

Empreinte épigénétique du cancer du poumon exposé à l'amiante

Étude de validation

Léon van Kempen
Dieter Peeters Jan van Meerbeeck

Département de Pathologie
thoracique

Leon.vanKempen@uza.be

Département de Pneumologie & Oncologie

Amiante

Amiante : Groupe de 6 minéraux silicatés fibreux d'origine naturelle.

Cancers associés : Mésothéliome, cancer du poumon et de l'ovaire

Principale voie d'exposition : Inhalation

Utilisations : Se trouve dans les toitures, l'isolation thermique et électrique, les tuyaux et les plaques de ciment, les matériaux de friction (tels que les freins automobiles) et d'autres produits.

Expositions professionnelles : secteur de la construction

Expositions environnementales : Via des bâtiments dont l'isolation en amiante se détériore ou qui ont été mal désamiantés



Maladies pulmonaires dues à l'amiante

- Maladie pleurale
- Mésothéliome
- Asbestose
- **Cancer du poumon**

Répartition des sous-types histologiques comparable à celle de la population non exposée à l'amiante

45 % d'adénocarcinomes

40 % de carcinomes épidermoïdes

5 % de carcinomes à petites cellules

5 % d'autres types histologiques de cancer, y compris les sarcomes

→ Aucune caractéristique histologique ne permet de distinguer les cancers du poumon liés à l'amiante de ceux qui ne le sont pas.

→ Chevauchement considérable (90 %) entre l'exposition à l'amiante et le tabagisme.

→ Mutations du KRAS mais pas d'autres mutations communément observées dans les cancers du poumon non exposé.

Diagnostic du cancer du poumon dû à l'amiante

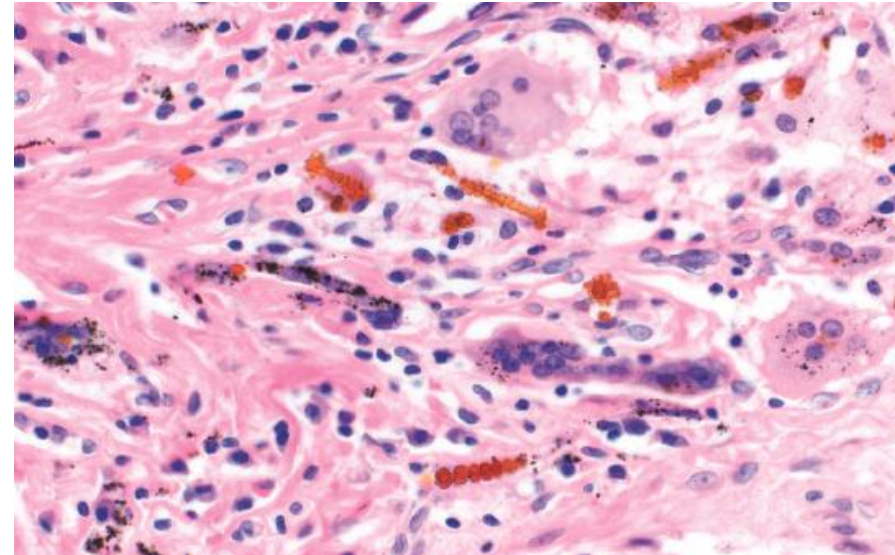
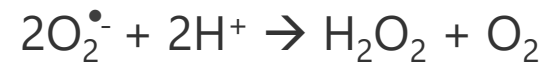
Les critères de diagnostic du cancer du poumon lié à l'amiante sont spécifiques à chaque pays :

- Critères médicaux
 - Confirmation histologique de la malignité
 - Présence d'une maladie pulmonaire liée à l'amiante : asbestose ou plaques pleurales *souvent non documentée*
 - Quantification des fibres d'amiante par g de tissu pulmonaire sec ou dans le lavage alvéolaire
Pas systématiquement analysé
- Critères d'exposition
 - Années-fibres documentées
- Temps de latence
→ Absence de biomarqueurs

Effet cancérogène de l'amiante

L'amiante provoque des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS, RNS)

