



## Contacts

Cindy NEUZILLET  
[cfp.neuzillet@gmail.com](mailto:cfp.neuzillet@gmail.com)

Secrétariat CFP  
[sec.cfp@gmail.com](mailto:sec.cfp@gmail.com)

## Le mot du Bureau

Chères et chers membres,

Tout d'abord, une très belle année 2016 à toutes et tous !

**Et à vos agendas : notre prochaine réunion se tiendra à Marseille les 15 et 16 Septembre 2016.**

Pour marquer cette nouvelle année, nous avons proposé de changer la formule de notre Newsletter pour stimuler davantage la communication et les échanges entre équipes, et de mettre en lumière dans chaque numéro une étude de recherche clinique/translationnelle en cours et un travail d'une équipe française récemment publié. Nous avons demandé aux coordonnateurs/auteurs de ces travaux de nous parler de leur projet.

Pour le premier numéro de cette nouvelle formule, nous avons sélectionné l'étude PaCaOmics et l'article de l'équipe de Marlène Dufresne publié dans le *British Journal of Cancer*.

Bonne lecture !

## Projet PaCaOmics : développer une médecine de précision pour les patients ayant un adénocarcinome pancréatique

Par Juan Iovanna et Nelson Dusetti, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), INSERM U1068, CNRS UMR 7258, Université Aix-Marseille et Institut Paoli-Calmettes, Parc Scientifique et Technologique de Luminy, Marseille, France.

"L'adénocarcinome du pancréas (AP) est caractérisé par un temps de survie allant de quelques mois à plus de 5 ans après son diagnostic. Les raisons de cette extrême variabilité restent quasiment inconnues et ses causes biologiques n'ont pas été étudiées.

Dans le même esprit, la réponse aux traitements des patients avec un AP est également extrêmement variable, avec des taux de réponse objective pour la gemcitabine et le FOLFIRINOX d'environ 10 et 35% respectivement. La variabilité de cette réponse est certainement due, d'une part, à la différence dans la proportion des cellules résistantes dans la population tumorale : plus les cellules résistantes sont nombreuses et moins efficace sera le traitement. D'autre part, l'insuffisante réponse aux traitements peut être due à la difficulté des médicaments à atteindre les cellules malignes par voie sanguine au sein de la tumeur, car un stroma dense, typique des AP, est associé à une angiogenèse extrêmement limitée. Il en découle que les traitements des patients avec un AP devraient prendre en compte l'extrême hétérogénéité de la maladie et être adaptés en fonction de leurs caractéristiques biologiques. Pour parvenir à optimiser le traitement pour chaque patient, il est essentiel d'identifier des marqueurs utiles.

En résumé, ni les raisons de la variabilité dans l'évolution des AP, ni les causes des extrêmes différences observées dans la réponse aux traitements entre les tumeurs ne sont établies. Nous nous sommes intéressés à ces deux questions. Dans le but de caractériser d'une manière holistique et « *sans a priori* » les AP, notre stratégie a consisté à nous procurer un nombre significatif de tumeurs pancréatiques humaines et à les étudier par des approches Omiques. Pour ce faire, un consortium intégré de cliniciens, gastroentérologues, oncologues et chirurgiens des hôpitaux Nord et La Timone et de l'Institut Paoli Calmettes de Marseille se sont associés avec les biologistes du Centre de Recherches en Cancérologie de Marseille pour mettre en place un projet nommé PaCaOmics. L'Institut Paoli Calmettes s'est porté promoteur de ce projet.

PaCaOmics consiste à obtenir les pièces opératoires de pancréatectomies ou les biopsies obtenues par écho-endoscopie et les greffer chez la souris immunodéprimée pour les amplifier de manière quasiment infinie, ainsi que les données cliniques des patients correspondants. L'intérêt majeur de cette approche est que même si le patient décède la tumeur continue de « vivre » et reste toujours étudiable. Ces tumeurs xéno greffées servent, d'une part, comme source d'ADN, d'ARN et de protéines, entre autres, et d'autre part, à établir des lignées cellulaires primaires maintenues en culture. Sur l'ADN, nous étudions systématiquement la séquence exomique, le nombre de copies de chaque gène, la méthylation et les profils épigénétiques ; sur l'ARN, nous étudions le profil d'expression des ARN messagers (ARNm), les micro-RNA (miRNA), les ARN non codants (ARNnc) et les différents épissages des transcrits par puces à ADN et par RNAseq ; sur les protéines, nous étudions le sécrétome et les modifications post traductionnelles ; nous évaluons également le profil métabolomique, le flux autophagique, la caractérisation des cellules souches tumorales et les voies de signalisation activées. Nous utilisons les lignées cellulaires dérivées des xéno greffes pour établir un profil de sensibilité à un panel de molécules anti-tumorales par la réalisation d'un « chimiogramme », par analogie avec l'antibiogramme utilisé pour les microorganismes. L'ensemble de ces données sont analysées par des algorithmes bio-informatiques complexes afin de définir l'existence de marqueurs cliniquement pertinents.

