



# MÉDECINE MOLÉCULAIRE

Collection « Les Explorateurs »

GUSTAVE/  
ROUSSY  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS



A laboratory setting with a gloved hand holding a petri dish. The background is a warm orange color with a blurred image of a person in a lab coat and gloves working with various pieces of laboratory equipment, including a petri dish and a pipette. The text is overlaid in large, white, bold, italicized letters.

*SOM*

*-MAI*

*-RE*



**Éditorial** p.5

**1. Les techniques** p.7

**2. Médecine moléculaire  
dans les tumeurs cérébrales  
chez l'enfant** p.13

**3. Médecine moléculaire  
dans les tumeurs solides** p.19

**4. Médecine moléculaire  
et hématologie** p.25

**5. Et maintenant** p.31

**Petit dico** p.35

*ÉDI*

*-TO-*

*-RIAL*



## PR ÉRIC SOLARY

Directeur de la recherche de Gustave Roussy

Avec la réparation de l'**ADN\*** et l'immunothérapie, la médecine moléculaire est un axe de recherche privilégié à Gustave Roussy. Cette médecine s'appuie sur les fantastiques progrès technologiques de la génomique au cours des 20 dernières années. Elle est qualifiée de « médecine personnalisée » ou de « médecine de précision ». Elle intègre dans la décision thérapeutique les résultats de l'analyse des altérations de l'ADN des cellules tumorales. Chaque tumeur est caractérisée par une combinaison d'altérations génétiques qui lui est propre.

Ces altérations sont recherchées dans la tumeur elle-même, nécessitant la réalisation d'une biopsie au cours d'un geste chirurgical. Dans certaines situations, elles peuvent être identifiées aussi dans le sang, on parle de « biopsie liquide » : on cherche dans le sang des cellules tumorales ou de l'ADN issu des cellules tumorales. Quelle que soit la méthode, les anomalies moléculaires identifiées servent ensuite de repère pour évaluer la réponse au traitement, surveiller l'évolution de la maladie, détecter une récurrence.

La technologie continue à évoluer rapidement, sa sensibilité augmente, les analyses peuvent désormais se faire à l'échelle d'une cellule unique. Et les analyses ne se limitent plus à l'ADN : l'analyse à grande échelle de l'**ARN**, des protéines et des métabolites

fabriqués par les **cellules** malades se développent rapidement.

Chacune de ces analyses génère des quantités de données sans commune mesure avec la biologie d'autrefois : alors que le médecin s'appuyait sur quelques chiffres (la numération des cellules du sang, le taux de glucose, de créatinine ou de calcium dans le plasma, quelques dosages plus spécifiques), il doit faire face désormais à une masse d'informations qui doit être analysée et synthétisée avant d'être exploitée au bénéfice du patient. C'est le travail des bio-informaticiens qui génèrent et utilisent des logiciels d'analyse de ces données qui devront ensuite être archivées.

Ces données alimentent la réflexion des chercheurs, leur suggèrent de nouvelles hypothèses et des stratégies thérapeutiques innovantes qu'ils explorent d'abord dans nos laboratoires puis dans le cadre d'essais cliniques.

Ce nouveau fascicule de la collection « Les explorateurs » vous invite à découvrir l'investissement des équipes de recherche de notre institut en médecine moléculaire et les progrès que ces nouvelles approches ont permis de réaliser. Embarquez à bord de ce troisième chapitre de la recherche à Gustave Roussy ! ■

\* Les mots en couleur ou italique sont expliqués dans le Petit dico page 35.







# 1

## LES TECHNIQUES

Le 26 février 1869, quatre ans seulement après la description des lois de l'hérédité par Grégoire Mendel qui n'avait aucune idée du support moléculaire de ces lois, Friedrich Miescher décrit la présence, dans le noyau cellulaire, d'une substance dont la composition chimique est différente de celle des protéines ou de tout autre molécule connue à cette époque : il s'agit de l'ADN dont la structure en double hélice enroulée autour d'un axe sera décrite dans le journal Nature le 25 avril 1953 par James Watson et Francis Crick. Cette description leur valut le prix Nobel de Médecine en 1962 (avec Maurice Wilkins). Cinquante ans après l'article de Watson et Crick, après 13 ans d'efforts, le premier génome humain complet sera décrypté.

Les années 1950 initient une ère de développements technologiques qui ont permis de déchiffrer les mécanismes de la cancérogénèse puis d'initier un nouveau concept thérapeutique dans lequel le choix du médicament est guidé par l'analyse moléculaire. On étudie d'abord les chromosomes dans le noyau des cellules (on parle de caryotype et de cytogénétique) à la fin des années 1950, permettant la découverte du « chromosome Philadelphie » en 1960 ; Puis on apprend à séquencer l'ADN avec Frédéric Sanger qui, en

1977, décrit la première technique de *séquençage*, encore utilisée aujourd'hui. Viennent ensuite des étapes de perfectionnement : la technique d'hybridation compétitive sur lames (CGH-array) pour l'étude des chromosomes, le séquençage haut débit ou de nouvelle génération (next-generation sequencing / NGS) pour l'ADN et l'ARN. Aujourd'hui, il est possible de séquencer l'ADN ou l'ARN complet de cellules isolées en 3 jours et de mesurer dans une cellule unique, le niveau d'expression de chaque gène, fournissant des informations sur le fonctionnement de la cellule.

Les équipes de Gustave Roussy ont adapté rapidement chacune de ces étapes au bénéfice des patients. Il est aujourd'hui possible de séquencer en moins de 3 semaines l'ADN ou l'ARN total des cellules tumorales afin d'identifier les anomalies moléculaires qui caractérisent ces cellules et de proposer un traitement adapté. Souvent, l'analyse ne porte que sur un « panel » de gènes sélectionnés : les mutations de ces oncogènes sont bien répertoriées et les gènes choisis sont ceux dont la mutation offre une opportunité thérapeutique, le panel étant constamment adapté à la mise au point de nouveaux médicaments.

## LES ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES DANS LES TUMEURS SOLIDES

**De la biopsie chirurgicale à la biopsie liquide, il est de plus en plus simple d'identifier les anomalies moléculaires d'une tumeur**

Plus de 50% des cancers sont guéris par l'association chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, un trépied qui reste la base du traitement des cancers. C'est aux formes sévères, résistantes à cette approche thérapeutique bien codifiée, que s'adresse aujourd'hui la médecine moléculaire.

Le principe est simple : chercher, dans les cellules de la tumeur, une altération moléculaire dont les effets peuvent être bloqués par un médicament (on parle de médicament « ciblé »).

La recherche de l'altération moléculaire qui servira de cible nécessite classiquement : un prélèvement de la tumeur (biopsie), une analyse du prélèvement pour s'assurer qu'il est bien constitué de cellules malades, une extraction des acides nucléiques (ADN, ARN) de ces cellules, l'analyse de ces acides nucléiques par différentes techniques en fonction de ce que l'on cherche, l'analyse et l'interprétation des résultats et, finalement, le choix d'un médicament en fonction des anomalies identifiées. Pour toutes ces étapes, il faut en moyenne 21 jours de travail. Les progrès technologiques devraient réduire ce délai.

De quelles altérations moléculaires parlons-nous? Il s'agit d'anomalies des chromosomes (perte ou gain, cassures, translocations) ou de mutations sur une seule ou sur les 2 copies d'un gène. Les premières sont détectées en étudiant directement les chromosomes ou en analysant l'ARN des cellules malades. Les secondes sont détectées en étudiant l'ADN des cellules malades (en utilisant souvent l'ADN de cellules non malades comme référence pour chaque patient).

Il s'avère que, dans le sang, circule de l'ADN et de l'ARN d'une tumeur développée dans un des tissus de l'organisme, suggérant la possibilité d'identifier les anomalies moléculaires de cette tumeur sans biopsie chirurgicale : une prise de sang pourrait suffire, c'est la notion de biopsie liquide dont l'intérêt est actuellement exploré.

La répétition des analyses moléculaires permet de suivre l'évolution d'une tumeur et d'identifier des altérations susceptibles d'induire une résistance aux approches thérapeutiques proposées. Avec l'évolution des technologies, ces analyses dynamiques devraient se développer rapidement. ■



**LUDOVIC LACROIX**  
 Chef de service de biochimie  
 Département de Biologie et  
 Pathologie Médicales



**ETIENNE ROULEAU**  
 Généticien

“ Accessibles par une simple prise de sang, les CTC ou ADN circulant peuvent être utilisées comme une biopsie liquide pour détecter des bio-marqueurs moléculaires. ”



# LES ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES DANS LES HÉMOPATHIES MALIGNES

**Les hémopathies malignes sont un modèle privilégié pour le développement de la médecine moléculaire en cancérologie, notamment du fait de l'accès facile aux cellules malades qui circulent dans le sang.**

C'est dans les hémopathies malignes qu'ont été identifiées les premières anomalies moléculaires participant à l'émergence d'une tumeur. La raison en est simple : dans une leucémie, les cellules malades sont dans le sang et donc très faciles d'accès, alors que, dans une autre tumeur, il faut un geste chirurgical pour accéder aux cellules malades.

