

Journées du LJLL  
6 mars 2019

# Genomique des cancers: de la recherche à la clinique

Alain Viari  
INRIA & Plateforme Bioinformatique « Gilles Thomas »



# Plan

- 1 Introduction : Le NGS en cancérologie
- 2 Cadre Recherche
- 3 Cadre Soins
- 4 De la médecine stratifiée à la médecine personnalisée
- 5 Conclusions

# 22 juin 2016 – Plan France Médecine Génomique



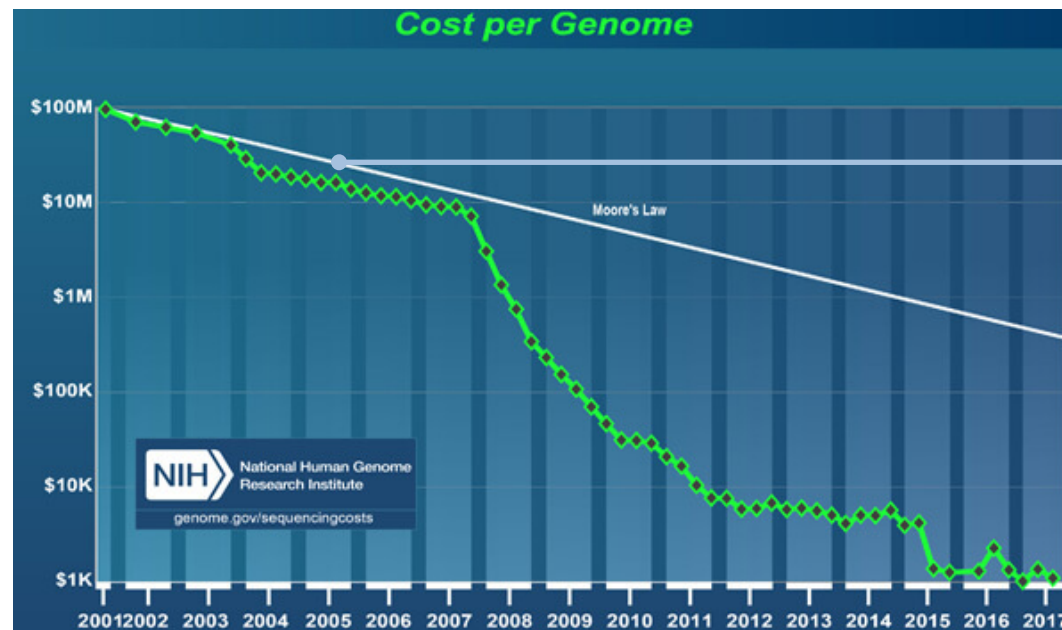
“ Le Plan France Médecine Génomique 2025 a été remis le 22 juin 2016 au Premier ministre Manuel Valls, par Yves Lévy, Pdg de l’Inserm et Président de l’Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan). Ce plan ambitieux, piloté et soutenu par l’Etat, vise à **positionner d’ici dix ans, la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine génomique.** ”

“ Il s’agit d’instaurer un **parcours de soins générique** avec un accès commun à tous les patients affectés par les **cancers, maladies rares** ou communes permettant, à l’horizon 2025, la couverture par la médecine génomique de l’ensemble des patients concernées sur notre territoire. Cela implique de prendre en charge, **à l’horizon 2020, environ 235 000 séquences de génomes par an.** ”

~ 20X la capacité de séquençage actuel du CNRGH (Evry)

comment en est-on arrivé là ?

