

L'unité INSERM 1245 dirigée par le Pr. Thierry Frébourg (Equipe du Pr. Fabrice Jardin)

THEME DE RECHERCHE

- Génétique et les biomarqueurs dans les lymphomes et tumeurs solides

L'unité INSERM 1245 fait partie de L'IRIB (Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale de Haute Normandie)



Composition de l'équipe

27 chercheurs, enseignants-chercheurs, ITA + 3 doctorants+ 1 M2 en apprentissage

PU-PH :

- Pr H. TILLY
- Pr F. JARDIN
- Pr F. Di Fiore
- Pr P. Michel
- Pr J.J Tuesch
- Pr. J-C. Sabourin
- Pr. X.Troussard
- Pr. G. Damaj

Chercheurs / Ingénieurs / Techniciens / Administratif (ITA) :

- | | |
|----------------------|-----------------|
| • Dr C. BASTARD | • Dr E.Cornet |
| • P. RUMINY | • |
| • Dr JM. PICQUENOT | • P. BERTRAND |
| • E. BOHERS | • C. MAINGONNAT |
| • Dr A. STAMATOULLAS | • V. MARCHAND |
| • Dr S. LEPRETRE | • N.Vasseur |
| • Dr B.Sola | • A.Lamy |
| • Dr F. Clatot | • M.Cornic |
| • Dr D. Sefroui | • A.Barbaras |
| • Dr A.Perdrix | • C. BRETON |

Etudiants PhD :

- A. Abdel Sater
- F.Drieux
- N.Piton
- FX. Nouhaud

Plateau technique

- Cytogénétique conventionnelle et moléculaire
- PCR, PCR en temps réel, tri cellulaire, clonage
- Séquenceurs automatiques, analyse de fragments
- Séquençage Haut-débit (Ion Torrent, Illumina)

- NCounter (Nanostring)
- Anatomie pathologique (ADN/ARN extraction à partir de tissus congelés ou FFPE, immunohistochimie, Tissue-Micro-array)
- Biologie cellulaire, Xenogreffes sur souris
- Annexes : chambres froides et Centre de Ressource biologique (CRB)
- Unité de recherche clinique

Contact INSERM U1245

Centre Henri Becquerel
Rue d'Amiens, 76000 Rouen, France
Tel: 02.32.08.24.51
celine.breton@chb.unicancer.fr
fabrice.iardin@chb.unicancer.fr

Activité de recherche

L'unité comprend deux groupes :

- L'un est dédié à l'étude génétique au sens large des lymphomes : mutations somatiques et leur conséquence clinique ou biologique, profils d'expression génique) et associe cliniciens, biologistes, anatomopathologistes et généticiens. Ce groupe s'est enrichi d'une équipe caennaise (Brigitte Sola) qui réalise des expérimentations en biologie cellulaire et sur modèle murin, venant en complémentarité des analyses génétiques
- L'autre groupe, IRON (équipe de Recherche en Oncologie) est dédié autour d'un projet de programme de recherche translationnelle multidisciplinaire sur l'étude non invasive des marqueurs d'intérêt dans les principales tumeurs solides prises en charge sur les deux sites. C'est un regroupement des compétences développées sur le site de l'Institut Régional de Cancérologie de Haute-Normandie (ou IRCHN regroupant le CHU-Hôpitaux de Rouen et le Centre Henri-Becquerel) et sur la Faculté

Principales contributions

En Hématologie

- Identification et description du gène BCL6 impliqué dans près de 30 % des lymphomes
- Démonstration de l'influence pronostique des anomalies génétiques et description des modalités évolutives des lymphomes folliculaires
- Caractérisation des anomalies génétiques dans les lymphomes à grandes cellules et leur influence sur le comportement clinique
- Intérêt du traitement par anticorps monoclonal des hémopathies lymphoïdes
- Tests diagnostics dans les lymphomes et les leucémies

En tumeurs solides

- Détection par dPCR des mutations du gène ESR1 dans le cancer du sein
- Tests diagnostics dans le cancer du poumon
- Détection de mutations récurrentes à partir de l'ADN plasmatique dans les cancers digestifs

Principales publications

Publications groupe « lymphome »

1: Ben Younes K, Body S, Costé É, Viailly PJ, Miloudi H, Coudre C, Jardin F, Ben Aissa-Fennira F, Sola B. A lowered 26S proteasome activity correlates with mantle lymphoma cell lines resistance to genotoxic stress. BMC Cancer. 2017 Aug 10;17(1):538. doi: 10.1186/s12885-017-3530-z. PubMed PMID: 28797244; PubMed Central PMCID: PMC5553741.