La découverte du chromosome Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique date de 1960 : c'est une translocation entre les chromosomes 9 et 22, ce qui signifie qu'un fragment du chromosome 9 remplace un fragment du chromosome 22 et inversement. Cet événement très simple et isolé survient dans une cellule souche du **tissu hématopoïétique**, le tissu qui fabrique les cellules du sang. Il crée dans cette cellule un nouveau gène en fusionnant deux régions de l'ADN appelées BCR et ABL. Le gène de fusion BCR-ABL code une protéine qui confère à la cellule et à sa descendance un avantage compétitif par rapport aux cellules voisines. Un clone de cellules mutées se développe, s'amplifie, et perturbe considérablement la production des cellules sanguines, provoquant le décès en l'absence de traitement. En 2000, un médicament, l'imatinib®, est conçu pour bloquer le produit de ce gène de fusion BCR-ABL : il aura un impact considérable sur l'évo-

lution de cette leucémie et constitue une preuve de concept de la médecine moléculaire.

Une leucémie aiguë, la leucémie aiguë promyélocytaire, est caractérisée par une autre translocation, cette fois-ci entre les chromosomes 15 et 17. Des travaux associant chercheurs chinois et français permettront de mettre au point une thérapie utilisant un dérivé de la vitamine A et de l'arsenic pour cibler cette anomalie moléculaire et guérir cette leucémie dans plus de 95% des cas.

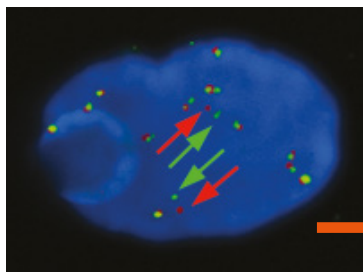
Tous les cancers et toutes les hémopathies malignes ne sont pas aussi « simples ». Les anomalies moléculaires sont souvent plus nombreuses et complexes. Néanmoins, le concept de médecine moléculaire se développe. Les équipes de recherche de Gustave Roussy ont identifié certains des événements moléculaires clés dans ces maladies, comme les mutations de JAK2 en 2005 et de TET2 en 2009. Les analyses cytogénétiques et moléculaires (utilisant le séquençage de nouvelle génération) font partie de l'analyse de base de toute hémopathie maligne. Les équipes médicales, travaillant en collaboration avec les équipes de recherche, contribuent aux étapes précoces du développement de nouvelles thérapies ciblant les mutations identifiées dans les cellules des patients. ■

CHRISTOPHE MARZAC  
Chef du Service Hématologie-  
Immunologie  
Département de Biologie et  
Pathologie Médicales



“ L'utilisation des analyses moléculaires dans le choix du traitement d'une leucémie est entrée dans la routine au début des années 2000. ”

## LA DÉTECTION DE CELLULES TUMORALES CIRCULANTES



Cette image montre une cellule tumorale identifiée dans le sang d'un patient atteint de cancer du poumon. Les points verts et rouges indiquent des anomalies moléculaires détectées dans ces cellules. Leur présence est utilisée pour guider le choix du traitement.

**La biopsie liquide est un test en développement qui s'appuie sur le fait que, lorsqu'un patient développe un cancer, de l'ADN des cellules malades passe dans le sang.**

Cela est dû à ce que, lorsque la tumeur grossit, beaucoup de cellules meurent et l'ADN des cellules mortes est libéré dans la circulation sanguine. Mais on ne trouve pas que de l'ADN de la tumeur dans le sang. On trouve aussi des cellules tumorales. Pour qu'une tumeur donne des métastases, il faut que des cellules circulent de la tumeur d'origine aux tissus dans lesquels elle forme des métastases.

Des cellules cancéreuses circulent donc dans le sang des patients atteints de cancer ; on les appelle cellules tumorales circulantes ou CTC. Ces cellules proviennent de la tumeur primitive ou de ses métastases. Elles ont la particularité d'être très rares, ce qui rend leur analyse complexe et délicate. Une toute petite fraction de ces cellules est constituée de cellules souches cancéreuses capables de générer de nouvelles métastases. Nécessitant une simple prise de sang, la recherche de CTC peut être considérée comme une variante de la biopsie liquide à la recherche d'ADN tumoral.

Elle pourrait donc remplacer la biopsie chirurgicale de la tumeur pour rechercher des cibles moléculaires. C'est ce que l'on évalue à Gustave Roussy.

Nous avons développé des technologies originales pour capter les CTC et détecter dans ces cellules des anomalies génétiques capables de guider le choix d'un médicament ciblé en montrant la présence de la cible et parfois, en détectant des anomalies associées qui rendront le traitement envisagé inefficace, conduisant à changer de traitement sans attendre d'avoir constaté l'échec thérapeutique.

Nous sommes maintenant capables d'analyser l'ensemble des anomalies génétiques contenues dans une seule CTC, ce qui va nous permettre d'évaluer leur diversité. Nous utilisons aussi les CTC pour modéliser la maladie au laboratoire, étudier comment les anomalies moléculaires influencent le potentiel métastatique et tester des médicaments qui pourront éliminer toutes les cellules malades.



**FRANCOISE FARACE**  
Responsable de la plateforme translationnelle « Cellules Circulantes Rares »

« Accessibles par une simple prise de sang, les CTC peuvent être utilisées comme une biopsie liquide pour détecter des bio-marqueurs moléculaires. »

# LES ANALYSES MOLÉCULAIRES À L'ÉCHELLE UNICELLULAIRE

## Les tumeurs sont composées de différents types de cellules tumorales portant des anomalies génétiques différentes

Les cancers se développent à partir de cellules portant des anomalies de leur ADN (mutation, délétion, réarrangement, etc.). Une anomalie n'est généralement pas suffisante pour qu'une tumeur se développe. C'est l'accumulation de ces anomalies qui fait se transformer des cellules saines en cellules tumorales. Lors du développement de la tumeur, de nouvelles anomalies peuvent également apparaître et donner un « avantage compétitif » à ces nouvelles cellules, comme la capacité de migrer hors de la tumeur, créant ainsi des métastases. Quel que soit le stade de développement tumoral, différents types de cellules cancéreuses portant différentes anomalies génétiques coexistent dans une même tumeur. Pour étudier cette « hétérogénéité tumorale », plusieurs techniques sont disponibles.

L'analyse du **caryotype** ou analyse cytogénétique se fait sur une cinquantaine de cellules, chacune étant étudiée individuellement. Cette analyse peut révéler des anomalies en partie différentes d'une cellule à une autre, définissant des sous-clones. La limite de cette approche est que l'analyse de chaque cellule nécessite beaucoup de temps et d'efforts, et 50 cellules n'est pas un nombre très élevé.

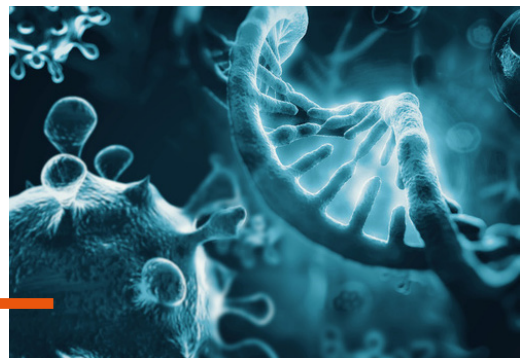
Le séquençage de l'ADN ou de l'ARN des cellules tumorales nécessite généralement la collection de quelques milliers à quelques millions de cellules.

L'analyse bioinformatique permet de déchiffrer une partie de l'hétérogénéité intratumorale, par exemple en comparant la fréquence de chaque mutation dans la population étudiée. Ces analyses permettent aussi de détecter une cellule mutée dans quelques milliers de cellules normales.

Les progrès récents des technologies de séquençage permettent désormais de réaliser l'analyse de l'ADN et de l'ARN à l'échelle unicellulaire. L'analyse d'une cellule unique permet de découvrir des anomalies moléculaires non observées lors de l'étude d'un mélange de cellules. Nous avons appris à isoler les cellules et à extraire les acides nucléiques (ADN/ARN) de chacune de ces cellules prise isolément pour étudier l'expression des gènes et la présence des anomalies génétiques par séquençage haut débit.

Cette méthode très précise n'est utilisée aujourd'hui que dans le contexte d'une recherche cognitive mais la rapidité de l'évolution technologique couplée à la baisse du prix des réactifs nécessaires à ces analyses devrait permettre de développer des applications en médecine moléculaire, par exemple en étudiant des cellules tumorales circulantes (CTC). ■

Une technique de microfluidique est utilisée pour séparer les cellules les unes des autres avant d'extraire les acides nucléiques (ADN/ARN) et de les séquencer.