# La montée en puissance du NGS en biologie/santé



2005

2010

2014

2017



13 Mb/hour  
\$10,000/Gb

Pacific Biosciences



200 Mb/hour  
\$2000/Gb

ion torrent



0,5 Gb/hour  
\$1000/Gb

illumina



2,5 Gb/hour  
\$100/Gb

illumina

HiSeq X Ten



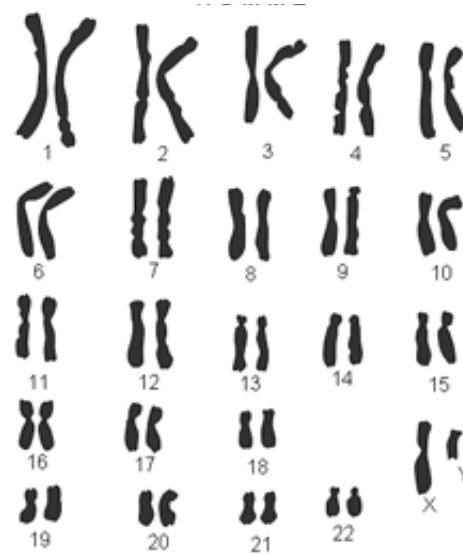
25 Gb/hour  
\$30/Gb

illumina



100 Gb/hour  
\$15/Gb

# cancer : maladie du génome



caryotype humain  
normal (homme)

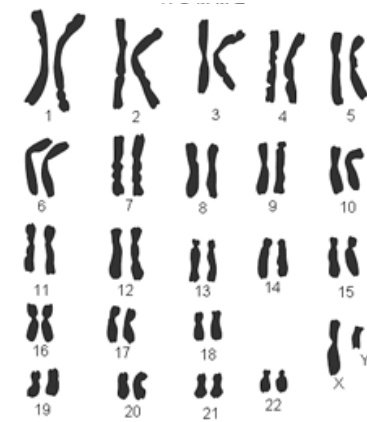
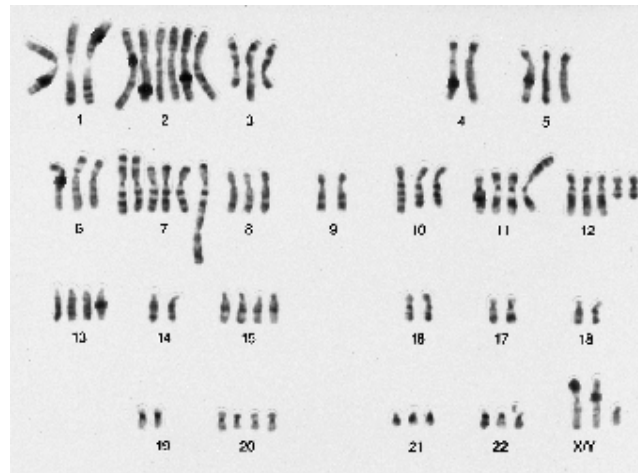
23 paires de chr.

génom =  $3 \cdot 10^9$  bases

Theodor Boveri (1862-1915)

- chromosomes = support matériel de l'hérédité (+ Walter Sutton)
- hypothèse: cellule tumorale -> dérèglement des chromosomes (1902)

# cancer : maladie du génome



Theodor Boveri (1862-1915)

