



REUNION DU GROUPE OUEST MELANOME

Vendredi 14 octobre 2011

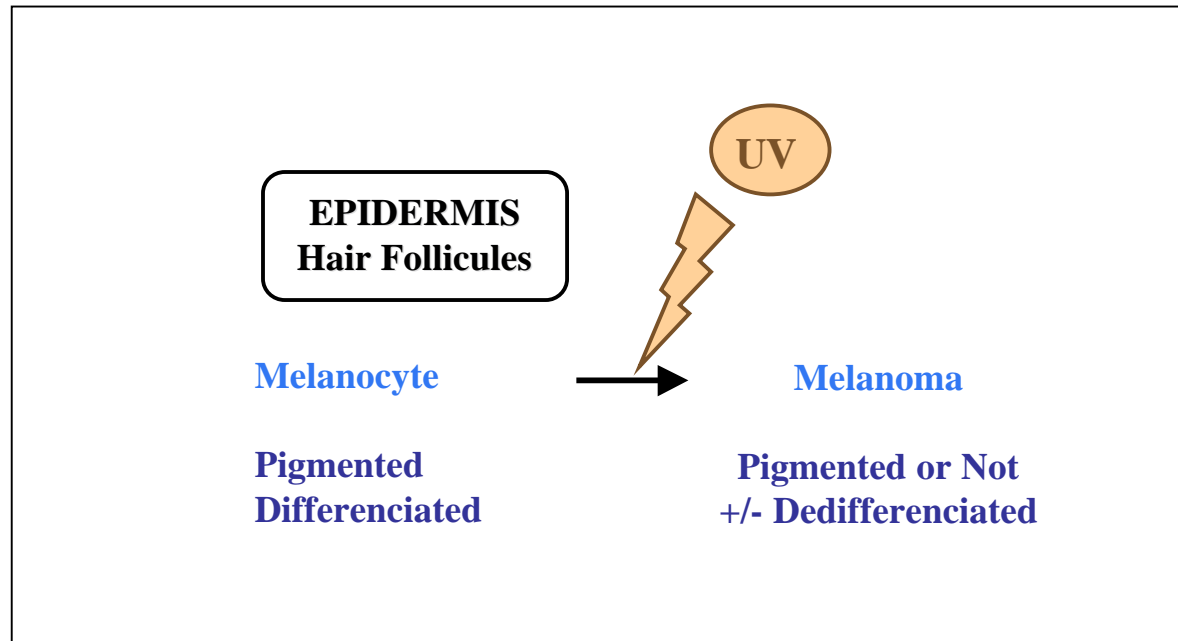
Mélanome et Mutations en pratique !

Pr. Marie-Dominique GALIBERT

Université de Rennes 1- Faculté de Médecine,
CNRS UMR 6061 - Institut de Génétique et Développement de Rennes

CHU de Rennes -
Service de Génétique Moléculaire et de Génomique Médicale





Quels sont les gènes impliqués?

➤ Gènes de Prédiposition

➤ **MC1R: Melanocortin Receptor 1**

Récepteur transmembranaire couplé à la protéine G

Moduler l'activité de l'alpha MSH sur mélanocytes

Gène localisé en 16 q 24 .3 / Plus de 60 Variants Génétiques

➤ Gènes de Prédisposition

➤ **MC1R: Melanocortin Receptor 1**

Récepteur transmembranaire couplé à la protéine G
Moduler l'activité de l'alpha MSH sur mélanocytes

Gène localisé en 16 q 24 .3 / Plus de 60 Variants Génétiques

3 variants : (Arg 151 Cys, Arg 160 Trp, Asp294 his)-->phénotype roux : chx,
éphélides+++ et lentigines solaires

=> **confèrent un risque accru de mélanome**

➤ Gènes de Prédisposition

➤ **MC1R: Melanocortin Receptor 1**

Récepteur transmembranaire couplé à la protéine G
Moduler l'activité de l'alpha MSH sur mélanocytes

Gène localisé en 16 q 24 .3 / Plus de 60 Variants Génétiques

3 variants : (Arg 151 Cys, Arg 160 Trp, Asp294 his)-->phénotype roux : chx, éphélides+++ et lentigines solaires

=> confèrent un risque accru de mélanome

Perte d'affinité pour MSH - altération capacité couplé prot G-

Diminution surface mb / Internalisation / Desensibilisation

([Sturm Hum Mol Genet, 2005](#) - [José C. García-Borrón, JBC 2007](#))

➤ Autres Gènes de Prédisposition

➤ *Systèmes de Réparation : NER, Hélicases
XP - Werner - Rothmund....*

➤ *Gènes de la réponse Immunitaire*

➤ ...

➤ Mutations Germinales et Somatiques : p16 - CDKN2A = 90%

➤ **9p21: Tumor Suppressor Gene**

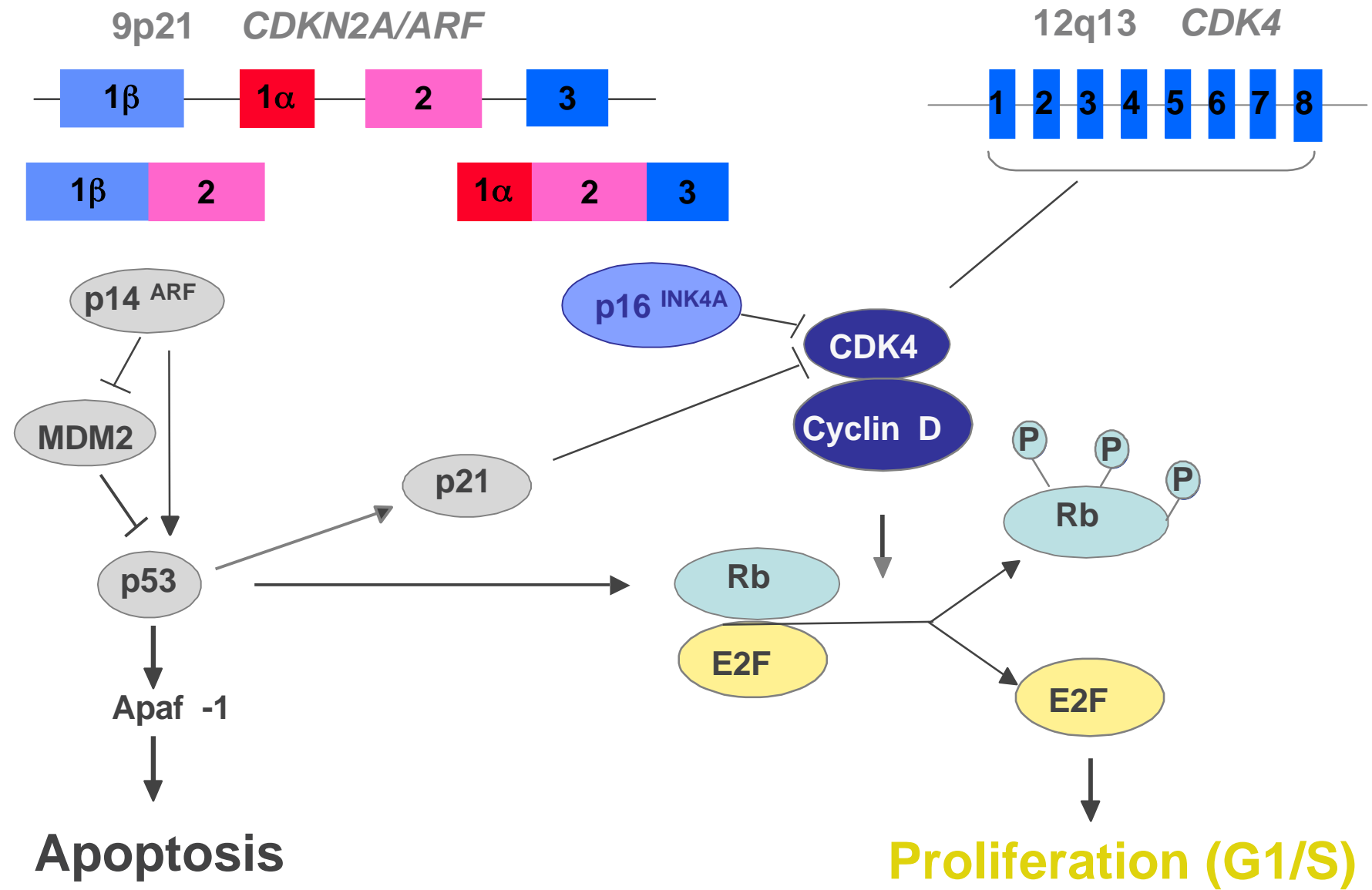
➤ **Mutations: Effet Fondateur**

p16 Leiden- 225 del 19- (Pays Bas)

113 Ins R (Suède)(2000)

Gly 101 Trp (origine celte?)(2001)

Val 59 Gly (Israel)(2003)



➤ Mutations Germinales et Somatiques : p16 - CDKN2A = 90%

➤ **9p21: Tumor Suppressor Gene**

➤ **Mutations: Effet Fondateur**

p16 Leiden- 225 del 19- (Pays Bas)

113 Ins R (Suède)(2000)

Gly 101 Trp (origine celte?)(2001)

Val 59 Gly (Israel)(2003)