NATHALIE DROIN

Chargée de recherche à l'INSERM,  
responsable de la plateforme  
de génomique



L'analyse de l'ADN et de l'ARN des cellules malignes, couramment réalisée dans quelques milliers ou millions de cellules, devient faisable à l'échelle unicellulaire, permettant de mieux appréhender l'hétérogénéité intratumorale. ”

# LES PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES

## Responsable de la détection des prédispositions génétiques aux cancers.

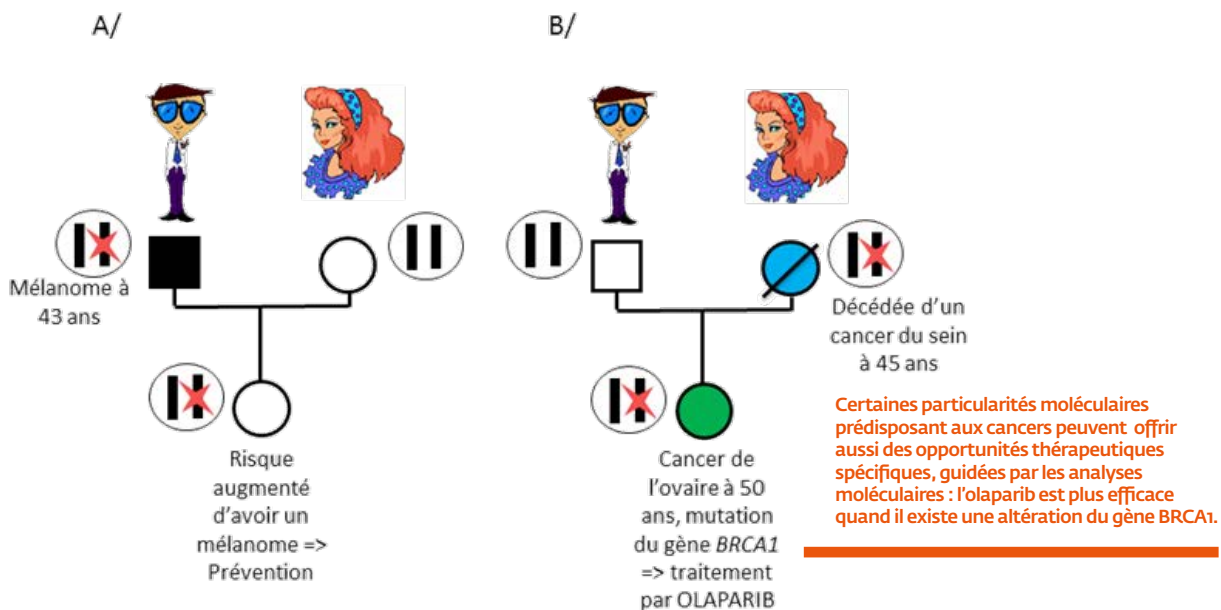
Cinq à 10% des cancers surviennent en raison d'une prédisposition génétique, c'est-à-dire d'une particularité dans le code génétique qui est le plus souvent héritée et transmissible et favorise la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. Dans les familles portant cette prédisposition, les cancers surviennent plus tôt que dans la population générale, ils sont plus fréquents et plusieurs cancers peuvent se succéder au cours de la vie.

Un exemple très connu : Angelina Jolie a subi en 2013 une mastectomie bilatérale préventive car la conformation particulière de son gène de réparation de l'ADN appelé BRCA1 la prédispose à la survenue de cancers du sein (une maladie dont sa mère est décédée).

L'identification d'une prédisposition génétique dans une famille a pour but de proposer des mesures de

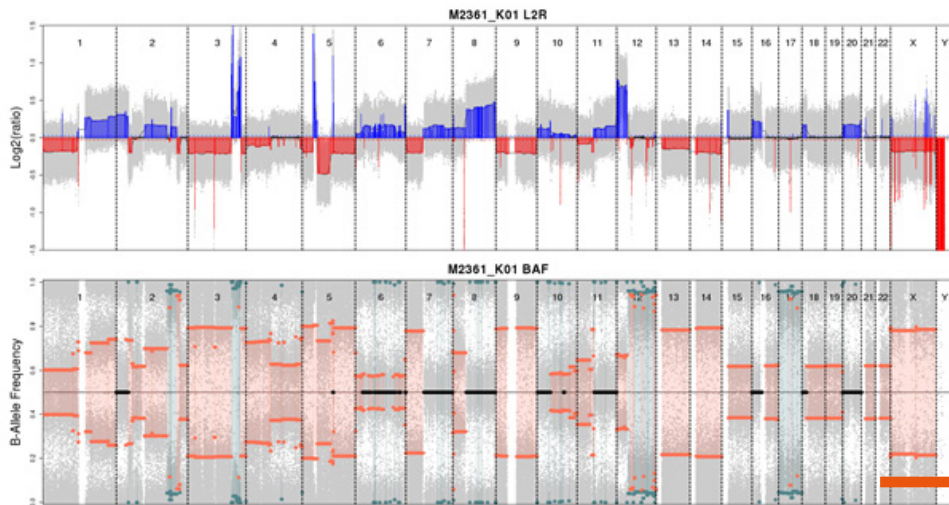
prévention et de dépistage précoce des cancers. La recherche d'une telle prédisposition est aussi réalisée pour rassurer les sujets qui ne portent pas la prédisposition au sein de la famille.

Les travaux de recherche en cours visent à identifier de nouveaux gènes de prédisposition aux cancers par des méthodes d'analyses à très haut débit de l'ADN extrait du sang des patients, surtout lorsqu'ils appartiennent à une famille dans laquelle l'incidence des cancers est élevée, puis de comprendre comment certaines conformations du gène prédisposent à la survenue de cancers. Aujourd'hui, on connaît surtout des gènes qui prédisposent fortement aux cancers. La recherche de prédispositions moins fortes est un autre enjeu. Cette recherche doit conduire à des mesures préventives personnalisées. ■



BRIGITTE BRESSAC  
DE PAILLERETS  
Généticienne

Comprendre les prédispositions génétiques au cancer, c'est améliorer la prévention et le dépistage précoce des cancers chez les sujets à risque élevé. ”



Cette image représente une analyse globale du génome par la technique d'hybridation compétitive sur lames (CGH-array). Elle permet de détecter la perte ou le gain de fragments de chromosome dans les cellules étudiées.

## L'ANALYSE BIOINFORMATIQUE DES DONNÉES MOLÉCULAIRES

**Séquencer l'ensemble d'un génome, c'est analyser 3 milliards de bases.**

Séquencer les séquences codantes du génome, c'est analyser 50 millions de bases. Les informations fournies par le séquenceur qui analyse l'ADN ou l'ARN sont volumineuses, fragmentées et complexes. Les séquences collectées par l'analyse des séquences codantes de l'ADN (on parle d'exome) d'un échantillon représentent plus de 50Go, soit l'équivalent de 10 DVD. Si l'on séquence l'ADN des cellules tumorales et l'ADN de cellules normales servant de comparateur, on atteint 100 Go. A l'intérieur de ces milliards d'octets se cachent les altérations moléculaires dont l'identification peut guider le traitement : mutations, cassures chromosomiques, etc..

Ces données fragmentées doivent être ordonnées par rapport à un génome de référence, et comparées à l'ADN des cellules normales du patient. Le bioinformaticien collecte les résultats du séquençage en sortie de machine et utilise une série de logiciels d'analyse pour les ordonner et les interpréter. Il vérifie la qualité du séquençage et liste les anomalies identifiées dans l'ADN des cellules

malades par rapport à l'ADN des cellules normales. Il transmet ces résultats au médecin ou pharmacien biologiste qui interprète ces données à la lumière de l'histoire médicale, valide l'analyse et la transmet aux médecins thérapeutes qui décident du traitement au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le nombre d'altérations de l'ADN identifiées dans une cellule cancéreuse est très variable, de quelques-unes dans les tumeurs de l'enfant et les hémopathies malignes, à plusieurs centaines dans les cancers du poumon ou les mélanomes malins. L'analyse bioinformatique est également nécessaire lorsque l'analyse se limite au séquençage d'un nombre limité de gènes (de quelques dizaines à plusieurs centaines) qui sont ceux dont l'altération peut guider le choix du traitement.

Les ingénieurs de la plateforme de bioinformatique ne se contentent pas d'analyser. Ils développent des logiciels qui permettent d'identifier précisément et rapidement les altérations recherchées et d'orienter les décisions thérapeutiques. ■

**DANIEL GAUTHERET**  
Professeur à l'Université Paris-Sud, responsable de la plateforme de bioinformatique



“ La bioinformatique de Gustave Roussy s'enrichit de trois nouveaux experts en développement pour la recherche et la structuration des données. ”

## ESSAIS PRÉCOCES

**Les essais précoces ont un rôle majeur dans la démarche méthodologique pour le développement d'un nouvel anticancéreux.**

L'étude dite « de phase I » d'une nouvelle molécule est la première étude réalisée chez l'homme d'un composé ou de combinaisons de traitements connus. Elle est mise en place après des années d'études « précliniques » dans les laboratoires de recherche sur des cellules et chez des animaux.

En 2018, son double objectif est d'identifier la dose efficace et bien tolérée du médicament et de valider son activité anti-tumorale.

Cette phase I est une phase très critique car les résultats peuvent interrompre son développement (go / no go).

Le DITEP est un acteur clé dans le changement de paradigme du développement des médicaments en

oncologie. Le développement des thérapies ciblées et de la médecine de précision guidée par les anomalies moléculaires s'est appuyé sur les protocoles SAFIR, MOSCATO, MATCH-R. L'émergence récente d'une immunothérapie efficace est venue compléter ce changement de paradigme.

Lorsque de nouveaux composés démontrent une activité anti-tumorale importante en phase I, ce qui a été observé avec plusieurs thérapies ciblées comme le crizotinib et avec des immunothérapies comme le pembrolizumab ou l'atezolizumab, ces médicaments sont approuvés par les agences de santé sur les données de phase I et rapidement mis à la disposition des patients. ■



**CHRISTOPHE MASSARD**  
 Chef du Département d'Innovation  
 Thérapeutique et des Essais Précoces  
 (DITEP)

“ Les essais précoces assurent la continuité entre recherche et soins. ”





# 2

## MÉDECINE MOLÉCULAIRE DANS LES TUMEURS CHEZ L'ENFANT

Malgré des progrès thérapeutiques majeurs au cours des 50 dernières années, le cancer reste la première cause de décès par maladie chez l'enfant au-delà d'un an. Il est donc important, comme chez l'adulte, d'identifier de nouveaux médicaments efficaces et de les proposer le plus rapidement possible aux enfants atteints de cancer. Les tumeurs de l'enfant sont particulières dans leur localisation (beaucoup de leucémies et de tumeurs cérébrales) et dans leur altérations moléculaires (souvent moins nombreuses que dans les tumeurs de l'adulte).