Asbestos types	Chemical composition
Chrysotile	$\text{Mg}_3[\text{Si}_2\text{O}_5](\text{OH})_4$
Amosite	$\text{Fe}^{2+}_7[\text{Si}_8\text{O}_{22}](\text{OH})_2$
Crocidolite	$\text{Na}_2\text{Fe}^{3+}_2\text{Fe}^{2+}_3[\text{Si}_8\text{O}_{22}](\text{OH})_2$
Tremolite	$\text{Ca}_2\text{Mg}_2[\text{Si}_8\text{O}_{22}](\text{OH})_2$
Anthophyllite	$(\text{Mg}, \text{Fe}^{2+})_7[\text{Si}_8\text{O}_{22}](\text{OH})_2$
Actinolite	$\text{Ca}_2(\text{Mg}, \text{Fe})_5\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

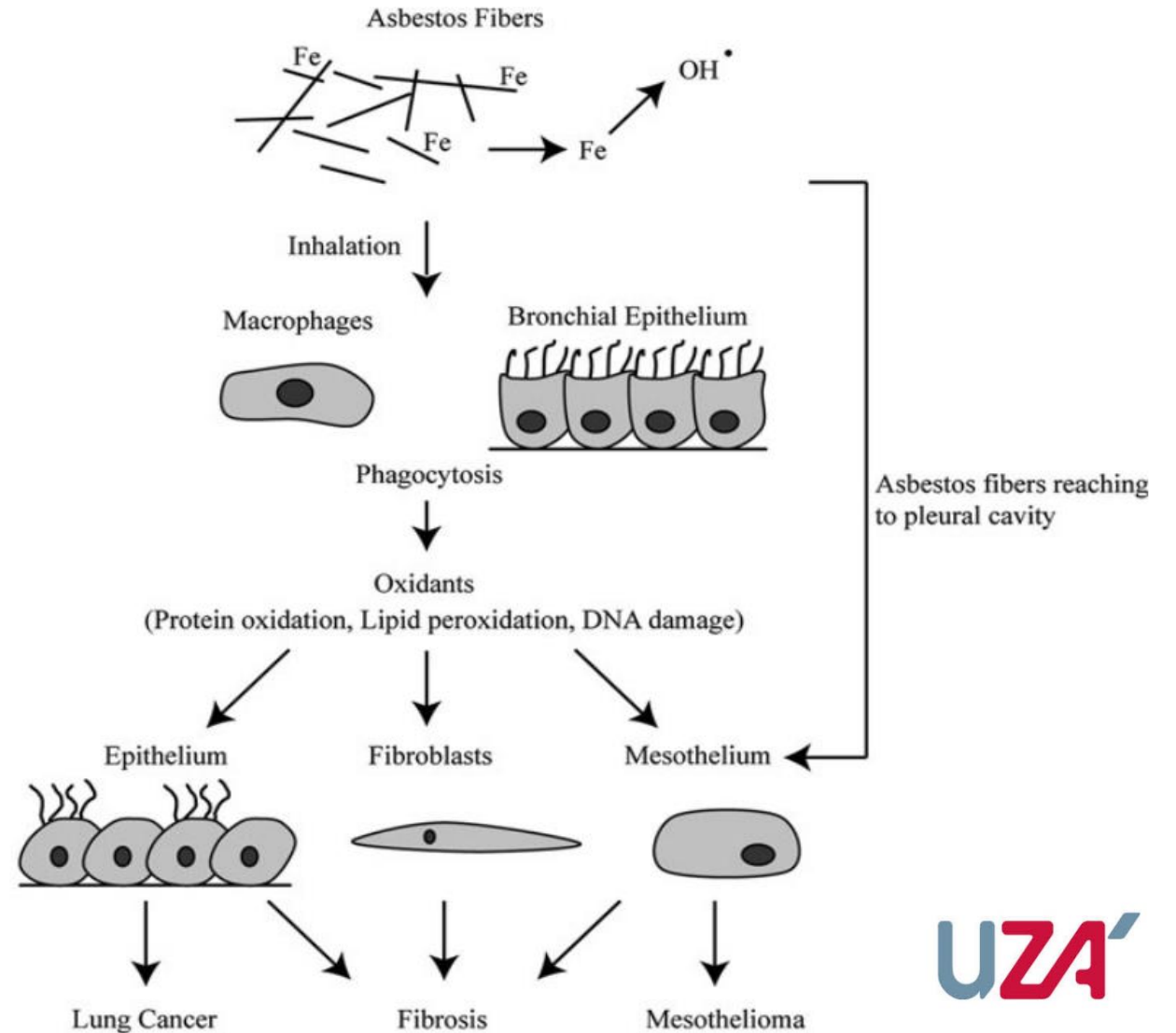
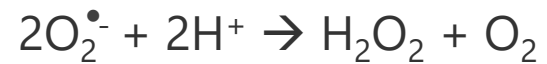