➤ **CDKI: Arrêt du cycle cellulaire: CDK4 (12q13) - (10%)**

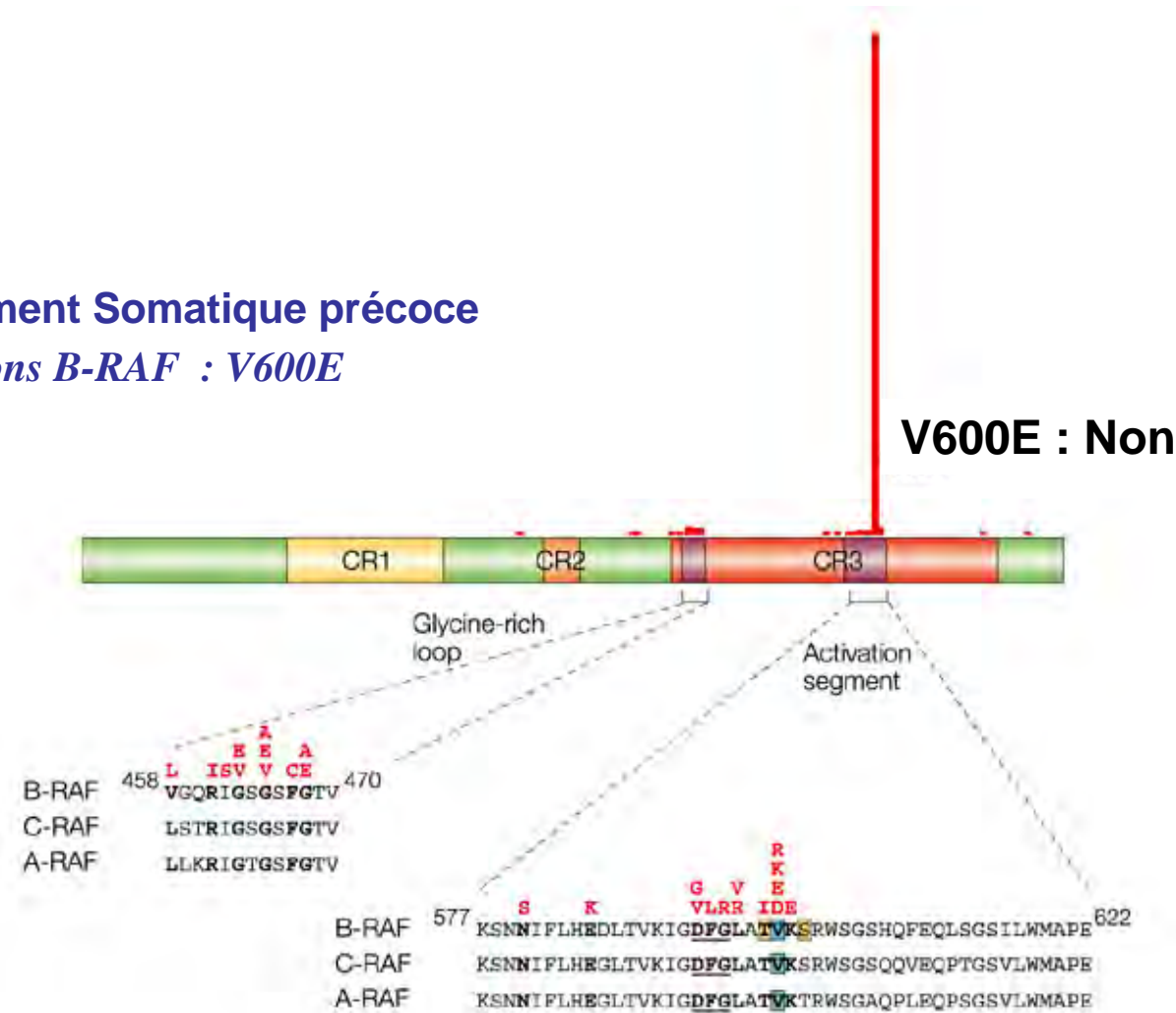
► Mutation Précoce : B-RAF

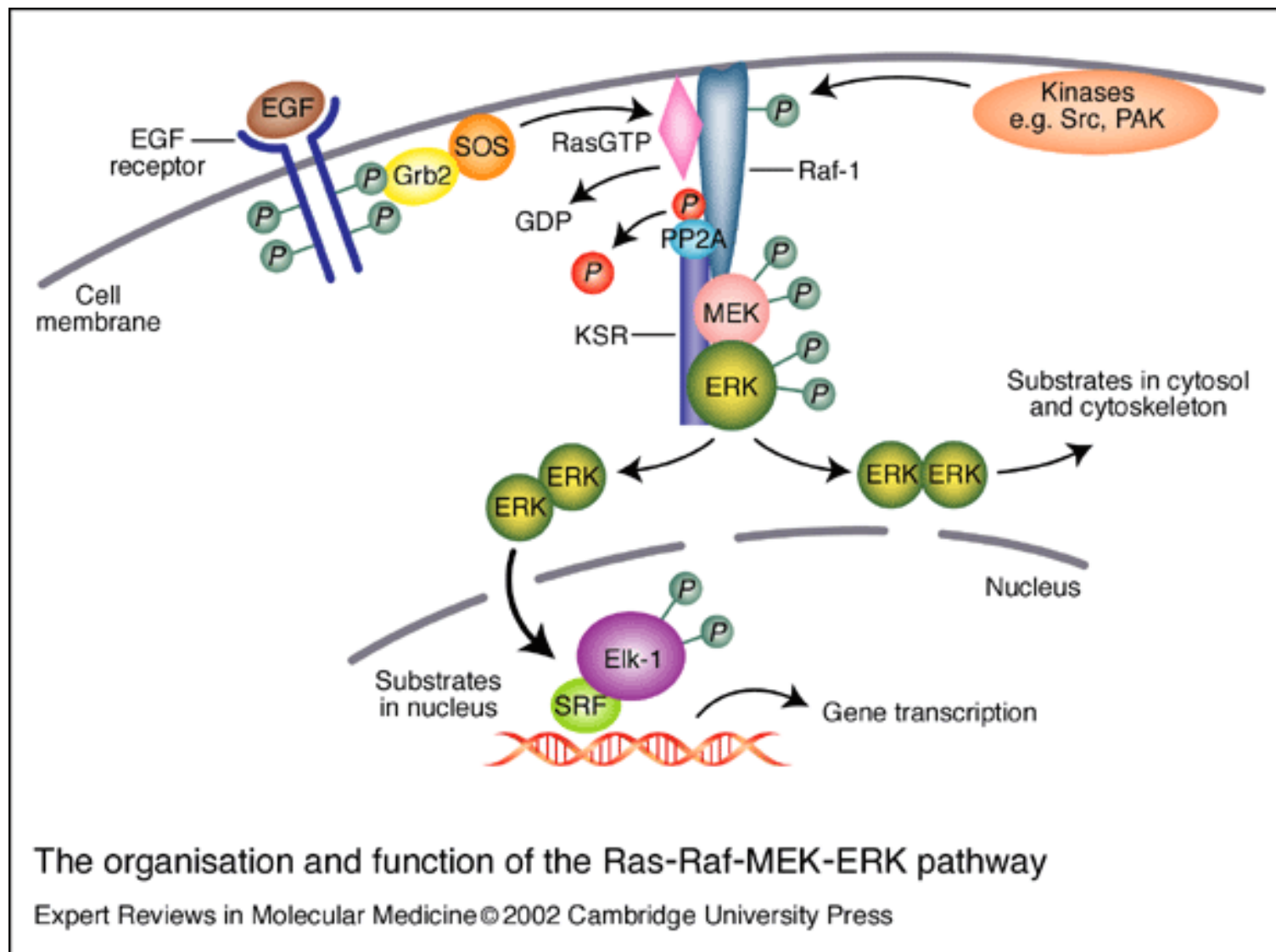
► 7q34 : Oncogene

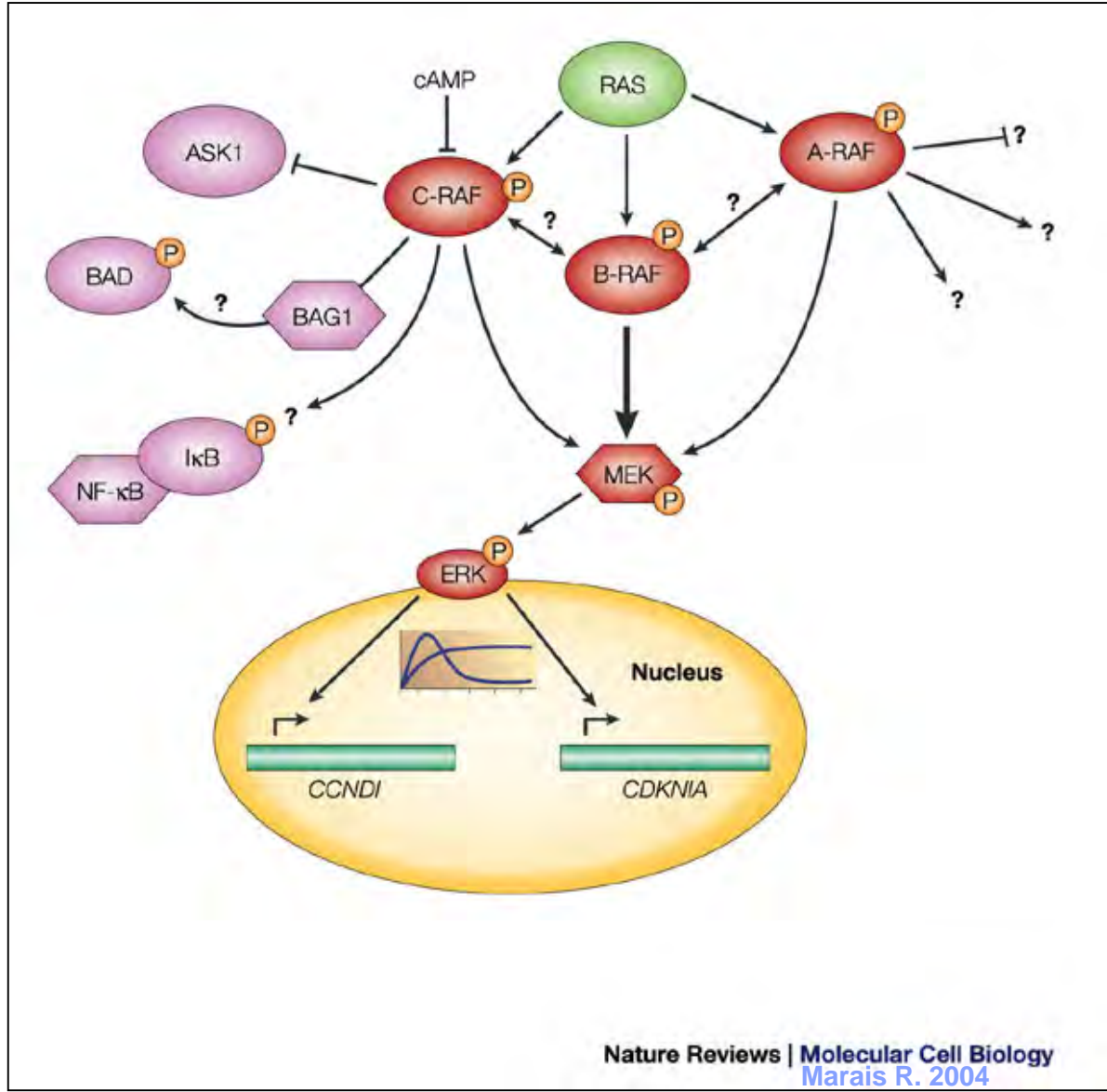
► Mutation : Evènement Somatique précoce