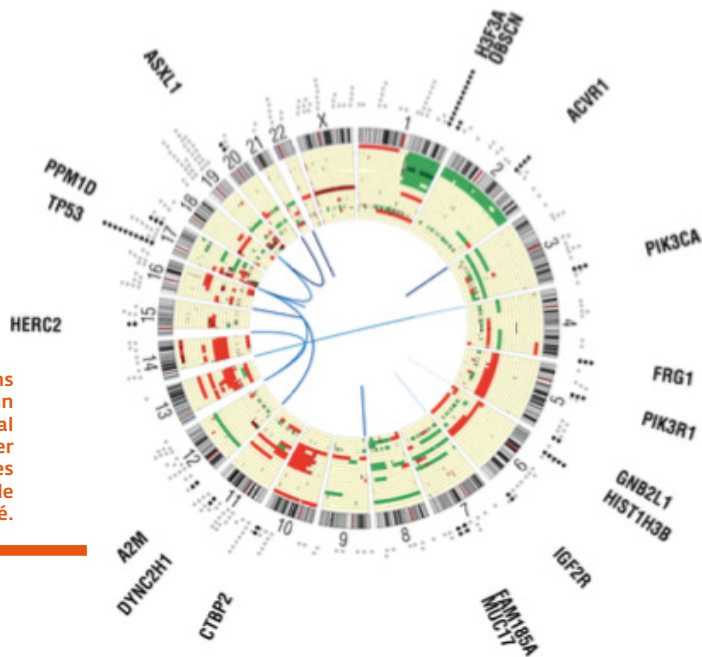
Analyser les tumeurs des enfants avec les techniques moléculaires les plus complètes pour orienter les décisions thérapeutiques (médecine

de précision), c'est augmenter les chances d'efficacité des nouveaux médicaments en développement clinique.

Ces données de séquençage sont rassemblées dans des bases de données clinico-biologiques dont l'analyse permet de mieux comprendre les mécanismes du cancer chez l'enfant (croissance, métastase, échappement thérapeutique), de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques, et de concevoir et tester des médicaments spécifiques des cancers pédiatriques.

Le programme pédiatrique médecine de précision de Gustave Roussy a été lancé en décembre 2012.

Ce schéma indique les altérations identifiées dans les cellules d'un gliome infiltrant du tronc cérébral par séquençage du génome entier des cellules malades. Certaines d'entre elles peuvent guider le choix d'un médicament ciblé.



## LES GLIOMES INFILTRANTS DU TRONC CÉRÉBRAL

**Les tumeurs cérébrales représentent la première cause de mortalité par cancer chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.**

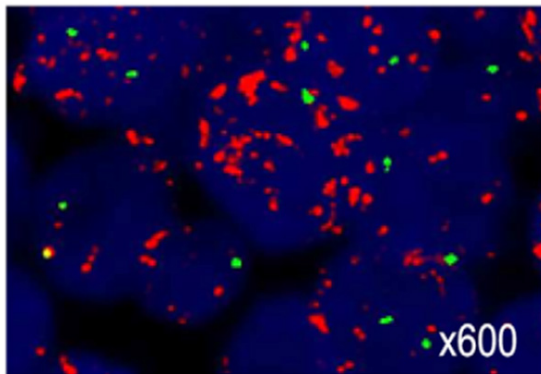
Parmi ces tumeurs, les gliomes malins sont les plus graves et les formes infiltrantes sont actuellement incurables. Ces gliomes infiltrants, situés sur la ligne médiane, ont le plus souvent une mutation spécifique des histones, des protéines qui stabilisent la double hélice d'ADN. Cette mutation entraîne d'importantes modifications de l'organisation du génome. Nous avons identifié deux formes principales dont les comportements biologiques sont distincts, suggérant qu'elle relèvent de traitements différents. Ces deux types de gliomes infiltrants ont des programmes oncogéniques différents. Les anomalies que nous avons décrites ces dernières

années sont utilisées pour tester des thérapies ciblées en association à la radiothérapie dans un essai international, BIOMEDE, promu par Gustave Roussy. Les modèles originaux que nous avons créés sont utilisés pour découvrir de nouvelles vulnérabilités dans ces tumeurs afin d'imaginer de nouveaux traitements dans cette terrible maladie, qui reste un des plus grands défis de l'oncologie pédiatrique. ■

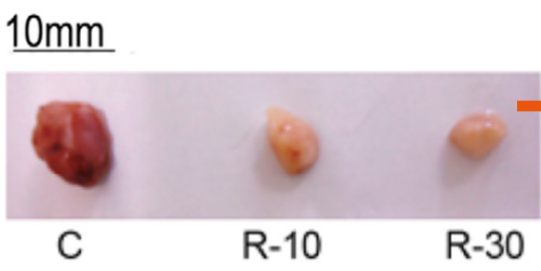


JACQUES GRILL  
Médecin pédiatre et chercheur

Les gliomes malins infiltrants représentent l'un des plus grands défis de l'oncologie pédiatrique: inopérables, radiorésistants et chimiorésistants. ”



Effet d'une  
thérapie ciblée  
in vivo sur des  
tumeurs cérébrales  
(xénogreffes)



## MÉDECINE DE PRÉCISION EN PÉDIATRIE : MAPPYACTS ET ACSÉ-ESMART

**La plupart des enfants guérissent de leur cancer. Cependant, 20% d'entre eux ont une tumeur qui répond mal aux traitements standards et nécessite une approche thérapeutique innovante.**

Les progrès récents de l'oncologie ont montré qu'il est pertinent de tenir compte des caractéristiques moléculaires de la tumeur pour orienter le choix thérapeutique.

C'est dans ce contexte que le département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent de Gustave Roussy a initié un programme de médecine de précision et mis en place deux essais cliniques internationaux complémentaires appelés MAPPYACTS et ACSé-ESMART, promus par Gustave Roussy.

Au moment où le traitement standard devient inefficace, une analyse moléculaire de la tumeur est réalisée dans le cadre de l'essai MAPPYACTS par séquençage des parties codantes de l'ADN des cel-

lules malades, comparées aux séquences de ces parties codantes dans les cellules normales.

Les résultats, analysés par les bioinformaticiens, validés par les biologistes, sont discutés au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire qui réunit des experts en oncologie pédiatrique, en biologie et en bio-informatique.

Les propositions thérapeutiques sont élaborées en fonction des altérations moléculaires identifiées et discutées avec le médecin traitant. La plupart des enfants rentrent alors dans l'essai clinique ESMART qui propose des médicaments adaptés aux altérations moléculaires. ■



Gustave Roussy, centre d'expertise et de référence, innove pour améliorer le traitement des cancers pédiatriques.



# 3

## MÉDECINE MOLÉCULAIRE DANS LES TUMEURS SOLIDES

Adapter le traitement et mieux cerner l'agressivité de la maladie cancéreuse par l'étude de son architecture moléculaire sont les objectifs clés de la médecine moléculaire. Dans les tumeurs solides, cette analyse a d'abord été réalisée sur un fragment de tumeur obtenu par biopsie. Les travaux en cours suggèrent que, au moins dans certains cancers, il sera possible de détecter les altérations moléculaires des cellules tumorales sur une simple prise de sang (biopsie liquide)

Au cours de ces dernières années, ces analyses ont porté essentiellement sur les anomalies propres aux cellules tumorales. Avec l'avènement d'une immunothérapie efficace (cf les explorateurs, l'immunothérapie), il peut être utile d'analyser en même temps les cellules qui forment le micro-environnement de la tumeur et plus particulièrement les cellules du système immunitaire. Ces analyses permettent de guider 60% des patients vers des thérapies adaptées utilisant des molécules ciblées et, plus récemment, des immunothérapies.

L'analyse moléculaire de l'ADN ou de

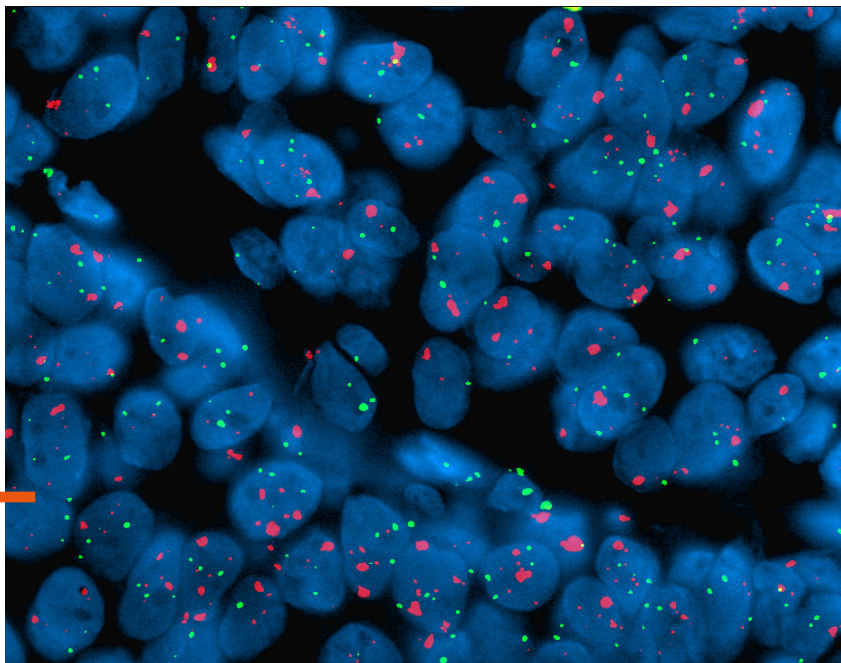
l'ARN des cellules malignes permet de rechercher des mutations dont les conséquences peuvent être bloquées par un médicament « ciblé », c'est-à-dire capable d'inhiber spécifiquement les effets de la mutation identifiée. Lorsque la mutation est absente, ces médicaments n'ont aucun effet thérapeutique.

