

## Les altérations génomiques de 2 023 cancers colorectaux

**Mathilde Robin.** IRCM, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194, Université de Montpellier, Institut régional du Cancer de Montpellier, Montpellier, F-34298, France.

**The genomic landscape of 2,023 colorectal cancers.** Cornish A.J. *et al. Nature.* 2024 Sep;633(8028):127-136.

Malgré le fait que son taux de mortalité diminue depuis les années 80, le cancer colorectal (CRC) représente la deuxième cause de décès par cancer en France avec 17 000 décès en 2018. Dans la course permanente à l'identification de nouvelles alternatives thérapeutiques, plusieurs consortiums se sont engagés dans le séquençage de l'ADN des tumeurs de patients pour identifier les altérations de leur génome qui puissent conduire à une classification plus fine de ces tumeurs et proposer de nouveaux traitements ciblant des gènes impliqués dans leur développement. Comme on peut l'imaginer, ce type d'approche nécessite un très grand nombre de patients ainsi qu'un séquençage de grande profondeur. Or, les études publiées jusqu'à ce jour ne disposaient que de quelques centaines d'échantillons et/ou reposaient sur le séquençage d'exomes ou de panels de gènes [1].

Cette étude anglaise du projet « *UK 100,000 Genomes* » publiée dans la revue *Nature* du mois de juin [2], présente les résultats de séquençage « génome entier » d'échantillons tumoraux de plus de 2000 patients (1 898 tumeurs primaires, 122 métastases, 3 rechutes) et d'échantillons de sang appariés. En dehors des groupes de tumeurs déjà établis que sont les tumeurs avec instabilité microsatellitaire par déficience en *Mismatch Repair* (MSI) et les tumeurs déficientes en ADN polymérase  $\epsilon$  (POLE), l'étude a permis, grâce à des méthodes de « *clustering* » adaptées, de définir quatre nouveaux sous-groupes de tumeurs sans instabilité micro satellitaire (MSS) : MSS-WGD-A, MSS-WGD-B, MSS-GS et MSS-LOH. Le sous-groupe MSS-WGD-B est majoritaire (40%) et possède des altérations très proches du caractère MSS « classique ». Le sous-groupe MSS-WGD-A (24%) est caractérisé par une très forte instabilité chromosomique associée à des mutations des gènes *RNF43* et *BRAF*. Le sous-groupe MSS-GS (21%) possède des caractéristiques proches de celles des formes MSI sans augmentation particulière du nombre de variations de nucléotides ou d'insertions ou de délétions. Le sous-groupe MSS-LOH (15%) présente quant à lui une instabilité chromosomique caractérisée par des pertes d'hétérozygotie focalisées. Certaines de ces caractéristiques sont retrouvées dans d'autres groupes de tumeurs identifiés par des études antérieures [3] et peuvent avoir une valeur pronostique.

Cette étude a également permis de compléter la liste des gènes ayant un rôle potentiel dans la croissance de ces tumeurs (gènes *driver*) avec 250 nouveaux gènes, beaucoup n'ayant jamais été impliqués dans les cancers colorectaux ou d'autres types de cancers. Ces nouveaux gènes driver sont impliqués dans des voies connues comme la voie WNT ou TGF $\beta$ -BMP, mais aussi dans des voies moins attendues comme la régulation des ARN ou le contrôle de la transcription. Cependant, la plupart d'entre eux sont présents dans moins de 5% des échantillons analysés ou sont spécifiques d'une sous-catégorie de tumeurs MSS. De manière étonnante, l'étude ne valide que 7% des gènes drivers identifiés dans les études antérieures,

indiquant la limitation de l'étude et suggérant que le statut de *driver* ne sera pas nécessairement confirmé pour tous ces gènes.

De manière intéressante, l'étude révèle également la présence récurrente d'altérations dans des régions non codantes de l'ADN tumoral avec un rôle *driver* potentiel. C'est par exemple le cas de mutations dans des régions d'épissage des gènes *APC* et *SMAD4*. C'est aussi la présence de délétions au niveau du chromosome 17 comme celle qui est observée dans les tumeurs MSI et qui implique un ARN long non codant intergénique (lincRNA LINC00673) connu pour interagir avec deux gènes *driver* dans le cancer colorectal, *EZH2* et *PTPN11*.

Les résultats de l'étude montrent également que les CRC avec hypermutations (groupes MSI et POLE) sont associés à la présence de mutations *driver* communes associées à l'échappement immunitaire, liées à une altération de la présentation antigénique, alors que dans les formes MSS les mécanismes d'échappement immunitaire semblent réduits à cause du changement du nombre de copies HLA. Reste à savoir si ces mutations ont un impact sur la réponse aux inhibiteurs des points de contrôle. L'étude révèle également que la fréquence de gènes *driver* importants et de certaines signatures mutationnelles varie de manière régulière le long du tractus intestinal, indépendamment du statut MSI. Ce gradient a également été mis en évidence dans les tumeurs MSS pour le microbiome avec une charge bactérienne et une diversité de souches qui décroissent du côlon proximal au rectum. Si l'on compare aux formes MSI, moins de bactéries sont détectées dans les formes MSS mais leur diversité est plus grande.

Enfin, parmi les quatre signatures de substitutions de bases individuelles (signature SBS pour *Single Base Substitution*) qui sont retrouvées de manière prépondérante, la signature SBS93 est retrouvée de manière récurrente. Cette signature, qui n'a été reliée au CRC que très récemment, est associée aux formes MSS, à une survenue à un âge jeune, à une localisation proximale au niveau intestinal et à la signature de déficience immunitaire ID14. Cette signature a également permis de classer les différents sous-groupes MSS.

S'il reste un gros travail pour valider le statut de *driver* des nouveaux gènes ou des régions non codantes identifiés dans cette étude, il est clair que ce type de démarche de grande envergure (par le nombre de tumeurs et la variété des paramètres analysés) pourra conduire à mieux caractériser le paysage mutationnel des tumeurs colorectales. Cette étude permettra peut-être d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles sachant que beaucoup des mutations identifiées sont « actionnables » y compris dans des sous-groupes plus rares (ex : gènes *BRCA1* et *IDH1*). Cette étude met aussi en avant l'avantage d'utiliser une approche de séquençage du génome entier (WGS) pour optimiser la prise en charge personnalisée des patients.

## Références

- [1] **Bailey, M. H. et al.** Comprehensive characterization of cancer driver genes and mutations. *Cell* 2018 ;173:371–385. **Giannakis, M. et al.** Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma. *Cell Rep.* 2016;15:857–865. **Grasso, C. S. et al.** Genetic mechanisms of immune evasion in colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2018;8:730–749. **Liu, Y. et al.** Comparative molecular analysis of gastrointestinal adenocarcinomas. *Cancer Cell* 2018;33:721–735. **Martincorena, I. et al.** Universal patterns of selection in cancer and somatic tissues. *Cell* 2017;171:1029–1041. **TCGA Network.** Comprehensive molecular characterization of human colon

and rectal cancer. *Nature* 2012 ;487 :330–337. **Seshagiri, S. et al.** Recurrent R-spondin fusions in colon cancer. *Nature* 2012;488:660–664. **Yaeger, R. et al.** Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer. *Cancer Cell* 2018;33:125–136.

[2] Cornish A.J. et al. The genomic landscape of 2,023 colorectal cancers. *Nature*. 2024 ;633:127-136.

[3] Deshpande, V. et al. Exploring the landscape of focal amplifications in cancer using AmpliconArchitect. *Nat. Commun.* 2019;10:392.