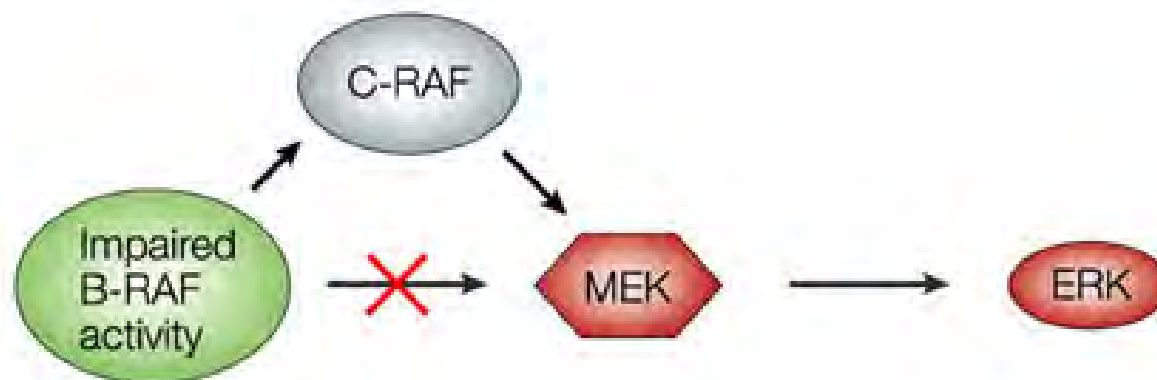
60% mutations B-RAF : V600E

V600E : Non UV



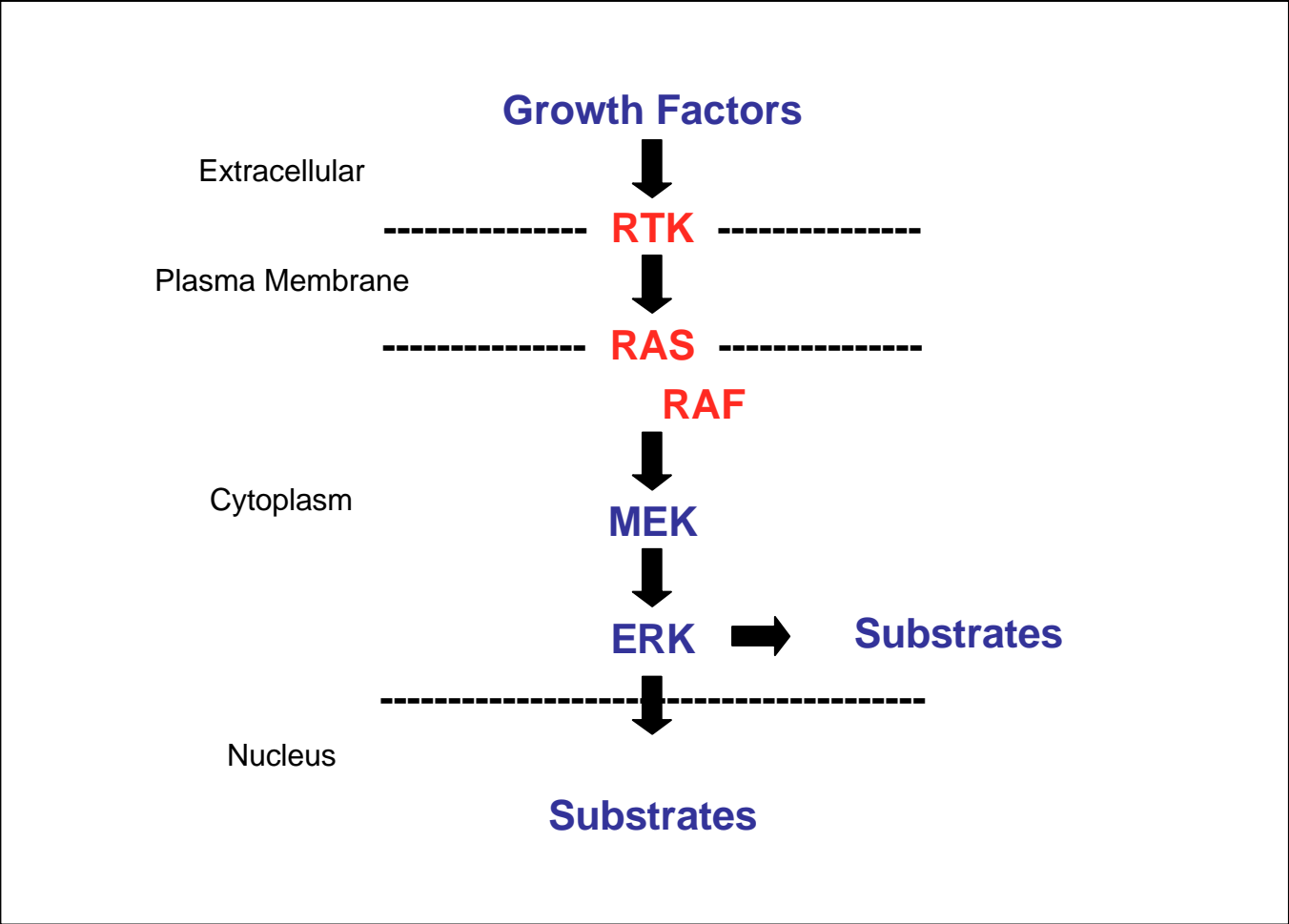


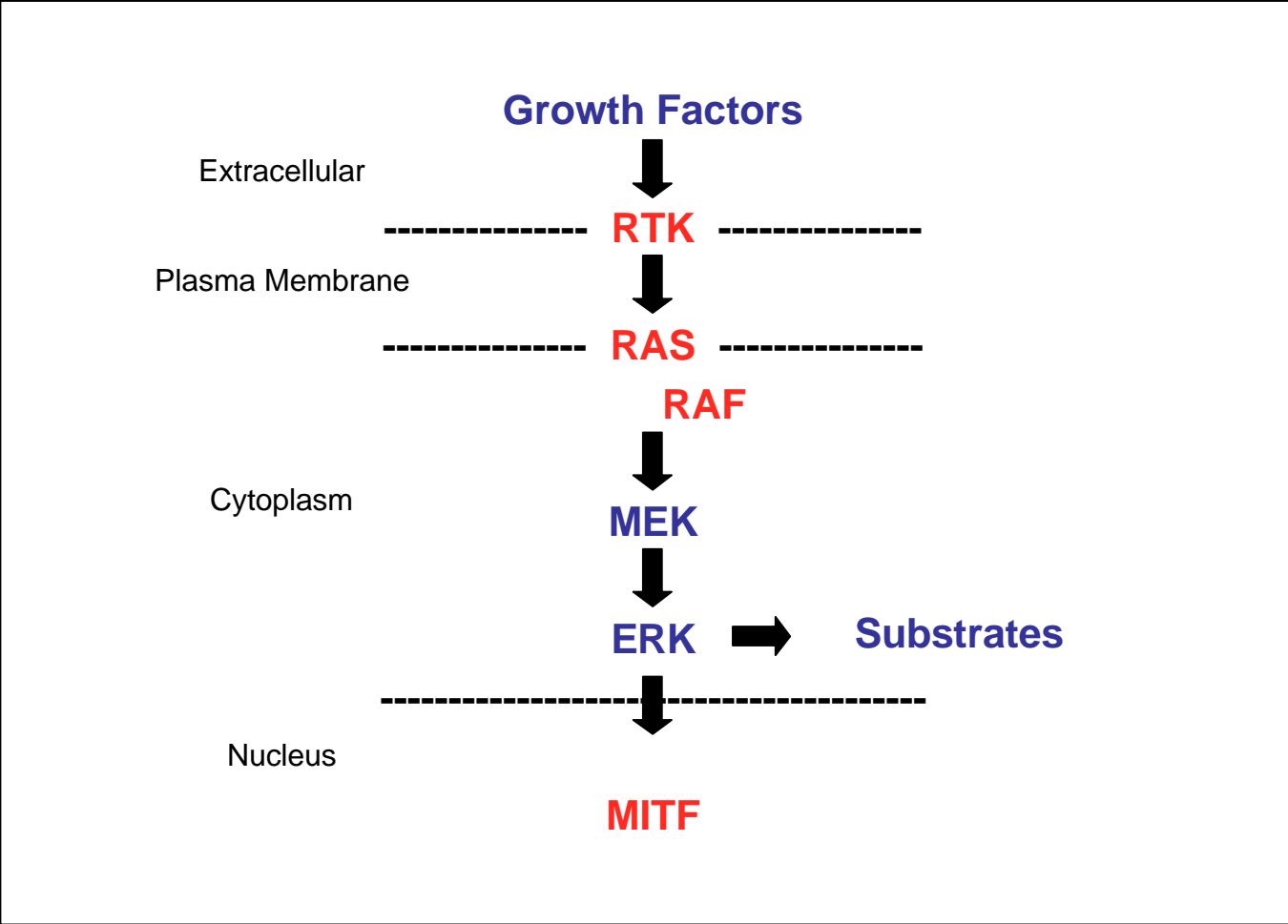


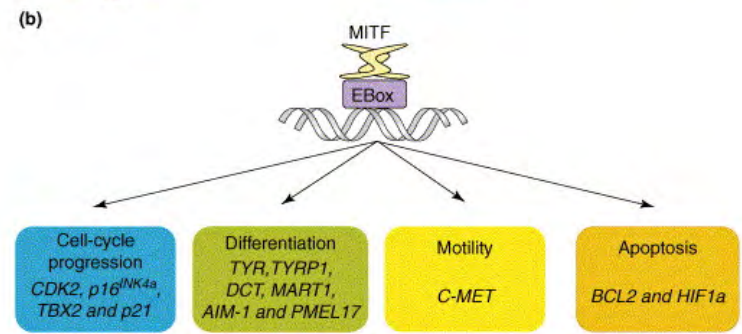
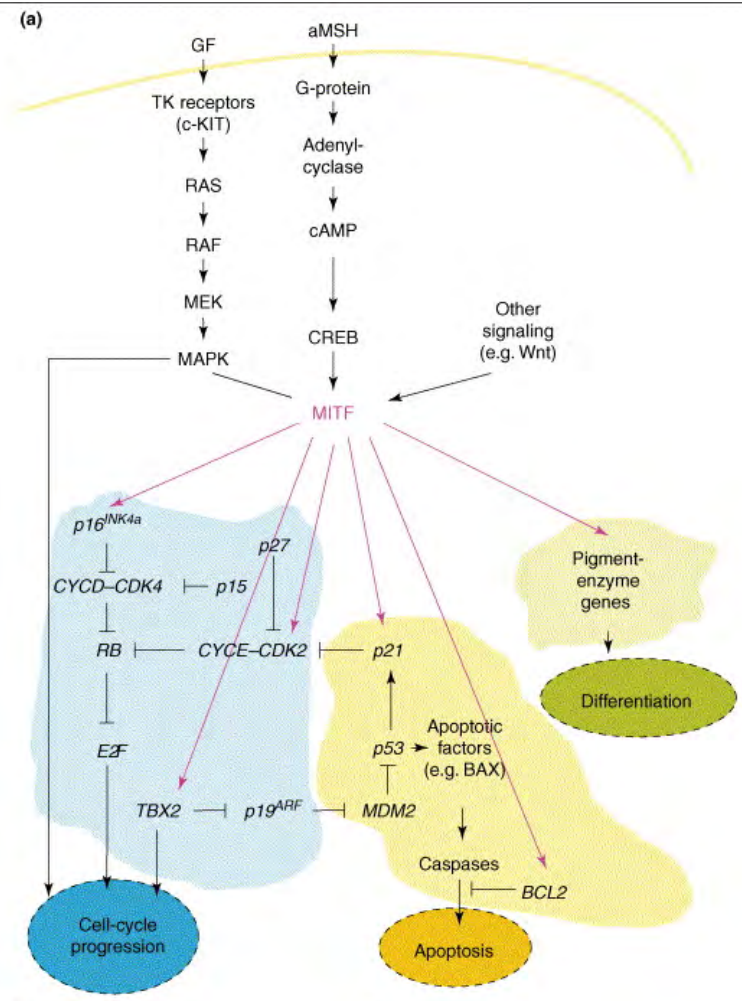


Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Marais R. 2004







A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma

Corine Bertolotto^{1,2,3*}, Fabienne Lesueur^{4†*}, Sandy Giuliano^{1,2*}, Thomas Strub⁵, Mahaut de Lichy⁴, Karine Bille¹, Philippe Dessen⁶, Benoit d'Hayer⁴, Hamida Mohamdi^{7,8,9}, Audrey Remenieras^{4†}, Eve Maubec^{7,10}, Arnaud de la Fouchardière¹¹, Vincent Molinié¹², Pierre Vabres¹³, Stéphane Dalle¹⁴, Nicolas Poulalhon¹⁴, Tanguy Martin-Denavit¹⁴, Luc Thomas¹⁴, Pascale Andry-Benzaquen¹⁵, Nicolas Dupin¹⁵, Françoise Boitier¹⁵, Annick