Aujourd'hui, et pour être schématique, les molécules ciblées sont plus efficaces lorsque le nombre de mutations dans les cellules tumorales est limité. En revanche, lorsque le nombre de mutations dans les cellules tumorales est très élevé (on parle de forte charge mutationnelle avec plusieurs centaines de mutations cellule maligne), l'immunothérapie semble plus efficace. Les travaux en cours démontrent que cette dichotomie mérite d'être nuancée.

La médecine moléculaire est utilisée non seulement pour guider le choix du médicament à proposer au patient mais aussi pour suivre son efficacité par l'analyse répétée dans le sang afin de détecter leur disparition et, lorsqu'elle n'est que partielle ou transitoire, anticiper la rechute.



Nous avons normalement 2 copies d'un gène donné. Dans certains cancers, un gène est amplifié (parfois plusieurs dizaines de copies). Les gros points rouges sur cette image correspondent à un gène fortement amplifié. Il existe des médicaments qui neutralisent les effets de cette amplification.



## CANCER DU SEIN

**Dans le cancer du sein, les analyses moléculaires ont plusieurs objectifs.**

Elles permettent d'abord de classer le cancer parmi quatre groupes moléculaires (luminal A, luminal B, basal et Her2). Elles permettent ensuite de rechercher des prédicteurs du risque de rechute (en fonction de l'expression ou non de gènes et de protéines dans les cellules cancéreuses) et de personnaliser le traitement après la chirurgie et de choisir la stratégie thérapeutique la plus appropriée.

Par exemple, l'expression des récepteurs aux hormones (récepteurs des oestrogènes, récepteur de la progestérone) et du récepteur Her2 prédisent

une forte sensibilité à une hormonothérapie comme les antioestrogènes ou à des anticorps anti-Her2 comme le trastuzumab ou le pertuzumab.

De nouveaux médicaments sont développés qui ne sont efficaces que si les cellules tumorales portent certaines altérations comme celles qui affectent les gènes ERBB2, AKT1, ESR1, PIK3CA, BRCA1 et BRCA2. Ces médicaments ciblés, qui font encore l'objet d'essais cliniques guidés par l'analyse moléculaire, devraient être disponibles en routine dans les années qui viennent. ■



FABRICE ANDRÉ  
Médecin oncologue,  
Directeur, U981 Inserm

“ Cancer du sein, 6 biomarqueurs (RE, RP, Her2, BRCA1/2, test génomiques) validés et utiles. La médecine personnalisée, c'est déjà du quotidien. ”



# MÉLANOME

**Le mélanome est un cancer de la peau qui ressemble à un grain de beauté un peu bizarre qu'il est possible de guérir par simple exérèse.**

Dans 20% des cas cependant, ce cancer de la peau se complique de métastases et devient une maladie très grave, voire mortelle.

Dans les cellules de la moitié des mélanomes, on trouve une mutation d'un gène appelé BRAF. Ce gène code une protéine du même nom et, lorsque le gène est muté, la protéine est anormale et cette protéine anormale a un rôle direct dans le processus cancéreux. Or, l'effet de la protéine anormale peut être bloqué par des médicaments ciblés dits « anti-BRAF ». Ces médicaments se fixent sur la protéine mutée et la neutralisent.

Ces médicaments anti-BRAF sont encore plus efficaces quand on les associe à une autre thérapie ciblée inhibant une voie de signalisation intracellulaire appelée MEK. L'association d'un anti-BRAF

et d'un anti-MEK a considérablement amélioré le traitement des patients qui ont un mélanome avec une mutation de BRAF.

Malheureusement, si la majorité des patients (70%) ont une bonne réponse à ces traitements, il existe des résistances immédiates et, chez ceux qui répondent, l'efficacité du traitement diminue au cours du temps. A Gustave Roussy, nous travaillons pour élucider les mécanismes de résistance à ces traitements et pour trouver des moyens de les prévenir ou de les contrer.

En outre, l'immunothérapie des mélanomes a donné de bons résultats et l'on étudie l'association des traitements ciblés anti-BRAF et anti-MEK à cette immunothérapie. ■



Image caractéristique d'un naevus transformé en mélanome malin

CAROLINE ROBERT  
Médecin oncologue  
Chercheur, spécialiste des  
tumeurs de la peau



“ Les traitements ciblés anti-BRAF et anti-MEK sont efficaces pour traiter les mélanomes mais il faut maintenant s'attaquer aux résistances aux traitements. ”

## LES CANCERS DE L'OVAIRE

**Le cancer de l'ovaire est le 4<sup>e</sup> cancer le plus mortel chez la femme, après les cancers du sein, du colon et du poumon.**

Le cancer de l'ovaire est trop fréquemment détecté à un stade avancé. Sa prise en charge repose classiquement sur une chimiothérapie suivie d'une chirurgie. Malgré de très bonnes réponses initiales à la chimiothérapie et à la chirurgie complète, de nombreuses patientes échappent au traitement et rechutent. Il y a donc un besoin urgent de nouveaux traitements efficaces.

Jusqu'à récemment, les cancers de l'ovaire n'avaient pas bénéficié de l'essor des thérapies ciblées. Des études approfondies de ces tumeurs ont mis en évidence leur talon d'Achille : un défaut de réparation de leur ADN. Cette vulnérabilité les rend très sensibles à une famille de médicaments ciblés, les inhibiteurs de PARP.

PARP est l'acronyme du nom barbare d'une enzyme nucléaire, la poly(ADP-ribose) polymérase. Cette enzyme intervient dans la réparation de l'ADN (cf les explorateurs, la réparation de l'ADN). Aujourd'hui, 15% à 20% des patientes

ayant un cancer de l'ovaire bénéficient d'un inhibiteur de PARP qui vise ce talon d'Achille.

Les défis de demain sont d'identifier les cancers de l'ovaire qui pourraient répondre à ce traitement ciblant la réparation de l'ADN et d'identifier d'autres stratégies thérapeutiques dans les cancers qui ne sont pas sensibles aux inhibiteurs de PARP.

Malgré une grande sensibilité initiale à la chimiothérapie, des patientes rechutent. Il est essentiel de mieux comprendre comment ces tumeurs s'adaptent et résistent au traitement. Le deuxième volet de notre programme de recherche repose sur l'analyse approfondie d'échantillons tumoraux après traitement, dépeuplés des cellules chimio-sensibles et enrichis de cellules résistantes, pour mieux comprendre les mécanismes de résistance et identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le but de prévenir la rechute et d'améliorer le pronostic des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire. ■

**Coelioscopie  
diagnostique illustrant les  
nodules de carcinose de  
l'ovaire diffus**



**ALEXANDRA LEARY**  
Médecin oncologue,  
chercheur, spécialiste des  
tumeurs gynécologiques

**“ Ciblons le talon d'Achille des cancers de l'ovaire et comprenons les mécanismes de résistance pour combattre ce cancer encore trop méconnu. ”**

# LA LÉTALITÉ SYNTHÉTIQUE : ATTAQUER LES CELLULES CANCÉREUSES À LEUR POINT FAIBLE

**L'objectif de cette équipe est de découvrir de nouvelles approches thérapeutiques basées sur la létalité synthétique.**

Le concept de létalité synthétique est de cibler des fonctions qui ont été perdues dans la cellule cancéreuse et représentent leur talon d'Achille, mais qui sont préservées dans la cellule normale. Cette approche permet de tuer les cellules cancéreuses tout en préservant les cellules normales.

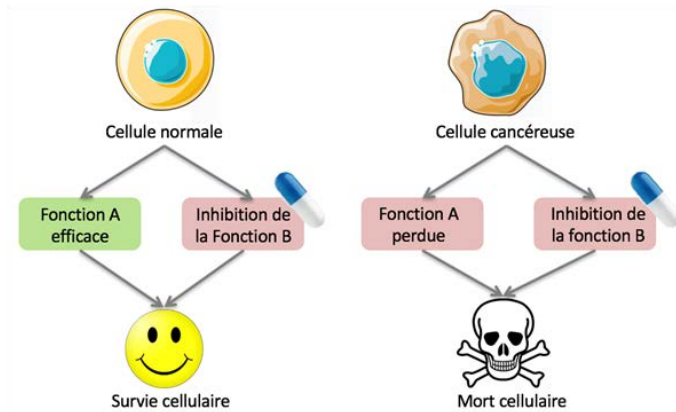
Par analogie, si la cellule cancéreuse était une plante irriguée par 2 sources, l'eau de pluie et un tuyau d'arrosage, la fonction perdue serait l'une de ces deux sources d'eau. La létalité synthétique consiste à rechercher comment couper la source d'eau restante pour que la plante meure, alors que les plantes ayant deux sources d'alimentation en eau ne seront pas affectées par la suppression de l'une d'entre elles.

