

La Lettre Scientifique du C.J.P.

Éditorial



Sommaire

Éditorial	1
Recherche clinique thérapeutique	2
Nutrition et cancer du sein	2
Hérédité et cancer	3
Anatomopathologie moléculaire	3
Imagerie du mélanome	4
Ciblage thérapeutique expérimental	4

Responsable de publication

Yves-Jean BIGNON

Comité technique

Florence CHENEVÉE,
Catherine LARREGAIN,
Sylvie MÉLÉ,
Philippe TIXIER.

Ont participé à ce numéro :

Nasséra CHALABI,
Philippe CHOLLET,
Jean-Claude MADELMONT,
Frédérique PENAULT-LLORCA,
Nancy URHAMMER,
Pierre VERRELLE.

La première lettre scientifique du Centre Jean Perrin est un témoignage de la mobilisation et du dynamisme de la communauté médicale du Centre Jean Perrin pour rechercher le progrès au service des malades atteints de cancers.

La recherche est dans le cœur de métier du Centre Jean Perrin et près de 70 praticiens, ingénieurs, techniciens, spécialisés en biologie cellulaire, anatomo-pathologie, génétique, radiobiologie, biologie moléculaire s'y investissent.

Elle contribue aux avancées médicales, mais aussi au financement de l'établissement puisque le budget alloué pour les Missions d'Enseignement, Recherche, Recours, Innovation (MERRI) fait partie des recettes du Centre. De plus, des sources extérieures diverses peuvent être recherchées pour abonder ces activités. D'où l'idée d'identifier une SIR (Section Innovation et Recherche) au Centre Jean Perrin, qui détiendrait aussi une certaine autonomie de gestion et de développement tout en restant parfaitement intégrée à l'Hôpital. Elle réunirait les équipes reconnues par le Ministère de la Recherche (3 EA) ou par l'INSERM (UMR 484), mais aussi le département RIO (génétique, anatomo-pathologie morphologique et moléculaire, recherche clinique).

L'objectif sur le plan médical est de personnaliser les mesures de prévention (pour les personnes à risque), le diagnostic et le traitement des malades en concentrant les moyens d'analyse multiparamétrique des tumeurs pour déterminer les traitements les mieux adaptés aux cibles biopathologiques.

Le Comité pour la Recherche et l'Innovation du Centre Jean Perrin (CRIC) mis en place début 2005, a défini en janvier 2007 5 axes prioritaires de recherche :

- recherche bio-clinique & prédiction diagnostique biologique de la réponse thérapeutique (théranostique) notamment dans les cancers du sein ;
- imagerie fonctionnelle et thérapeutiques vectorisées basées sur l'utilisation des radio-pharmaceutiques ;
- ciblage de la radiorésistance des glioblastomes et ciblage moléculaire des LLC (leucémies lymphoïdes chroniques) et des cancers bronchiques ;
- nutrition protectrice et cancer ;
- oncogénétique & carcinogenèse ;

Ces axes sont illustrés dans cette première lettre scientifique par la présentation attrayante d'un article publié par une équipe du Centre Jean Perrin dans une revue internationale expertisée par un comité de lecture indépendant. Ils seront aussi évalués par un Conseil Scientifique International.

La recherche et l'innovation au Centre Jean Perrin, s'inscrivent dans une politique régionale et nationale de la recherche. Nos 5 axes prioritaires participent à l'animation scientifique du CLARA (Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône Alpes).

Par ces lettres scientifiques nous souhaitons vous informer régulièrement des avancées de nos travaux et témoigner notre reconnaissance à tous ceux qui nous soutiennent dans notre démarche.

Pr. Jacques Dauplat
Directeur Général

Pr. Yves-Jean Bignon
Directeur Scientifique

Recherche clinique thérapeutique

Valeur pronostique de la réponse complète histologique après chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein opérable.

Au Centre Jean Perrin, nous disposons actuellement d'une base de données regroupant 710 patientes traitées par différents protocoles de chimiothérapie néoadjuvante (traitement complémentaire du cancer fait avant tout autre traitement) entre 1982 et 2004.

