



Marseille, le 30 novembre 2017

Information presse

Cancer du pancréas : une étude « multiomique » identifie deux sous types de tumeurs, et une nouvelle piste de traitement potentiel

Juan Iovanna (directeur de recherche Inserm) et ses collègues du Centre de recherche en cancérologie de Marseille (Inserm/ CNRS/ Aix Marseille Université/ Institut Paoli-Calmettes), en étroite collaboration avec le programme « Cartes d'identité des tumeurs (CIT) » de la Ligue nationale contre le cancer et l'Université de Wisconsin (Etats-Unis), ont généré une « banque » de quelque 200 tumeurs pancréatiques humaines vivantes, et des cellules issues de ces tumeurs. L'analyse « multiomique » de ces tumeurs, c'est-à-dire la caractérisation globale de l'ensemble des altérations de l'expression des gènes, des modifications dites épigénétiques de méthylation de l'ADN, a révélé deux sous-types principaux de tumeurs. Les spécificités de ces sous-types, identifiées par les chercheurs, pourraient constituer de nouvelles pistes thérapeutiques. Les résultats de ces travaux font l'objet d'une publication dans la revue [Cell Reports](#).

Avec moins de 5 % de survie à 5 ans, le cancer du pancréas affiche les plus sombres pronostics de tous les cancers. A ce jour, la chirurgie reste le meilleur traitement possible pour les 15 à 20 % de patients dont la tumeur est opérable, avec une espérance de vie de 15 à 18 mois. Au stade de développement métastatique, la durée de vie est alors estimée entre 3 et 6 mois. La chimiothérapie et la radiothérapie ne sont que faiblement efficaces.

Comme les autres cancers, le cancer du pancréas résulte de la combinaison de facteurs génétiques, épigénétiques (des modifications biochimiques du génome) et environnementaux, qui provoquent des profils très hétérogènes de la maladie, avec des profils très contrastés de symptômes, de prédisposition et de réponse aux traitements des patients. Du fait de cette hétérogénéité, il est très important de pouvoir distinguer les différents types de patients, en fonction de leur profil de susceptibilité aux traitements disponibles.

Labellisée par la Ligue nationale contre le cancer, l'équipe Inserm de Juan Iovanna a généré une « banque » d'environ 200 tumeurs pancréatiques humaines (PDAC) vivantes, à partir de xénogreffes chez la souris, et des cellules issues de ces tumeurs. L'analyse des 29 premières tumeurs révèle que ces modèles reproduisent de façon remarquable les caractéristiques des tumeurs chez le patient, ainsi que leur interaction avec l'environnement immédiat de la tumeur – on parle de microenvironnement ou stroma, avec l'avantage dans ce modèle de pouvoir distinguer les cellules tumorales humaines transformées des cellules stromales murines non transformées.

Le programme de recherche en génomique des cancers « Cartes d'identité des tumeurs (CIT) », initié et soutenu par la Ligue nationale contre le cancer, a conduit une série d'analyses « omiques », c'est-à-dire la caractérisation de l'ensemble des altérations de l'expression des gènes et des modifications dites épigénétiques de méthylation de l'ADN. Les chercheurs observent que ces altérations entraînent des changements de l'expression des gènes et ont un impact sur la présence de cellules immunes dans le microenvironnement tumoral, aussi bien dans les cellules transformées que dans le stroma de l'animal hôte.

Ce profilage multiomique extensif a révélé deux sous-types principaux de PDAC avec des conséquences cliniques spécifiques pour chacun. Ces sous-types présentent des altérations spécifiques de la méthylation et de l'expression des gènes, ainsi que des voies de signalisation impliquées dans le « dialogue » entre cellules cancéreuses et cellules stromales. L'analyse de ces voies suggère des pistes thérapeutiques. Ces résultats révèlent l'interaction complexe et diverse entre les tumeurs PDAC et le stroma.

En conclusion, les données présentées dans ce travail révèlent que les xénogreffes représentent un modèle approprié pour des études précliniques, et reproduisent la diversité des cancers primaires dans lesquels le stroma est reconstitué. Son analyse multiomique est une source riche de nouvelles cibles thérapeutiques fiables pour traiter les patients atteints de PDAC.

Sources

Pancreatic adenocarcinoma therapeutic targets revealed by tumor-stroma cross-talk analyses in patient-derived xenografts

Rémy Nicolle¹, Yuna Blum^{1,8}, Laetitia Marisa^{1,8}, Céline Loncle², Odile Gayet², Vincent Moutardier^{3,4}, Olivier Turrini^{4,5}, Marc Giovannini⁵, Benjamin Bian², Martin Bigonnet², Marion Rubis², Nabila Elarouci¹, Lucile Armenoult¹, Mira Ayadi¹, Pauline Duconseil², Mohamed Gasmis³, Mehdi Ouaisi⁵, Aurélie Maignan², Gwen Lomberk⁷, Jean-Marie Boher⁵, Jacques Ewald⁵, Erwan Bories⁵, Jonathan Garnier², Anthony Goncalves^{2,5}, Flora Poizat⁵, Jean-Luc Raoul^{2,5}, Veronique Secq³, Stephane Garcia^{2,3}, Philippe Grandval^{2,6}, Marine Barraud-Blanc⁶, Emmanuelle Norguet⁶, Marine Gilabert⁵, Jean-Robert Delpero^{2,5}, Julie Roques², Ezequiel Calvo⁸, Fabienne Guillaumond², Sophie Vasseur², Raul Urrutia⁹, Aurélien de Reyniès¹, Nelson Dusetti², Juan Iovanna².

1. Programme Cartes d'Identité des Tumeurs (CIT), Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, Franc
2. Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), INSERM U1068, CNRS UMR 7258, Institut Paoli-Calmettes, Aix Marseille Université, Marseille, France
3. Hôpital Nord, Marseille, France
4. Aix Marseille Université, Marseille, France
5. Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France
6. Hôpital de la Timone, Marseille, France
7. Division of Research, Department of Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI 53226, USA
8. Centre Génomique du Centre de Recherche du CHUL Research Center, Ville de Québec, QC, Canada
9. Division of Research, Department of Surgery, Genomic Sciences and Precision Medicine Center, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI 53226, USA

Cell Reports, 2017, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.003>

Contact chercheur

Juan Iovanna

Directeur de recherche Inserm

Responsable de l'équipe « Stress cellulaire »

CRCM (Inserm/CNRS/ Aix Marseille Université/ Institut Paoli-Camlettes) Marseille

juan.iovanna@inserm.fr

04 86 97 88 03

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)