Rossi¹⁶, Jean-Luc Perrot¹⁷, Bruno Labeille¹⁷, Caroline Robert¹⁸, Bernard Escudier¹⁸, Olivier Caron¹⁸, Laurence Brugières¹⁹, Simon Saule²⁰, Betty Gardie²¹, Sophie Gad²¹, Stéphane Richard^{21,22}, Jérôme Couturier²³, Bin Tean Teh^{24,25}, Paola Ghorzo²⁶, Lorenza Pastorino²⁶, Susana Puig²⁷, Celia Badenas²⁷, Hakan Olsson²⁸, Christian Ingvar²⁹, Etienne Rouleau³⁰, Rosette Lidereau³⁰, Philippe Bahadoran³, Philippe Vielh³¹, Eve Corda^{7,9}, Hélène Blanché⁹, Diana Zelenika³², Pilar Galan³³, The French Melanoma Study Group[‡], Valérie Chaudru^{7,9,34}, Gilbert M. Lenoir^{4,35}, Mark Lathrop^{9,32}, Irwin Davidson⁵, Marie-Françoise Avril¹⁵, Florence Demenais^{7,8,9}, Robert Ballotti^{1,2,3*} & Brigitte Bressac-de Paillerets^{4,7*}

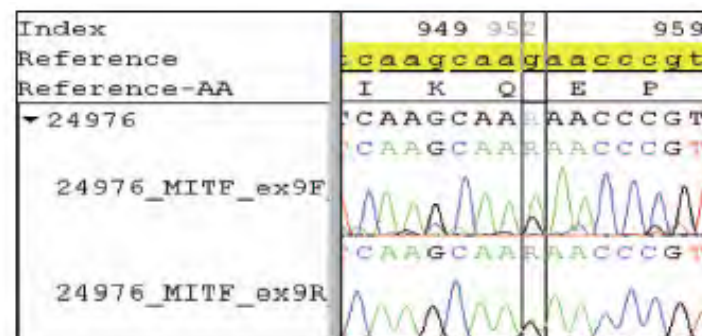
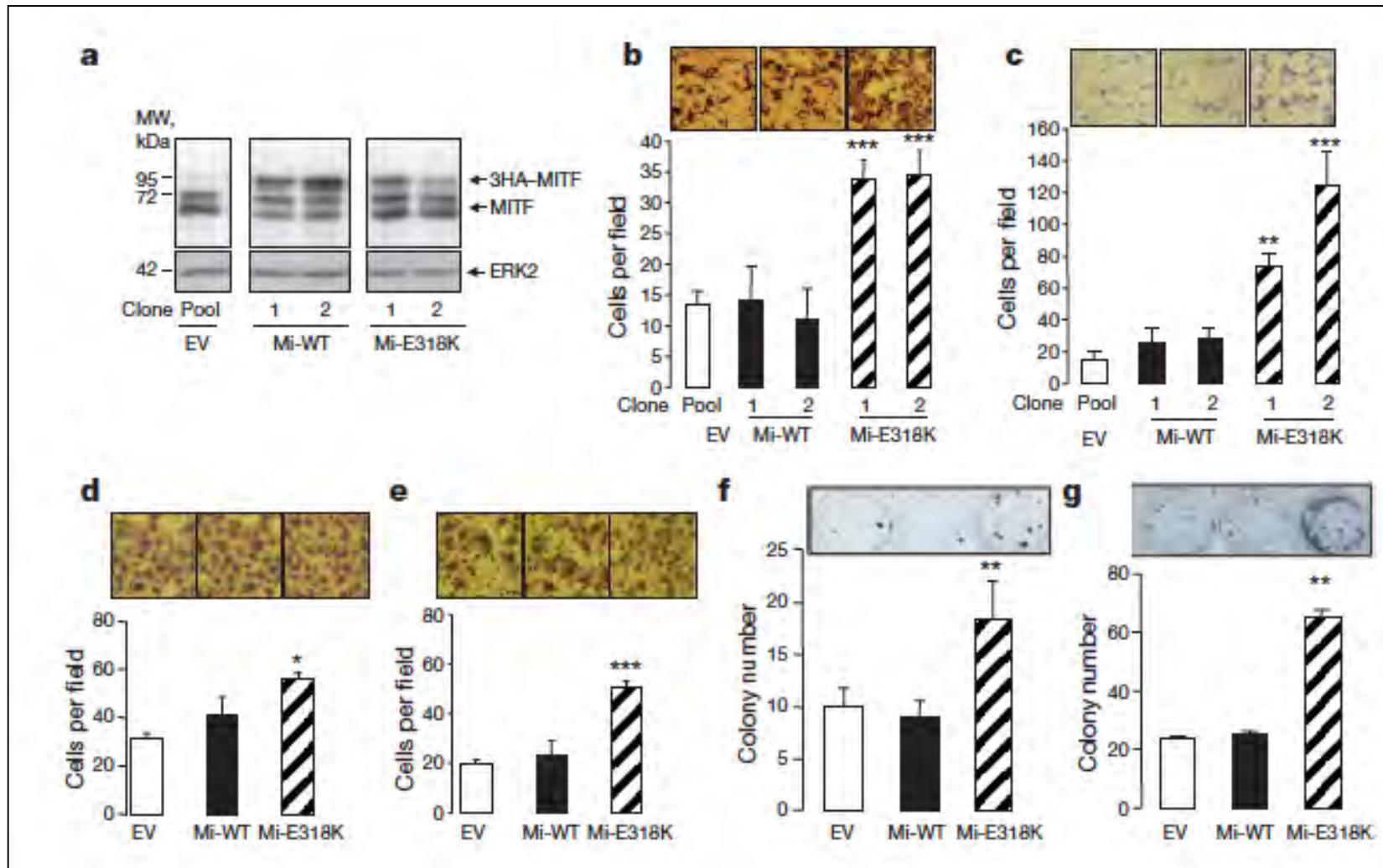


