



HAL
open science

Hétérogénéité moléculaire des mésothéliomes pleuraux malins

Robin Tranchant, François Montagne, Marie-Claude Jaurand, Didier Jean

► **To cite this version:**

Robin Tranchant, François Montagne, Marie-Claude Jaurand, Didier Jean. Hétérogénéité moléculaire des mésothéliomes pleuraux malins. *Bulletin du Cancer*, 2018, 105 (1), pp.35-45. 10.1016/j.bulcan.2017.11.007 . inserm-02478606

HAL Id: inserm-02478606

<https://inserm.hal.science/inserm-02478606>

Submitted on 18 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Hétérogénéité moléculaire des mésothéliomes pleuraux malins

Molecular heterogeneity of malignant pleural mesotheliomas

Robin Tranchant^{1,2,3,4}, François Montagne^{1,2,3,4,5,6}, Marie-Claude Jaurand^{1,2,3,4} et Didier Jean^{1,2,3,4}

¹ Inserm, UMR-1162, Génomique fonctionnelle des tumeurs solides, Equipe 1 « Génomique des tumeurs hépatiques et mésothéliales », 75010 Paris, France.

² Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Labex Immuno-oncology, 75006 Paris, France.

³ Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Institut Universitaire d'Hématologie, 75010 Paris, France.

⁴ Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, 93206 Saint-Denis, France.

⁵ Service de Chirurgie Thoracique, Hôpital Calmette, CHRU de Lille, 59000 Lille, France.

⁶ Université Droit et Santé Lille 2, F-59000, Lille, France

Hétérogénéité moléculaire des mésothéliomes pleuraux malins

Molecular heterogeneity of malignant pleural mesotheliomas

Résumé

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer majoritairement d'origine professionnelle, lié le plus souvent à une exposition à l'amiante. Le pronostic du MPM est sombre avec une médiane de survie courte, car ce cancer est très agressif et les thérapies conventionnelles anti-cancéreuses sont peu efficaces. Comme pour d'autres types de cancer, les données cliniques, histologiques et moléculaires suggèrent l'existence d'une hétérogénéité tumorale entre les patients. Il est donc urgent de développer de nouvelles thérapies qui prennent en compte cette hétérogénéité et les caractéristiques moléculaires des MPM, notamment en identifiant de nouveaux agents anti-cancéreux ciblant les spécificités moléculaires de chaque MPM.

Le MPM est caractérisé par de nombreuses altérations moléculaires au niveau chromosomique, génétique et épigénétique. Une classification moléculaire sur la base du profil d'expression génique a défini deux groupes tumoraux C1 et C2 et, plus récemment, quatre groupes. En couplant analyse génétique et transcriptomique, un sous-groupe tumoral C2^{LN} du groupe C2 a été identifié et caractérisé. Outre l'hétérogénéité entre les tumeurs des patients, de nombreuses évidences supportent également l'existence d'une hétérogénéité intra-tumorale.

La plupart des stratégies thérapeutiques prenant en compte les caractéristiques moléculaires de la tumeur ont proposé des thérapies ciblées visant les gènes présentant des mutations. Il pourrait être plus judicieux de cibler des groupes tumoraux mieux définis, en intégrant plusieurs types d'altérations moléculaires, comme cela a été proposé pour le sous-groupe C2^{LN}. Une définition robuste de groupes homogènes de tumeurs partageant des caractéristiques moléculaires communes est nécessaire au développement d'une médecine de précision efficace pour le MPM.

Mots clés

Cancer thoracique
Mésothéliome Pleural Malin
Altération moléculaire
Hétérogénéité tumorale
Génomique
Médecine de précision

Abstract

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is predominantly an occupational cancer, most often linked to asbestos exposure. MPM prognosis is poor with a short survival median, due to the aggressiveness of tumour cells and the weak efficiency of conventional anti-cancer therapies. Clinical, histological, and molecular data suggest tumour heterogeneity between patients as it was also shown for other cancer types. Consequently, there is an urgent need to develop new therapies that take into account this heterogeneity and the molecular characteristics of MPM, in particular by identifying new anti-cancer drugs targeting the molecular specificities of each MPM.

MPM is characterized by numerous molecular alterations at the chromosomal, genetic and epigenetic levels. Molecular classification based on gene expression profile has firstly defined two tumour groups, C1 and C2, and more recently, four groups. By integrating genetic and transcriptomic analysis, a C2^{LN} tumour subgroup of the C2 group has been identified and characterized. In addition to tumour heterogeneity between patients, intra-tumour heterogeneity is supported by several evidences.

Most therapeutic strategies that take into account the tumour molecular characteristics have focused on target therapies based on mutated genes. A more appropriate strategy would be to consider better-defined tumour groups on the basis of several molecular alterations types as it has been proposed for the C2^{LN} subgroup. A robust definition of homogeneous tumour groups sharing common molecular characteristics is necessary for the development of effective precision medicine for MPM.

Keywords

Thoracic Cancer
Malignant pleural mesothelioma
Molecular alteration
Tumour heterogeneity
Genomic
Precision medicine

Introduction

La forme la plus fréquente du mésothéliome, le mésothéliome pleural malin (MPM), est une tumeur affectant la plèvre, le revêtement tapissant l'intérieur de la cavité thoracique. Elle représente environ 80% des cas de mésothéliome, les autres formes, par ordre d'incidence étant le mésothéliome péritonéal, le mésothéliome péricardique et le mésothéliome de la tunique vaginale testiculaire (tunica vaginalis testis). Cette tumeur fait partie des cancers rares de l'adulte avec environ 800-1000 cas par an en France. L'amiante est le facteur de risque principal pour la survenue d'un MPM; une exposition des patients à cette fibre minérale naturelle est mise en évidence dans environ 85 % des cas [1]. Le MPM est un cancer majoritairement d'origine professionnelle. En effet, une exposition professionnelle à l'amiante est retrouvée dans la plupart des cas, même si certains patients ne présentent que des expositions domestiques ou environnementales. Malgré l'arrêt de l'utilisation de l'amiante dans les pays occidentaux (interdiction en 1997 pour la France), le MPM reste un problème de santé publique majeur [2]. Tout d'abord, l'amiante est encore présente dans de nombreux bâtiments à cause de son utilisation intensive due à ses nombreuses propriétés physico-chimiques, notamment en terme d'isolation. Deuxièmement, la tumeur est généralement diagnostiquée 20 à 40 ans après la première exposition à l'amiante, et enfin le risque de MPM n'est pas modifié par le délai après l'exposition expliquant la persistance actuelle du MPM en Europe [3]. Enfin, plusieurs autres facteurs de risque ou cofacteurs, avérés ou potentiels, ont été mentionnés: fibres minérales naturelles d'érionite ou de fluoro-édénite, radiations ionisantes, virus SV40 d'après des études épidémiologiques chez l'Homme ; fibres minérales artificielles et nanotubes de carbone d'après des données expérimentales obtenues chez l'animal [4]. De plus, l'impact des co-expositions reste sous-évalué [5]. Ainsi, une étude a récemment suggéré une augmentation du risque de MPM dans le cas de co-exposition à l'amiante et à la laine minérale [6].