En 2005, l'équipe du Pr Chollet mesure l'influence sur la survie ou la valeur pronostique de la réponse complète histologique après chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein opérable. Après avoir reçu 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante, 656 patientes ont été opérées. Chez ces patientes, il a été évalué la réponse histologique au traitement. Les résultats ont rapporté que 87 patientes sur 656 (13%) présentaient une réponse histologique complète, tandis qu'il restait un résidu tumoral pour les 569 autres (87%).

Dans la population totale, la survie globale à 20 ans est de 52%, tandis que la survie sans rechute à 20 ans est de 48%. Lorsqu'on mesure la survie globale et sans rechute à la fois chez les patientes en rémission histologique complète et chez les patientes n'ayant pas ou peu répondu aux traitements (voir courbes ci-jointes), les résultats montrent que la survie globale et sans rechute à 10 ans est significativement améliorée au profit des patientes en réponse histologique complète. On peut conclure en disant que la réponse histologique complète au traitement s'avère être un puissant facteur pronostique.

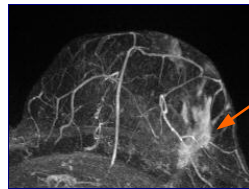
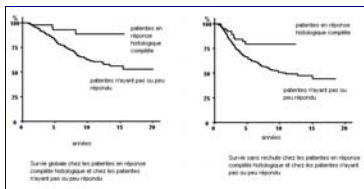


Image d'un sein présentant une tumeur (zone claire à droite) avant chimiothérapie néoadjuvante (IRM).

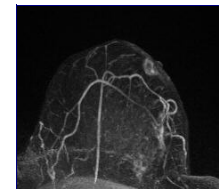


Image d'un sein en réponse complète (disparition de la zone claire à droite) après 6 cures de chimiothérapie néoadjuvante (IRM).

High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy : a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. Amat S, Abrial C, Penault-Llorca F, Delva R, Bougnoux P, Leduc B, Mouret-Reynier MA, Mery-Mignard D, Bleuse JP, Dauplat J, Curé H, Chollet P. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005, 94(3) :255-263

Nutrition et cancer du sein

La majorité des cancers du sein sont des formes sporadiques dont l'origine pourrait être d'ordre environnementale notamment en lien avec le régime alimentaire. Le cancer du sein est une maladie génétique complexe caractérisée par l'accumulation et la combinaison de multiples altérations moléculaires. Aujourd'hui, les nouvelles technologies d'analyse moléculaire à grande échelle telles que l'étude du transcriptome par la technique des puces à ADN¹ permettent d'explorer cette complexité moléculaire caractérisant la pathologie cancéreuse. Le Département d'Oncogénétique du Centre Jean Perrin est équipé d'une plate-forme transcriptome et il a été conçu une puce de 202 gènes permettant de cribler les gènes impliqués dans le cancer du sein et susceptibles d'être modulés par le lycopène, caroténoïde majeur de la tomate, au pouvoir anti-oxydant puissant et potentiellement protecteur vis à vis du cancer. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés à l'implication de l'alimentation dans l'expression des oncosuppresseurs² *BRCA1* et *BRCA2*.

Une étude *in vitro* a été réalisée sur 2 lignées continues mammaires humaines tumorales (MCF-7 et MDA-MB-231) et 1 lignée issue d'une dystrophie fibrokystique (MCF-10a), traitées ou non avec 10 µM de lycopène pendant 48H. Les résultats ont mis en évidence la régulation de 56 gènes sur les 202 présents sur la puce. Les principales fonctions modulées sont la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation des lésions de l'ADN ainsi que le métabolisme des signaux de transduction³.

Ces voies de signalisation sont des voies majeures impliquées dans la cancérogenèse mammaire. Ainsi, ces résultats laissent supposer le rôle protecteur que peut exercer le lycopène dans la genèse des cancers du sein.

N. Chalabi, L. Delort, L. Le Corre, S. Satih, Y.J. Bignon, D. Bernard-Gallon. *Gene signature of breast cancer cell lines treated with lycopene. Pharmacogenomics* 2006 ; 7 : 663-672.