Butt et Tazelaar. Atlas of Pulmonary Pathology 2022
Coloration du fer

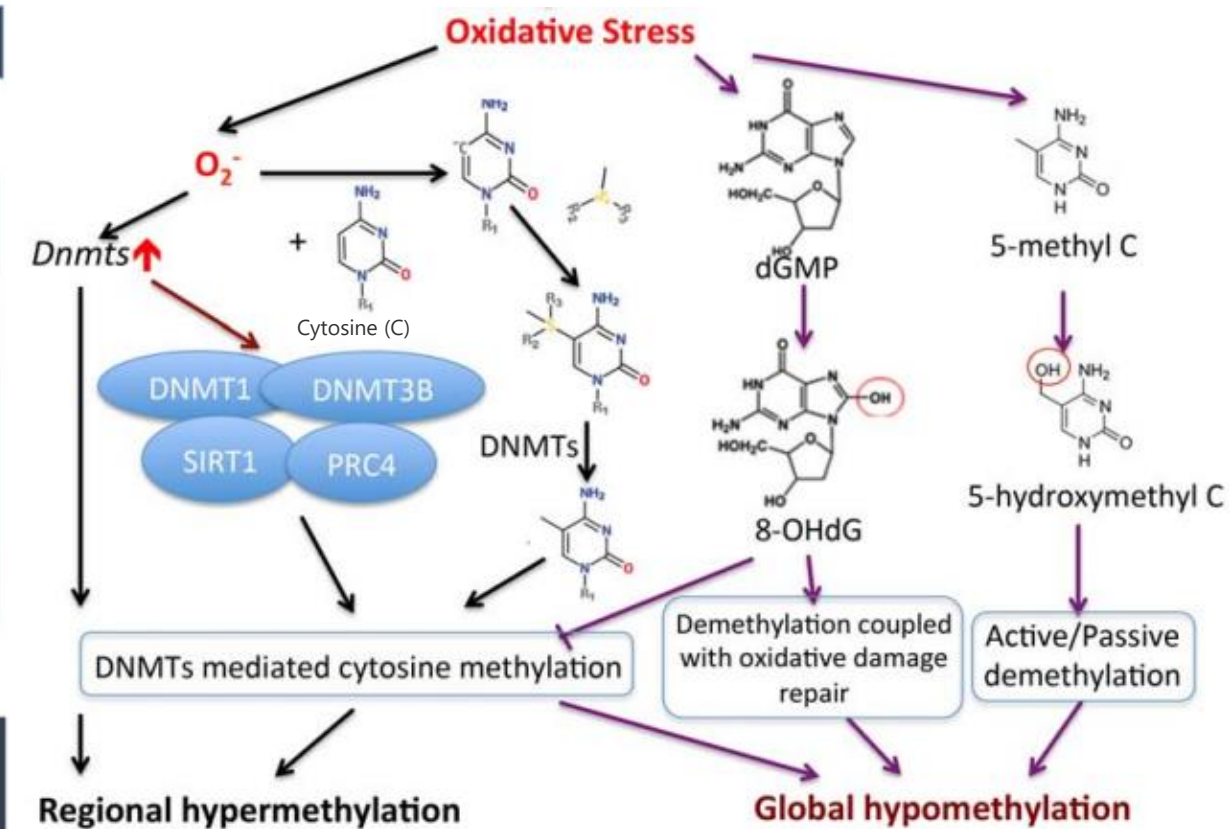