3: Jais JP, Molina TJ, Ruminy P, Gentien D, Reyes C, Scott DW, Rimsza LM, Wright G, Gascoyne RD, Staudt LM, Haioun C, Tilly H, Gaulard P, Salles GA, Jardin F, Leroy K. Reliable subtype classification of diffuse large B-Cell lymphoma samples

from GELA LNH2003 trials using the Lymph2Cx gene expression assay. *Haematologica*. 2017 Jul 4. pii: haematol.2017.166827. doi: 10.3324/haematol.2017.166827. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28679653.

4: Bouzelfen A, Kora H, Alcantara M, Bertrand P, Latouche JB, Jardin F. Heterogeneous epigenetic regulation of HACE1 in Burkitt- Lymphoma-derived cells. *Leuk Res*. 2017 Sep;60:53-57. doi: 10.1016/j.leukres.2017.06.006. Epub 2017 Jun 16. PubMed PMID: 28651105.

5: Fontanilles M, Marguet F, Bohers É, Viailly PJ, Dubois S, Bertrand P, Camus V, Mareschal S, Ruminy P, Maingonnat C, Lepretre S, Veresezan EL, Derrey S, Tilly H, Picquenot JM, Laquerrière A, Jardin F. Non-invasive detection of somatic mutations using next-generation sequencing in primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget*. 2017 Jul 18;8(29):48157-48168. doi: 10.18632/oncotarget.18325. PubMed PMID: 28636991; PubMed Central PMCID: PMC5564634.

6: Mareschal S, Ruminy P, Alcantara M, Villenet C, Figeac M, Dubois S, Bertrand P, Bouzelfen A, Viailly PJ, Penther D, Tilly H, Bastard C, Jardin F. Application of the cghRA framework to the genomic characterization of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Bioinformatics*. 2017 May 8. doi: 10.1093/bioinformatics/btx309. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28481978.

7: Mareschal S, Pham-Ledard A, Viailly PJ, Dubois S, Bertrand P, Maingonnat C, Fontanilles M, Bohers E, Ruminy P, Tournier I, Courville P, Lenormand B, Duval AB, Andrieu E, Verneuil L, Vergier B, Tilly H, Joly P, Frebourg T, Beylot-Barry M, Merlio JP, Jardin F. Identification of Somatic Mutations in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type by Massive Parallel Sequencing. *J Invest Dermatol*. 2017 Sep;137(9):1984-1994. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.010. Epub 2017 May 4. PubMed PMID: 28479318.

8: Camus V, Jardin F, Tilly H. The value of liquid biopsy in diagnosis and monitoring of diffuse large b-cell lymphoma: recent developments and future potential. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017 Jun;17(6):557-566. doi: 10.1080/14737159.2017.1319765. Epub 2017 Apr 27. PubMed PMID: 28415895.

9: Camus V, Miloudi H, Taly A, Sola B, Jardin F. XP01 in B cell hematological

malignancies: from recurrent somatic mutations to targeted therapy. *J Hematol Oncol.* 2017 Feb 14;10(1):47. doi: 10.1186/s13045-017-0412-4. Review. PubMed PMID: 28196522; PubMed Central PMCID: PMC5307790.

10: Peyrade F, Bologna S, Delwail V, Emile JF, Pascal L, Fermé C, Schiano JM, Coiffier B, Corront B, Farhat H, Fruchart C, Ghesquieres H, Macro M, Tilly H, Choufi B, Delarue R, Fitoussi O, Gabarre J, Haioun C, Jardin F. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. *Lancet Haematol.* 2017 Jan;4(1):e46-e55. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30171-5. PubMed PMID: 28041583.

11: Dubois S, Viailly PJ, Bohers E, Bertrand P, Ruminy P, Marchand V, Maingonnat C, Mareschal S, Picquenot JM, Penther D, Jais JP, Tesson B, Peyrouze P, Figeac M, Desmots F, Fest T, Haioun C, Lamy T, Copie-Bergman C, Fabiani B, Delarue R, Peyrade F, André M, Ketterer N, Leroy K, Salles G, Molina TJ, Tilly H, Jardin F. Biological and Clinical Relevance of Associated Genomic Alterations in MYD88 L265P and non-L265P-Mutated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Analysis of 361 Cases. *Clin Cancer Res.* 2017 May 1;23(9):2232-2244. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1922. Epub 2016 Dec 6. PubMed PMID: 27923841.

12: Bobée V, Ruminy P, Marchand V, Viailly PJ, Abdel Sater A, Veresezan L, Drieux F, Bérard C, Bohers E, Mareschal S, Dubois S, Jais JP, Leroy K, Figeac M, Picquenot JM, Molina TJ, Salles G, Haioun C, Tilly H, Jardin F. Determination of Molecular Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Reverse Transcriptase Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Classifier: A CALYM Study. *J Mol Diagn.* 2017 Oct 13. pii: S1525-1578(17)30245-3. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.07.007. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29054399.