Figure 1 | Mi-E318K mutation impairs MITF SUMOylation. a, *MITF* sequence data of the c.952G>A, p.E318K germline substitution (Mi-E318K)



Mi-E318K-enhanced migration, invasion and clonogenicity of melanoma and renal cancer cells

➤ Mutation PTEN

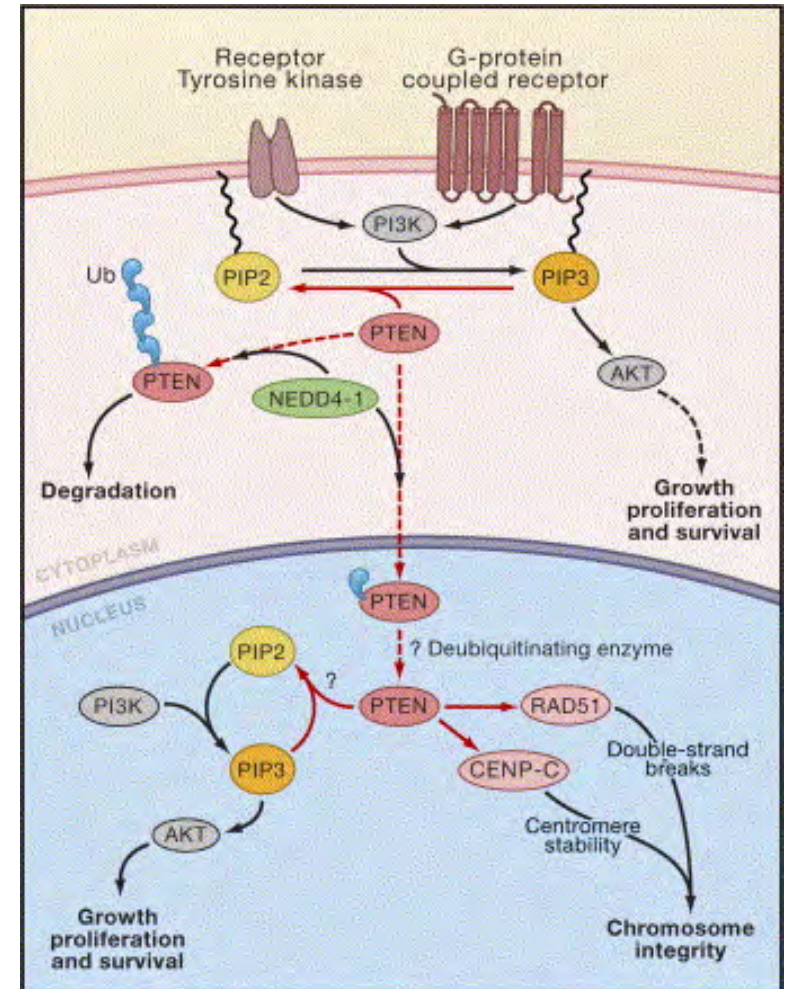
➤ 10q23.31: Tumor Suppressor Gene

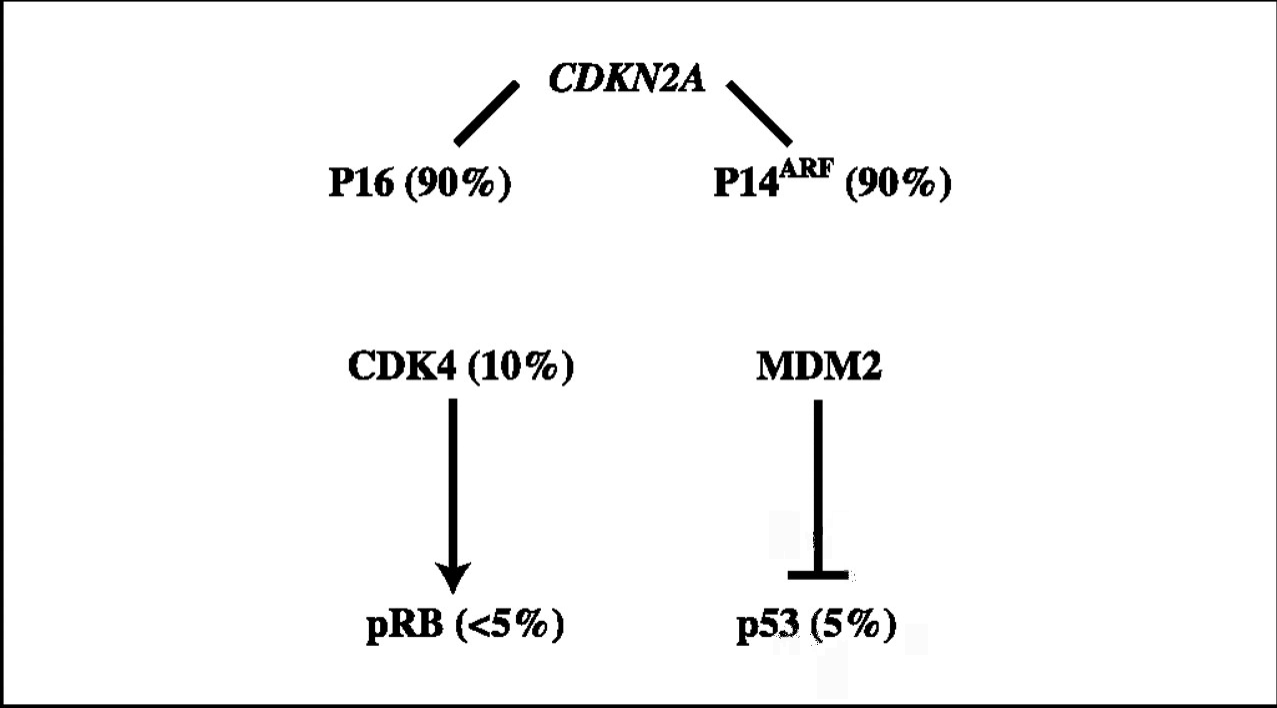
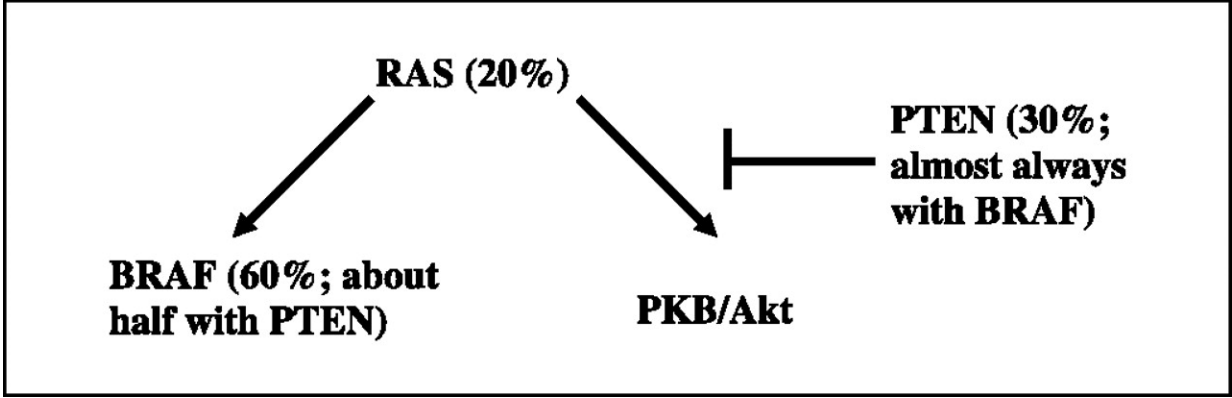
➤ PHOSPHATASE