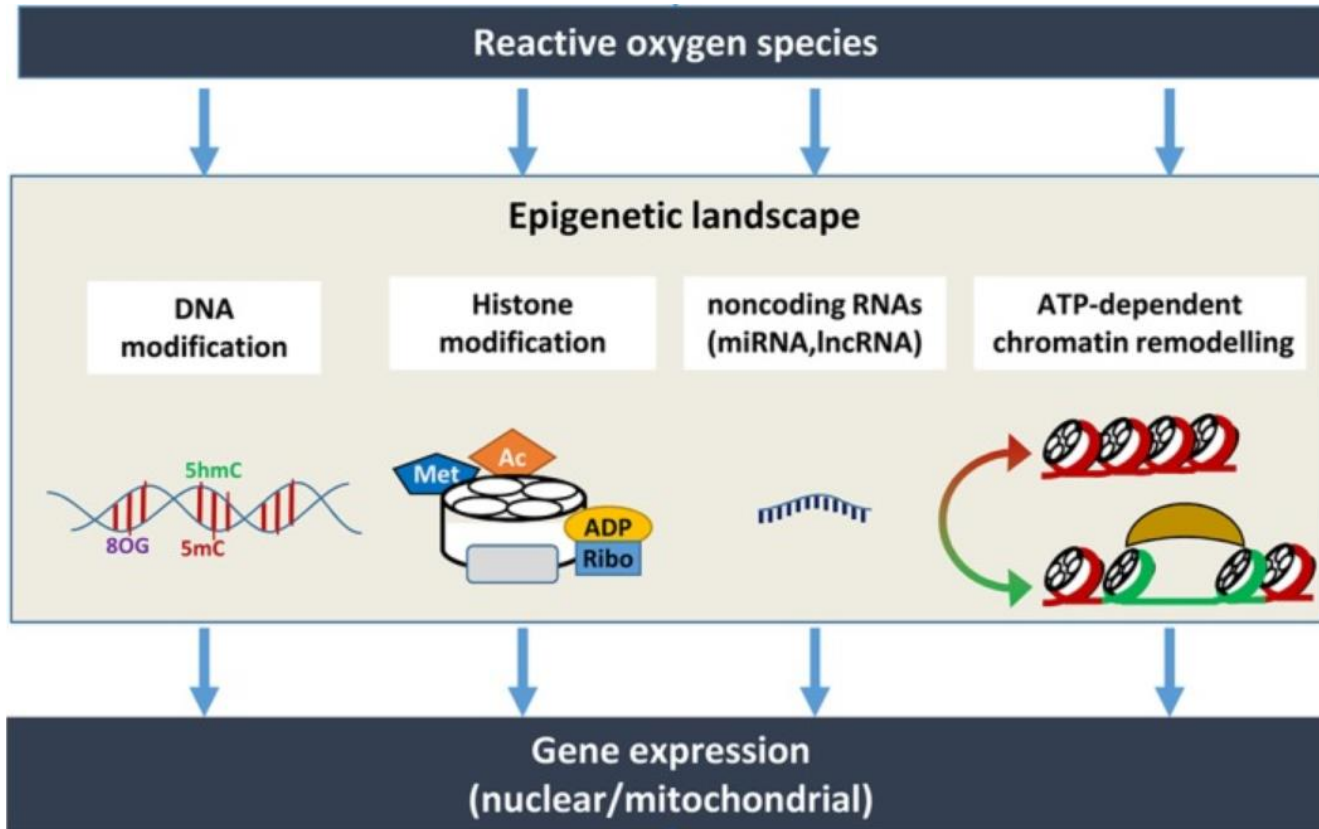
Effet cancérigène de l'amiante

