

Titre : Caractérisation multiparamétrique des cancers de l'œsophage et de l'estomac

Mots clés : Cancer gastrique, MSI, épissage alternatif, détoxification, antioxydants, résistance aux médicaments.

Résumé : Le cancer gastrique est la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. En France, la région Grand Ouest est particulièrement touchée, et le département du Finistère se situe au premier rang. L'incidence des cancers de l'estomac et de la jonction œsogastrique augmente et les thérapeutiques disponibles montrent très souvent leurs limites, ce qui en fait un problème de santé publique important.

Afin d'étudier les bases moléculaires de ces cancers, un premier axe de ces travaux a consisté à mener un ensemble d'analyses des données génomiques issues des projets Cancer Genome Atlas (TCGA) et de l'International Cancer Genome Consortium (ICGC). Parmi une cinquantaine de mutations ponctuelles de type insertion, délétion ou substitution, situées dans des régions exoniques et introniques et d'une fréquence supérieure à 1%, huit délétions ont été retrouvées dans les cancers gastriques archivés au CHRU de Brest, deux d'entre elles pouvant conduire à un défaut d'épissage. L'analyse de l'épissage des gènes mutés a montré l'apparition de transcrits alternatifs uniquement dans les cancers (y compris au-delà de l'estomac) et dans les lignées cancéreuses avec instabilité des séquences microsatellitaires (MSI), suggérant un lien entre la machinerie de réparation de l'ADN et le contrôle de l'épissage.

Afin d'analyser le mécanisme d'épissage alternatif résultant de ces mutations, plusieurs minigènes ont été construits à partir des séquences d'intérêt, mutées et non mutées, puis transfectés dans des cellules cancéreuses MSI et NON-MSI. Les résultats seront présentés, et mis en perspective afin d'en déterminer les répercussions sur la pathogénèse du cancer gastrique.

Le deuxième axe de ces travaux de recherche a consisté en l'analyse de données transcriptomiques issues également du projet Cancer Genome Atlas. Ce qui a permis d'identifier plus de 140 gènes dérégulés à la baisse et plus de 400 gènes dérégulés à la hausse dans les adénocarcinomes gastriques. A la suite de quoi, nous avons pu établir un réseau *in silico*, comportant 687 liens associant 540 gènes dérégulés dans les tumeurs gastriques. Après avoir intégré ces ensembles de données au sein de ce réseau génique d'interactions, nous avons pu mettre en évidence plusieurs groupements de gènes interagissant respectivement ensemble. Notre attention a été attirée par le comportement d'un petit sous-réseau, baptisé « réseau Papillon », comportant 9 gènes impliqués, collégialement, dans des réactions de détoxification. Nous espérons maintenant comprendre comment ces voies sont dérégulées et leurs rôles dans le mécanisme de pathogénicité du cancer gastrique, qui pourraient à terme constituer de nouvelles cibles thérapeutiques.

Titre : Characterization of esophageal and gastric adenocarcinoma

Keywords : gastric cancer, MSI, splicing, detoxification, antioxidants, drug resistance.

Abstract : Gastric cancer is the world's second leading cause of cancer mortality. In France, 6550 cases were diagnosed in 2012. Brittany is particularly affected; Finistère is the worst department in France. The incidence of stomach and esophageal cancer increases and the few treatment options are ineffective because of late detection, which make it a major public health problem.

To dismember the genetic causes of these cancers, we conducted a series of analyzes on the Cancer Genome Atlas project database, which compiles genomics, transcriptomics and epigenomics data from more than 290 patients with stomach adenocarcinoma and 200 patients with esophagus adenocarcinoma. These analyzes allowed us to identify about fifty point mutations as insertions, deletions or substitutions in exonic, intronic and intergenic regions, and with a frequency higher than 5%. Of eight simple nucleotide deletions found in gastric cancers collected in Brest University Hospital, two could lead to a splice defect. Analysis of these mutated sequences has shown the appearance of alternative transcripts only in cancers (including beyond the stomach?) and in microsatellite instability (MSI) tumor cell

lines, suggesting a link between the DNA repair machinery and the control of splicing. In addition, bioinformatics predictions indicated that hnRNP1 splice protein could bind to the immediate vicinity of an intronic homopolymeric sequence, which would lead to skipping the next exon.

In order to analyze the alternative splicing mechanism resulting from these mutations, several minigenes encompassing the alternatively spliced region were engineered from the mutated and non-mutated sequences of interest. We have also identified more than 140 genes under-expressed and 400 genes over-expressed in gastric adenocarcinoma. After integrating this data in a gene interaction network, we were able to identify several groups ("clusters") of genes interacting together. Our attention was drawn to the behavior of a small sub-network, comprising 9 genes involved, collegially, in detoxification reactions, and all under-expressed in gastric cancer samples. We hope to understand how these pathways are deregulated and their roles in the pathogenicity mechanism of cancer, which eventually constitute new therapeutic targets.