Mesure 4
Mesure 5

PROGRAMMES ET CONFÉRENCES

2 FÉVRIER 2010

3e WORKSHOP DE GÉNOMIQUE DU CANCER

Des modifications du génome à la physiopathologie des tumeurs

aviesan
alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

ICACT
21st International Congress on Anti-Cancer Treatment

Institut National du Cancer
www.e-cancer.fr

L'Institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France

CE WORKSHOP S'INCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013.

Mesure 4 :
Dynamiser la recherche clinique

Action 4.7 : Diffuser de manière régulière les informations relatives aux progrès de la recherche contre le cancer.

Mesure 5 :
Faire de la France une référence internationale

Action 5.4 : Soutenir le programme de génomique du cancer dans le cadre du consortium international de génomique du cancer (ICGC).

PROGRAMME

12h30 – 12h40	**Introduction** • Fabien CALVO, Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt • Pierre HAINAUT, Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon
12h40 – 13h00	**Prédisposition génétique au cancer du poumon : implication du récepteur nicotinique de l'acétylcholine** • Jörg TOST, CNG-CEA, Évry
13h00 – 13h20	**Modélisation animale de la fonction du récepteur nicotinique de l'acétylcholine et dépendance à la nicotine** • Uwe MASKOS, Institut Pasteur, Paris
13h20 – 13h40	**Récepteurs nicotiniques et physiopathologie de l'épithélium respiratoire** • Jean-Marie TOURNIER, Inserm U903, Reims
13h40 – 13h55	**Échange avec le public**
13h55 – 14h00	**Conclusion** • Dominique MARANINCHI, Institut National du Cancer, Boulogne-Billancourt

LIEU :

21e ICACT World Congress
Palais des Congrès
2, place de la Porte Maillot
75017 Paris

BIOGRAPHIE DES INTERVENANTS ET RÉSUMÉS DES PRÉSENTATIONS

Jörg TOST 5

Uwe MASKOS 7

Jean-Marie TOURNIER 8

INTRODUCTION

L'analyse du génome humain est un objectif partagé par de nombreux pays et institutions. Elle inclut l'étude des polymorphismes nucléotidiques effectuée sur l'ADN constitutionnel, qui donne des informations sur la prédisposition génétique aux différents types de cancer.

Dans le cadre du 1er Plan cancer, l'INCa a confié au Centre National de Génotypage (CNG-CEA) et au Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH-Fondation Jean Dausset) la mission d'analyser, dans le prolongement d'une action coordonnée et transversale sur le cancer du poumon, les facteurs de risque génétiques de développer ce type de tumeur.

Un consortium international associant des équipes européennes a analysé les SNPs de plus de 10 000 patients et sujets contrôles et a identifié dans la région 15q25 des polymorphismes du récepteur α 5nACh. Ces résultats sont présentés ce jour par Jörg TOST.

Ces travaux ont été confirmés puis prolongés par les membres du consortium PNES Poumon pour essayer de comprendre par la recherche le rôle de ce récepteur dans les cancers du poumon.

Des résultats très intéressants sont présentés aujourd'hui par trois équipes, Pierre Hainaut (CIRC), Uwe MASKOS (Institut Pasteur) et Jean-Marie TOURNIER (Inserm U903). Le workshop montre comment la combinaison d'études incluant génomique du cancer, développement de modèles animaux et de lignées cellulaires tumorales se conjuguent pour confirmer l'intérêt du nAChR dans la physiopathologie des cancers des voies respiratoires et la dépendance tabagique.

La génomique du cancer reste une des priorités du Plan cancer 2009-2013. L'INCa prolongera donc les travaux de génomique constitutionnelle portés par le précédent plan, par la caractérisation des anomalies génétiques des tumeurs incluant le séquençage exhaustif de cinq types et sous types de cancer dans les quatre prochaines années, dans le cadre d'un vaste effort international porté par le Consortium International de Génomique du Cancer (ICGC).

Professeur Fabien CALVO
Directeur des programmes de recherche de l'Institut National du Cancer
Directeur de l'Institut Cancer de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé

Jörg TOST

Jörg TOST a obtenu son doctorat en génétique à l'université de Sarrebruck en 2004.