L'amiante provoque des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS, RNS)

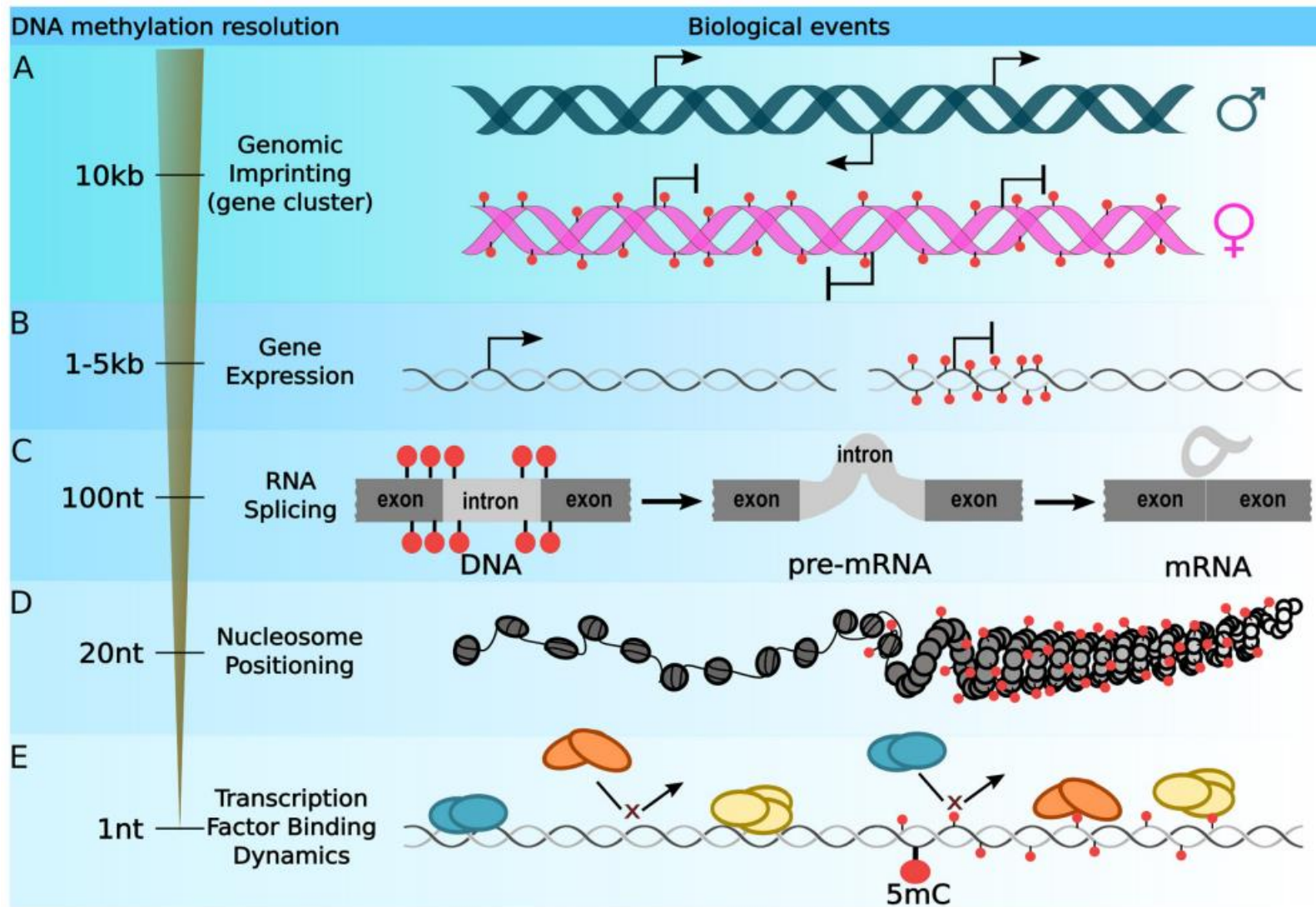
Asbestos types	Chemical composition
Chrysotile	$Mg_3[Si_2O_5](OH)_4$
Amosite	$Fe^{2+}_7[Si_8O_{22}](OH)_2$
Crocidolite	$Na_2Fe^{3+}_2Fe^{2+}_3[Si_8O_{22}](OH)_2$
Tremolite	$Ca_2Mg_2[Si_8O_{22}](OH)_2$
Anthophyllite	$(Mg, Fe^{2+})_7[Si_8O_{22}](OH)_2$
Actinolite	$Ca_2(Mg,Fe)_5Si_8O_{22}(OH)_2$



Le stress oxydatif modifie le paysage épigénétique



Méthylation : Régulation épigénétique de l'expression des gènes



Méthylation : Régulation épigénétique de l'expression des gènes

Le stress oxydatif chronique induit par l'amiante crée-t-il une empreinte ? → Biomarqueur potentiel



Profils de méthylation de l'ADN des patients atteints de cancer du poumon (Kettunen et al, 2017)

Set de découverte (génomique complet)

14 avec cancer du poumon et tissu pulmonaire adjacent non tumoral

14 avec cancer du poumon exposé à l'amiante et tissu pulmonaire adjacent non tumoral