Nos premiers résultats sur environ 150 tumeurs confirment une hétérogénéité nette concernant la biologie des tumeurs et leur sensibilité aux traitements et nous révèlent certaines voies intracellulaires « ciblables » inattendues pour un nombre important de patients. Un certain nombre de marqueurs ont été identifiés et sont en cours de validation."

**Pancreatic preneoplastic lesions plasma signatures and biomarkers based on proteome profiling of mouse models.**

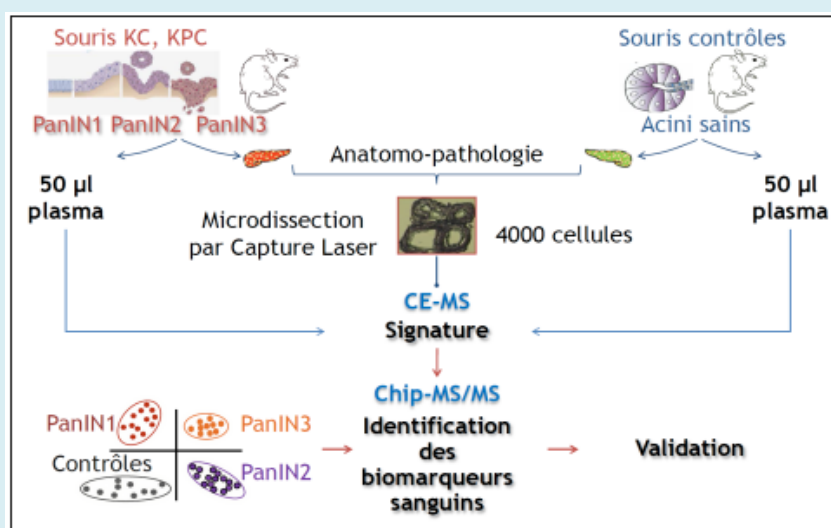
Ligat L, Saint-Laurent N, El-Mrani A, Gigoux V, Al Saati T, Tomasini R, Nigri J, Dejean S, Pont F, Baer R, Guillermet-Guibert J, Cordelier P, Lopez F, Dufresne M. Br J Cancer. 2015

Par Marlène Dufresne

"Un des moyens de combattre le cancer du pancréas est de détecter très tôt les patients qui sont en train de développer la maladie. Malheureusement, la plupart des recherches menées dans le but de découvrir des biomarqueurs ont utilisé du sang prélevé chez des malades opérés, après le diagnostic d'une tumeur déjà établie. Leurs résultats sont donc peu utiles pour le dépistage.

Il est possible d'accéder aux étapes très précoces du cancer du pancréas inaccessibles chez l'humain grâce aux modèles murins actuels qui miment la pathologie humaine. Nous avons donc recherché s'il était possible de révéler, par un test sanguin simple, que des lésions pré-neoplasiques PanIN se sont formées dans le pancréas alors qu'elles sont asymptomatiques, non invasives et encore invisibles en imagerie.

Nous avons opté pour des techniques de protéomique suffisamment sensibles pour pouvoir analyser le plasma de chaque individu sans pooler les échantillons. Nous avons d'abord validé ces technologies en caractérisant des signatures protéiques spécifiques de chaque type de PanIN microdisséquées dans les pancréas des souris. La deuxième étape a été d'analyser le plasma de souris issues de plusieurs cohortes et de fonds génétiques différents.



Notre étude révèle pour la première fois l'identité de protéines plasmatiques spécifiques des différents stades de PanIN avant l'apparition des tumeurs. De plus, un set de biomarqueurs discrimine clairement les lésions préneoplasiques de bas grade de celles de haut grade.

Notre stratégie a donc permis : 1- de différencier cellules saines et cellules provenant de PanIN et de grader ces lésions, 2- de dépister la présence de lésions PanIN dans le pancréas à partir d'un prélèvement sanguin et de connaître le stade de la maladie

Nous sommes bien sûr conscients que ces travaux ont été réalisés chez la souris. Cependant nos résultats démontrent pour la première fois que le dépistage individuel est possible. Ils préfigurent ainsi des perspectives de développement d'approches non-invasives pour la prédiction et la détection précoce du cancer du pancréas. Dans un premier temps, nous utiliserons cette stratégie pour suivre des individus qui ont un risque élevé de développer la maladie."

**Petites Annonces**



**Le prochain workshop de l'AFRCP se tiendra à Marseille le 14 Septembre 2016.**