Le MPM reste, à ce jour, un cancer incurable d'une extrême gravité. Les patients ont une médiane de survie courte, comprise entre 9 et 17 mois, notamment du fait d'un diagnostic porté tardivement, de la forte agressivité du MPM et de l'inefficacité des traitements anti-tumoraux conventionnels : chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie [7, 8]. Jusqu'à récemment, les essais cliniques, utilisant des thérapies anti-cancéreuses non conventionnelles telles que les thérapies ciblées ou l'immunothérapie, ont donné peu de résultats significatifs dans le traitement des patients [9, 10]. Les raisons de ces échecs peuvent aussi être dues au fait que ces essais cliniques ont été le plus souvent sélectionnés sur la base de leur efficacité sur d'autres types de cancer plutôt que sur les connaissances de la carcinogenèse mésothéliale. Récemment, un essai clinique a montré une augmentation de la survie globale de trois mois par adjonction de Bévacizumab à la chimiothérapie classique de 1^{ère} ligne (pemetrexed plus cisplatine) [11]. Des résultats encourageants ont également été présentés à l'ASCO en 2017 avec l'association nivolumab et ipilimumab en 2^{nde} et 3^{ème} ligne, deux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire PD1 et CTLA-4, respectivement

1 [12]. Il faut noter que la plupart des essais cliniques n'ont pas pris en compte l'hétérogénéité
2 de la tumeur et n'ont pas sélectionné les patients selon les caractéristiques moléculaires de
3 leur tumeur.

4 L'évolution de notre connaissance de la pathologie tumorale nous enseigne que les
5 tumeurs présentent, pour un type de cancer donné, des spécificités moléculaires propres à
6 chaque patient et le MPM n'échappe pas à cette règle. La classification actuelle du MPM
7 repose sur l'histologie qui définit trois types majeurs de MPM : épithélioïde (MME),
8 sarcomatoïde (MMS) et biphasique (MMB). La médiane de survie des patients est différente
9 selon ces types histologiques: les MPM sarcomatoïdes ont un très mauvais pronostic alors
10 que celui des MPM épithélioïdes est meilleur. Cependant, cette classification ne reflète pas
11 totalement l'hétérogénéité de cette tumeur, observée tant au niveau moléculaire que
12 clinique. Il faut cependant noter que des sous-types histologiques, à l'intérieur notamment
13 des MPM épithélioïdes, ont été définis pour mieux prendre en compte cette hétérogénéité
14 [13]. Ainsi, les études moléculaires génomiques ou transcriptomiques à grande échelle ont
15 mis en évidence une hétérogénéité des MPM au niveau moléculaire qui dépasse cette
16 classification histologique [14]. La comparaison des essais cliniques a aussi mis en avant
17 cette diversité au niveau de la sensibilité aux agents anti-cancéreux et du pronostic des
18 patients [15, 16]. Cette hétérogénéité peut, d'ailleurs, expliquer la difficulté à définir un
19 biomarqueur unique et spécifique pour le MPM [17]. Il est donc important de prendre en
20 compte la diversité moléculaire et clinique des MPM et de les classer en définissant des
21 groupes ou sous-groupes tumoraux. La connaissance des caractéristiques moléculaires de
22 chaque groupe tumoral de MPM (biomarqueur et/ou voies associées à la transformation
23 néoplasique des cellules mésothéliales) sera un atout majeur pour orienter le choix
24 thérapeutique.
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

37 **Hétérogénéité moléculaire entre les tumeurs**

38 L'hétérogénéité du MPM est liée à la présence de nombreuses altérations moléculaires
39 au niveau chromosomique, génétique et épigénétique qui conduisent à la dérégulation de
40 l'expression de plusieurs gènes et de l'activité de plusieurs voies de signalisation. Nous allons
41 décrire ces altérations en mettant en avant les spécificités du MPM par rapport aux autres
42 cancers.
43
44
45
46
47
48

49 **Altérations chromosomiques**

50 Les altérations chromosomiques dans le MPM ont été initialement caractérisées par
51 cytogénétique et ensuite par des analyses génomiques à grande échelle. L'ensemble de ces
52 études a mis en évidence qu'une des caractéristiques du MPM est le nombre important des
53 modifications à la fois numériques et structurales des chromosomes. En effet, les cellules
54 tumorales de MPM présentent une aneuploïdie, de nombreuses translocations sans qu'une
55 seule ait été montrée comme récurrente et des pertes et gains de régions chromosomiques.
56 Les pertes sont d'ailleurs beaucoup plus fréquentes que les gains et touchent principalement
57
58
59
60
61

1 les régions 9p, 3p et 22q, régions contenant les loci des principaux gènes suppresseurs de
2 tumeur altérés dans le MPM, *CDKN2A*, *BAP1* et *NF2* respectivement [14]. Cette forte
3 fréquence d'altération chromosomique peut être mise en relation avec les mécanismes de
4 carcinogénèse de l'amiante. En effet, les fibres d'amiante sont génotoxiques, notamment
5 par leurs interactions physiques avec la machinerie mitotique et la génération d'espèces
6 réactives de l'azote et de l'oxygène [18].
7

8
9 Bien que plusieurs régions chromosomiques perdues soient récurrentes entre les MPM,
10 notamment les trois cités précédemment, on observe une forte hétérogénéité entre les
11 MPM. Chaque tumeur présente en effet des altérations qui lui sont propres en ce qui
12 concerne les chromosomes affectés ainsi que la taille des régions chromosomiques délétées.
13 Ce dernier point est illustré dans la *figure 1* avec les délétions chromosomiques en 9p21 que
14 nous avons mises en évidence dans notre collection de lignées primaires de MPM. Les
15 délétions sont centrées autour du locus contenant le gène *CDKN2A*, mais s'étendent plus ou
16 moins aux gènes environnants. Le gène *CDKN2A* est un gène suppresseur de tumeur qui
17 code pour deux régulateurs du cycle cellulaire, p16^{INK4A} et p14^{ARF} et dont le locus est
18 fréquemment perdu par délétion bi-allélique dans le MPM. Il en est de même pour les
19 délétions sur le chromosome 3p21, qui contient les loci de plusieurs gènes suppresseurs de
20 tumeur, où chaque tumeur présente plusieurs petites délétions non contiguës [19].
21 Certaines des régions chromosomiques perdues peuvent être reliées à l'étiologie du MPM.
22 Ainsi, les pertes dans la région 14q ne sont retrouvées que chez les patients exposés à
23 l'amiante (cf. *figure 1*) et sont également présentes dans les régions chromosomiques
24 synténiques des mésothéliomes murins qui sont issus d'une exposition à des fibres
25 minérales [20]. Ce lien entre perte en 14q et exposition à l'amiante, ainsi qu'avec d'autres
26 anomalies chromosomiques, a été confirmés dans une étude plus récente [21].
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

37 **Altérations génétiques**

38 Les premières études génétiques, conduites essentiellement par séquençage en utilisant
39 la méthode de Sanger, ont mis en évidence que la principale caractéristique des MPM est la
40 présence de mutations somatiques dans des gènes suppresseurs de tumeurs [4].
41 L'avènement des méthodes de séquençage de nouvelle génération (Next Generation
42 Sequencing ou NGS) a permis de confirmer cette observation initiale et a mis en évidence
43 qu'à l'inverse des altérations chromosomiques, le MPM présentait peu de mutations
44 ponctuelles en comparaison à d'autres cancers [22]. L'inactivation des gènes par des grandes
45 délétions bi-alléliques plutôt que par des substitutions d'acides nucléiques est une autre des
46 caractéristiques du MPM en lien certainement avec son étiologie. Cependant, une
47 comparaison des altérations génétiques entre le MPM et le cancer du poumon, chez des
48 patients exposés ou non à l'amiante, montre que la nature des gènes mutés est plus
49 spécifique du type cellulaire que de leur facteur étiologique commun [23].
50
51
52
53
54
55
56

