

FICHE PROJET EUROPEEN			
ACRONYME : REC			
NOM COMPLET DU PROJET		Etude des contributions des mutations rares au développement des cancers précoces par séquençage complet d'exomes - REC	
NUMERO DE CONVENTION		17P04112 / 17E04112 / 17P04111	
DATE DE DEBUT		01/10/2017	
DATE DE FIN		30/09/2019	
COORDINATEURS		Thierry FREBOURG	
• Etablissement(s)	• Laboratoire(s)	• Responsable(s)	• Partenaire(s)
	INSERM U1245	NBC	CHU ROUEN
	IRIB		CRLCC
CONTACT			
SITE INTERNET DU LABORATOIRE ET PROJET			
DESCRIPTION DU PROJET			
RESUME	<p>Contexte, présentation générale de l'opération:</p> <p>L'identification des variations génétiques à l'origine d'une prédisposition héréditaire au cancer est essentielle à la prise en charge médicale car elle permet de proposer, aux sujets porteurs de ces variations, une prise en charge assurant une détection précoce voire une prévention des tumeurs et, chez les sujets non porteurs, de lever une angoisse et une surveillance médicale illégitime. Chez les patients suspectés de présenter une forme héréditaire de cancer sur la base des antécédents familiaux, de la précocité des tumeurs et du développement de tumeurs primitives multiples, les analyses des gènes impliqués dans les prédispositions mendéliennes au cancer restent souvent négatives. Les technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) permettent désormais de séquencer en masse un très grand nombre de gènes voire l'intégralité des 23000 gènes, et en particulier leur région codante ou exome, ce qui constitue une révolution technologique sans précédent en médecine et est à l'origine du plan national Médecine Génomique 2025. L'objectif ce projet est d'identifier des variations génétiques rares chez 850 patients, ayant présenté des cancers très précoces (tumeurs pédiatriques multiples ou très précoces < 1an; cancer colo-rectal < 31ans; cancer du sein <31 ans et cancer de l'ovaire < 41 ans) et donc évocateurs d'une prédisposition héréditaire, mais sans mutation détectable dans les gènes analysés au titre du diagnostic et recrutés au niveau national. Deux stratégies seront développées : un séquençage d'un premier panel de 201 gènes du cancer et un séquençage des 23000 gènes suivi d'une analyse bioinformatique d'un second panel de 348 gènes. Ce projet majeur de l'unité permettra d'identifier de nouvelles bases génétiques des cancers précoces et de consolider le positionnement national et international de la Normandie dans le domaine de la Génomique et</p>		

	<p>Médecine Personnalisée, en assurant la formation des équipes normandes aux analyses pangénomiques.</p> <p>Caractère innovant de l'opération :</p> <p>L'objectif de ce projet est d'identifier les causes génétiques de cancer précoce en utilisant les données technologiques de séquençage de nouvelle génération permettant en un temps rapide compatible avec la prise en charge clinique de séquencer de façon massive plus d'une centaine de gènes connus comme étant impliqués dans l'oncogenèse voire de séquencer l'intégralité du génome. Ce projet a un double aspect innovant : identifier de nouveaux marqueurs génétiques de cancer permettant d'identifier des sujets à risque élevé pouvant bénéficier d'une prise en charge personnalisée et des analyses rapides voire ultra rapides compatibles avec la prise en charge thérapeutique. Il est à souligner que ce projet permettra d'accélérer la formation des équipes normandes : médecins, scientifiques, ingénieurs, techniciens et étudiants aux nouvelles technologies d'analyse du génome.</p>
OBJECTIFS	<p>Objectifs recherchés, résultats escomptés et public visé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'objectif scientifique primaire de ce projet est l'évaluation de la contribution de mutations constitutionnelles rares dans le développement des formes précoces des tumeurs pédiatriques, du cancer colo-rectal, du cancer du sein et de l'ovaire. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la contribution des mutations en mosaïque au déterminisme génétique des cancers précoces et l'extension du phénotype tumoral associé aux mutations constitutionnelles de gènes impliqués dans les formes mendéliennes de cancer. L'objectif stratégique est de consolider le positionnement du Centre de Génomique dans le contexte du plan national Médecine Génomique 2025. - Les résultats escomptés sont la démonstration que le développement des cancers précoces résulte, lorsque les analyses des gènes effectuées au titre du diagnostic restent négatives, soit de mutations rares voire privées spécifiques d'un individu soit d'une combinaison délétère de variations génétiques rares. L'identification de ces mutations rares permettra d'identifier des individus à risque génétique de cancer susceptibles de bénéficier d'une prise en charge médicale personnalisée et de codifier la prise en charge de leur famille en assurant une détection voire une prévention des tumeurs chez les sujets porteurs et, à l'inverse, de lever une surveillance inutile et une inquiétude illégitime chez les sujets non porteurs. - La faisabilité de ce projet nous paraît assurée par le recrutement national du Centre Normand de Génomique, l'expertise reconnue de nos équipes en génétique du cancer, en génomique, bio-informatique et biostatistique et les travaux réalisés et publiés récemment dans le domaine de la génétique du cancer et des analyses basées sur le NGS et le séquençage d'exomes.