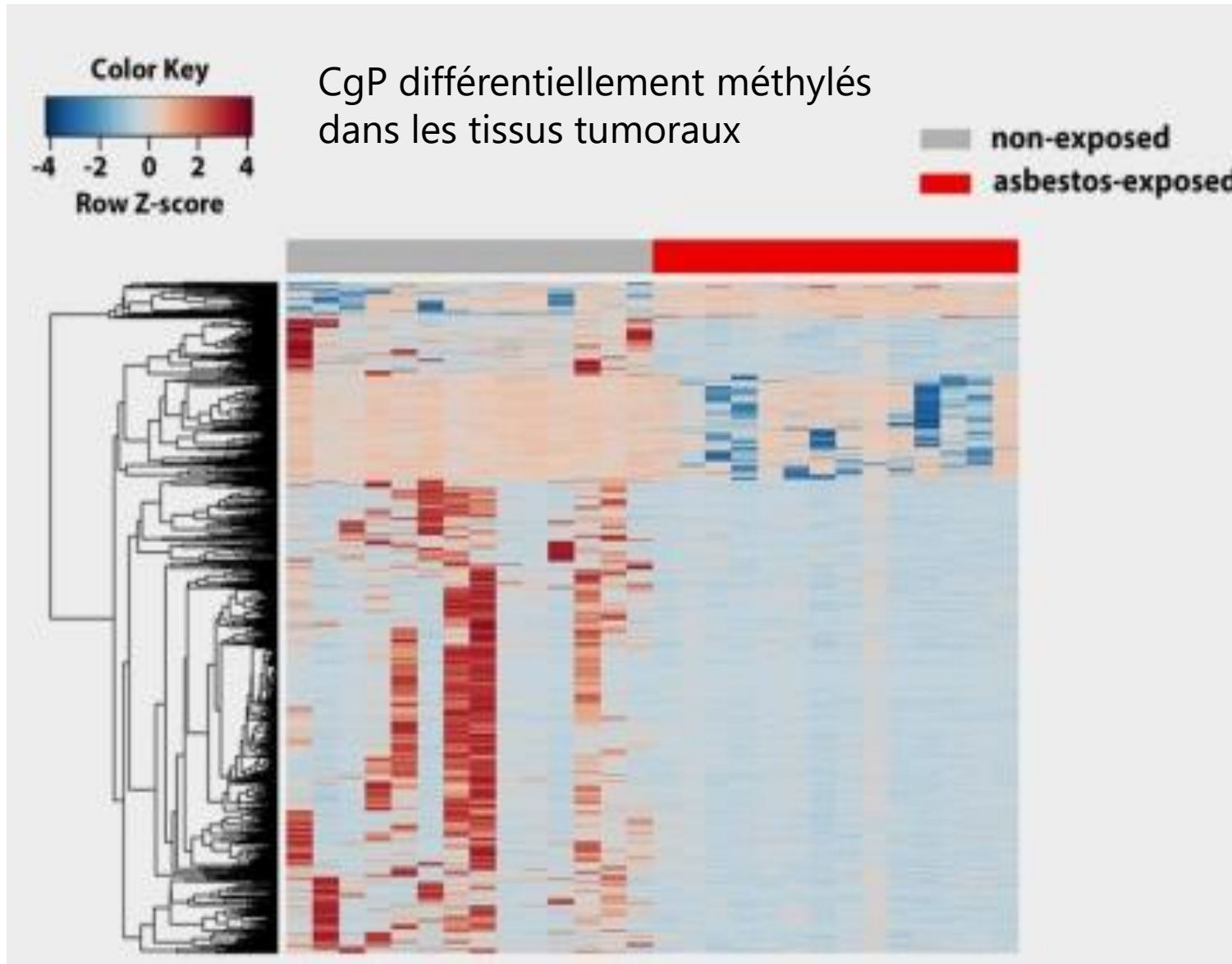
6 contrôles (avec poumon normal, non cancéreux)

Set de validation (ciblé)

40 avec cancer du poumon et tissu pulmonaire adjacent non tumoral

51 avec cancer du poumon exposé à l'amiante et tissu pulmonaire adjacent non tumoral

Méthylation différentielle dans les poumons exposés à l'amiante



Set de découverte

999 meilleurs sites CpG discriminant les tumeurs exposées à l'amiante de celles qui ne le sont pas.

