Villejuif, le 23 mai 2019

**COMMUNIQUÉ DE PRESSE**

# LES CANCERS DU SEIN AVANCÉS SONT GÉNÉTIQUEMENT PLUS COMPLEXES

**On soupçonnait une évolution génomique du cancer entre le moment où la tumeur est localisée et le stade avancé métastatique. Une importante étude publiée dans la prestigieuse revue *Nature* le démontre pour la première fois dans le cas des cancers du sein. Ces résultats sont le fruit d'une collaboration entre plusieurs centres de lutte contre le cancer (Institut Paoli Calmettes, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Centre Léon Bérard, Centre Eugène Marquis, Institut Bergonié, Institut Claudius-Regaud, Institut Curie et Gustave Roussy), Unicancer, l'Inserm, le CNRS, l'hôpital universitaire de Bâle et l'université de Berne. Cette étude a pu être menée grâce aux soutiens de l'Institut national du cancer, de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, d'Odysséa, du RHU Myprobe et de la Breast cancer research foundation.**

A partir du moment où le cancer devient métastatique, le pronostic des femmes atteintes d'un cancer du sein devient moins bon. Le taux de survie à 5 ans chute de 80-90 % à environ 20 %. Les précédentes études sur le séquençage génomique des cancers du sein ont principalement été réalisées sur les tumeurs initiales et localisées (tumeurs primaires). Quelques études préliminaires faisaient soupçonner une évolution génomique du cancer lorsque celui-ci se dissémine et que des métastases apparaissent. L'étude publiée dans *Nature* confirme cette hypothèse et démontre que la génomique d'un cancer localisé n'est pas représentative des cancers du sein les plus avancés.

Cette étude a été menée sur 617 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique inclus dans six grands essais de médecine de précision (SAFIR-01 et SAFIR-02, MOSCATO, SHIVA, PERMED-01 et MATCH-R). Les mutations ont été recherchées par séquençage de l'exome entier (séquençage de toutes les régions codantes du génome) sur la plateforme de Gustave Roussy. Les chercheurs les ont comparées avec les mutations présentes dans les tumeurs primitives décrites dans The Cancer Genome Atlas (TCGA) breast cancer.

« *Les cancers du sein métastatiques sont le fruit de l'évolution génomique. Ils sont plus complexes génétiquement que la tumeur primitive, comportent plus de mutations et de clones. Nous avons découvert deux grands processus responsables de cette évolution : l'activation d'une des protéines APOBEC et une augmentation d'un défaut de réparation de l'ADN »,* explique le Pr Fabrice André, oncologue à Gustave Roussy et directeur de recherche Inserm, « *De plus, nous avons identifié une dizaine de nouvelles cibles thérapeutiques plus fréquentes dans les métastases et activables par des médicaments existants ou à venir* » ajoute-t-il.

APOBEC est une protéine jouant un rôle dans les infections virales, notamment comme protéine de la cellule hôte impliquée dans la progression du VIH. Elle est responsable de mutations génétiques. Dans le cancer, cette protéine s'active et provoque l'évolution génomique tumorale. Plus cette protéine est active, plus rapidement le cancer métastatique évolue. APOBEC est donc l'un des moteurs de l'emballement métastatique.

La tumeur acquiert par ailleurs des mutations qui empêchent la réparation de l'ADN. Le génome tumoral qui devient hypermuté provoque alors l'apparition de dix altérations génomiques considérées comme cibles thérapeutiques potentielles, dont certaines font actuellement l'objet d'un développement de nouveaux médicaments (MAPkinase, AKT, épigénétique). D'autres correspondent à de nouveaux gènes mutés jusqu'alors non identifiés (ex : RBMX, RIC8A…).

« *La complexité génomique des cancers du sein avancés implique qu'il faut proposer aux femmes de nouvelles thérapies le plus tôt possible dans la maladie pour prévenir l'emballement métastatique et contrôler les métastases* », conclut le Pr André.

« *La très grande diversité génétique des cellules formant les métastases, chez les patientes atteintes de cancers du sein, et l'identification par cette étude, de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles justifient pleinement les efforts engagés en recherche clinique de médecine de précision* » souligne Nancy Abou-Zeid, Directrice scientifique de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

**Les cancers du sein métastatiques**

Le cancer du sein se propage le plus souvent aux os, au foie, au cerveau ou aux poumons. Parmi les nouveaux cancers diagnostiqués, environ 4 à 5 % sont d'emblée métastatiques. En général, il s'agit de maladies dépistées tardivement. On estime que jusqu'à 20 % des femmes ayant été traitées pour un premier cancer localisé peuvent connaître un jour une récidive avec métastases.

**Source**

***Genomic characterization of metastatic breast cancers***

*Nature, advanced online publication*, DOI : 10.1038/s41586-019-1056-z

François Bertucci[1], Charlotte K. Y. Ng[2,3,24], Anne Patsouris[4,5], Nathalie Droin[6,7,8], Salvatore Piscuoglio[2,3], Nadine Carbuccia[1], Jean Charles Soria[9,10], Alicia Tran Dien[11], Yahia Adnani[11], Maud Kamal[12], Séverine Garnier[1], Guillaume Meurice[11], Marta Jimenez[13], Semih Dogan[14], Benjamin Verret[14], Max Chaffanet[1], Thomas Bachelot[15], Mario Campone[4,5], Claudia Lefeuvre[16], Herve Bonnefoi[17], Florence Dalenc[18], Alexandra Jacquet[13], Maria R. De Filippo[2], Naveen Babbar[19], Daniel Birnbaum[1], Thomas Filleron[18], Christophe Le Tourneau[20,21,22], & Fabrice André[9,1,4,23]

1 CRCM, Predictive Oncology team, Inserm, Aix-Marseille Univ, CNRS, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.
2 Institute of Pathology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland.
3 Clarunis, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland.
4 Inserm, U1232, Nantes, France.
5 Institut de Cancérologie de l'Ouest - René Gauducheau, Saint Herblain, France.
6 Genomic Core Facility UMS AMMICA Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France.
7 INSERM, US23, Villejuif, France.
8 CNRS, UMS3665, Villejuif, France.
9 Université Paris Sud, Orsay, France.
10 Drug Development Department (DITEP), Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France.
11 Bioinformatics Core Facility, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France.
12 Translational Research, Institut Curie, Paris, France.
13 Unicancer, Paris, France.
14 Inserm, Gustave Roussy Cancer Campus, UMR981, Villejuif, France.
15 Centre Léon Bérard, Lyon, France.
16 Centre Eugène Marquis, Rennes, France.
17 Institut Bergonié, Bordeaux, France.
18 Institut Claudius-Regaud, IUCT-oncopôle, Toulouse, France.
19 Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA.
20 Department of Drug Development and Innovation, Institut Curie, Paris & Saint-Cloud, France.
21 INSERM U900, Saint-Cloud, France.
22 Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines University, Montigny-le-Bretonneux, France.
23 Department of Medical Oncology, Gustave Roussy, Villejuif, France.
24 Present address: Department for BioMedical Research, University of Bern, Bern, Switzerland.

**CONTACT PRESSE**

**GUSTAVE ROUSSY** :
Claire Parisel – Tél. 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26 – claire.parisel@gustaveroussy.fr