Après un stage postdoctoral au Centre National de Génotypage (CNG), il est, depuis 2006, responsable de l'équipe épigénétique au Centre National de Génotypage (CNG), CEA – Institut de Génomique, Évry, France. Il travaille sur le développement et l'application des technologies pan-génomiques et à haute résolution pour l'analyse de la méthylation de l'ADN et d'autres modifications épigénétiques. Ces techniques sont utilisées dans des projets de collaboration sur différents types de cancer (sein, poumon, foie et pancréatique), ainsi que dans des maladies complexes (asthme, pré-éclampsie, infertilité). Depuis 2009, il met en place l'équipe émergente « Génomique fonctionnelle » du Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH) – Fondation Jean Dausset, impliquée dans l'analyse intégrée des altérations moléculaires dans différents cancers humains.

RÉSUMÉ

Prédisposition génétique au cancer du poumon : implication du récepteur nicotinique de l'acétylcholine

Au niveau mondial, le cancer du poumon est la principale cause de mortalité due au cancer, avec un million de cas diagnostiqués par an. Il est provoqué de manière prédominante par la fumée de tabac, mais des prédispositions génétiques pourraient aussi jouer un rôle important. Dans le cadre d'un consortium international, le Centre National de Génotypage (CNG, CEA-IG) a analysé près de 300 000 variations génétiques (polymorphismes nucléotidiques simples ou SNP) répartis sur l'ensemble des chromosomes chez plus de 10 000 personnes, dont la moitié avait un cancer bronchique. Cette approche permet d'identifier des gènes dont le rôle direct ou indirect est de favoriser le processus de transformation maligne. L'analyse des résultats a permis d'identifier une région de petite taille sur le chromosome 15 dans laquelle se trouvent des variations génétiques récurrentes associées aux cancers bronchiques[1]. Des gènes situés dans cette zone codent pour des récepteurs de neurotransmetteurs, les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Ces récepteurs avaient déjà été identifiés dans les phénomènes de dépendance au tabac et sont présents dans l'épithélium des bronches. Les résultats obtenus dans des cohortes intégrant des patients supplémentaires montrent qu'au-delà de ce rôle dans l'addiction, ces récepteurs interviendraient dans la survenue des cancers et dans leur pronostic. Les variations génétiques identifiées dans cette étude démontrent clairement la relation génétique avec le cancer du poumon chez les fumeurs et anciens fumeurs, mais pourraient aussi expliquer les cas plus rares de cancer chez les non-fumeurs.

L'analyse de ces cohortes de patients supplémentaires a aussi permis d'identifier un deuxième locus contenant deux variantes séparées qui sont impliquées dans le risque d'apparition du cancer du poumon[2]. Cette deuxième région chromosomique est située sur le chromosome 5 et contient deux gènes connus, TERT et CLPTM1L/CRR9. Le gène TERT est le candidat le plus probable car ce gene

code pour la télomérase, enzyme associée au développement d'autres cancers. Une méta-analyse récente démontre ce résultat[3]. La connaissance des gènes impliqués dans l'étiologie de la maladie permet d'appréhender les mécanismes impliqués dans le développement de la maladie, et ouvre de nouvelles voies pour développer et améliorer les traitements. Elle permet notamment d'identifier les sujets à haut risque qui peuvent développer la maladie en conjonction avec la fumée de tabac ou d'autres facteurs environnementaux, et de mettre en place des approches de prévention et de dépistage ciblées.

[1] *Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature 2008,452:633-7.*
[2] *McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, et al. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. Nat Genet 2008,40:1404-6.*
[3] *Landi MT, Chatterjee N, Yu K, et al. A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. Am J Hum Genet 2009,85:679-91.*

Uwe MASKOS

Uwe MASKOS est né en Bavière. Il a fait des études de physique et chimie. Diplômé de l'Université d'Oxford en Angleterre, il développe les premières puces à ADN avec Sir Edwin M. Southern, à partir de 1987. Après un travail de Postdoc aux Instituts Nationaux de la Santé des États-Unis (NIH), il intègre le laboratoire de Jean-Pierre Changeux à l'Institut Pasteur de Paris. Depuis 2007, il dirige l'Unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques à l'Institut Pasteur.

RÉSUMÉ

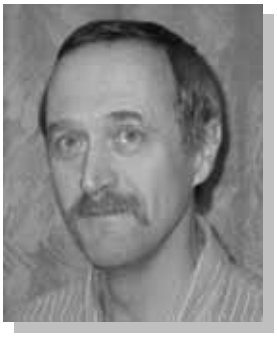
Modélisation animale de la fonction du récepteur nicotinique de l'acétylcholine et dépendance à la nicotine

Une étude pan-génomique menée au Centre National de Génotypage sur des collections du Centre International de Recherche sur le Cancer a mis en évidence une association entre le cancer du poumon et la région chromosomique 15q25 contenant les gènes codants les sous-unités α3, α5 et β4 des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) (Hung *et al.*, 2008). L'association la plus significative concerne un SNP au codon 398 du nAChR α5. Ceci suggère que des variations fonctionnelles de ces récepteurs influencent la cancérogenèse pulmonaire.