Dephosphorylation PI-3,4,5-P₃ : Produit PI3K

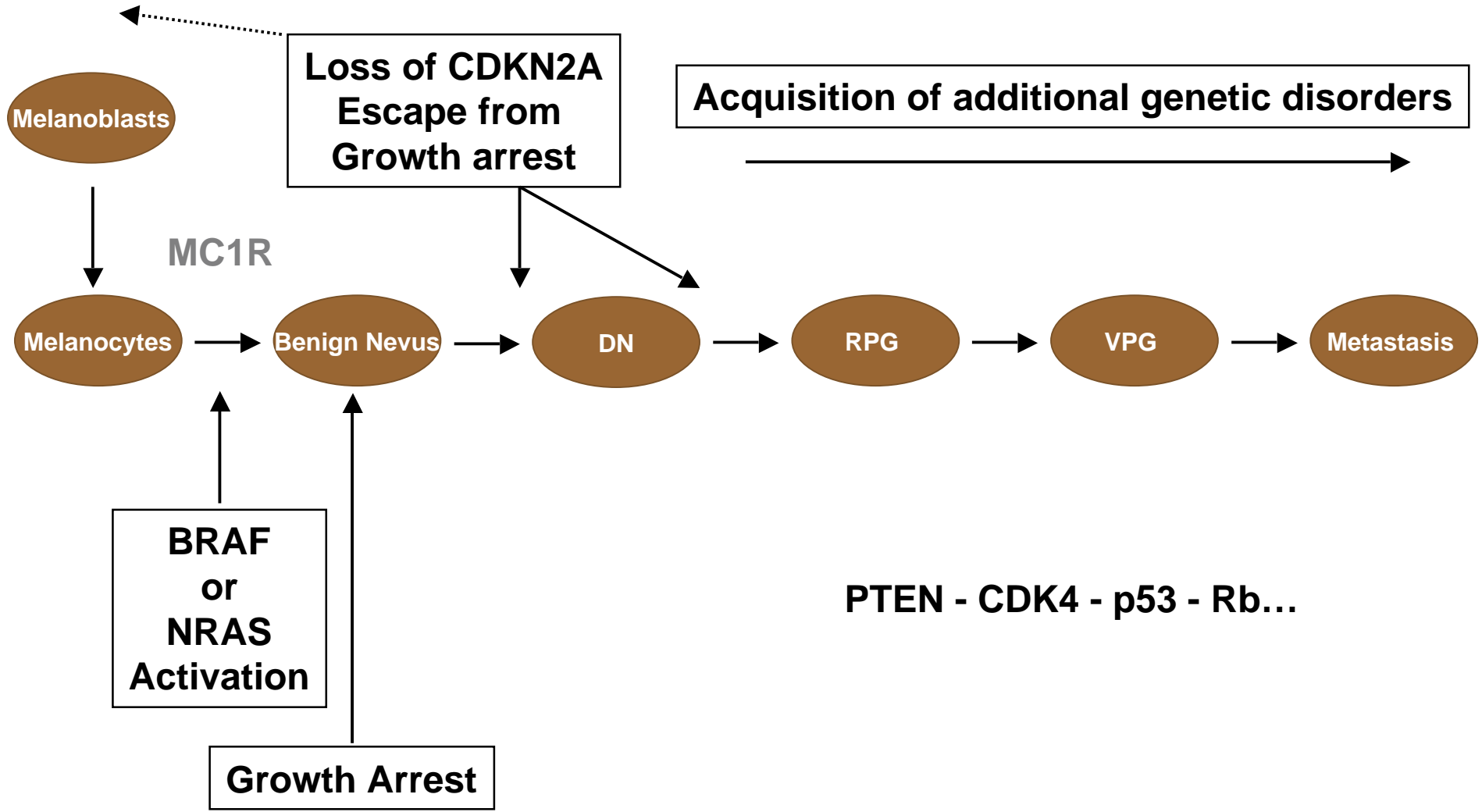
➤ Mutation : domaine catalytique 30%

Inactivation: Up-Regulation de la voie Akt/PKB

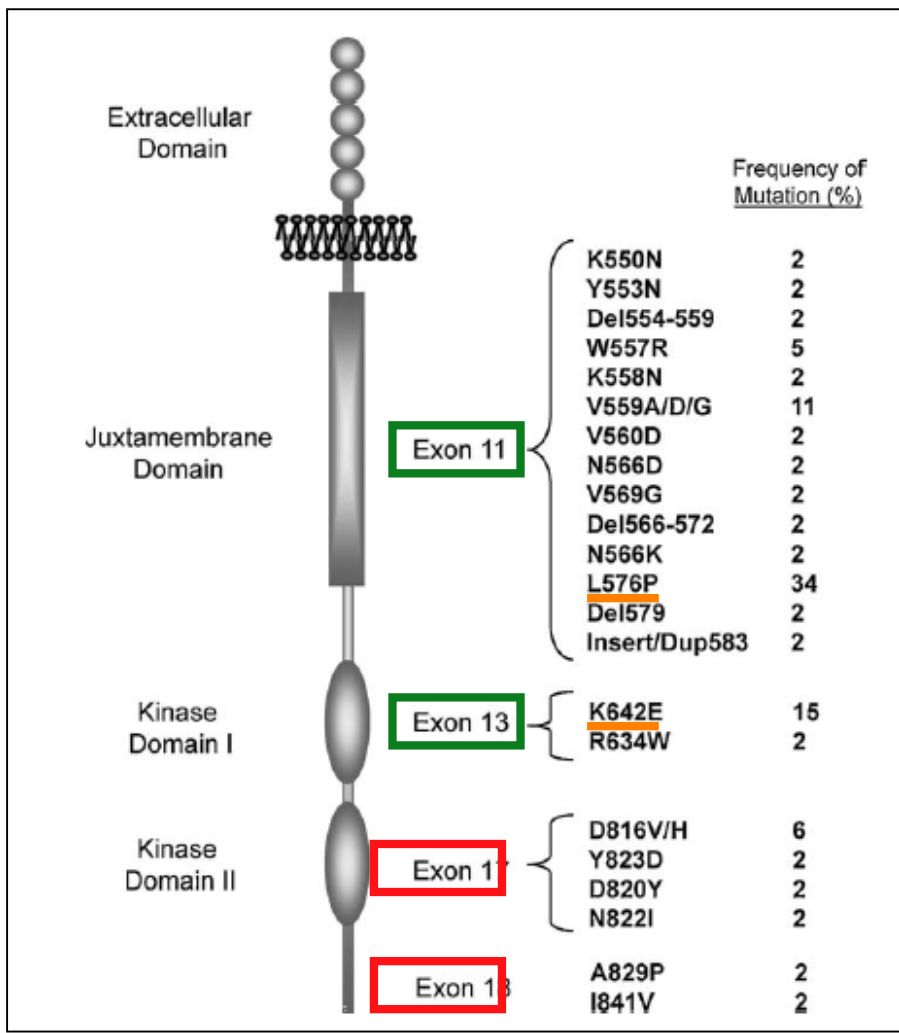




SSM



Mutations c-KIT: activation c-KIT INDEPENDANTE liaison ligand

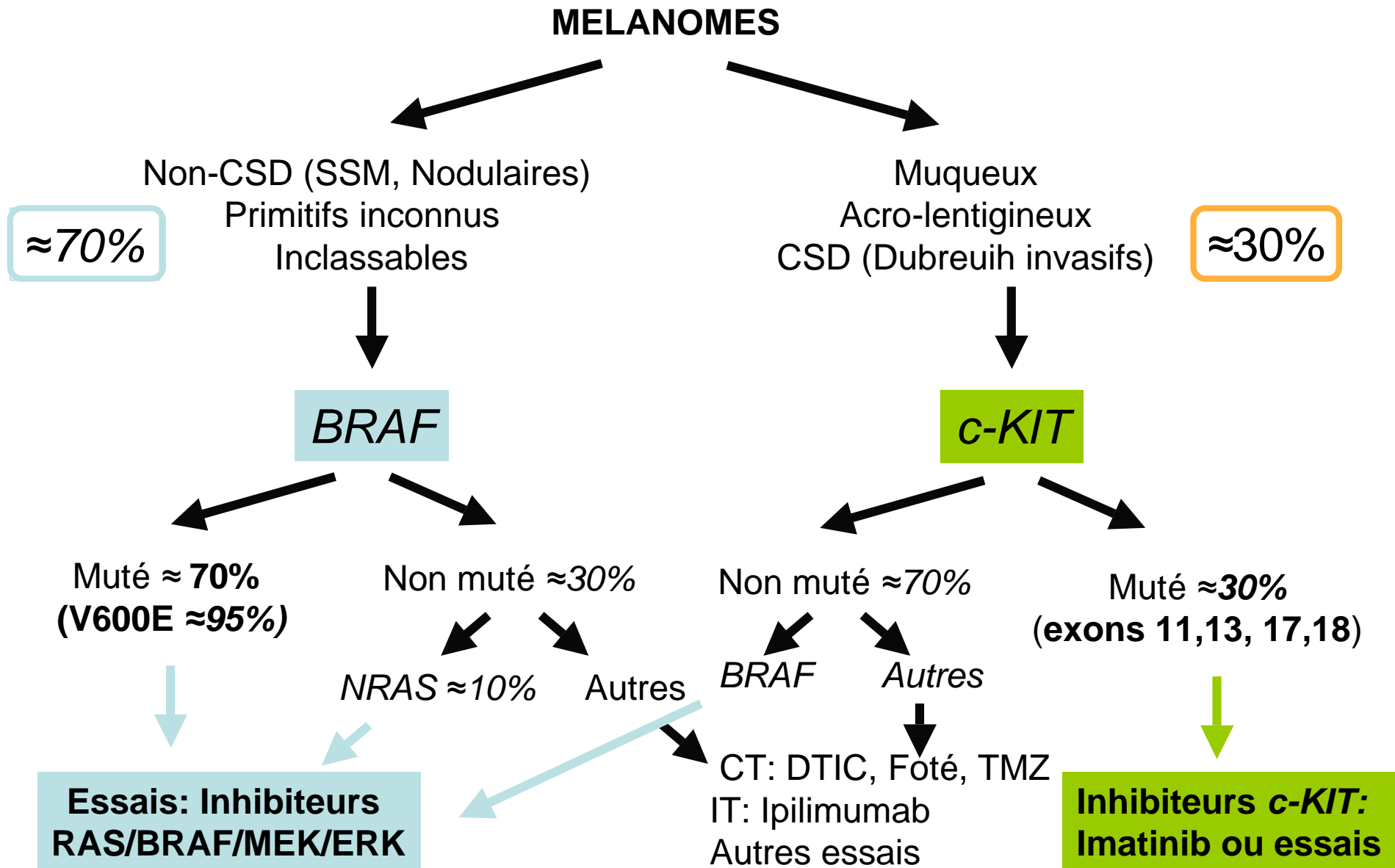


Muqueux
Acro-lentigineux
CSD (Dubreuih invasifs)