En l'occurrence, il s'agit d'identifier une voie de

survie dont la cellule cancéreuse dépend complètement alors que la cellule normale a une voie de survie complémentaire fonctionnelle. Les fonctions perdues que nous étudions concernent

- la réparation de l'ADN
- le code épigénétique : il permet à la cellule de comprendre le sens de l'ADN et des gènes, comme la ponctuation permet d'identifier les mots et comprendre le sens d'un texte. Une cellule qui ne comprend plus son texte devient cancéreuse.

L'équipe a identifié le mécanisme d'une relation de létalité synthétique dans le cancer du poumon, puis a initié l'essai clinique l'évaluant chez des patients. Cet essai international a déjà recruté plus de 100 patients. Il est promu par Gustave Roussy. ■



**Le principe de la létalité synthétique : deux fonctions complémentaires permettent à la cellule normale de survivre. Si une de ces fonctions est altérée dans une cellule cancéreuse, le blocage de la fonction complémentaire tue la cellule.**

SOPHIE POSTEL-VINAY  
Médecin oncologue,  
chercheur, responsable d'une  
jeune équipe de recherche



Certaines altérations moléculaires rendent la cellule cancéreuse vulnérable. Nous cherchons à exploiter cette vulnérabilité pour les éliminer.

## LE CANCER DU POUMON

**En France, tout patient atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules bénéficie d'une analyse des gènes de son cancer.**

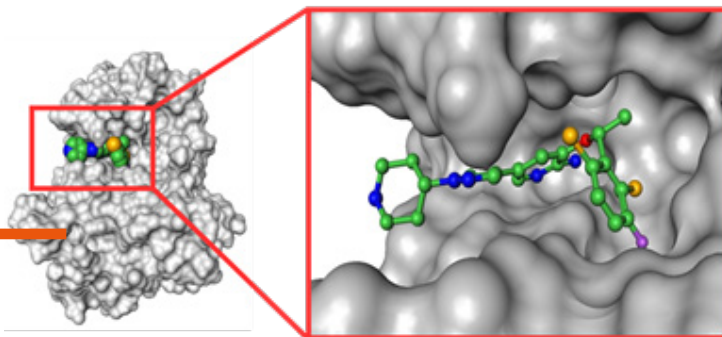
Environ 20% des patients atteints de cancer du poumon recourent à une thérapie ciblée (en particulier les gènes EGFR, ALK, BRAF, ROS1 et MET). Ces traitements ciblés, parce qu'ils sont prescrits uniquement en cas de tumeur sensible, ont une efficacité très supérieure à celle de la chimiothérapie classique. Malheureusement, ils ne guérissent pas les patients car les cellules cancéreuses développent des mécanismes de résistance, un peu comme

les bactéries développent des résistances aux antibiotiques.

Notre programme de recherche vise à détecter ces mécanismes de résistances le plus tôt possible afin de changer de stratégie thérapeutique au bon moment. Pour y parvenir, nous comparons des échantillons (de la tumeur ou des échantillons sanguins) prélevés chez les patients avant et pendant les traitements, ainsi qu'au moment de la progression du cancer. ■

### Crizotinib in the ALK ATP binding pocket

Beaucoup de médicaments ciblés inhibent des enzymes intracellulaires. Ces enzymes fonctionnent avec de l'ATP. Les médicaments prennent la place de l'ATP dans une poche qui lui est destinée et bloquent l'enzyme.



**LUC FRIBOULET**  
Chercheur soutenu par un  
programme européen  
d'excellence



**BENJAMIN BESSE**  
Chef du département  
de Médecine oncologique  
Responsable du comité  
Pathologie thoracique

Les traitements ciblés ont transformé la vie d'1 patient sur 6 atteints d'un cancer du poumon mais n'en guérissent aucun. Comprenons comment le cancer parvient à leur résister ! ”

# CANCERS DU REIN

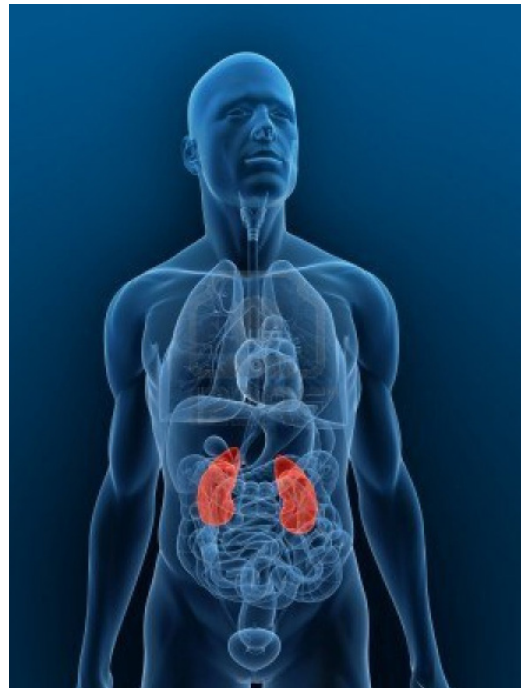
**Méconnu et asymptomatique, le cancer du rein fait partie des cancers complexes sur lesquels Gustave Roussy développe des programmes de recherche innovants autour de thérapies ciblées.**

Le cancer du rein pris en charge à un stade précoce, quand la tumeur est limitée à un rein, peut être curable grâce à la chirurgie.

Si la maladie évolue sous forme de métastases, le pronostic reste actuellement sombre et les traitements à notre disposition ne permettent qu'exceptionnellement d'obtenir une rémission.

L'utilisation de la médecine moléculaire est une réalité en recherche clinique à Gustave Roussy, elle vise à mieux guider les séquences thérapeutiques, c'est-à-dire l'ordres

des traitements à notre disposition, afin de pouvoir contrôler le plus longtemps possible l'évolution des cellules cancéreuses et prévenir le développement de nouvelles métastases. De plus l'application de la médecine moléculaire aux cancers du rein à Gustave Roussy vise à mieux caractériser les formes rares de cancer du rein, afin de rechercher de nouvelles voies de traitement dans des situations mal connues ou en échec des traitements standards. ■



LAURENCE ALBIGES  
Responsable du comité  
urologie



“ Les cellules immunitaires peuvent ingérer les cellules cancéreuses. ”

## PROSTATE

**Un cancer de la prostate pouvant devenir résistant aux traitements, il est important de connaître les mécanismes qui sous-tendent ces résistances afin de les traiter.**

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme et constitue la troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme en raison de l'apparition de métastases. Les cellules cancéreuses de la prostate sont stimulées par la testostérone et ses dérivés qui agissent sur leur récepteur. De nombreux traitements ont été développés pour contrer l'action de la testostérone sur les cellules tumorales. Ces thérapies sont effi-

caces mais une résistance se développe progressivement chez tous les patients. L'enjeu actuel est de comprendre les mécanismes mis en place par les cellules tumorales pour échapper à l'effet de ces médicaments.

À Gustave Roussy, nous cherchons à comprendre ces phénomènes afin de proposer à moyen terme de nouvelles stratégies qui visent à prévenir ou retarder l'apparition de ces résistances. ■



YOHANN LORIENT  
Médecin oncologue et chercheur

“ Le jour où nous aurons compris pourquoi les cancers de la prostate résistent à nos thérapies actuelles, elles n'en auront plus pour longtemps. ”





# 4

## MÉDECINE MOLÉCULAIRE ET HÉMATOLOGIE

Les hémopathies malignes sont les cancers développés à partir des cellules de la moelle osseuse et du sang. C'est dans le traitement des hémopathies malignes qu'est apparu le concept de médecine de précision ou de médecine moléculaire. Avec l'imatinib, d'abord, qui cible le gène BCR-ABL issu de la formation du chromosome Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique (cf introduction). Puis avec les dérivés de la vitamine A qui, en association avec l'arsenic (à doses raisonnables), guérit la plupart des patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire en ciblant le gène PML-RARA issu de la formation d'une translocation entre les chromosomes 15 et 17. Dans cette leucémie particulière, le traitement ciblé a remplacé la chimiothérapie.

Dans ces maladies, l'accès relativement simple aux cellules malades a favorisé une recherche riche et productive. Les équipes de recherche de Gustave Roussy se sont montrées particulièrement performantes en identifiant quelques-unes des anomalies moléculaires caractéristiques de certaines de ces hémopathies : la mutation JAK2 identifiée dans les *néoplasmes myéloprolifératifs* a permis de mettre au point des médicaments inhibiteurs de JAK2 qui sont désormais utilisés en routine clinique. La découverte des mutations de TET2 dans les hémopathies lymphoïdes et myéloïdes a ouvert un champ de recherche considérable autour de l'épigénétique des tumeurs. Plus récemment, des prédispositions génétiques aux hémopathies malignes ont été identifiées.



ÉRIC SOLARY,  
Chef du département d'hématologie,  
directeur de la recherche

---



Analyse des localisations multiples d'une hémopathie lymphoïde par PET Scan.



