



Marc-Henri Stern

Chef d'équipe

marc-henri.stern@curie.fr

Tél : +33 1 56 24 66 46

Notre équipe DNA Repair and Uveal Melanoma (D.R.U.M.) s'intéresse principalement (i) aux instabilités du génome dans les cancers du sein, de l'ovaire et dans le mélanome uvéal; (ii) et à la génétique et génomique du mélanome uvéal, en utilisant une bioinformatique innovante.

1- Caractérisation génomique du cancer du sein et de l'ovaire.

- Les mutations germinales délétères des deux gènes majeurs de susceptibilité, BRCA1 et BRCA2, augmentent le risque de développer des carcinomes du sein et de l'ovaire. BRCA1 et BRCA2 codent pour des acteurs clés de la réparation de l'ADN par la voie de la recombinaison homologue (HR) et se comportent comme des gènes suppresseurs de tumeurs classiques dans environ la moitié des cancers du sein « triple négatif » (récepteurs hormonaux négatifs, HER2 non amplifié) et des cancers ovariens de haut grade. Nous avons identifié une signature d'instabilité génomique liée à l'inactivation de la HR (déficit ou HRD, également appelé BRCAness), le plus souvent par l'inactivation de BRCA1 ou BRCA2 (1); brevets publiés: US20150140122A1, US20170260588A1; licence exclusive avec Myriad Genetics, USA). Cette signature mesure le nombre de changements d'état de grande taille (LST), un grand nombre signant l'HRD. Nous avons montré que les LST correspondaient à des translocations entre chromosomes, développé une signature prédictive des mutations BRCA2 et confirmé l'intérêt diagnostique de la signature LST sur des séries indépendantes de cancers du sein et de l'ovaire (2-10). Les développements récents incluent l'adaptation de la signature LST à partir du séquençage de génome entier de faible couverture pour un diagnostic robuste et économique (Eeckhoutte, en préparation).
- Cependant, l'identification de profils génomiques inhabituels dans le carcinome ovarien nous a amenés à identifier une nouvelle instabilité génomique liée à l'inactivation de CDK12 (11). Cette instabilité est caractérisée par de nombreuses duplications géantes en tandem réparties sur le génome de la tumeur. CDK12 code pour une kinase dépendante de la cycline K qui active l'ARN polymérase II. Son inactivation a pour principal effet de stimuler la polyadénylation prématurée intronique, régulant négativement l'expression de grands gènes, y compris les gènes de réparation de l'ADN.
- Comme beaucoup de cas de prédisposition au cancer du sein ne sont pas expliqués par les mutations germinales de BRCA1, de BRCA2 ou d'autres gènes HR, nous avons caractérisé de manière approfondie une famille présentant une prédisposition inhabituelle aux cancers du sein et du rein. Ceci nous a conduit à identifier BAP1 comme un nouveau gène prédisposant au carcinome à cellules claires du rein, alors que son rôle dans la prédisposition au cancer du sein

Equipe DRUM (Réparation de l'ADN et Mélanome Uvéal) U830 - Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (CHIP)

était exclu (12). Nous avons cherché à comprendre les fonctions de BAP1 dans les modèles cellulaires et avons montré de profonds changements métaboliques et cellulaires liés à l'expression de BAP1 (13). BAP1 est une déubiquitineuse, principalement de l'histone H2A (H2AK119ub1), régulant négativement l'action du complexe répressif Polycomb 1 (PRC1). Nous participons maintenant à des études internationales sur les mutations héréditaires de BAP1 (14).

- Les maladies liées à des défauts de réparation de l'ADN incluent des syndromes complexes pédiatriques rares, associant souvent une immunodéficience et une prédisposition au cancer. Nous avons caractérisé des formes inhabituelles de ces maladies, notamment l'ataxie télangiectasie, la maladie de Nijmegen et l'ATLD, parfois découvertes chez l'adulte, et mis au point des tests pour faciliter le diagnostic et comprendre les conséquences des mutations sur la réparation de l'ADN (15-18).

2- Caractérisation génétique et génomique du mélanome uvéal (MU).

Le MU choroïdien est la tumeur maligne de l'œil la plus fréquente de l'adulte, mais il s'agit d'une tumeur rare avec un taux d'incidence de 5,6 cas par million d'années-personnes (environ 500 nouveaux cas par an en France). Le pronostic est sombre lorsque la maladie se propage, souvent au foie. Une meilleure compréhension de la maladie est un besoin urgent, compte tenu de l'évolution rapidement défavorable et du manque de chimiothérapie efficace pour sa forme métastatique.