Lexique:

- ¹ Puce à ADN: surface de verre sur laquelle sont fixées un ensemble de brins d'ADN dans le but de visualiser les gènes différentiellement exprimés dans une cellule d'un tissu donné, à un moment donné et dans un état donné.
- ² Oncosuppresseurs: gènes ayant le pouvoir de détruire les cellules cancéreuses pendant leur phase de multiplication.
- ³ Transduction: ensemble de phénomènes moléculaires dont la cascade engendre une réponse physiologique.

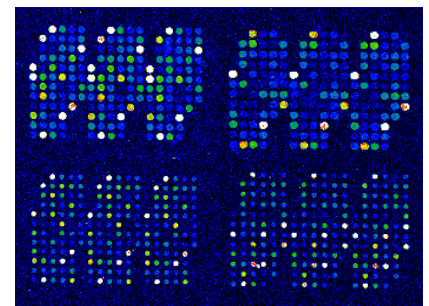
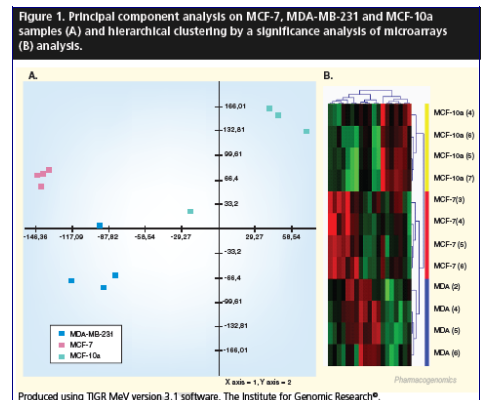


Image de biopuce 4 x 202 gènes



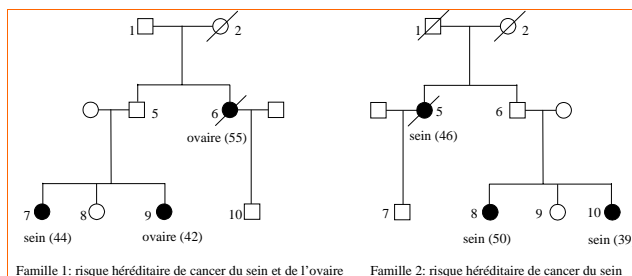
Analyse des gènes exprimés différentiellement

Produced using TIGR MeV version 3.1 software, The Institute for Genomic Research®

Hérédité et cancer

Le laboratoire Diagnostic Génétique et Moléculaire fait partie des 15 laboratoires français qui font la recherche de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 dans les familles à risque héréditaire de cancer du sein et/ou de l'ovaire (familles PHCM). Avec plus de 1000 familles PHCM repertoriées, dont environ 170 avec mutation BRCA1 ou BRCA2, il apparaît que certaines familles développent outre des cancers du sein, mais aussi des cancers de l'ovaire dont le pronostic est souvent sombre. Pour quelle raison une famille aurait plus de risque ovarien qu'une autre ? La réponse aiderait à donner un conseil oncogénétique plus précis.

L'étude citée ci-dessous rassemble les données génétiques et cliniques de 403 familles PHCM avec mutation BRCA1 de toute la France. La question posée dans cette étude est de savoir si des variants dans le gène BRCA2 peuvent influencer l'incidence du cancer de l'ovaire chez les femmes déjà porteuses d'une mutation délétère dans le gène BRCA1, et donc à risque élevé de cancer de l'ovaire. Nous avons observé que les variants dans le gène BRCA2 n'avaient pas d'effets sur le risque de cancer de l'ovaire.



Arbres généalogiques

Actuellement, les recherches se poursuivent pour d'autres facteurs génétiques et non génétiques qui pourraient interagir avec BRCA1 dans le risque héréditaire du cancer de l'ovaire.

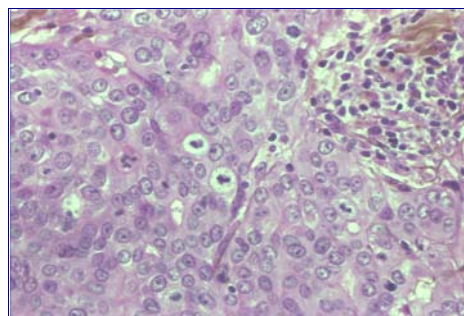
Hughes DJ, Ginhac SM, Couplier I, Corbex M, Bressac-de-Pailletres B, Chompret A, Bignon YJ, Uhrhammer N et al. Common BRCA2 variants and modification of breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Jan;14(1):265-7.