## LES HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES

**La médecine moléculaire est utilisée depuis longtemps dans le traitement des hémopathies lymphoïdes, ces tumeurs souvent ganglionnaires qui se développent à partir d'un type particulier de globules blancs, les lymphocytes.**

Le rituximab est un anticorps qui cible une molécule exprimée à la surface des cellules tumorales dans certains lymphomes B. Ce médicament a démontré son effet bénéfique dans le traitement des lymphomes B lorsque la molécule ciblée est exprimée par les cellules malades.

Dans ces lymphomes et maladies apparentées, les altérations moléculaires qui modifient des gènes clés du fonctionnement normal des lymphocytes sont bien identifiées. Ces altérations sont des translocations chromosomiques et des mutations géniques. Elles ont généré une recherche cognitive intense, débouchant sur une recherche clinique dynamique. Des succès ont été obtenus dans les lymphomes dont l'origine se situe dans le centre germinatif des organes lymphoïdes, qui sont les plus fréquents. Presque tous les patients (95%) ayant un lymphome avec une mutation d'un gène EZH2 voient leur tumeur régresser sous l'effet d'une petite molécule ciblant

cette protéine. C'est aussi vrai dans les myélomes avec une mutation BRAF où l'utilisation d'un inhibiteur spécifique de BRAF (cf mélanome) peut donner des réponses durables. Le ciblage d'autres anomalies moléculaires comme la voie NOTCH est actuellement évalué dans ces maladies. Dans le myélome multiple, c'est une dizaine de nouveaux médicaments qui ont été enregistrés ces dernières années.

Les analyses moléculaires peuvent aussi prédire des résistances thérapeutiques. Par exemple, dans une leucémie lymphoïde chronique, le traitement proposé ne sera pas le même si l'on détecte une altération du gène TP53.

L'analyse moléculaire fait désormais partie du bilan initial d'une hémopathie lymphoïde et guide le choix thérapeutique dès le diagnostic. Les essais en cours indiquent que cette orientation est appelée à se développer dans les années qui viennent. ■



VINCENT RIBRAG  
Médecin hématologue  
Responsable du comité Essais précoces

“L'analyse moléculaire fait partie du bilan initial du traitement d'un lymphome et guide le choix thérapeutique immédiat.”



Chambre protégée (ou chambre stérile) dans laquelle les patients en rémission complète (c'est-à-dire chez qui les traitements ont été efficaces) recevront une greffe de moelle afin de consolider leur traitement. Le type de chambre, la durée d'isolement et les consignes de précautions varient selon le type de greffe.

## LES HÉMOPATHIES MYÉLOIDES AIGÜES

**Le développement récent de nouvelles techniques de séquençage à haut débit, auparavant réservées à la recherche, permet désormais d'établir un diagnostic de précision dans les leucémies aiguës.**

Ces méthodes de pointe fournissent en effet une cartographie détaillée des anomalies génétiques responsables du développement de ces maladies et la combinaison de ces anomalies est propre à chaque patient. Les conséquences en terme de traitement sont majeures puisqu'il existe de nouvelles molécules ciblant spécifiquement certaines de ces anomalies.

Gustave Roussy participe activement à cette révolution thérapeutique. Notre équipe a notamment eu un rôle précurseur dans le développement de médicaments inhibiteurs de l'isocitrate déshydrogénase (IDH), gène qui est anormal chez certains

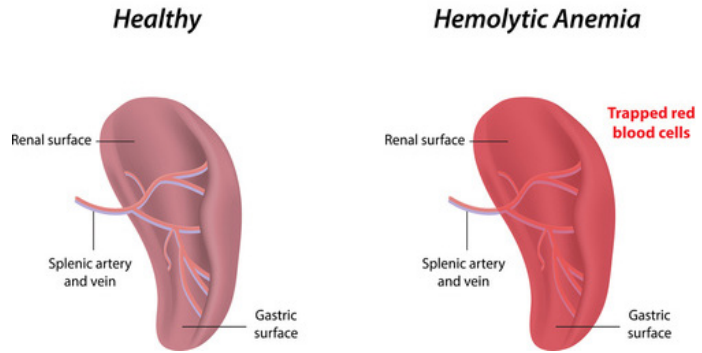
patients atteints de leucémie aiguë. Sur le même modèle, des molécules inhibant le spliceosome (une machine complexe qui prépare les ARN avant qu'ils soient traduits en protéine) vont être étudiées : un essai thérapeutique dans lequel le médicament sera introduit pour la première fois chez l'homme a débuté à Gustave Roussy.

Grâce au développement de ces molécules, nous avons l'espoir d'améliorer l'efficacité de nos traitements, mais aussi de nous affranchir dans l'avenir de la chimiothérapie classique et de ses importants effets secondaires. ■

STÉPHANE DE BOTTON  
Médecin hématologue,  
responsable du comité  
hématologie



“ La médecine moléculaire à l'assaut de la leucémie aiguë : vers un traitement sans chimiothérapie ? ”



## LES HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES CHRONIQUES

**Les hémopathies myéloïdes chroniques peuvent générer un excès ou un défaut de production des cellules sanguines.**

Ce dérèglement du nombre de globules rouges, globules blancs ou plaquettes dans le sang peut induire de nombreuses complications, l'une d'entre elles étant l'évolution vers une leucémie aiguë.

Nous avons identifié en 2005 une mutation du gène JAK2 dans les cellules de patients développant une polyglobulie (trop de globules rouges), une thrombocythémie essentielle (trop de plaquettes) ou une myélofibrose primitive (associant une grosse rate et le développement de fibres gênant la production des cellules sanguines dans la moelle des os). Ces maladies sont des néoplasmes myéloprolifératifs. L'industrie pharmaceutique a généré des médicaments inhibiteurs de JAK2. Ceux-ci démontrent une certaine efficacité mais ne sont pas spécifiques de la forme mutée de JAK2, ce qui a deux conséquences : leur efficacité, pour intéressante qu'elle soit, n'est pas suffisante pour guérir la maladie ; ces médicaments ont un effet antiinflammatoire qui est intéressant pour traiter d'autres maladies. Parallèlement au développement clinique de la maladie, nous continuons à explorer les mécanismes moléculaires de ces maladies, y compris les prédispositions génétiques, avec l'espoir d'identifier des médi-

caments capable de prévenir leur apparition ou leur évolution vers une maladie plus aiguë.

Les **syndromes myélodysplasiques** sont un autre groupe de pathologies myéloïdes, le plus souvent associées au vieillissement. C'est ce que nous apprend la signature moléculaire de ces maladies, issue du séquençage de l'ADN des cellules malades. Ces syndromes se traduisent par l'apparition insidieuse d'un déséquilibre dans la production des cellules sanguines et peuvent évoluer vers des leucémies aiguës. En dehors de la greffe de moelle, souvent difficile à réaliser à l'âge où cette maladie apparaît, les possibilités thérapeutiques restent limitées, la plupart des traitements n'ayant pas de réel effet transformant. Les analyses moléculaires de ces dernières années, permettent d'avoir désormais une bonne connaissance des altérations qui caractérisent ces maladies. Celles-ci suggèrent de nouvelles approches thérapeutiques ciblées, proches de celles évaluées dans les leucémies aiguës myéloïdes comme les inhibiteurs de l'isocitrate déhydrogénase (IDH) et les inhibiteurs du spliceosome. ■



**WILLIAM VAINCHENKER**  
Directeur de recherche,  
membre de l'Académie des Sciences

“ Les hémopathies myéloïdes chroniques, des maladies orphelines pour lesquelles des médicaments ciblés émergent récemment. ”




# 5

## *ET MAINTENANT ?*

La médecine moléculaire évolue rapidement. Les méthodes d'analyse des cellules tumorales et de leur environnement se multiplient. Le stockage et l'analyse des données massives générées par les analyses nécessaires à cette médecine sont un nouveau challenge pour les hôpitaux. La version 2.0 de la médecine de précision se focalise sur ces aspects. Des partenariats se nouent avec des entreprises privées comme Integragen pour être plus rapidement efficace dans la conduite des analyses moléculaires, par exemple l'analyse des séquences codantes du génome

(séquençage de l'exome). Ce modèle de partenariat, mis en place en 2013 à Gustave Roussy, est repris dans le plan France Génomique 2025 avec la création de la plateforme SeqOia qui associe notre institut à l'assistance publique - hôpitaux de Paris et à l'Institut Curie pour plus d'efficacité. Des bases de données clinico-biologiques internationales sont générées pour permettre, par l'analyse d'un nombre très élevé de patients, d'identifier plus rapidement des mécanismes et des cibles. Nous ne sommes qu'au début d'une nouvelle ère dans le traitement des cancers.



## LE MONDE INDUSTRIEL – INTEGRAGEN

**Un portrait moléculaire très complet (exome/transcriptome) de la tumeur aide les cliniciens à mieux diagnostiquer et traiter les patients.**

Le séquençage de l'exome (ADN de l'ensemble des 20 000 gènes) et du transcriptome (ARN correspondant) au niveau de la tumeur permet de découvrir l'ensemble des altérations qui sont apparues dans les séquences codantes de l'ADN des cellules malades, en particulier celles qui ont permis à la tumeur de se développer ou de résister à une thérapie.

La force de cette technologie est d'aider les cliniciens à faire des choix thérapeutiques efficaces, en recherchant s'il existe un traitement capable d'attaquer spécifiquement la tumeur au vu de ses caractéristiques.

Ces analyses doivent être réalisées très rapidement pour proposer aussi vite que possible une stratégie thérapeutique guidée par ces analyses lorsque les approches thérapeutiques classiques sont peu efficaces. Gustave Roussy travaille en partenariat avec la société Integragen pour réduire au maximum ce délai, actuellement de l'ordre de 21 jours.