→ Hypométhylation globale.

Set de validation :

30 sites CpG ont été sélectionnés pour validation

5 sites ont montré une réduction de la méthylation de ~80 % :

RARB, GPR135, MYT1L, TPO, RPTOR chez les patients atteints de tumeurs et ayant été exposés à l'amiante.

Pas de différence flagrante.

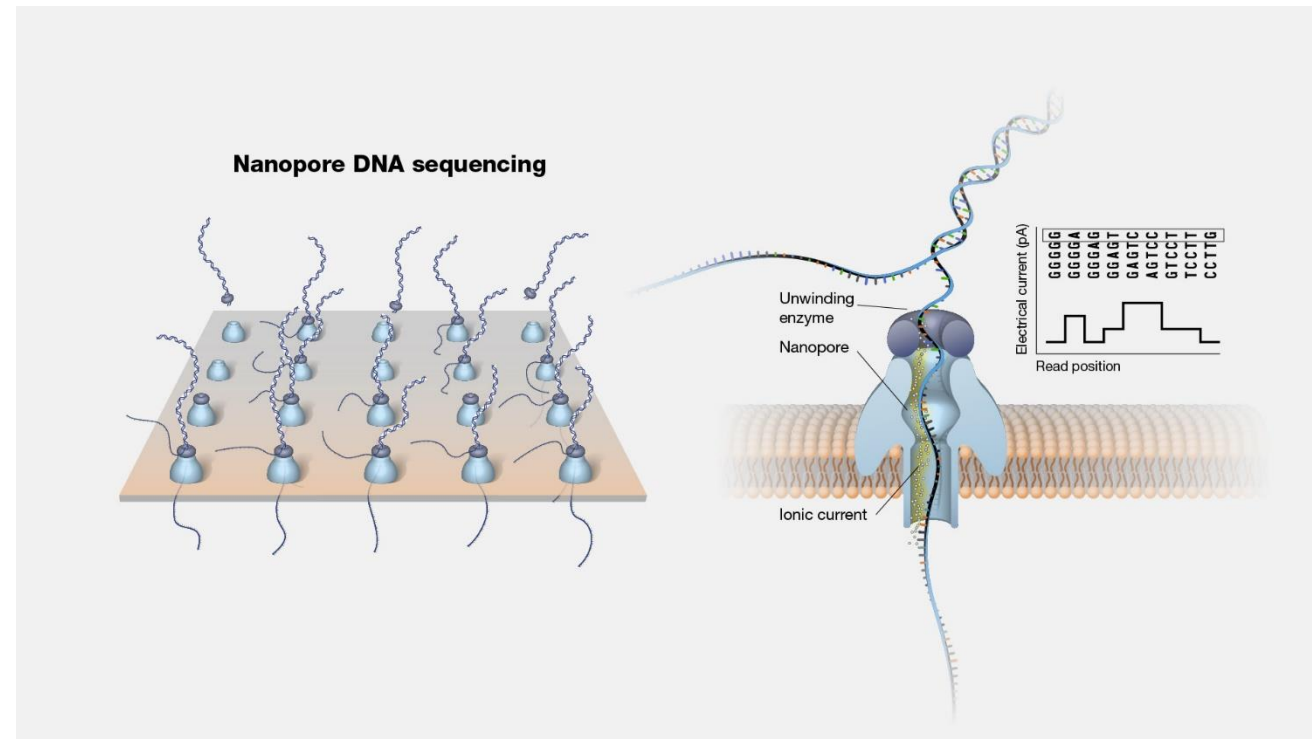
Méthode de validation

- La validation de sites individuels prend du temps (par exemple, PCR). Points de données individuels.
- La validation basée sur le génome complet (par ex. biopuce, methylseq ADN génome complet) est d'un coût prohibitif

Méthode de validation

- La validation de sites individuels prend du temps (par exemple, PCR). Points de données individuels.
- La validation basée sur le génome complet (par ex. biopuce, methyseq ADN génome complet) est d'un coût prohibitif