Anatomopathologie moléculaire

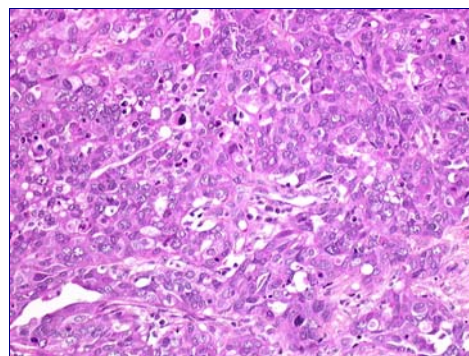
Des altérations des gènes BRCA1 et 2 sont impliquées dans la survenue de cancers héréditaires du sein, de l'ovaire et de la prostate. Le cancer du sein touche environ 42 000 femmes par an en France, le cancer de l'ovaire 5500 femmes et le cancer de la prostate 41 000 hommes. Dans environ 10% des cas, ces cancers sont d'origine génétique. En particulier, des altérations de deux gènes BRCA1 et 2 peuvent être transmises dans les familles et conférer une prédisposition à développer des cancers du sein ou des ovaires chez les patientes et les membres de leur famille. Seul un test génétique peut prouver la filiation entre ces pathologies et une altération génétique des gènes BRCA. Ces tests sont coûteux, nécessitent une enquête familiale et sont hautement générateurs de stress.

Notre équipe a participé activement à plusieurs études visant à mieux comprendre ces pathologies familiales mammaires et ovariennes et à déterminer des critères morphologiques permettant de cibler les patientes à qui proposer une enquête familiale et une étude génétique. Dans les cancers du sein et des ovaires, ces altérations sont associées à des caractéristiques cliniques et tumorales particulières. Il s'agit de tumeurs survenant chez des femmes généralement plus jeunes (avant 40 ans), qui présentent des caractères d'agressivité lors de l'analyse morphologique. Pour les cancers du sein, il s'agit de tumeurs de type canalaire, indifférenciées, avec absence de récepteurs hormonaux et d'activation de HER2 que l'on appelle de phénotype « basal ». Pour les tumeurs de l'ovaire, les formes familiales ne sont pas retrouvées dans certaines catégories de tumeurs (mucineuses et à malignité limitée). Comme pour les cancers du sein, il s'agit de tumeurs présentant des caractéristiques morphologiques d'agressivité. Ces caractères morphologiques lorsqu'ils sont retrouvés chez des femmes jeunes permettent de soupçonner la possibilité d'une forme tumorale familiale. Ainsi le test génétique ne sera proposé qu'à une population de patientes pré-sélectionnées sur des critères cliniques et morphologiques.

Il résulte de ces études, un bénéfice pour les patientes et leur famille : le test est proposé uniquement aux personnes chez qui il a une chance d'être positif et à la société car il s'agit de tests coûteux qui seront donc réalisés à bon escient.



A
TUMEUR DU SEIN LIEE A BRCA1



B
TUMEUR DE L OVAIRE LIEE A BRCA1



*Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. Clin Cancer Res. 2004 Apr 1;10(7):2473-81.
 Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fullford L, Penault-Llorca F et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res. 2005 Jul 15;11(14):5175-80.*

Imagerie du mélanome

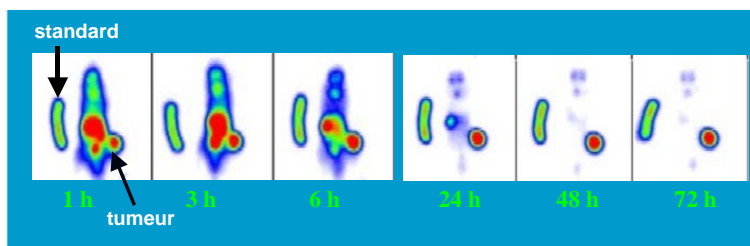
L'équipe « Nouveaux Radiopharmaceutiques » de l'UMR INSERM - Uda - Centre Jean Perrin 484 conçoit et développe de nouvelles molécules pour l'oncologie avec des applications en diagnostic ou thérapie. Un programme important concerne les traceurs du mélanome depuis la mise en évidence d'une affinité pour ce tissu tumoral avec des structures benzamides iodées.