57 Les plus fortes fréquences d'altérations génétiques sont retrouvées dans les gènes
58 suppresseurs de tumeur *CDKN2A* (40%), *BAP1* (23%) et *NF2* (16%) (COSMIC v81,
59 <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>). *BAP1* code pour une déubiquitinase nucléaire impliquée
60
61

1 dans de multiple processus biologiques comme la régulation de la transcription et le
2 remodelage de la chromatine. *NF2* code pour la protéine multifonctionnelle merlin (Moesin-
3 ezrin-radixin-like protein) qui appartient à la famille des protéines du cytosquelette ERM
4 (Ezrin-radixin-moesin) et qui est fortement impliquée dans le développement de tumeurs du
5 système nerveux (schwannomes et méningiomes). Il a été montré, pour ces trois gènes, que
6 leur inactivation dans un modèle murin favorisait la formation de mésothéliome après
7 exposition à l'amiante, montrant qu'il s'agit de gènes « driver » de la carcinogénèse
8 mésothéliale [24-26]. D'autres gènes suppresseurs de tumeur sont mutés à des fréquences
9 moindres dans le MPM tels que *TP53* (12%) (COSMIC v81,
10 <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>) ou *LATS2* (10%) [27]. Contrairement à d'autres cancers,
11 très peu d'oncogènes ont été décrits comme mutés dans le MPM. Récemment, des
12 mutations oncogéniques récurrentes dans le MPM au niveau du promoteur de *TERT* (15%)
13 ont été identifiées [28]. Ces mutations sont impliquées dans la surexpression de ce gène
14 codant pour la sous-unité catalytique de la télomérase dans le MPM et sont fortement
15 associées au sous-type histologique sarcomatoïde. Cette dernière association suggère qu'il
16 existe différents mécanismes moléculaires de transformation néoplasique des cellules
17 mésothéliales selon les sous-types histologiques.

18 Les données de séquençage soulignent également la complexité des profils d'altération
19 génétique des MPM. Cette complexité est illustrée dans la *figure 2* qui présente l'ensemble
20 des résultats de séquençage obtenus par la méthode de Sanger, sur notre collection de
21 lignées de MPM [20, 23, 27-29]. L'analyse des altérations génétiques dans les gènes les plus
22 fréquemment mutés montre que chaque tumeur présente un nombre variable de gènes
23 mutés, avec des combinaisons variées. De plus, la prise en compte des données de NGS
24 complexifie encore davantage le paysage génétique des MPM, en identifiant une multitude
25 de gènes qui ne sont retrouvés altérés par des mutations ponctuelles que dans un faible
26 pourcentage de tumeurs. Ces données mettent également en évidence d'autres mécanismes
27 d'altération de gènes. En effet, de nombreuses fusions de gènes sont observées ainsi que
28 des épissages aberrants du transcrit [22]. Il est donc difficile d'établir une classification
29 moléculaire des tumeurs uniquement sur la base des altérations génétiques des MPM.

30 **Altérations épigénétiques**

31 Les mécanismes de régulation épigénétique jouent également un rôle essentiel dans la
32 carcinogénèse mésothéliale. Les expressions de nombreux gènes, notamment des gènes ou
33 des miRNAs ayant des fonctions suppresseur de tumeur, sont régulées par méthylation de
34 l'ADN génomique dans le MPM [30]. Les analyses de méthylome par micro-array de larges
35 séries de prélèvements tumoraux ont démontré que les MPM présentaient des profils de
36 méthylation spécifique en comparaison à la plèvre normale ou aux adénocarcinomes
37 pulmonaires. Elles ont également mis en évidence qu'il existait une diversité des profils de
38 méthylation entre les MPM. Des groupes de MPM ont été définis sur la base de ces profils
39 ou sur la densité de méthylation qui pouvaient être liés à l'exposition à l'amiante et avoir un
40 intérêt pronostic [31, 32].

1 Les MPM présentent une dérégulation globale de l'expression des miRNA. Cela peut
2 être dû au fait que leurs loci sont souvent localisés sur des régions fragiles de l'ADN
3 génomique, régions souvent impliquées dans des remaniements chromosomiques, à des
4 mécanismes épigénétiques et à des altérations dans leur biogénèse. Plusieurs études ont
5 montré l'implication de miRNA dans la carcinogénèse mésothéliale et ont étudié, dans le
6 cadre d'étude à grande échelle de miRNome, leur utilité en tant que biomarqueur
7 diagnostique ou pronostique, mettant en évidence un panel d'expression des miRNA
8 différents entre les MPM [33]. Des miRNAs spécifiques des différents types histologiques des
9 MPM ont d'ailleurs été mis en évidence [34]. Mais, à ce jour, aucune étude de miRNome ne
10 s'est intéressée à définir les différences d'expression de miRNA entre des sous-groupes de
11 MPM en dehors des types histologiques.
12
13
14
15
16
17
18

19 **Classification moléculaire**

20
21
22 L'étude de l'expression génique est un outil intéressant pour établir une classification
23 des tumeurs en groupes moléculaires. En effet, le niveau d'expression des gènes résulte de
24 l'ensemble des altérations chromosomiques, génétiques et épigénétiques décrites
25 précédemment et en sont donc le reflet. Dans d'autres types de cancer, la plupart des
26 classifications moléculaires proposées découlent d'études transcriptomiques. La prise en
27 compte d'autres altérations moléculaires peut également permettre d'affiner cette
28 classification en définissant des sous-groupes moléculaires à l'intérieur des groupes.
29
30
31
32
33

34 **Classification basée sur le profil d'expression génique**

35 Les études transcriptomiques sur le MPM sont assez nombreuses, elles se sont surtout
36 focalisées sur la comparaison entre les tissus tumoraux et les tissus sains (plèvre), les sous-
37 types histologiques ou sur la comparaison entre le MPM et d'autres tumeurs envahissant ou
38 métastasants au niveau de la plèvre, principalement l'adénocarcinome du poumon [4]. La
39 plupart des études ne se sont donc pas intéressées à l'hétérogénéité moléculaire des MPM.
40 Jusqu'à récemment, seules deux études avaient classé les MPM en des groupes tumoraux
41 selon leur profil d'expression génique, mais sur des petites séries de MPM [35, 36].
42
43
44
45

46 Nous avons effectué une analyse transcriptomique par micro-array sur 38 MPM en
47 culture de notre collection. Une clusterisation hiérarchisée, non supervisée a permis de
48 classer les MPM selon leur profil d'expression transcriptomique en deux groupes tumoraux :
49 C1 et C2. La clusterisation repose sur un consensus de 24 différentes méthodes de clustering
50 permettant d'obtenir des groupes tumoraux très robustes. Ces groupes sont d'ailleurs
51 retrouvés en utilisant une autre approche, l'analyse en composantes principales. Cette
52 classification est liée au sous-type histologique et à la survie. L'ensemble des MPM de sous-
53 type histologique sarcomatoïde est regroupé en C2 alors que les MPM de sous-type
54 histologique épithélioïde se partagent entre les deux groupes. Les MPM du groupe C2 ont un
55 plus mauvais pronostic même en ne prenant en compte que les MPM épithélioïdes. Un des
56
57
58
59
60
61
62