- En collaboration avec R. Marais (Cancer Research UK), nous avons montré le faible taux de mutations et l'absence de signature liée aux ultra-violets dans le mélanome uvéal, contrairement au mélanome cutané. Nous avons également découvert des mutations récurrentes du gène de l'épissage SF3B1 (19).
- Nous avons ensuite pu comprendre les conséquences de ces mutations SF3B1 sur l'épissage (20-22). Ce travail est activement poursuivi par une analyse pan-cancers utilisant le cloud computing (en collaboration avec Seven Bridges, États-Unis), ce qui nous a permis d'identifier les mutations de SUGP1 comme une génocopie de SF3B1 (Alsafadi, soumis); l'analyse des conséquences oncogènes de ces mutations SF3B1; et l'exploitation des anomalies d'épissage en tant que source potentielle d'immunogénicité tumorale (collaboration avec O. Lantz).
- Le MU a une épidémiologie inhabituelle, car la maladie touche principalement des individus d'origine européenne. Dans l'hypothèse de facteurs génétiques de prédisposition au MU dans cette population, nous avons lancé la première étude d'association pan-génomique (GWAS) dans le MU. Nous avons identifié des variants de risque dans la région TERT/CLPTM1L et la région du gène de pigmentation HERC2 (23). Cette étude est actuellement étendue à la recherche de nouveaux loci à risque (collaboration avec CeRePP, CNG, IARC et CLB (Mobuchon et al, en préparation)).
- Nous avons participé au projet TCGA décrivant au niveau -omics les MU primaires (24) et sommes des acteurs clés du projet Horizon2020 visant à comprendre et à cibler les MU métastatiques (25). Nous avons analysé les mécanismes de progression métastatique et de résistance à la chimiothérapie de ces métastases, montré que l'hétérogénéité mutationnelle était très limitée et n'expliquait pas la résistance thérapeutique, alors que la progression métastatique était principalement associée à l'acquisition de gains et de pertes génomiques récurrents (26).

3- Réparation de l'ADN et mélanome uvéal.

- En explorant un patient atteint de MU métastatique ayant bénéficié d'une réponse exceptionnelle aux inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, nous avons découvert le rôle de l'inactivation de MBD4 dans une nouvelle forme d'instabilité génétique (27). Nous avons également exploré la progression tumorale des MU présentant un tel défaut MBD4, montré l'acquisition continue de mutations au cours de l'évolution de la maladie, et utilisé cette horloge biologique pour reconstruire l'histoire naturelle de la maladie (26).
- La plupart des cas de MU déficients en MBD4 sont associés à des mutations délétères de la lignée germinale MBD4, et nous avons récemment démontré le rôle prédisposant de ce gène dans la MU (Derrien, soumis pour publication).

4- Autres activités de recherche translationnelle.

En collaboration avec O. Lantz, nous avons initié l'analyse de l'ADN tumoral circulant dans l'UM. Nous avons développé plusieurs méthodes dans différents cancers (28-37), et 3 brevets : US20190256921A1, WO2019011971A1, WO2019175323A12017).

1. Popova *et al.* (2012) *Cancer Research*, 72:5454
2. Natrajan *et al.* (2012) *J Pathol*, 227:29
3. Pecuchet *et al.* (2013) *Int J Cancer*, 133:2834
4. Gruel *et al.* (2014) *Breast Cancer Res*, 16:R46
5. Goundiam *et al.* (2015) *Int J Cancer*, 137:1890
6. Curtit *et al.* (2015) *Oncotarget*, 6:35616
7. Manie *et al.* (2016) *Int J Cancer*, 138:891
8. Weigelt *et al.* (2015) *Modern Pathology*, 28:607
9. Jdey *et al.* (2017) *Cancer Res*, 77:4207
10. Gentric *et al.* (2019) *Cell Metab*, 29:156
11. Popova *et al.* (2016) *Cancer Res*, 76:1882
12. Popova *et al.* (2013) *Am J Hum Genet*, 92:974
13. Hebert *et al.* (2017) *Oncotarget*, 8:72513
14. Walpole *et al.* (2018) *J Natl Cancer Inst*, 110:1328
15. Meneret *et al.* (2014) *Neurology*, 83:1087
16. Rieunier *et al.* (2017) *Methods Mol Biol*, 1599:25
17. Fievet *et al.* (2019) *Hum Mutat*, 40:1690
18. Fievet *et al.* (2019) *Hum Mutat*, 40:1713
19. Furney *et al.* (2013) *Cancer Discov*, 3:1122
20. Alsafadi *et al.* (2016) *Nat Commun*, 7:10615
21. Gentien *et al.* (2014) *Leukemia*, 28:1355
22. Bondu *et al.* (2019) *Sci Transl Med*, 11:
23. Mobuchon *et al.* (2017) *NPJ Genom Med*, 2:

24. Robertson *et al.* (2017) *Cancer Cell*, 32:204
25. Rodrigues *et al.* (2019) *Cancers (Basel)*, 11:1032
26. Rodrigues *et al.* (2019) *Clin Cancer Res*, 25:5513
27. Rodrigues *et al.* (2018) *Nat Commun*, 9:1866
28. Bidard *et al.* (2019) *Cells*, 8:
29. Decraene *et al.* (2018) *Clin Chem*, 64:317
30. Cabel *et al.* (2018) *Nat Rev Clin Oncol*, 15:639
31. Riva *et al.* (2017) *Clinical Chemistry*, 63:691
32. Riva *et al.* (2016) *Molecular Oncology*, 10:481
33. Saliou *et al.* (2015) *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 16:39
34. Madic *et al.* (2015) *Int J Cancer*, 136:2158
35. Lebofsky *et al.* (2015) *Molecular Oncology*, 9:783
36. Bidard *et al.* (2014) *Int J Cancer*, 134:1207
37. Madic *et al.* (2012) *Clin Cancer Res*, 18:3934

Publications clés

Année de publication : 2020

Samar Alsafadi, Stephane Dayot, Malcy Tarin, Alexandre Houy, Dorine Bellanger, Michele Cornella, Michel Wassef, Joshua J Waterfall, Erik Lehnert, Sergio Roman-Roman, Marc-Henri Stern, Tatiana Popova (2020 Oct 15)

Genetic alterations of SUGP1 mimic mutant-SF3B1 splice pattern in lung adenocarcinoma and other cancers.

Oncogene : 85-96 : [DOI : 10.1038/s41388-020-01507-5](https://doi.org/10.1038/s41388-020-01507-5)

Alexandre Eeckhoutte, Alexandre Houy, Elodie Manié, Manon Reverdy, Ivan Bièche, Elisabetta Marangoni, Oumou Goundiam, Anne Vincent-Salomon, Dominique Stoppa-Lyonnet, François-Clément Bidard, Marc-Henri Stern, Tatiana Popova (2020 Apr 22)

ShallowHRD: detection of homologous recombination deficiency from shallow whole genome sequencing.

Bioinformatics (Oxford, England) : 3888-3889 : [DOI : 10.1093/bioinformatics/btaa261](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa261)

Anne-Céline Derrien, Manuel Rodrigues, Alexandre Eeckhoutte, Stéphane Dayot, Alexandre Houy, Lenha Mobuchon, Sophie Gardrat, Delphine Lequin, Stelly Ballet, Gaëlle Pierron, Samar Alsafadi, Odette Mariani, Ahmed El-Marjou, Alexandre Matet, Chrystelle Colas, Nathalie Cassoux, Marc-Henri Stern (2020 Apr 3)



Equipe DRUM (Réparation de l'ADN et Mélanome Uvéal) U830 - Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (CHIP)

Germline MBD4 Mutations and Predisposition to Uveal Melanoma.

Journal of the National Cancer Institute : 80-87 : [DOI : 10.1093/jnci/djaa047](https://doi.org/10.1093/jnci/djaa047)

Amanda Bortolini Silveira, François-Clément Bidard, Amélie Kasperek, Samia Melaabi, Marie-Laure Tanguy, Manuel Rodrigues, Guillaume Bataillon, Luc Cabel, Bruno Buecher, Jean-Yves Pierga, Charlotte Proudhon, Marc-Henri Stern (2020 Mar 17)

High-Accuracy Determination of Microsatellite Instability Compatible with Liquid Biopsies.

Clinical chemistry : 606-613 : [DOI : 10.1093/clinchem/hvaa013](https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa013)

Alexandre Eeckhoutte, Mathilde Saint-Ghislain, Manon Reverdy, Virginie Raynal, Sylvain Baulande, Guillaume Bataillon, Lisa Golmard, Dominique Stoppa-Lyonnet, Tatiana Popova, Claude Houdayer, Elodie Manié, Marc-Henri Stern (2020 Mar 16)

Lack of evidence for CDK12 as an ovarian cancer predisposing gene.

Familial cancer : 203-209 : [DOI : 10.1007/s10689-020-00169-2](https://doi.org/10.1007/s10689-020-00169-2)

Année de publication : 2019

Alice Fiévet, Dorine Bellanger, Laila Zahed, Lydie Burglen, Anne-Céline Derrien, Catherine Dubois d'Enghien, James Lespinasse, Béatrice Parfait, Jean-Michel Pedespan, Guillaume Rieunier, Dominique Stoppa-Lyonnet, Marc-Henri Stern (2019 Nov 16)

DNA repair functional analyses of NBN hypomorphic variants associated with NBN-related infertility.

Human mutation : 608-618 : [DOI : 10.1002/humu.23955](https://doi.org/10.1002/humu.23955)