Deux hypothèses mécanistiques sont envisagées : le rôle de l'addiction à la nicotine, qui augmenterait l'exposition individuelle au tabac et à ses multiples cancérogènes, et le rôle direct des nAChR à la régulation de la motilité cellulaire de l'épithélium bronchique, en relation avec leur activité de canal calcique.

Le but de notre projet est de développer des modèles animaux, principalement murins (souris) pour comprendre les mécanismes impliquant les nAChR dans la dépendance tabagique. Des protocoles d'auto-administration de la nicotine par voie intraveineuse ont été établis chez la souris (Pons *et al.*, 2008). Les données obtenues chez les souris KO et transgéniques des sous unités α5 et β4 seront présentées.

Jean-Marie TOURNIER



Depuis 1991 Jean-Marie TOURNIER est chargé de recherche (55 ans) à l'unité 314, puis 514 « Dynamique cellulaire et moléculaire de la muqueuse respiratoire » (directeur, Édith Puchelle), puis 903 « Plasticité de l'épithélium respiratoire dans les conditions normales et pathologiques » (directeur, Philippe Birembaut) à Reims.

De 1991 à 2003 : étude des mécanismes de réparation de l'épithélium respiratoire.

Depuis 2004 : les récepteurs nicotiniques en physiopathologie respiratoire.

Publications récentes sur le sujet :

Maouche K., Polette M., Jolly T., Medjber K., Cloëz-Tayarani I., Changeux J.-P., Burlet H., Terryn C., Coraux C., Zahm J.-M., Birembaut P., Tournier J.-M. α7 nicotinic acetylcholine receptor regulates airway epithelium differentiation by controlling basal cell proliferation. Am J Pathol. 2009, 175:1868-82.

Sartelet H., Maouche K., Totobenazara J.-L., Petit J., Burlet H., Monteau M., Tournier J.-M., and Birembaut P. Expression of nicotinic receptors in normal and tumoral pulmonary neuroendocrine cells (PNEC). Pathol. Res. Pract. 2008, 204: 891-898

Tournier J.-M., Maouche K., Coraux C., J.-M. Zahm, I. Cloez-Tayarani, B. Nawrocki-Raby, Bonnomet A., Burlet H., Lebargy F., Polette M., and Birembaut P. α 3α5β2-Nicotinic acetylcholine receptor contributes to the wound repair of the respiratory epithelium by modulating intracellular calcium in migrating cells. Am. J. Pathol. 2006, 168:55-68.

RÉSUMÉ

Les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine α3α5β2 et α7 sont exprimés au niveau des cellules basales de l'épithélium respiratoire. Ces cellules basales participent à la réparation et la régénération de l'épithélium respiratoire. Cet épithélium est en effet soumis de manière permanente à de nombreuses agressions (bactéries, virus, polluants...) qui induisent des abrasions plus ou moins limitées dans le temps et dans l'espace. La réparation de ces lésions permet de rétablir rapidement un épithélium fonctionnel, assurant son rôle de barrière de protection. L'expression du récepteur nicotinique α3α5β2 est augmentée dans les cellules basales qui migrent pour réparer les lésions épithéliales. Ce récepteur contrôle la migration cellulaire en modulant les flux calciques intracellulaires. Le récepteur nicotinique α7 régule d'une part, la prolifération des cellules basales et d'autre part, la voie de différenciation de ces cellules vers un phénotype cilié et mucosécrétant. *In vivo*, l'expression des récepteurs α7 et α3α5β2 dans des tumeurs bronchopulmonaires est associée à la différenciation tumorale et l'invasion, respectivement. De nombreux travaux montrent que la nicotine stimule la prolifération voire l'invasion de lignées de cellules tumorales transformées en agissant principalement sur le récepteur α7. Nous avons observé que le mode de régulation de la prolifération de cellules tumorales, isolées de carcinomes bronchopulmonaires, par la nicotine et le récepteur α7 dépend du degré de différenciation des tumeurs. L'ensemble de ces résultats confirme l'intérêt des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine en physiopathogie respiratoire.