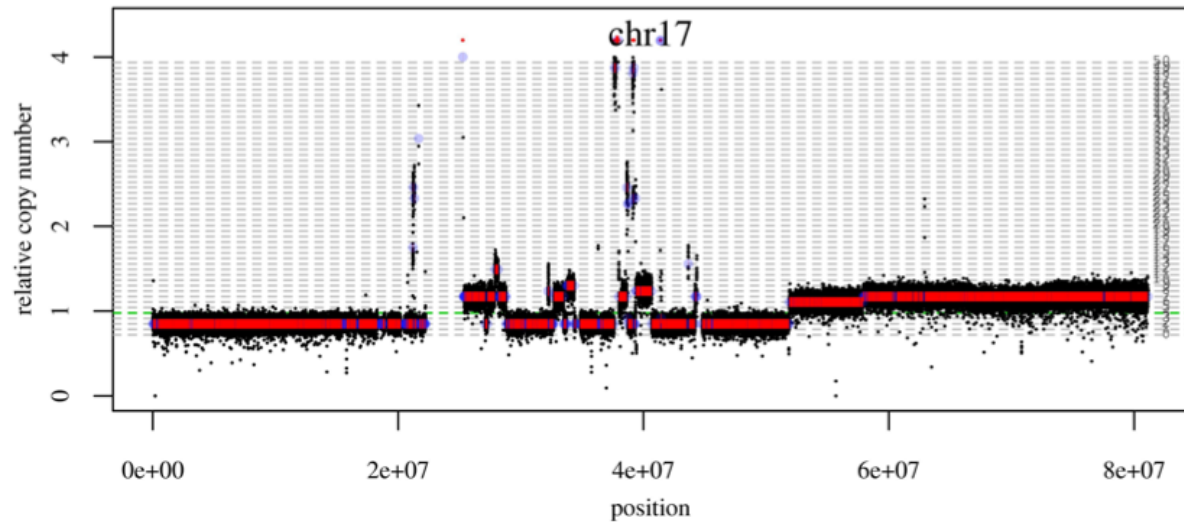
- chromosomes = support matériel de l'hérédité (+ Walter Sutton)
- hypothèse: cellule tumorale -> dérèglement des chromosomes (1902)

# cancer : maladie du génome



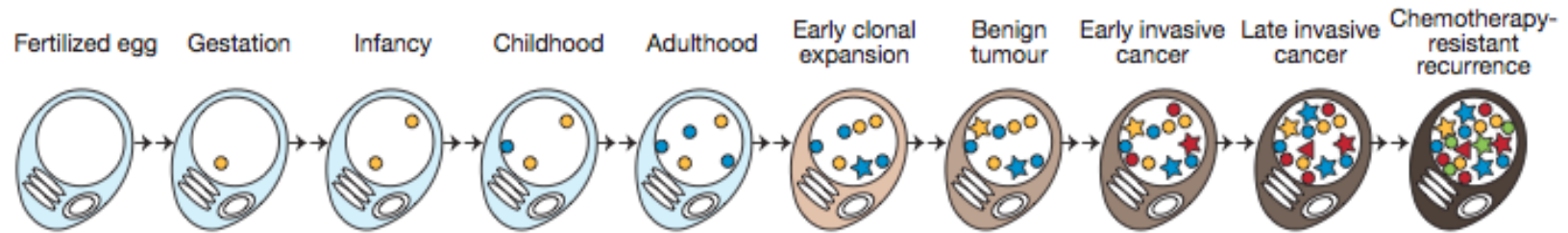
Theodor Boveri (1862-1915)

- chromosomes = support matériel de l'hérédité (+ Walter Sutton)
- hypothèse: cellule tumorale -> dérèglement des chromosomes (1902)



ex: cancer du sein (HER2+)  
chr 17

# origine du dérèglement: altérations somatiques



from Stratton et al. 2009

altérations **somatiques**

mutations  
amplifications  
délétions

≠ germinales  
(polymorphisme)