<p>IMPACTS ATTENDUS ET FINALITE</p>	<p>Impacts attendus – diffusion et capitalisation des résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consolidation de la structuration de la Génomique Normande - Positionnement international accru de la Normandie en génomique et médecine personnalisée du cancer - Renforcement des interactions des équipes de Rouen et Caen avec le Centre National de Génotypage, plateforme française de production de données génomiques ; ces interactions, qui s'effectuent dans le cadre d'un accord cadre, ont un intérêt stratégique majeur dans le contexte du lancement du plan National Médecine Génomique 2025 car elle met en synergie les expertises du CNG dans le séquençage d'exomes et de génomes humains et l'expertise des équipes normandes dans les domaines de la filtration bio-informatique et l'interprétation médicale des variations génomiques et la médecine personnalisée du cancer. - Attractivité de la Normandie vis-à-vis des jeunes médecins, scientifiques et des industriels spécialisés en génétique et bioinformatique.
<p>RESULTATS</p>	<p>Principales actions présentées :</p> <p>Notre projet consiste en l'analyse systématique d'un panel extensif de gènes du cancer (soit après capture, soit in silico à partir de données d'exomes) chez des patients suspects de présenter un risque génétique élevé de cancer, mais sans mutation détectable dans les gènes analysés au titre du diagnostic.</p> <p>Workpackage (WP)1: Au moins 850 patients seront sélectionnés par nos équipes sur la base de critères stricts dans le cadre d'un recrutement national: (i) cancer colo-rectal < 31ans; (ii) cancer du sein <31 ans, (iii) cancer de l'ovaire < 41 ans et (iv) tumeurs malignes de l'enfant extrêmement précoces < un an ou tumeurs primitives multiples < 18 ans et les ADN génomiques seront extraits à partir du sang périphérique après recueil des consentements ad hoc, ce projet ayant été approuvé par le CPP du Nord-Ouest 1. Compte-tenu de l'implication du gène TP53 dans la survenue des tumeurs précoces, le gène TP53 sera systématiquement analysé chez tous ces patients grâce à la mise au point d'une technique ultra-rapide combinant la préparation de bibliothèques pour séquençage à haut-débit sur plateforme automatisé Fluidigm et le séquençage d'amplicons par NGS sur plateforme Illumina. WP2 : A partir des articles publiés, des bases de données et des panels des gènes disponibles, nous avons récemment sélectionné 201 gènes du cancer composant un panel V1 « gènes du cancer que nous sommes en train d'étendre à 348 gènes, sur la base de nos résultats préliminaires, en l'enrichissant avec des gènes intervenant dans la réparation de l'ADN pour constituer un panel V2 « gènes du cancer. WP3 : La capture et le séquençage paired-end du panel V1 seront réalisées chez 450 patients par les équipes 1et 2 du sur deux plates-formes Illumina NextSeq500 du Centre Normand de Génomique et les runs de validation sont montrés une excellente couverture (> 96% des bases >1000X), permettant la détection des mutations mosaïques correspondant à des mutations survenues in utero et indétectables par des analyses classiques du sang périphérique. WP4 : Le panel V2 sera analysé à partir de données extraites d'exomes réalisés chez 400 autres patients par le Centre National de Génotypage (CNG, Evry, CEA, Directeur Jean-François Deleuze) -avec lequel l'équipe 1travaille en</p>

étroite synergie depuis 2 ans- sur plate-forme Illumina HiSeq4000, avec un processus assurant une profondeur de lecture >90 X et le CNG enverra les fichiers bioinformatiques aux équipes 1 et 2. WPS : Les équipes 1 et 2 assureront à Ro1:1 en et Caen les analyses bioinformatiques et la filtration des variations génétiques : Les variations de haute qualité, exoniques ou touchant les sites canoniques d'épissage, de fréquence allélique <1 % et correspondant uniquement à des mutations perte de fonction ou des mutations faux sens prédites délétères et concernant les gènes du panel V2 seront filtrées et les CNVs et les mutations en mosaïque seront secondairement explorés en utilisant des algorithmes dédiés que nos équipes ont développés et validés. WP6 : Les altérations filtrées considérées comme probablement causales seront secondairement confirmées sur des échantillons indépendants et des analyses génétiques complémentaires seront effectuées sur les prélèvements tumoraux et/ou sur les parents non atteints des patients. WP7 : Les analyses fonctionnelles des variations filtrées seront réalisées, soit dans le cadre de collaborations, soit par l'équipe 1 pour déterminer l'impact des mutations sur l'épissage WP8 : Les analyses statistiques concernant les variations génétiques rares seront réalisées par les équipes 1 et 2 après les avoir agrégées par gène, famille de gènes ou réseau avec un focus sur les voies de réparation de l'ADN, en utilisant des tests statistiques adaptés aux variations rares et les données extraites de 573 exomes témoins provenant du French Exome Project, selon la stratégie développée avec succès par notre unité Inserm dans le cadre des formes précoces de maladie d'Alzheimer.

MODALITES DE FINANCEMENT

BUDGET TOTAL	417 769€
<ul style="list-style-type: none"> Niveau de soutien FEDER / FSE / FAEDER 	208 884,50€
<ul style="list-style-type: none"> Niveau de soutien région 	208 884,50€
<ul style="list-style-type: none"> Niveau de soutien Etat 	
<ul style="list-style-type: none"> Autofinancement 	
<ul style="list-style-type: none"> Autre 	
NOMBRE D'ALLOCATIONS DOCTORANTS	0
NOMBRE D'ALLOCATIONS ET POST-DOCTORANTS	0

L'Europe s'engage en Normandie avec le Fonds Européen de Développement Régional