1 points forts de notre classification est donc de séparer les MPM épithélioïdes en deux
2 groupes C1 et C2 avec des survies différentes (cf. [figure 3](#)). Une quarantaine de gènes, dont
3 l'expression est discriminante entre les deux sous-groupes tumoraux, a été analysée par RT-
4 qPCR et ont permis de définir un prédicteur composé de trois gènes (*PPL*, *UPK3B* et *TFPI*)
5 permettant de classer les MPM entre ces deux sous-groupes tumoraux. Cette classification a
6 été validée par RT-qPCR sur 29 MPM en culture supplémentaires et 108 prélèvements
7 tumoraux congelés indépendants. Une validation a également été réalisée sur les données
8 transcriptomiques des bases de données publiques disponibles pour le MPM. Au niveau
9 moléculaire, les MPM du sous-groupe C1 présentent globalement un plus fort taux de
10 mutations dans les gènes analysés, et les mutations dans le gène *BAP1* y sont
11 significativement plus fréquentes. L'analyse des voies de signal dérégulées entre les deux
12 groupes tumoraux montre une orientation du groupe C2 dans la transition épithélio-
13 mésoenchymateuse (EMT), en accord avec la présence des MPM sarcomatoïdes dans ce
14 groupe (cf. [figure 3](#)). Nous avons confirmé les phénotypes plus épithéliaux des MPM du
15 groupe C1 et les phénotypes plus mésoenchymateux des MPM du groupe C2 en étudiant
16 l'expression d'une dizaine de marqueurs de l'EMT par RT-qPCR et en analysant l'expression
17 protéique de l'E-cadherine par western blot et par immunohistochimie [29].

18 Plus récemment, une étude transcriptomique par RNA-Seq sur 211 prélèvements
19 tumoraux congelés a défini 4 groupes de MPM appelés Epithélioïde, Biphase-E,
20 Biphase-S et Sarcomatoïde. Comme le nom des groupes l'indique, cette classification est
21 étroitement liée au type histologique et plus particulièrement au pourcentage de cellules
22 sarcomatoïdes dans l'échantillon. Les groupes Epithélioïde et Sarcomatoïde ont une
23 histologie pure, alors que les MPM des groupes Biphase-E et Biphase-S sont
24 caractérisés respectivement, par un faible et fort pourcentage en cellules sarcomatoïdes. Il
25 faut cependant noter que cette association a été renforcée après réévaluation du contenu
26 en cellules sarcomatoïdes des prélèvements tumoraux par un anatomopathologiste qui a
27 reclassé différemment ces tumeurs en comparaison à la classification initiale réalisée lors du
28 diagnostic. Ainsi, des tumeurs classées initialement dans le type histologique épithélioïde se
29 retrouvent dans les groupes Biphase-S et Sarcomatoïde. Au niveau clinique, le groupe
30 Epithélioïde se différencie des trois autres par un meilleur pronostic. Au niveau moléculaire,
31 les mutations dans le gène *TP53* sont absentes dans le groupe Epithélioïde, suggérant que
32 les mutations de ce gène correspondent à des tumeurs plus agressives [22]. Des expériences
33 préliminaires dans notre laboratoire suggèrent que cette classification en quatre groupes
34 correspond à une subdivision des groupes C1 et C2.

51 **Classification basée sur des analyses NGS ou « omiques » intégrées**

52 Peu d'études ont intégré, sur la même série de prélèvements tumoraux de MPM,
53 plusieurs analyses moléculaires à haut-débit tels que les analyses NGS ou les autres
54 technologies omiques (génomique, épigénomique, transcriptomique, protéomique...). En
55 2010, une étude a comparé les altérations dans le nombre de copie de gènes déterminées
56 par SNP-array et les données épigénétiques de méthylome. Cette étude a mis en évidence
57
58
59
60

1 une forte association entre les altérations du nombre de copie de gènes et la dérégulation
2 épigénétique, sans qu'il y ait de conséquence directe sur l'inactivation individuelle de gène,
3 mais ne s'est pas intéressé à l'hétérogénéité entre les MPM [37]. Les études récentes ont
4 couplé analyse du profil mutationnel avec analyse transcriptomique permettant notamment
5 de lier les mutations dans le gène *BAP1* ou *TP53* à des groupes moléculaires, comme évoqué
6 précédemment [22, 29].
7

8
9 En couplant analyse génétique et transcriptomique, nous avons également identifié un
10 sous-groupe dans le groupe moléculaire C2. En effet, les MPM de ce sous-groupe C2^{LN} sont
11 caractérisés par une double mutation inactivatrice dans les gènes suppresseurs de tumeur
12 *NF2* et *LATS2*, et partagent un profil d'expression génique très proche. En effet, dans notre
13 collection de MPM en culture, 5/7 mutants *LATS2* (fréquence de mutation de 11%) sont
14 également mutés pour le gène *NF2* (fréquence de mutation de 39%). De plus, une
15 classification hiérarchisée et non supervisée, basée sur nos données transcriptomiques
16 obtenues sur 23 MPM du groupe C2, a mis en évidence que les doubles mutants clustérisent
17 tous ensemble dans un sous-groupe. Le sous-groupe C2^{LN} constitue donc le premier sous-
18 groupe de MPM pour lequel nous identifions un lien aussi fort entre un profil de mutations
19 et une signature d'expression génique. De plus, les doubles mutants *NF2/LATS2* ont un
20 pronostic encore plus sombre que les autres MPM exempts de mutations dans ces deux
21 gènes, ou simplement mutés pour un des deux gènes. Il faut également souligner que les
22 gènes *NF2* et *LATS2* sont, tous les deux, des membres centraux de la voie de signalisation
23 Hippo dont l'implication dans la carcinogenèse mésothéliale est connue. La présence de
24 mutations dans deux membres d'une même voie dans une même tumeur est inhabituelle
25 dans le cancer et soulève la question de leurs conséquences dans la fonctionnalité de la voie
26 Hippo, ou de leurs rôles dans d'autres voies de signalisation et de la carcinogenèse
27 mésothéliale. La double-inactivation de *NF2* et *LATS2* a été modélisée par ARN interférence
28 dans des cellules de MPM non mutées pour ces deux gènes. L'extinction de l'expression de
29 ces deux gènes entraîne une augmentation de la prolifération lorsque les cellules sont à
30 confluence, suggérant une levée de l'inhibition de contact. De plus, un biomarqueur de ce
31 sous-groupe, le gène *MOK*, a été identifié. Ce gène code pour une kinase de la superfamille
32 des MAPK (Mitogen-activated protein kinases) dont la fonction a été très peu étudiée, mais
33 qui est considéré comme un antigène tumoral dans plusieurs tumeurs et est aussi connu
34 sous le nom RAGE-1 (renal tumor antigen-1). L'expression génique de *MOK* est augmentée
35 dans les MPM du sous-groupe C2^{LN} en comparaison aux autres MPM, ainsi que dans des
36 MPM après modélisation de l'inactivation de *NF2/LATS2* par des ARN interférents [27].
37 L'ensemble des caractéristiques de ce sous-groupe est résumé dans la [figure 4](#).
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

54 **Hétérogénéité moléculaire intra-tumorale**

55
56
57 Outre l'hétérogénéité entre les tumeurs des différents patients, il existe un autre niveau
58 d'hétérogénéité tumorale. En effet, dans plusieurs autres types de cancer, des études
59 récentes ont montré une diversité clonale dans la tumeur d'un même patient [38]. Plusieurs
60
61

1 indices suggèrent que le MPM présente également une hétérogénéité intra-tumorale. La
2 première est au niveau histologique, il existe trois types histologiques majeurs de MPM :
3 épithélioïde, sarcomatoïde et biphasique. Le dernier type est en fait un type histologique
4 composite de cellules des deux premiers types. Deuxièmement, même au sein des tumeurs
5 ayant une histologie homogène, une hétérogénéité a été mise en évidence notamment au
6 niveau du locus du gène *CDKN2A* localisé sur la région chromosomique 9p21. Les analyses
7 par FISH de ce locus montrent clairement qu'au sein d'une tumeur, la délétion de *CDKN2A*
8 est détectée seulement dans une fraction variable de cellules tumorales [39]. Et enfin, la
9 seule étude qui a analysé la clonalité des MPM a suggéré que cette tumeur était polyclonale
10 [40].