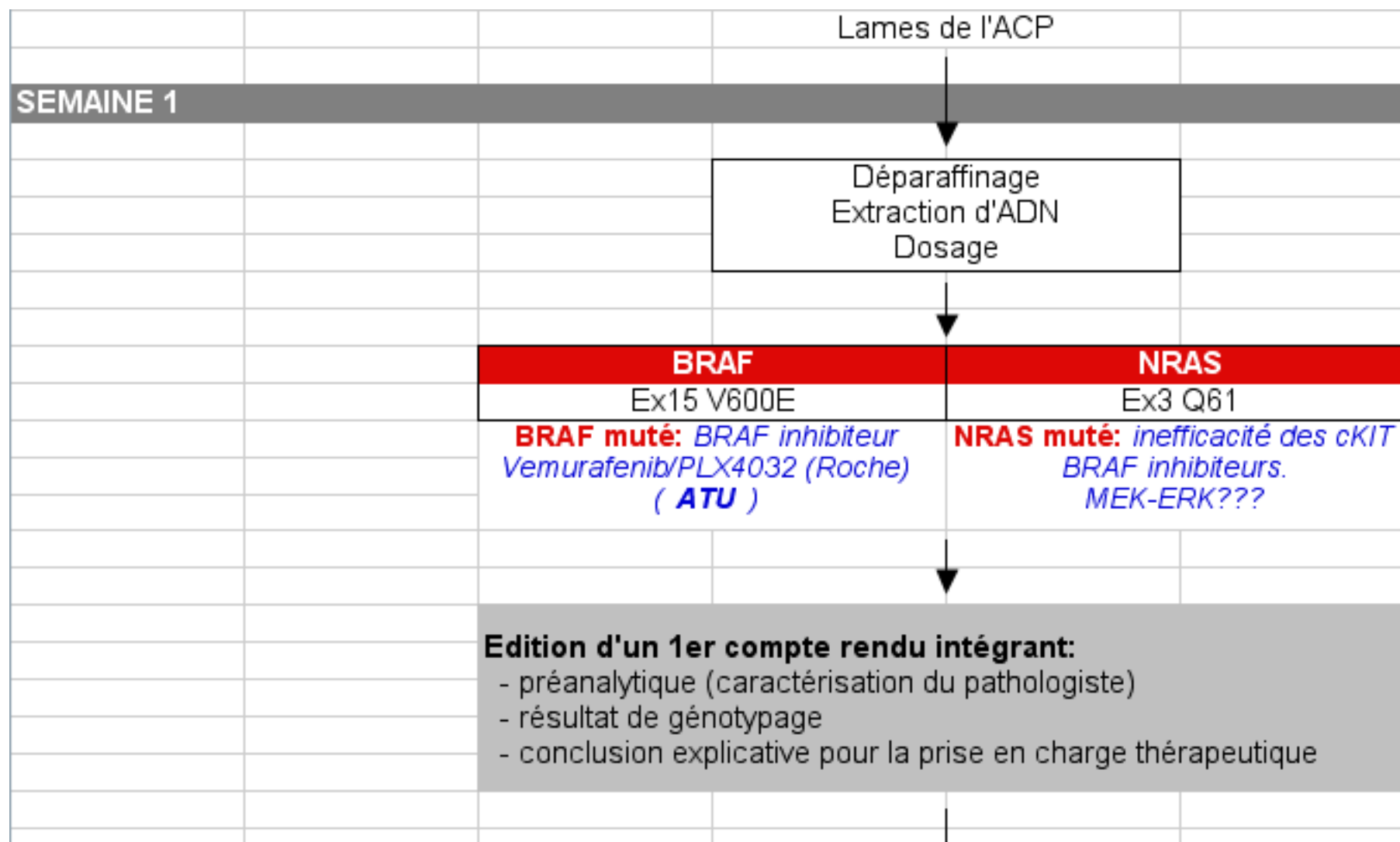
sensibles aux inhibiteurs de Tyr-kinase ?

résistantes aux inhibiteurs de Tyr-kinase?

Génomique des Mélanomes et Thérapies Ciblées



ORGANISATION DES TESTS POUR LE MELANOME (250 patients/an)



ORGANISATION DES TESTS POUR LE MELANOME (250 patients/an)

SEMAINE 2

Si BRAF wt et NRAS wt
(45% des prélèvements)

cKIT

Ex11, Ex13, Ex17 et Ex18

cKIT muté:

Essai cKIT inhibiteur
Imatinib/Glivec (Novartis)

cKIT muté L576P:
Essai cKIT inhibiteur
Dasatinib (BMS)

Edition d'un 2eme compte rendu intégrant l'ensemble des résultats



**PLATEFORME DE GENETIQUE MOLECULAIRE DES CANCERS
DE RENNES**

Coordonnateur : Pr. Thierry FEST

Email : genetique-somatique-cancers@chu-rennes.fr



Service de Génétique
Moléculaire et Génomique

Pr. J. MOSSER
Secrétariat : 02 99 28 42 71
Fax : 02 99 28 92 48

Service d'Anatomie et Cytologie
Pathologiques

Pr. N. RIOUX LECLERCQ
Secrétariat : 02 99 28 42 79
Fax : 02 99 28 42 84

Service de Cytogénétique et
Biologie Cellulaire

Pr. M.A. BELAUD-ROTUREAU
Secrétariat : 02 99 28 43 89
Fax : 02 99 28 43 90

Fiche de prescription pour la recherche des altérations somatiques
dans le cadre d'un **MELANOME METASTATIQUE**

- Cutané / Muqueux / Dubreuilh / Acro-lentiginéux / Site primitif inconnu / Type histologique inclassable
- BRAF / NRAS / CKIT

A compléter par le médecin prescripteur et à envoyer au pathologiste détenteur du prélèvement

Identification PATIENT	Identification MEDECIN PRESCRIPTEUR
Nom : <input type="checkbox"/> Homme Prénom : <input type="checkbox"/> Femme Date de naissance : _____ Nom de jeune fille : _____	NOM / COORDONNEES : Tel : Fax :

A compléter par le pathologiste détenteur du prélèvement

Identification PATHOLOGISTE REFERENT	
NOM / COORDONNEES : Tel : Fax :	Type de prélèvement : <input type="checkbox"/> Pièce opératoire <input type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____ Etat tumoral : <input type="checkbox"/> Tumeur primitive <input type="checkbox"/> Ganglion <input type="checkbox"/> Métastase Type de fixateur utilisé (indispensable) : <input type="checkbox"/> Formol <input type="checkbox"/> AFA <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____ Temps de fixation : <input type="checkbox"/> < à 24Hr <input type="checkbox"/> 24 à 48Hr <input type="checkbox"/> > à 48Hr
Date du prélèvement : _____ Date de la prescription : _____ N° bloc d'origine : _____ Localisation du prélèvement : _____	

Important : Tous les fixateurs sont possibles sauf liquide de Bouin et autres fixateurs à base d'acide picrique

**Adresser le prélèvement, le double du compte-rendu anatomo-pathologique et cette fiche de prescription
à une adresse unique**

Pr. Nathalie RIOUX-LECLERCQ

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

CHU Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9



**PLATEFORME DE GENETIQUE MOLECULAIRE DES CANCERS
DE RENNES**

Coordonnateur : Pr. Thierry FEST

Email : genetique-somatique-cancers@chu-rennes.fr



**Service de Génétique
Moléculaire et Génomique**

Pr. J. MOSSER
Secrétariat : 02 99 28 42 71
Fax : 02 99 28 92 48

**Service d'Anatomie et Cytologie
Pathologiques**

Pr. N. RIOUX LECLERCQ
Secrétariat : 02 99 28 42 79
Fax : 02 99 28 42 84

**Service de Cytogénétique et
Biologie Cellulaire**

Pr. M.A. BELAUD-ROTUREAU
Secrétariat : 02 99 28 43 89
Fax : 02 99 28 43 90

**Fiche de prescription pour la recherche des altérations somatiques
dans le cadre d'un MELANOME METASTATIQUE**

- Cutané / Muqueux / Dubreuilh / Acro-lentigineux / Site primitif inconnu / Type histologique inclassable
- BRAF / NRAS / CKIT

A compléter par le médecin prescripteur et à envoyer au pathologiste détenteur du prélèvement

Identification PATIENT	Identification MEDECIN PRESCRIPTEUR
Nom : <input type="checkbox"/> Homme Prénom : <input type="checkbox"/> Femme Date de naissance : Nom de jeune fille :	NOM / COORDONNEES : Tel : Fax :