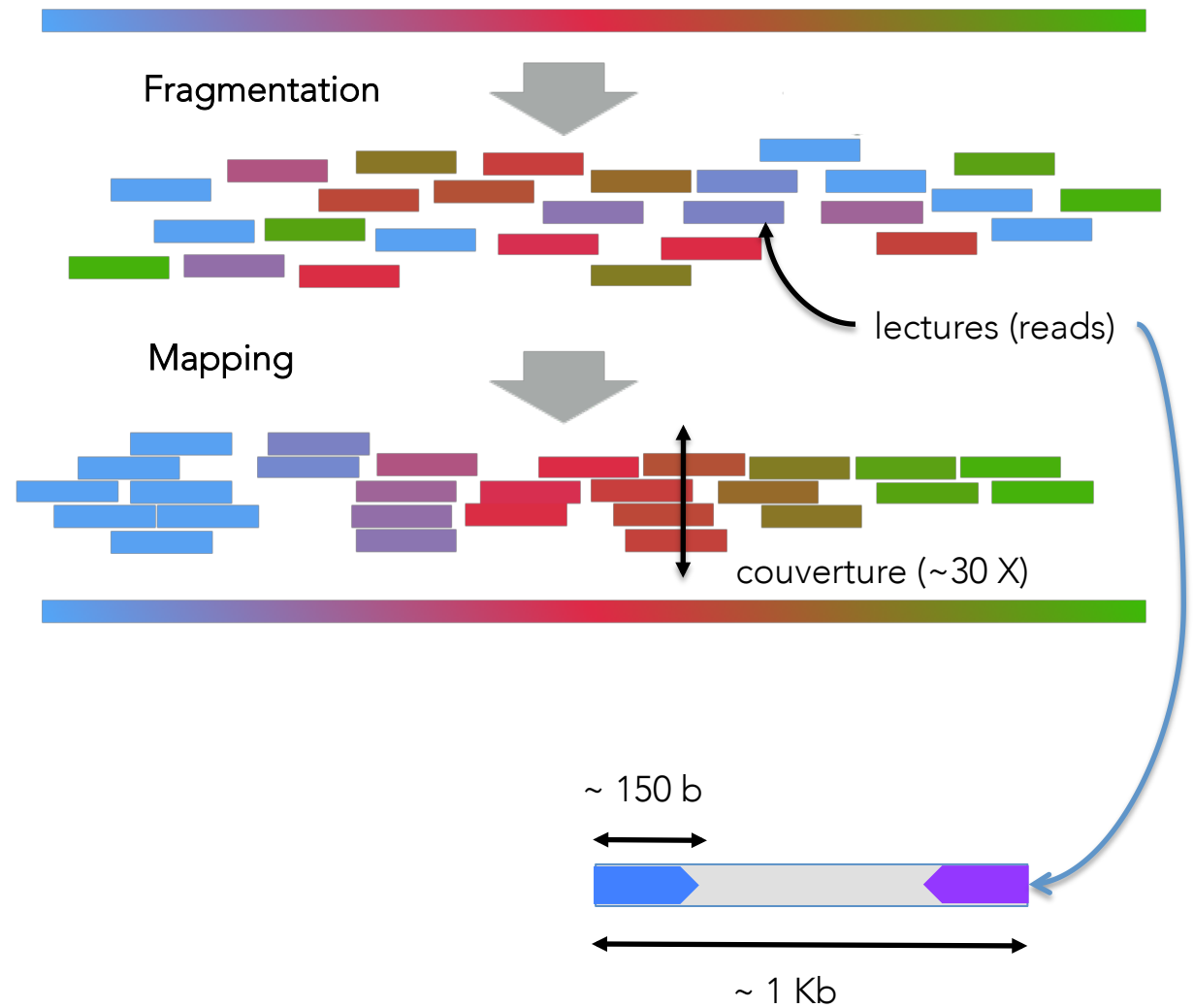
- oncogènes (amplifiés/activés)  
ex: ERBB2
- gènes supresseurs de tumeurs  
(délétés/mutés/réprimés)  
ex: P53