11 Par ailleurs, le MPM est une tumeur solide qui est caractérisée par un développement
12 locorégional diffus au sein de la cavité pleurale. La cavité pleurale est l'espace pleural virtuel,
13 à pression négative, entouré par les différentes plèvres. Ainsi, la plèvre pariétale thoracique
14 recouvre l'intérieur des côtes et des espaces inter-costaux et n'est pas identique à la plèvre
15 viscérale qui recouvre le poumon, ni aux plèvres médiastine, péricardique ou
16 diaphragmatique, lesquelles recouvrent respectivement le médiastin, le cœur et le
17 diaphragme. Ces plèvres ont un environnement conjonctif sous-jacent différents concernant
18 leur vascularisation, leur drainage lymphatique, mais aussi leur exposition au stress
19 mécanique conséquence des mouvements respiratoires [41]. Ces différences pourraient
20 contribuer à l'évolution différentielle du MPM et à une diversité des cellules tumorales selon
21 le site anatomique également.

22 L'évolution locorégionale du MPM selon les différentes zones anatomiques n'est pas
23 connue précisément, mais dans la pratique clinique quotidienne, notamment lors des
24 chirurgies diagnostiques et curatrices ou lors des suivis morphologiques
25 tomodensitométriques des patients il est observé, au sein de la cavité thoracique, un aspect
26 hétérogène des lésions tumorales du MPM et de leurs localisations selon les différents sites
27 anatomiques. De plus, lors du suivi radiologique après traitement, l'évolution semble
28 différente d'un site anatomique à un autre, avec des zones encore fortement infiltrées par le
29 MPM et des zones presque saines, mais cette hétérogénéité intra-tumorale de réponse est
30 aussi variable entre les patients.

31 Seule une étude récente s'est focalisée sur l'hétérogénéité intra-tumorale à différentes
32 localisations anatomiques sur un nombre limité de patients (6 cas) [42]. Les auteurs
33 suggèrent la présence de différentes mutations somatiques dans les cellules tumorales et
34 une diversité du microenvironnement immunitaire en relation avec la charge mutationnelle
35 aux différents sites anatomiques.

36 **Implications thérapeutiques**

37 De nombreux progrès dans la prise en charge des cancers ont été réalisés grâce au
38 développement d'une médecine de précision utilisant des thérapies ciblées, reposant sur
39

1 une connaissance des différents mécanismes moléculaires de la carcinogenèse d'une tumeur
2 donnée.

3 Dans le cas du MPM, à notre connaissance, les stratégies thérapeutiques basées sur les
4 caractéristiques moléculaires de la tumeur n'ont été évaluées que dans des modèles
5 précliniques et seuls quelques essais cliniques en ce sens sont en cours. L'hétérogénéité
6 intra-tumorale n'a pas été prise en compte.

7 Une des stratégies thérapeutiques classiques dans le traitement du cancer est de cibler
8 les gènes présentant des altérations génétiques fréquentes. Une revue récente décrit les
9 différentes approches envisagées selon les altérations génétiques du MPM: les inhibiteurs
10 de CDK4/CDK6 ou de PRMT5 pour les mutations dans le gène *CDKN2A*, les inhibiteurs d'EZH2
11 ou de PARP pour celles de *BAP1* ou les inhibiteurs de FAK ou de NEDD8 pour celles de *NF2*
12 [43]. On peut noter également les approches thérapeutiques visant à tirer profit des
13 vulnérabilités métaboliques des MPM dues notamment à leurs nombreuses altérations
14 chromosomiques et épigénétiques. Deux exemples sont le gène *MTAP*, fréquemment
15 co-déléété avec le gène *CDKN2A*, qui code pour une enzyme, la S-méthyl-5-thioadénosine
16 phosphorylase, impliquée dans le métabolisme des polyamines permettant la synthèse *de*
17 *nov*o de l'adénosine et de la méthionine et le gène *ASS1*, dont l'expression est éteinte par
18 méthylation de l'ADN génomique dans une grande proportion de MPM, qui code pour une
19 enzyme clé de la voie de biosynthèse de l'arginine, l'argininosuccinate synthase 1 [43].

20 Il faut souligner que cibler les altérations génétiques n'est pas aisé dans le cas du MPM
21 car les mutations dans les oncogènes sont rares. Or ce sont des cibles thérapeutiques de
22 choix du fait de la disponibilité de molécules anti-tumorales les ciblant directement. Dans les
23 tumeurs comme le MPM présentant principalement des mutations dans des gènes
24 suppresseurs de tumeur, une approche plus appropriée serait celle de la létalité synthétique
25 qui consiste à induire la mort cellulaire des cellules tumorales par synergie d'action de deux
26 événements non létaux individuellement.

27 Une telle stratégie a été proposée pour les MPM n'exprimant pas merlin, protéine
28 codée par le gène *NF2* fréquemment inactivé par mutation dans le MPM. La protéine merlin
29 joue un rôle dans la transmission, notamment de signaux de survie aux cellules lors des
30 adhésions cellules-cellules ou cellules-matrice extracellulaire. Une autre voie impliquée dans
31 ces mécanismes est la voie de signalisation des FAK (Focal Adhesion Kinase). L'hypothèse
32 était qu'en absence de l'expression de merlin, les cellules étaient plus dépendantes de la
33 voie FAK. Une première étude a été dans ce sens en montrant une sensibilité accrue des
34 MPM déficientes en Merlin aux inhibiteurs de FAK [44]. Cependant, une seconde étude a
35 confirmé que la perte de l'expression de merlin était bien nécessaire pour la sensibilité aux
36 inhibiteurs de FAK, mais n'était pas suffisante, car elle devait être accompagnée d'une perte
37 de l'expression de l'E-cadherine, une protéine également impliquée dans les processus
38 d'adhésion [45]. Cet exemple illustre la problématique de développer une thérapie du MPM,
39 ciblée uniquement sur une seule altération génétique, car les conséquences d'une mutation
40 dans un gène sont dépendantes des autres altérations moléculaires présentes dans la
41

1 tumeur et l'effet d'une mutation dans un MPM ne peut être généralisée aux autres MPM
2 étant donné leur hétérogénéité moléculaire.