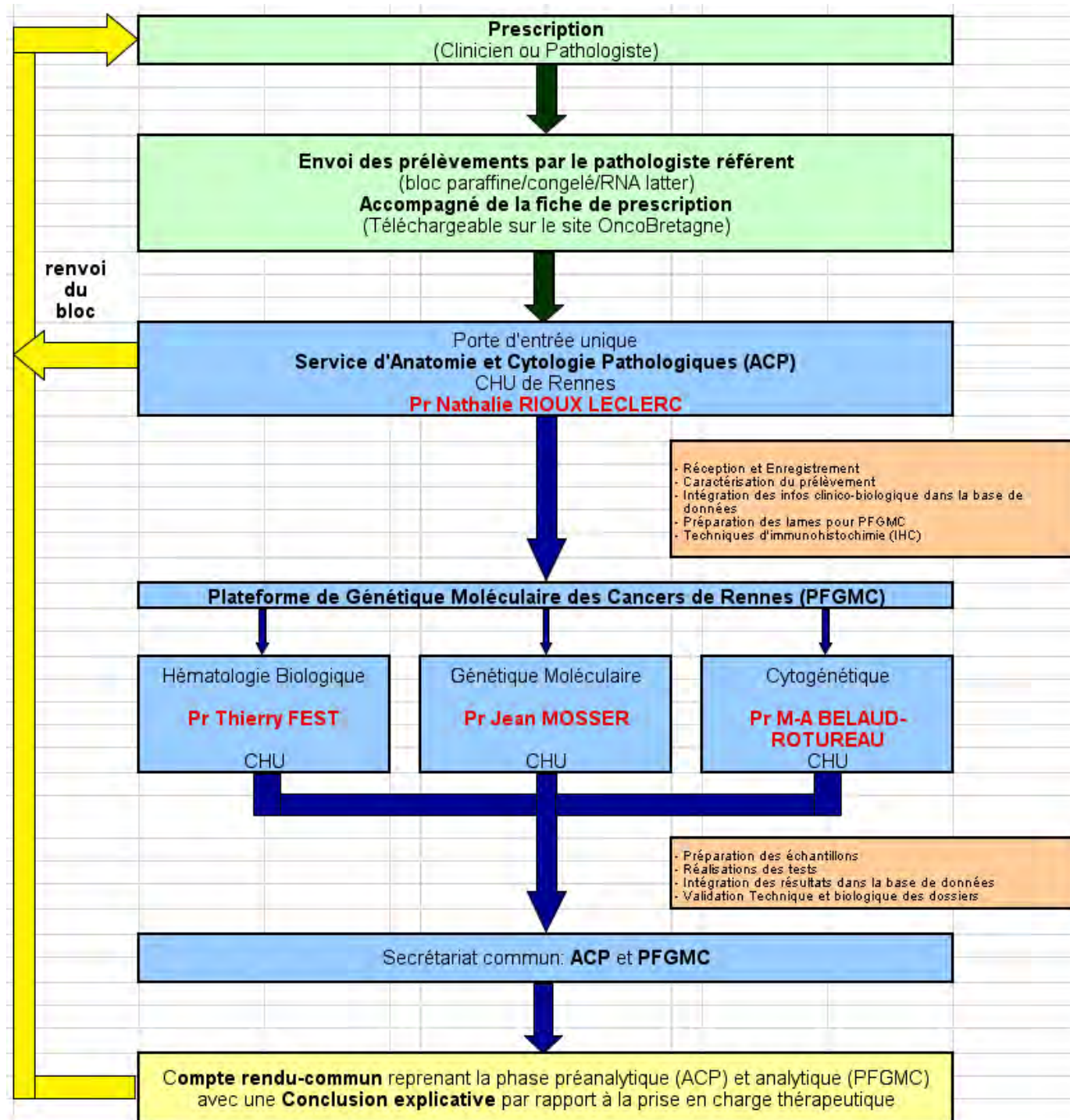
A compléter par le pathologiste détenteur du prélèvement

Identification PATHOLOGISTE REFERENT	
NOM / COORDONNEES :	Type de prélèvement : <input type="checkbox"/> Pièce opératoire <input type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____
Tel : Fax :	Etat tumoral : <input type="checkbox"/> Tumeur primitive <input type="checkbox"/> Ganglion <input type="checkbox"/> Métastase
Date du prélèvement : ____ / ____ / ____	Type de fixateur utilisé (indispensable) : <input type="checkbox"/> Formol <input type="checkbox"/> AFA <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____
Date de la prescription : ____ / ____ / ____	Temps de fixation : <input type="checkbox"/> < à 24Hr <input type="checkbox"/> 24 à 48Hr <input type="checkbox"/> > à 48Hr
N° bloc d'origine : _____	
Localisation du prélèvement : _____	

Important : Tous les fixateurs sont possibles sauf liquide de Bouin et autres fixateurs à base d'acide picrique

**Adresser le prélèvement,
le double du compte-rendu anatomo-pathologique
et cette fiche de prescription
à une adresse unique**

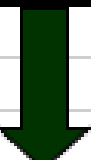
**Pr. Nathalie RIOUX-LECLERCQ
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques
CHU Pontchaillou,
2 rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9**



Prescription
(Clinicien ou Pathologiste)



Envoi des prélèvements par le pathologiste référent
(bloc paraffine/congelé/RNA latter)
Accompagné de la fiche de prescription
(Téléchargeable sur le site OncoBretagne)



Porte d'entrée unique
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP)
CHU de Rennes
Pr Nathalie RIOUX LECLERC

Porte d'entrée unique
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP)
CHU de Rennes
Pr Nathalie RIOUX LECLERC

- Réception et Enregistrement
- Caractérisation du prélèvement
- Intégration des infos clinico-biologique dans la base de données
- Préparation des lames pour PFGMC
- Techniques d'immunohistochimie (IHC)

Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers de Rennes (PFGMC)

Hématologie Biologique

Pr Thierry FEST

CHU

Génétique Moléculaire

Pr Jean MOSSER

CHU

Cytogénétique

Pr M-A BELAUD-ROTUREAU

CHU

- Préparation des échantillons
- Réalisations des tests
- Intégration des résultats dans la base de données
- Validation Technique et biologique des dossiers

Secrétariat commun: **ACP et PFGMC**

Porte d'entrée unique
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (ACP)
CHU de Rennes
Pr Nathalie RIOUX LECLERC

- Réception et Enregistrement
- Caractérisation du prélèvement
- Intégration des infos clinico-biologique dans la base de données
- Préparation des lames pour PFGMC
- Techniques d'immunohistochimie (IHC)

Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers de Rennes (PFGMC)

Hématologie Biologique

Pr Thierry FEST

CHU

Génétique Moléculaire

Pr Jean MOSSER

CHU

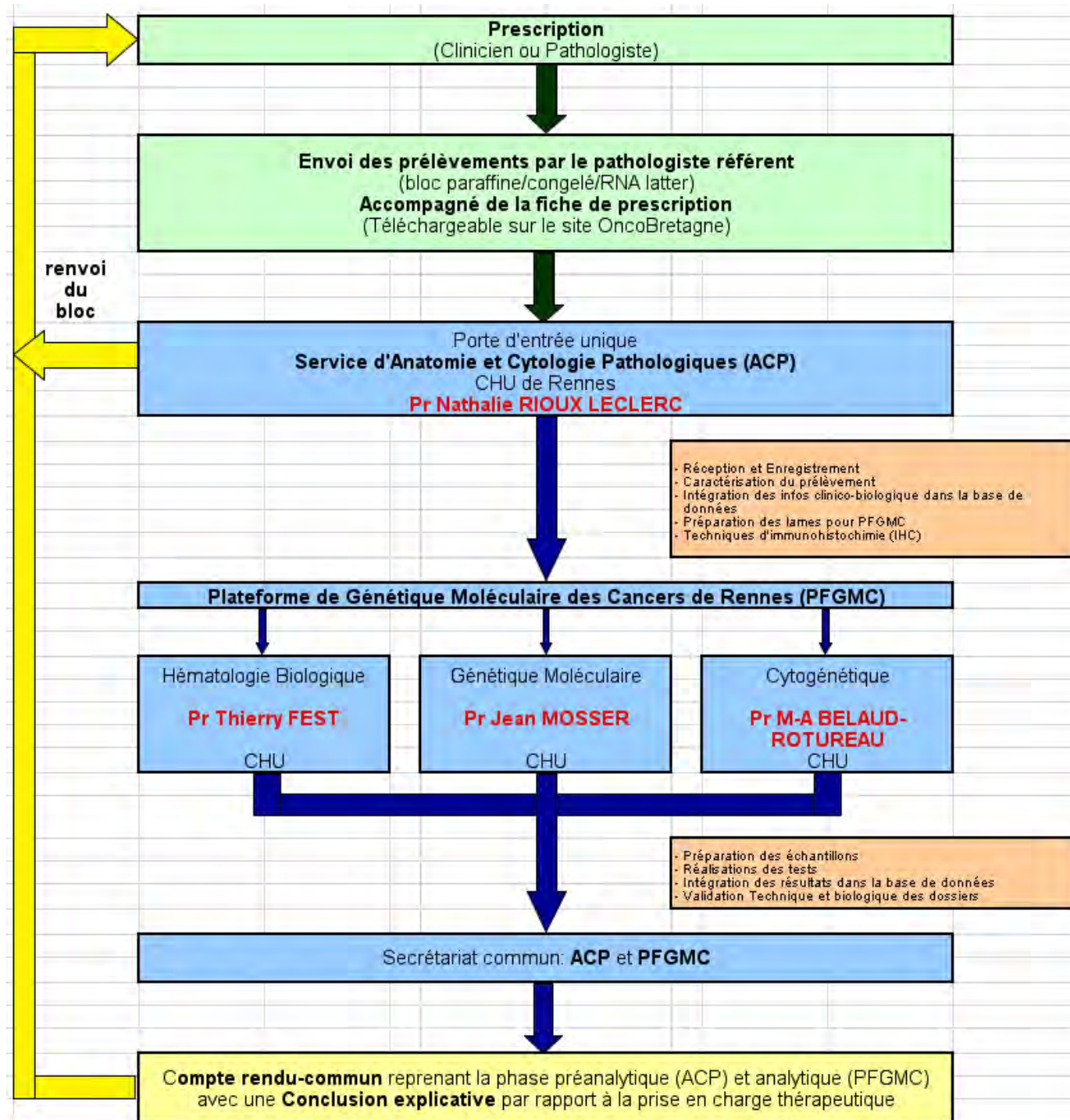
Cytogénétique

Pr M-A BELAUD-ROTUREAU

CHU

- Préparation des échantillons
- Réalisations des tests
- Intégration des résultats dans la base de données
- Validation Technique et biologique des dossiers

Compte rendu-commun reprenant la phase préanalytique (ACP) et analytique (PFGMC) avec une **Conclusion explicative** par rapport à la prise en charge thérapeutique



**PLATEFORME DE GENETIQUE MOLECULAIRE
DES CANCERS DE RENNES**

genetique-somatique-cancers@chu-rennes.fr