Ce programme comprend différentes parties avec des démarches plus ou moins avancées :

- Un composé BZA₂, après une étude préclinique complète (Rèf ci-dessous) et un essai clinique de phase II, est en essai clinique de phase III dans le cadre d'un PHRC national conduit sur 12 centres pour l'étude de ses performances dans l'imagerie du mélanome disséminé en TEMP (marquage par ¹²³I) comparativement au ¹⁸F-FDG en TEP. Les résultats expérimentaux obtenus sur différents modèles confirment une liaison au pigment mélanique pour expliquer l'affinité forte et spécifique au cellules de mélanome.

Mansard S, Papon J, Moreau MF, Miot-Noirault E, Labarre P, Bayle M, Veyre A, Madelmont JC, Moins N . Uptake in melanoma cells of [N-(2-diethylaminoethyl)-2-iodobenzamide], BZA₂, an imaging agent for melanoma staging: relation to pigmentation. Nucl Med Biol, 2005; 32: 451-458.

- Une large étude de pharmacomodulation a permis de sélectionner des composés analogues avec une rétention tumorale spécifique plus forte et plus durable et donc un profil pharmacocinétique mieux adapté à une radiothérapie interne après marquage par ¹³¹I (image scintigraphique de souris ci-dessous). Une efficacité antitumorale in vivo a déjà été montrée.



Scintigraphie de mélanome chez la souris.

Ce projet radiothérapie interne est soutenu par l'A.N.R. « Emergence et maturation de projets de biotechnologie à fort pouvoir de valorisation », pour la période 2006-2008.

- Des analogues comprenant un noyau avec des propriétés anticancéreuses sont sélectionnés afin de réaliser une chimiothérapie vectorisée et en associant un radioisotope, une radiochimiothérapie interne vectorisée. Ce concept est déjà validé sur modèles in vitro.

Les résultats de ces deux dernières démarches ont conduit à un dépôt de brevet d'invention.

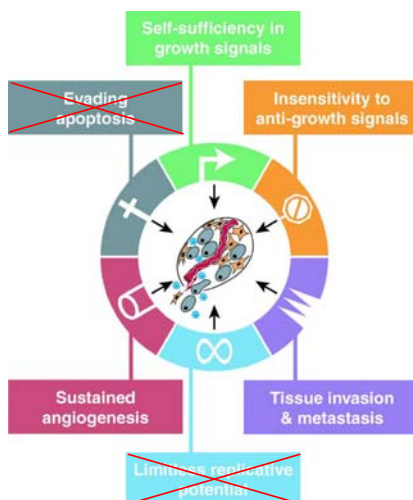


Ciblage thérapeutique expérimental

Thérapie ciblée combinatoire en onco-hématologie.

Parmi les six spécificités comportementales des cellules cancéreuses décrites par Hanahan et Weinberg (*schéma ci-dessous*), le potentiel réplcatif illimité et l'activation de programmes de survie, notamment l'échappement à l'apoptose, sont des cibles thérapeutiques fonctionnelles distinctes dont l'inhibition concomitante pourrait être synergique.

Notre objectif est d'explorer séparément le potentiel thérapeutique d'un blocage des fonctions télomériques et celui d'une inhibition de la voie anti-apoptotique IL-6 dépendante puis, dans un 2^e temps, d'évaluer l'intérêt de leur association concomitante.



Les résultats de nos travaux antérieurs, nos activités cliniques et les données de la littérature nous amènent à évaluer cette stratégie dans 3 pathologies :

- le glioblastome,
- la leucémie lymphoïde chronique,
- le cancer bronchique non à petites cellules.

Notre démarche scientifique est similaire dans ces trois pathologies : d'une part **validation clinique** des cibles « voie IL-6 » et « télomères/téломérase » à partir d'échantillons biologiques et, d'autre part, **étude expérimentale** de leur neutralisation isolée ou combinée.

*6 comportements majeurs de la cellule cancéreuse
d'après Cell 2000 ; 100 :57-70.*