3 La classification moléculaire qui regroupe les MPM partageant des caractéristiques
4 moléculaires communes, en tentant de prendre en compte l'ensemble des altérations
5 moléculaires de la tumeur, pourrait être une bonne base pour le développement d'une
6 médecine de précision. Ainsi, nous avons évalué l'activation de plusieurs voies de
7 signalisation entre les MPM du sous-groupe C2^{LN} et les autres MPM par une approche
8 protéomique utilisant les puces protéiques en phase reverse (RPPA: Reverse Phase Protein
9 Array). L'analyse de la phosphorylation de 40 protéines, membres clés de ces voies, a permis
10 d'identifier une différence d'activation de deux protéines: YAP et mTOR. YAP est un
11 cofacteur de transcription ayant un rôle pro-oncogénique et est régulé négativement par la
12 voie Hippo à laquelle appartiennent *NF2* et *LATS2*. L'augmentation de la phosphorylation de
13 YAP dans les MPM du sous-groupe C2^{LN} est associée également à une localisation plus
14 nucléaire et à une expression plus forte des gènes cibles de ce cofacteur de transcription
15 (*CTGF*, *ANKRD1* et *CYR61*). La protéine mTOR est une sérine/thréonine kinase qui appartient
16 à la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR qui est souvent activée dans le MPM. Cette
17 protéine est moins phosphorylée et donc moins activée dans les MPM du sous-groupe C2^{LN}
18 due à une diminution de son expression. Etant donné la différence d'activation de mTOR
19 entre les MPM du groupe C2^{LN} et les autres MPM, nous avons, dans un premier temps, testé
20 l'effet d'un inhibiteur spécifique de mTOR, la Rapamycine. L'ensemble des MPM testés (18
21 cas) étant résistant à cet inhibiteur, nous avons, dans un second temps, utilisé un inhibiteur
22 avec un spectre d'inhibition plus large, le PF-04691502 qui cible les voies mTOR/PI3K/Akt.
23 Les MPM sont sensibles à cet inhibiteur, mais une sensibilité plus forte est retrouvée pour
24 les MPM du sous-groupe C2^{LN} [27]. Dans le cadre d'une thérapie ciblée, il pourrait être donc
25 intéressant d'utiliser le PF-04691502 chez les patients du sous-groupe C2^{LN} (cf. *figure 4*).

38 Conclusions

39 Le MPM est un cancer caractérisé par de nombreuses altérations moléculaires.
40 Certaines d'entre elles peuvent être liées à son facteur étiologique principal, l'amiante, telles
41 que les altérations chromosomiques. D'autres sont liés à son origine cellulaire, les cellules
42 mésothéliales, qui sont des cellules d'origine mésodermique atypique, car ayant des
43 caractéristiques mésenchymateuses et épithéliales. Devant la complexité et la diversité de
44 ces altérations moléculaires, la définition d'une classification moléculaire du MPM peut
45 permettre de prendre en compte l'hétérogénéité des tumeurs entre les patients et présente
46 un intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique. Il reste nécessaire d'affiner la
47 classification moléculaire du MPM notamment par des approches multi-omiques et de NGS
48 sur une même série d'échantillons tumoraux. Une telle étude a été réalisée dans le cadre du
49 TCGA (<https://cancergenome.nih.gov/cancersselected/Mesothelioma>), mais une analyse
50 globale de ces données n'a pas encore été publiée. Cette classification devra prendre en
51 compte non seulement l'hétérogénéité moléculaire des cellules tumorales, mais également
52 celle du microenvironnement qui est variable selon les tumeurs, comme une étude récente

1 vient à nouveau de le confirmer [46]. La définition de groupe homogène de tumeurs
2 partageant des caractéristiques moléculaires communes est nécessaire au développement
3 d'une médecine de précision efficace dans le MPM. L'hétérogénéité intra-tumorale du MPM
4 doit faire l'objet d'études plus approfondies afin de la prendre en considération lors de la
5 prise en charge du patient.
6

7 8 9 **Remerciements**

10 Les travaux de recherche de notre laboratoire mentionnés dans cet article de synthèse ont
11 été soutenus par le programme « Cartes d'identité des tumeurs » de la Ligue contre le
12 Cancer, les comités de l'Oise et d'Ile de France de la Ligue contre le Cancer, la Fondation
13 ARC, la Chancellerie des Universités de Paris (Legs Poix) et le Groupement des entreprises
14 françaises dans la lutte contre le cancer (Gefluc).
15
16
17
18

19 **Références**

- 20 1. INCa. Amiante et mésothéliome pleural malin. France: Collection fiche repère. Institut National
21 du Cancer; 2011. Available from: www.e-cancer.fr.
- 22 2. Pairon JC. Amiante et effets sur la santé : une thématique toujours d'actualité. Bull Epidemiol
23 Hebd 2015;3-4:26-8.
- 24 3. Jean D, Le Pimpec-Barthes F, Andujar P, Gregoire M, Pairon JC, Scherpereel A *et al*. Thoracic
25 Neoplasia-Mesothelioma. In: McManus LM, Mitchell RN, editors. Pathobiology of Human
26 Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms. Elsevier: Academic Press; 2014. p.
27 2690-700.
- 28 4. Jean D, Jaurand MC. Causes and pathophysiology of malignant pleural mesothelioma. Lung
29 Cancer Management 2015;4:219-29.
- 30 5. Andujar P, Lacourt A, Brochard P, Pairon JC, Jaurand MC, Jean D. Five years update on
31 relationships between malignant pleural mesothelioma and exposure to asbestos and other
32 elongated mineral particles. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2016;19:151-72.
- 33 6. Lacourt A, Gramond C, Audignon S, Ducamp S, Fevotte J, Soit Ilg AG *et al*. Pleural mesothelioma
34 and occupational coexposure to asbestos, mineral wool, and silica. Am J Respir Crit Care Med
35 2013;187:977-82.
- 36 7. Dhalluin X, Scherpereel A. Chemotherapy and radiotherapy for mesothelioma. Recent Results
37 Cancer Res 2011;189:127-47.
- 38 8. Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma-The European experience. J Thorac Dis
39 2014;6:S238-52.
- 40 9. Astoul P, Roca E, Galateau-Salle F, Scherpereel A. Malignant pleural mesothelioma: from the
41 bench to the bedside. Respiration 2012;83:481-93.
- 42 10. Stahel RA, Weder W, Felley-Bosco E, Petrusch U, Curioni-Fontecedro A, Schmitt-Opitz I *et al*.
43 Searching for targets for the systemic therapy of mesothelioma. Ann Oncol 2015;26:1649-60.
- 44 11. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D *et al*.
45 Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin
46 Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet
47 2016;387:1405-14.
- 48 12. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Dô P, Bylicki O, Monnet I *et al*. Second- or third-line
49 nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM)
50 patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial. J Clin Oncol 2017;35:(suppl;
51 abstr LBA8507).
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61

13. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:647-67.
14. Jean D, Daubriac J, Le Pimpec-Barthes F, Galateau-Salle F, Jaurand MC. Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:277-93.
15. Bertino P, Carbone M, Pass H. Chemotherapy of malignant pleural mesothelioma. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:99-107.
16. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP *et al.* Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012;30:2509-15.
17. Betta PG, Magnani C, Bensi T, Trincerri NF, Orecchia S. Immunohistochemistry and molecular diagnostics of pleural malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:253-61.
18. Huang SX, Jaurand MC, Kamp DW, Whysner J, Hei TK. Role of mutagenicity in asbestos fiber-induced carcinogenicity and other diseases. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2011;14:179-245.
19. Yoshikawa Y, Emi M, Hashimoto-Tamaoki T, Ohmuraya M, Sato A, Tsujimura T *et al.* High-density array-CGH with targeted NGS unmask multiple noncontiguous minute deletions on chromosome 3p21 in mesothelioma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:13432-7.
20. Jean D, Thomas E, Manie E, Renier A, de Reynies A, Lecomte C *et al.* Syntenic Relationships between Genomic Profiles of Fiber-Induced Murine and Human Malignant Mesothelioma. *Am J Pathol* 2011;178:881-94.
21. Borczuk AC, Pei J, Taub RN, Levy B, Nahum O, Chen J *et al.* Genome-wide analysis of abdominal and pleural malignant mesothelioma with DNA arrays reveals both common and distinct regions of copy number alteration. *Cancer Biol Ther* 2016:1-8.
22. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z *et al.* Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016;48:407-16.
23. Andujar P, Pairon JC, Renier A, Descatha A, Hysi I, Abd-alsamad I *et al.* Differential mutation profiles and similar intronic TP53 polymorphisms in asbestos-related lung cancer and pleural mesothelioma. *Mutagenesis* 2013;28:323-31.
24. Fleury-Feith J, Lecomte C, Renier A, Matrat M, Kheuang L, Abramowski V *et al.* Hemizyosity of Nf2 is associated with increased susceptibility to asbestos-induced peritoneal tumours. *Oncogene* 2003;22:3799-805.
25. Altomare DA, Menges CW, Xu J, Pei J, Zhang L, Tadevosyan A *et al.* Losses of both products of the Cdkn2a/Arf locus contribute to asbestos-induced mesothelioma development and cooperate to accelerate tumorigenesis. *PLoS One* 2011;6:e18828.
26. Xu J, Kadariya Y, Cheung M, Pei J, Talarchek J, Sementino E *et al.* Germline mutation of Bap1 accelerates development of asbestos-induced malignant mesothelioma. *Cancer Res* 2014;74:4388-97.
27. Tranchant R, Quétel L, Tallet A, Meiller C, Renier A, de Koning L *et al.* Co-occurring mutations of tumor suppressor genes, LATS2 and NF2, in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2017;23:3191-202.
28. Tallet A, Nault JC, Renier A, Hysi I, Galateau-Salle F, Cazes A *et al.* Overexpression and promoter mutation of the TERT gene in malignant pleural mesothelioma. *Oncogene* 2014;33:3748-52.
29. de Reynies A, Jaurand MC, Renier A, Couchy G, Hysi I, Elarouci N *et al.* Molecular classification of malignant pleural mesothelioma: identification of a poor prognosis subgroup linked to the epithelial-to-mesenchymal transition. *Clin Cancer Res* 2014;20:1323-34.
30. McLoughlin KC, Kaufman AS, Schrupp DS. Targeting the epigenome in malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6:350-65.
31. Christensen BC, Houseman EA, Godleski JJ, Marsit CJ, Longacker JL, Roelofs CR *et al.* Epigenetic profiles distinguish pleural mesothelioma from normal pleura and predict lung asbestos burden and clinical outcome. *Cancer Res* 2009;69:227-34.

32. Goto Y, Shinjo K, Kondo Y, Shen L, Toyota M, Suzuki H *et al.* Epigenetic profiles distinguish malignant pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2009;69:9073-82.
33. Reid G. MicroRNAs in mesothelioma: from tumour suppressors and biomarkers to therapeutic targets. *J Thorac Dis* 2015;7:1031-40.
34. Busacca S, Germano S, De Cecco L, Rinaldi M, Comoglio F, Favero F *et al.* MicroRNA signature of malignant mesothelioma with potential diagnostic and prognostic implications. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:312-9.
35. Hoang CD, D'Cunha J, Kratzke MG, Casmey CE, Frizelle SP, Maddaus MA *et al.* Gene expression profiling identifies matriptase overexpression in malignant mesothelioma. *Chest* 2004;125:1843-52.
36. Gordon GJ, Rockwell GN, Jensen RV, Rheinwald JG, Glickman JN, Aronson JP *et al.* Identification of novel candidate oncogenes and tumor suppressors in malignant pleural mesothelioma using large-scale transcriptional profiling. *Am J Pathol* 2005;166:1827-40.
37. Christensen BC, Houseman EA, Poage GM, Godleski JJ, Bueno R, Sugarbaker DJ *et al.* Integrated profiling reveals a global correlation between epigenetic and genetic alterations in mesothelioma. *Cancer Res* 2010;70:5686-94.
38. McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell* 2015;27:15-26.
39. Hamasaki M, Matsumoto S, Abe S, Hamatake D, Kamei T, Hiroshima K *et al.* Low homozygous/high heterozygous deletion status by p16 FISH correlates with a better prognostic group than high homozygous deletion status in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2016;99:155-61.
40. Comertpay S, Pastorino S, Tanji M, Mezzapelle R, Strianese O, Napolitano A *et al.* Evaluation of clonal origin of malignant mesothelioma. *J Transl Med* 2014;12:301.
41. Wang NS. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med* 1998;19:229-40.
42. Kiyotani K, Park JH, Inoue H, Husain A, Olugbile S, Zewde M *et al.* Integrated analysis of somatic mutations and immune microenvironment in malignant pleural mesothelioma. *Oncoimmunology* 2017;6:e1278330.
43. Yap TA, Aerts JG, Popat S, Fennell DA. Novel insights into mesothelioma biology and implications for therapy. *Nat Rev Cancer* 2017;17:475-88.
44. Shapiro IM, Kolev VN, Vidal CM, Kadariya Y, Ring JE, Wright Q *et al.* Merlin deficiency predicts FAK inhibitor sensitivity: a synthetic lethal relationship. *Sci Transl Med* 2014;6:237-68.
45. Kato T, Sato T, Yokoi K, Sekido Y. E-cadherin expression is correlated with focal adhesion kinase inhibitor resistance in Merlin-negative malignant mesothelioma cells. *Oncogene* 2017;36:5522-31.
46. Thapa B, Salcedo A, Lin X, Walkiewicz M, Murone C, Ameratunga M *et al.* The Immune Microenvironment, Genome-wide Copy Number Aberrations, and Survival in Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2017;12:850-9.

Figure 1

Altération chromosomique dans le mésothéliome pleural malin

Idéogramme des chromosomes 9p et 14 montrant les pertes (en vert) et les gains (en rouge) des régions chromosomiques présentes dans chaque lignée de MPM. Les altérations chromosomiques ont été identifiées par CGH-array (Comparative Genomic Hybridization-array) sur 38 lignées de MPM [20].

Figure 2

Profil de mutation des MPM.

Représentation schématique montrant les altérations génétiques (mutation ponctuelle et délétion biallélique) des gènes les plus fréquemment altérés dans le MPM. Ces mutations ont été caractérisées par séquençage de Sanger dans 61 lignées de MPM [20, 23, 27-29].

Figure 3

Caractéristiques des MPM des groupes moléculaires C1 et C2 [29].

Figure 4

Caractéristiques des MPM du sous-groupe moléculaire C2^{LN} du groupe C2 [27].