Gustave Roussy travaille aussi avec ses partenaires pour développer un logiciel d'analyse qui facilite le travail d'interprétation et la décision médicale. ■

**INTEGRAGEN**  
Clinical Genomics Experts



FLORENCE KOEPEL  
Coordinatrice  
clinico-biologique

“ Ce séquençage très haut débit est réalisé à Gustave Roussy depuis 2013 via un partenariat avec IntegraGen. Un puissant outil Big Data a été co-développé pour l'interprétation des résultats. ”



## L'INTERNATIONAL : CANCER CORE EUROPE

**Le nombre de nouveaux cancers diagnostiqués en France est en train de se stabiliser alors que la mortalité a commencé à diminuer de manière significative. L'objectif est de gagner sur ces deux terrains, et de guérir à l'horizon 2030 trois patients sur quatre. La coopération internationale devient une absolue nécessité pour progresser dans la médecine moléculaire.**

L'harmonisation des techniques de séquençage, l'utilisation des meilleurs outils d'identification des modifications du génome et leur confrontation aux données de diagnostic et d'effets des traitements (incluant les effets secondaires) sont devenus indispensables et justifient des efforts partagés. Le nombre de données individuelles à explorer pour identifier une modification génétique associée à la réponse ou à la résistance à un médicament pour un type de cancer, dépasse le millier si cette modification est présente chez 5% des patients. Le partage des données entre centres de recherche seul permet d'approcher ces chiffres quand on considère le nombre de médicaments potentiels et les différents types tissulaires concernés et d'alimenter l'intelligence collective des chercheurs alliée à l'intelligence artificielle de l'informatique. L'apport

des mathématiciens capables de modéliser l'ensemble des données sur des ensembles de maladies et de prédire le futur de chaque patient devient un objectif des grands instituts. Le rôle du patient comme contributeur et utilisateur de ces données est essentiel. Gustave Roussy s'est clairement engagé dans cette voie en association avec 6 autres centres renommés en Europe (Heidelberg, Stockholm, Cambridge, Barcelone, Amsterdam et Milan) pour former Cancer Core Europe et être au meilleur niveau de compétence en médecine moléculaire, en privilégiant les programmes communs de génomique, d'immunologie, d'essais cliniques et de partage des données. À plus long terme, notre objectif partagé est de préfigurer une organisation Européenne sur ces thématiques. ■



FABIEN CALVO  
Directeur Scientifique -  
Cancer Core Europe



“ Cancer Core Europe est un regroupement de sept centres de recherche sur le cancer, parmi les plus réputés, dont les trois objectifs principaux sont le développement de la médecine moléculaire, le partage des données de génomique et de clinique et l'amélioration du traitement des patients. ”

## LA PLATEFORME SEQOIA SEQUENCING, OMICS, INFORMATION ANALYSIS

**Pour répondre aux objectifs du plan national « France Génomique 2025 », Gustave Roussy, en partenariat avec l'Institut Curie et l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, met en place la plateforme SeqOIA (pour Sequencing, Omics, Information Analysis).**

Les trois institutions ont décidé de mettre en commun leur expérience en médecine moléculaire et en médecine de précision pour répondre à un objectif: permettre à un grand nombre de patients de bénéficier d'un diagnostic et d'un traitement personnalisé grâce à l'analyse à grande échelle et la plus complète possible des caractéristiques génétiques et moléculaires de leur tumeur.

SeqOIA est l'une des deux premières plateformes créées en France dans le cadre du plan France Génomique 2025. A terme, douze plateformes devraient couvrir l'ensemble du territoire. Ces plateformes seront utilisées pour explorer les

cancers et de nombreuses autres maladies. SeqOIA sera opérationnelle dès 2018. Son ambition est d'analyser 18 000 génomes par an, non seulement pour des patients atteints de cancers avancés, mais aussi pour des patients atteints de maladies génétiques. Des défis majeurs sont à relever, notamment pour mobiliser les compétences et les capacités nécessaires à l'analyse, l'interprétation et l'organisation de la quantité considérable de données qui seront produites. Ces données bénéficieront d'abord aux patients mais elles profiteront aussi à la recherche, grâce à la quantité et à la qualité des nouvelles informations obtenues. ■



**JEAN-YVES SCOAZEC**  
 Chef du département de  
 biologie et pathologie médicales  
 Directeur de l'UMS AMMIcA

“ Gustave Roussy participe à la création de l'une des deux premières plateformes nationale de séquençage. ”

.....  
*PETIT DICO*  
.....

**ADN**

L'ADN (acide désoxyribonucléique) est une molécule, en forme de double hélice, présente dans le noyau des cellules. Il porte nos gènes.

**ARN**

L'acide ribonucléique (ARN) est une molécule biologique présente chez pratiquement tous les êtres vivants. L'ARN est très proche chimiquement de l'ADN et il est d'ailleurs en général synthétisé dans les cellules à partir d'une matrice d'ADN dont il est une copie.

**Caryotype**

Arrangement des chromosomes d'une cellule, spécifique d'un individu ou d'une espèce. Le noyau d'une cellule humaine contient 46 chromosomes. Les chromosomes sont visibles dans les cellules quand elles se divisent.

**Cellule**

La cellule est l'unité de base de chaque être humain et contient son ADN. Chaque cellule est adaptée à une fonction et les cellules identiques forment un tissu. Dans le corps humain adulte, le nombre total de cellules est estimé à près de 70 000 milliards. Le nombre de cellules renouvelées chaque jour est estimé à 200 milliards.

**CTC**

Cellules Tumorales Circulantes dans le sang.

**Exome**

L'exome est la partie du génome d'un organisme qui est exprimée, c'est-à-dire qui produit une fonction sous forme de protéines. Dans un gène, certaines parties sont exprimées et s'appellent des Exons (les autres s'appellent des introns).

**Génome**

Le génome est l'ensemble de l'information génétique contenue dans la molécule d'ADN.

**Hémopathie (maligne)**

L'hémopathie désigne les maladies du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Une hémopathie maligne est un cancer des tissus hématopoïétiques caractérisé par un trouble de la multiplication et de la différenciation des cellules d'une lignée sanguine. C'est un synonyme de l'expression ancienne « cancer du sang ».

### ***Létalité Synthétique***

La létalité synthétique est un cas de mort cellulaire résultant de la déficience de deux ou plusieurs gènes. Si un seul de ces gènes est déficient, la cellule peut survivre, c'est la coexistence dans une même cellule de ces multiples déficiences qui fait mourir la cellule.

### ***Métabolites***

Substance organique qui entre dans le processus métabolique

### ***Néoplasmes myéloprolifératifs***

Les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) sont un type d'hémopathies malignes dont l'origine est une modification (mutation) anormale dans une cellule souche de la moelle osseuse. La mutation provoque une surproduction d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes)

### ***Séquençage***

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides (A, T, C, G) sur un fragment d'ADN donné.

### ***Syndromes myélodysplasiques***

Les syndromes myélodysplasiques (SMD, plus fréquemment dits MDS pour myelodysplastic syndrome) sont des maladies de la moelle osseuse dues à la transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique.

### ***Tissu hématopoïétique***

Le tissu hématopoïétique est constitué des différents organes permettant la fabrication des cellules du sang (les globules rouges, les globules blancs, les plaquettes). Il correspond chez les adultes à la moelle osseuse et au tissu lymphoïde (thymus, ganglions, rate et autres formations lymphoïdes).

### ***Transcriptome***

Le transcriptome est l'ensemble des molécules d'ARN présentes à n'importe quel moment dans une cellule ou dans une population de cellules. Il est accessible par séquençage de l'ARN (RNASeq).

## **Conception - Réalisation**

Gustave Roussy  
Direction de la Recherche  
Direction de la Communication  
Mai 2018

## **Crédits photos**

- Gustave Roussy, Direction de la communication
- Page 34 : Inserm / Delapierre, Patrick
- Page 11, 18, 25 : Fotolia

## **Impressions**

Document : Service reprographie Gustave Roussy

## **Gustave Roussy**

01 42 11 42 11 / 114, rue Édouard-Vaillant  
94805 Villejuif Cedex - France



[www.gustaveroussy.fr](http://www.gustaveroussy.fr)





“ Mon entreprise aide  
les chercheurs à faire de  
grandes découvertes sur le cancer ”

**Steve Burggraf**  
Président fondateur de Big Fernand

**UNISSONS  
NOS FORCES  
DEVENEZ MÉCÈNE  
DE L'INNOVATION  
CONTRE LE CANCER**

1<sup>er</sup> centre de lutte contre le cancer en Europe, Gustave Roussy place l'innovation au cœur d'une révolution humaine, scientifique et technologique, pour combattre le cancer. En devenant mécène, votre entreprise rejoint les chercheurs pour faire de grandes découvertes et aider les patients à vaincre la maladie. Vous ouvrez les portes d'un avenir plein d'espoir, qui démarre aujourd'hui.

**GUSTAVE /  
ROUSSY**  
CANCER CAMPUS  
GRAND PARIS

**CONTACTEZ FRANCINE TROCME VITALI - Responsable mécénat - [francine.trocme@gustaveroussy.fr](mailto:francine.trocme@gustaveroussy.fr) - 01 42 11 65 62 [WWW.GUSTAVEROUSSY.FR](http://WWW.GUSTAVEROUSSY.FR)**