Krutovskikh V, Partensky C (2011). Nouvelles perspectives en oncologie: l'épigénétique et les cellules souches cancéreuses. New insights in oncology: epigenetics and cancer stem cells. Review Cancer/Radiothérapie.
- Krutovskikh VA, Herceg Z (2010). Oncogenic microRNAs (OncomiRs) as a new class of cancer biomarkers. *Bioessays*, 32:894–904. doi:10.1002/bies.201000040 PMID:21105295.
- Lambert MP, Herceg Z (2011). Mechanisms of epigenetic gene silencing. In: Roach HI, Oreffo ROC, Bronner F (eds.) *Epigenetic Aspects of Chronic Diseases*. 1 ed. Springer.
- Lambert MP, Paliwal A, Vaissière T *et coll.* (2011). Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. *J Hepatol*, 54:705–715. PMID:21146512
- Lima S, Hernandez-Vargas H, Herceg Z (2010). Epigenetic signatures in cancer: Implications for the control of cancer in the clinic. *Curr Opin Mol Ther*, 12:316–324. PMID:20521220
- Lima SC, Hernandez-Vargas H, McKay-Chopin S *et coll.* (2011). Methylome analysis of oesophageal squamous cell carcinoma identifies tumour-specific DNA methylation signatures and potential early cancer biomarkers. *Epigenetics*. Sous presse.
- Lima SC, Ribeiro Pinto L, Herceg Z (2010). The Effects of Diet on Epigenetic Processes. In: Tollefsbol T (ed.) *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics*. First ed. Burlington, MA: Academic Press;449–58.
- Mani S, Herceg Z (2010). DNA demethylating agents and epigenetic therapy of cancer. *Adv Genet*, 70:327–340. doi:10.1016/B978-0-12-380866-0.60012-5 PMID:20920754
- Mani S, Herceg Z (2011). Methylation Changes in Cancer. In: Craig J, Wong N (eds.) *Epigenetics: A Reference Manual*. 1 ed. Norfolk: Caister Academic Press; 195–210.
- Min W, Cortes U, Herceg Z *et coll.* (2010). Deletion of the nuclear isoform of poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) reveals its function in DNA repair, genomic stability and tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 31:2058–2065. doi:10.1093/carcin/bgq205 PMID:20926829
- Ouzounova M, Hernandez-Vargas H, Herceg Z (2010). Epigenetic identity in cancer stem cells. *Stem Cells & Regenerative Medicine*. Springer Science (Humana) Press.
- Ouzounova M, Vuong T, Ferrand M *et coll.* (2011). MicroRNA miR-30 family regulates stemness properties of breast cancer cells. *EMBO J or Oncogene*.
- Paliwal A, Vaissière T, Herceg Z (2010). Quantitative detection of DNA methylation states in minute amounts of DNA from body fluids. *Methods*, 52:242–247. doi:10.1016/j.ymeth.2010.03.008 PMID:20362673
- Paliwal A, Vaissière T, Krais A *et coll.* (2010). Aberrant DNA methylation links cancer susceptibility locus 15q25.1 to apoptotic regulation and lung cancer. *Cancer Res*, 70:2779–2788. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4550 PMID:20332232
- Rodríguez-Paredes M, Esteller M (2011). Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med*, 17:330–339. PMID:21386836
- Rossini A, de Almeida Simão T, Marques CB *et coll.* (2010). TP53 mutation profile of esophageal squamous cell carcinomas of patients from Southeastern Brazil. *Mutat Res*, 696:10–15. PMID:19944185
- Saulnier A, Vaissière T, Malfroy M *et coll.* (2011). Inactivation of the putative suppressor gene DOK1 by promoter hypermethylation in primary human cancers. *Cancer Res*. Sous presse.
- Sawan C, Hernandez-Vargas H, Murr R, Vaissière T (2011). HAT cofactor Trrap maintains self-renewal and restricts differentiation of embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*. Sous presse.
- Sawan C, Herceg Z (2010). Histone modifications and cancer. *Adv Genet*, 70:57–85. doi:10.1016/B978-0-12-380866-0.60003-4 PMID:20920745
- Scoccianti C, Ricceri F, Ferrari P *et coll.* (2011). Methylation patterns in sentinel genes in peripheral blood cells of heavy smokers: Influence of cruciferous vegetables in an intervention study. *Epigenetics*, 6:6. PMID:21822058
- Shukla R, Yue J, Siouda M *et coll.* (2011). Proinflammatory cytokine TNF- α increases the stability of hepatitis B virus X protein through NF- κ B signaling. *Carcinogenesis*, 32:978–985. doi:10.1093/carcin/bgr057 PMID:21459755
- Shukla V, Cuenin C, Dubey N, Herceg Z (2011). Loss of histone acetyltransferase cofactor transformation/transcription domain-associated protein impairs liver regeneration after toxic injury. *Hepatology*, 53:954–963. doi:10.1002/hep.24120 PMID:21319192
- Sinčić N, Herceg Z (2011). DNA methylation and cancer: ghosts and angels above the genes. *Curr Opin Oncol*, 23:69–76. doi:10.1097/CCO.0b013e3283412eb4 PMID:21119515
- Thépot A, Desanlis A, Venet E *et coll.* (2011). Assessment of transformed properties in vitro and of tumorigenicity in vivo in primary keratinocytes cultured for epidermal sheet transplantation. *J Skin Cancer*, 2011:936546. doi:10.1155/2011/936546 PMID:21188234
- Thépot A, Hautefeuille A, Cros MP *et coll.* (2010). Intraepithelial p63-dependent expression of distinct components of cell adhesion complexes in normal esophageal mucosa and squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, 127:2051–2062. PMID:20127860
- Vaissière T, Herceg Z (2010). Histone code in the cross-talk during DNA damage signaling. *Cell Res*, 20:113–115. doi:10.1038/cr.2010.14 PMID:20118964
- Vineis P, Chuang SC, Vaissière T *et coll.*; Genair-EPIC Collaborators (2011). DNA methylation changes associated with cancer risk factors and blood levels of vitamin metabolites in a prospective study. *Epigenetics*, 6:195–201. PMID:20978370
- Yue J, Shukla R, Accardi R *et coll.* (2011). Cutaneous human papillomavirus type 38 E7 regulates actin cytoskeleton structure for increasing cell proliferation through CK2 and the eukaryotic elongation factor 1A. *J Virol*, 85:8477–8494. doi:10.1128/JVI.02561-10 PMID:21697493