Chromosome 9p

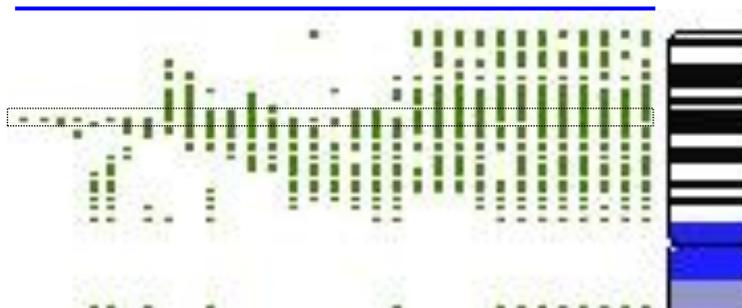
3 gènes

- *MTAP*
- *CDKN2A*
- *CDKN2B*

9p21.3
(0,7 Mb)



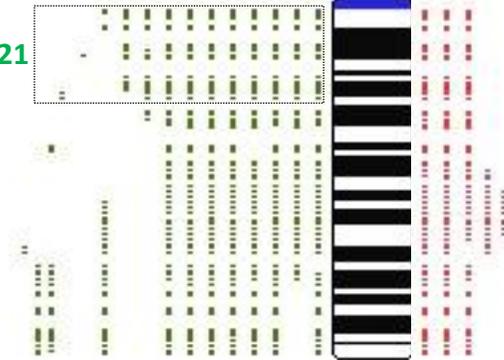
91% des mésothéliomes



Chromosome 14

Mésoséliomes de patients exposés à l'amiante (46%)

14q11.2-q21



Mésoséliomes de patients non exposés à l'amiante



Figure 2

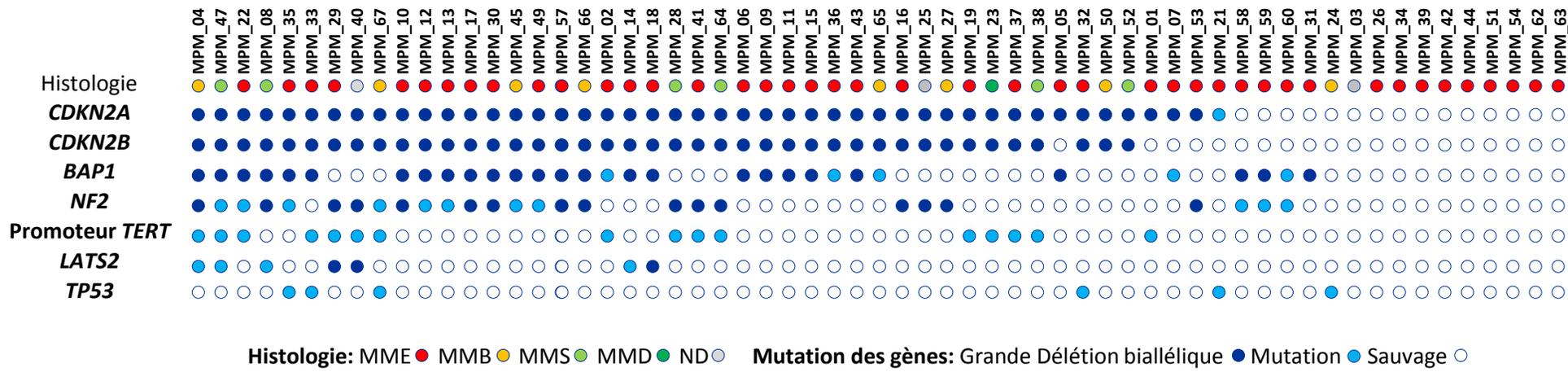


Figure 3

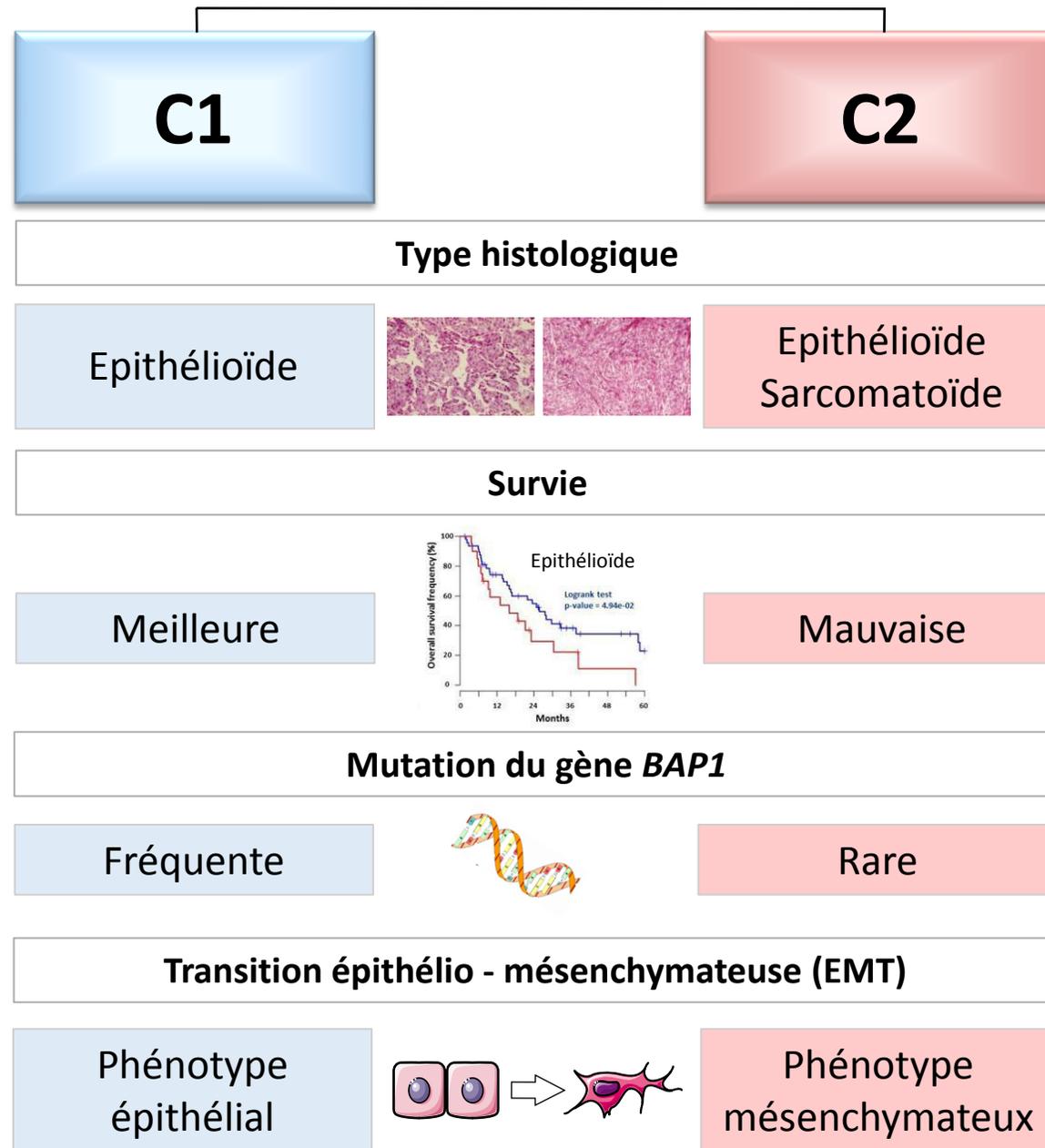


Figure 4

C2^{LN}

Génétique :

**Inactivation des gènes suppresseurs de tumeur
NF2 et *LATS2***

Cellulaire :

Perte d'inhibition de contact

Voies de signalisation :

Altération *YAP* et *mTOR*

Survie :

Mauvais pronostic

Thérapie ciblée potentielle :

Inhibiteur de *mTOR/PI3K/Akt*

Biomarqueur :

Surexpression du gène *MOK*