13: Simon Body, Anna Esteve-Arenys, Hadjer Miloudi, Clara Recasens-Zorzo, Guergana Tchakarska, Alexandra Moros, Sophie Bustany, Anna Vidal-Crespo, Vanina Rodriguez, Régis Lavigne, Emmanuelle Com, Isolda Casanova, Ramón Mangles , Oliver Weigert, Alejandra Sanjuan-Pla, Pablo Menéndez, Bénédicte Marcq, Jean-Michel Picquenot, Patricia Pérez-Galán, Fabrice Jardin, Gaël Roué & Brigitte Sola. Cytoplasmic cyclin D1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells. *Scientific Reports* | 7: 13946 | DOI:10.1038/s41598-017-14222-1 12

Publications groupe « tumeurs solides / IRON »

1: Sefrioui D, Beaussire L, Clatot F, Delacour J, Perdrix A, Frebourg T, Michel

P, Di Fiore F, Sarafan-Vasseur N. Heparinase enables reliable quantification of circulating tumor DNA from heparinized plasma samples by droplet digital PCR. *Clin Chim Acta*. 2017 Sep;472:75-79. doi: 10.1016/j.cca.2017.07.015. Epub 2017 Jul 17. PubMed PMID: 28729136.

2: Sefrioui D, Blanchard F, Toure E, Basile P, Beaussire L, Dolfus C, Perdrix A, Paresy M, Antonietti M, Iwanicki-Caron I, Alhameedi R, Lecleire S, Gangloff A, Schwarz L, Clatot F, Tuech JJ, Frébourg T, Jardin F, Sabourin JC, Sarafan-Vasseur N, Michel P, Di Fiore F. Diagnostic value of CA19.9, circulating tumour DNA and circulating tumour cells in patients with solid pancreatic tumours. *Br J Cancer*. 2017 Aug 3. doi: 10.1038/bjc.2017.250. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28772284.

3: Sefrioui D, Beaussire L, Perdrix A, Clatot F, Michel P, Frebourg T, Di Fiore F, Sarafan-Vasseur N. Direct circulating tumor DNA detection from unpurified plasma using a digital PCR platform. *Clin Biochem*. 2017 Jun 20. pii: S0009-9120(17)30204-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.06.005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28645720.

4: Garlan F, Laurent-Puig P, Sefrioui D, Siauve N, Didelot A, Sarafan-Vasseur N, Michel P, Perkins G, Mulot C, Blons H, Taieb J, Di Fiore F, Taly V, Zaanani A. Early Evaluation of Circulating Tumor DNA as Marker of Therapeutic Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer Patients (PLACOL Study). *Clin Cancer Res*. 2017 Sep 15;23(18):5416-5425. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3155. Epub 2017 Jun 2. PubMed PMID: 28576867.

5: Clatot F, Augusto L, Di Fiore F. ESR1 mutations in breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2017 Jan 25;9(1):3-4. doi: 10.18632/aging.101165. PubMed PMID: 28130553; PubMed Central PMCID: PMC5310651.

6: Sefrioui D, Vermeulin T, Blanchard F, Chapusot C, Beaussire L, Armengol-Debeir L, Sesboué R, Gangloff A, Hebbar M, Copin MC, Houivet E, Schwarz L, Clatot F, Tuech JJ, Bénichou J, Martin L, Bouvier AM, Sabourin JC, Sarafan-Vasseur N, Frébourg T, Lepage C, Michel P, Di Fiore F. Copy number variations in DCC/18q and ERBB2/17q are associated with disease-free survival in microsatellite stable colon cancer. *Int J Cancer*. 2017 Apr 1;140(7):1653-1661. doi: 10.1002/ijc.30584. PubMed PMID: 28006840.

7: Sefrioui D, Mauger F, Leclere L, Beaussire L, Di Fiore F, Deleuze JF, Sarafan-Vasseur N, Tost J. Comparison of the quantification of KRAS mutations by digital PCR and E-ice-COLD-PCR in circulating-cell-free DNA from metastatic colorectal cancer patients. Clin Chim Acta. 2017 Feb;465:1-4. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.004. Epub 2016 Dec 7. PubMed PMID: 27940131.

In press : "Ligation Dependent-RT-PCR: A New Specific and Low-Cost Technique to Detect ALK, ROS and RET Rearrangements in Lung Adenocarcinoma" by Nicolas Piton, Philippe Ruminy, Claire Gravet, Vinciane Marchand, Élodie Colasse, Aude Lamy, Cécile Le Naoures Mear, Frédéric Bibeau, Florent Marguet, Florian Guisier, Mathieu Salaün, Luc Thiberville, Fabrice Jardin, and Jean Christophe Sabourin . Laboratory investigation