L'Institut National du Cancer
Une agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie

L'Institut National du Cancer a été créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, dans le cadre du Plan cancer 2003-2007, pour coordonner les actions de lutte contre le cancer. Placé sous la tutelle des ministères chargés de la santé et de la recherche, il fédère l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer en France autour d'une double ambition : contribuer à diminuer la mortalité par cancer en France et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer. Son programme de travail s'inscrit dans les axes du nouveau Plan cancer 2009-2013 : l'Institut participe au comité de pilotage en charge de la mise en œuvre du plan et en assure le suivi.

L'Institut National du Cancer agit pour :

- mieux prévenir les cancers ;
- diagnostiquer plus tôt les cancers ;
- garantir l'accès à des soins de grande qualité pour tous dans le respect du principe d'équité et rendre plus accessibles innovations et progrès ;
- apporter une information adaptée aux populations, aux patients et aux professionnels ;
- rechercher des moyens plus efficaces pour prévenir, diagnostiquer, traiter les cancers.

L'INCa exerce deux métiers de base :

- le développement d'expertises dans le domaine des cancers ;
- la programmation scientifique, l'évaluation et le financement de projets.

UNE AGENCE D'EXPERTISE

L'Institut National du Cancer est le référent en matière de pathologies cancéreuses au sein des entités publiques de l'État ou relevant de l'État. Il doit donc apporter son expertise en cancérologie tant aux administrations de l'État, aux caisses d'assurance maladie, qu'aux autres agences ou aux établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST).

L'INCa développe l'expertise à travers la production, la coproduction ou la participation à différents types de documents normatifs :

- expertises collectives ;
- conseils aux patients ;
- critères d'agrément ;
- textes réglementaires et circulaires administratives (ex : cahier des charges pour le dépistage organisé du cancer colorectal, dispositif réglementaire en matière d'autorisation des établissements de santé, circulaire relative aux réseaux régionaux de cancérologie).

UNE AGENCE D'OBJECTIFS ET DE MOYENS

En matière de programmation scientifique, de financement et d'évaluation de projets, l'INCa est l'agence d'objectifs et moyens dédiée à la cancérologie.

L'INCa consacre la moitié de ses crédits (environ 50 M€) à la recherche.

Il lance deux vagues d'appels à projets par an concernant certaines pathologies (formes précoces du cancer colorectal...), certains domaines (de la génomique à la qualité de vie des malades...), d'autres étant des appels à projets libres. Il reçoit plusieurs centaines de projets par an, et en sélectionne environ 30 %.

L'Institut lance aussi des appels à projet conjoints avec les grandes associations caritatives : en 2009 sur le PAIR prostate avec l'ARC et la Ligue nationale contre le cancer.

L'Institut gère, par ailleurs, pour le compte de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), le « PHRC Cancer » (programme hospitalier de recherche clinique) soit 15 M€ sur crédits Assurance maladie. L'INCa évalue et sélectionne les projets dont le financement est assuré par la DHOS.

UN TRAVAIL EN PARTENARIAT

L'INCa travaille en partenariat avec les autres entités publiques et privées.

Il signe à ce titre des conventions et accords-cadres avec les autres institutions pour rassembler les compétences (méthodologie et expertise) autour de projets communs, tels que la publication de guides pour les médecins traitants et les patients ou l'accompagnement des progrès technologiques et organisationnels destinés à améliorer la qualité des prises en charge et de l'information.

L'Institut National du Cancer rassemble en son sein de très nombreux acteurs qui ont un rôle déterminant sur la décision des actions et dans leur mise en œuvre effective.

LES MISSIONS DE L'INSTITUT FIXÉES PAR LA LOI DU 9 AOÛT 2004

Juridiquement l'INCa est un groupement d'intérêt public (GIP) auquel la loi du 9 août 2004 a fixé huit missions :

- l'observation et l'évaluation de la lutte contre le cancer ;
- la définition de bonnes pratiques et des conditions nécessaires à la qualité de la prise en charge des malades ;
- l'information du public et des professionnels ;
- la réalisation de toute expertise sur les questions relatives à la cancérologie ;
- la participation à la formation des professionnels ;
- la mise en œuvre et le financement d'actions de recherche et de développement en cancérologie ;
- le développement d'actions communes entre opérateurs publics et privés ;
- la participation à des actions européennes et internationales.

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00 — Fax. : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr

NOTES

Retrouvez, à l'issue du workshop,
les synthèses vidéo des présentations
sur : **www.e-cancer.fr**

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20

aviesan
alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

ICACT
21st International Congress
on Anti-Cancer Treatment

Institut National du Cancer
www.e-cancer.fr