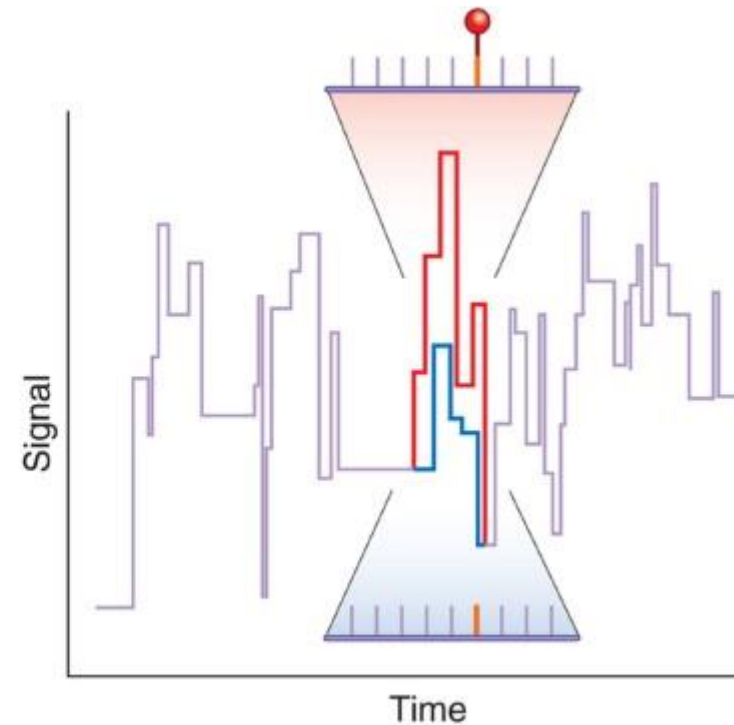
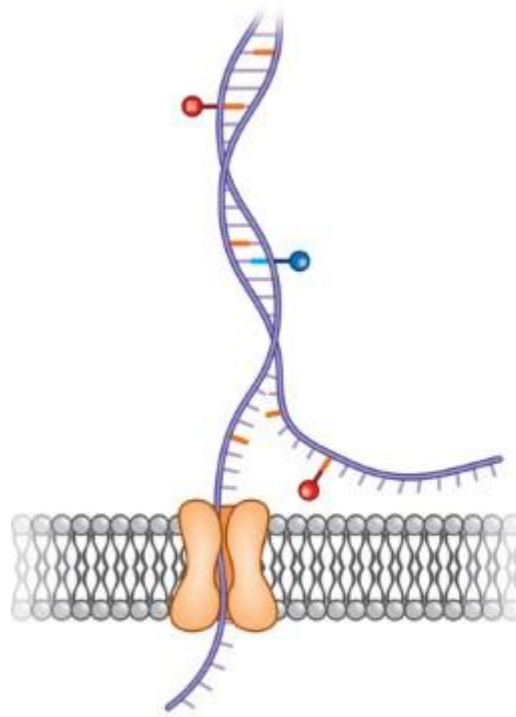
Séquençage par nanopores



Méthode de validation

- La validation de sites individuels prend du temps (par exemple, PCR). Points de données individuels.
- La validation basée sur le génome complet (par ex. biopuce, methylseq ADN génome complet) est d'un coût prohibitif

Methylseq par nanopores



- La validation de sites individuels prend du temps (par exemple, PCR). Points de données individuels.
- La validation basée sur le génome complet (par ex. biopuce, methylseq ADN génome complet) est d'un coût prohibitif

Methylseq par nanopores

Ultra-fast deep-learned CNS tumour classification during surgery

Passage d'un classificateur de méthylation des gliomes basé sur biopuce à un test rapide de séquençage de méthylation de l'ADN par nanopores.

Cohorte

UZA biobank :

40 cancers du poumon exposés à l'amiante : tumeur et tissu adjacent non affecté

40 cancers du poumon non exposés : tumeur et tissu adjacent non affecté

Méthodologie pathologie de l'UZA

Séquençage Oxford nanopore ciblé de l'ADN méthylé au département de

« Signature de méthylation de Kettunen »

Critère d'évaluation

Principal

l'amiante

Signature de méthylation du cancer du poumon associée à une exposition à

→ biomarqueur moléculaire

Secondaire

en fibres

Évolution des signatures de méthylation en fonction de l'exposition / de la charge

Léon van Kempen
Dieter Peeters

Département de Pathologie
thoracique

Leon.vanKempen@uza.be

Jan van Meerbeeck

Département de Pneumologie & Oncologie