⇒ séquençage du génome tumoral (et normal)  
pour analyser les altérations



# séquençage

NGS  
Next Generation  
Sequencing



# Cadre Recherche versus Soins

Recherche



cohorte

- altérations récurrentes
- recherche de biomarqueurs

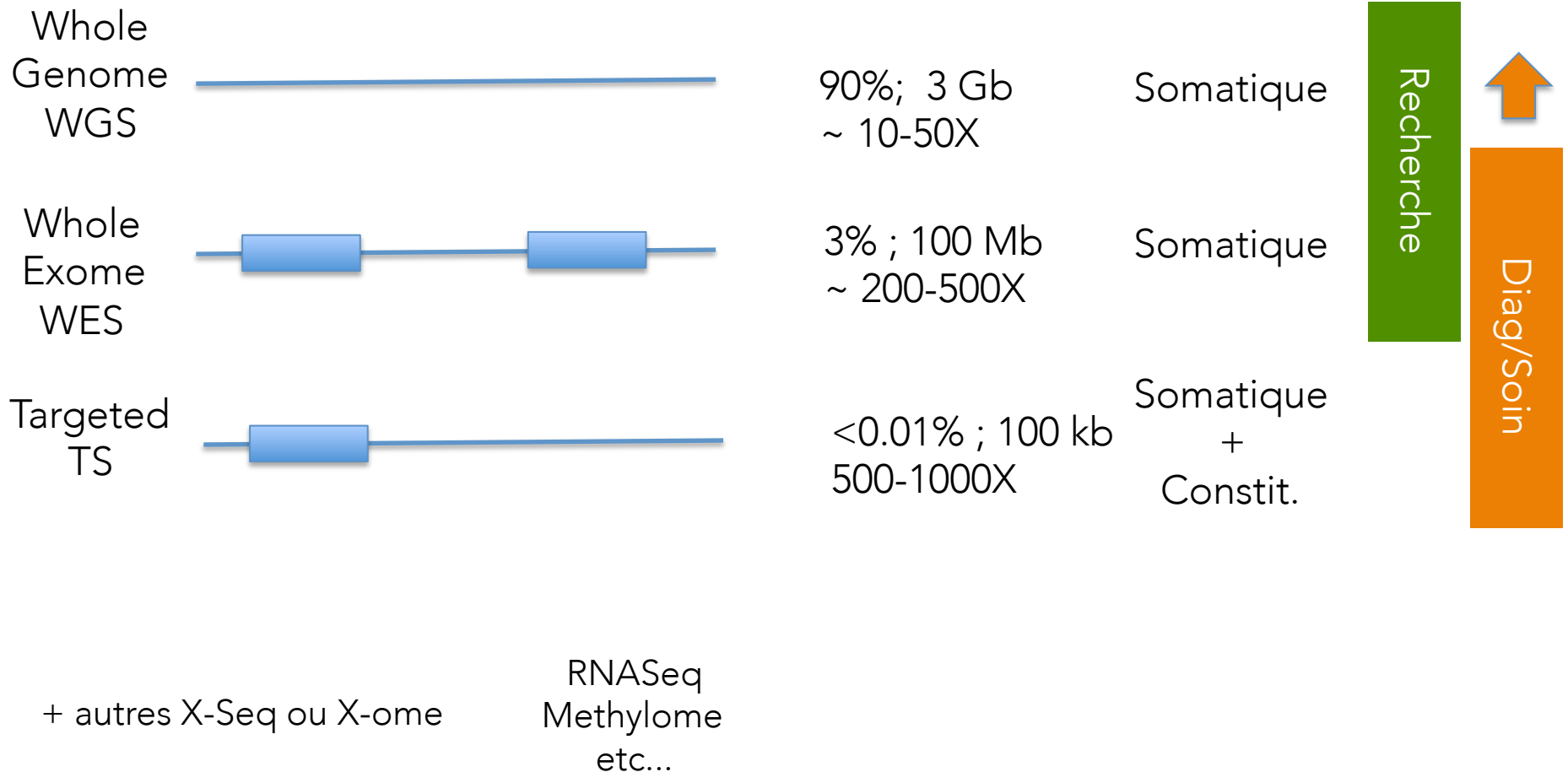
Soins



patient  
+clinicien

- altérations connues et validées
- prise en charge thérapeutique

# Quoi séquencer ?

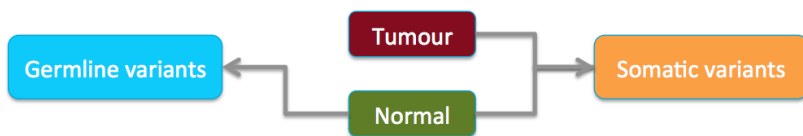
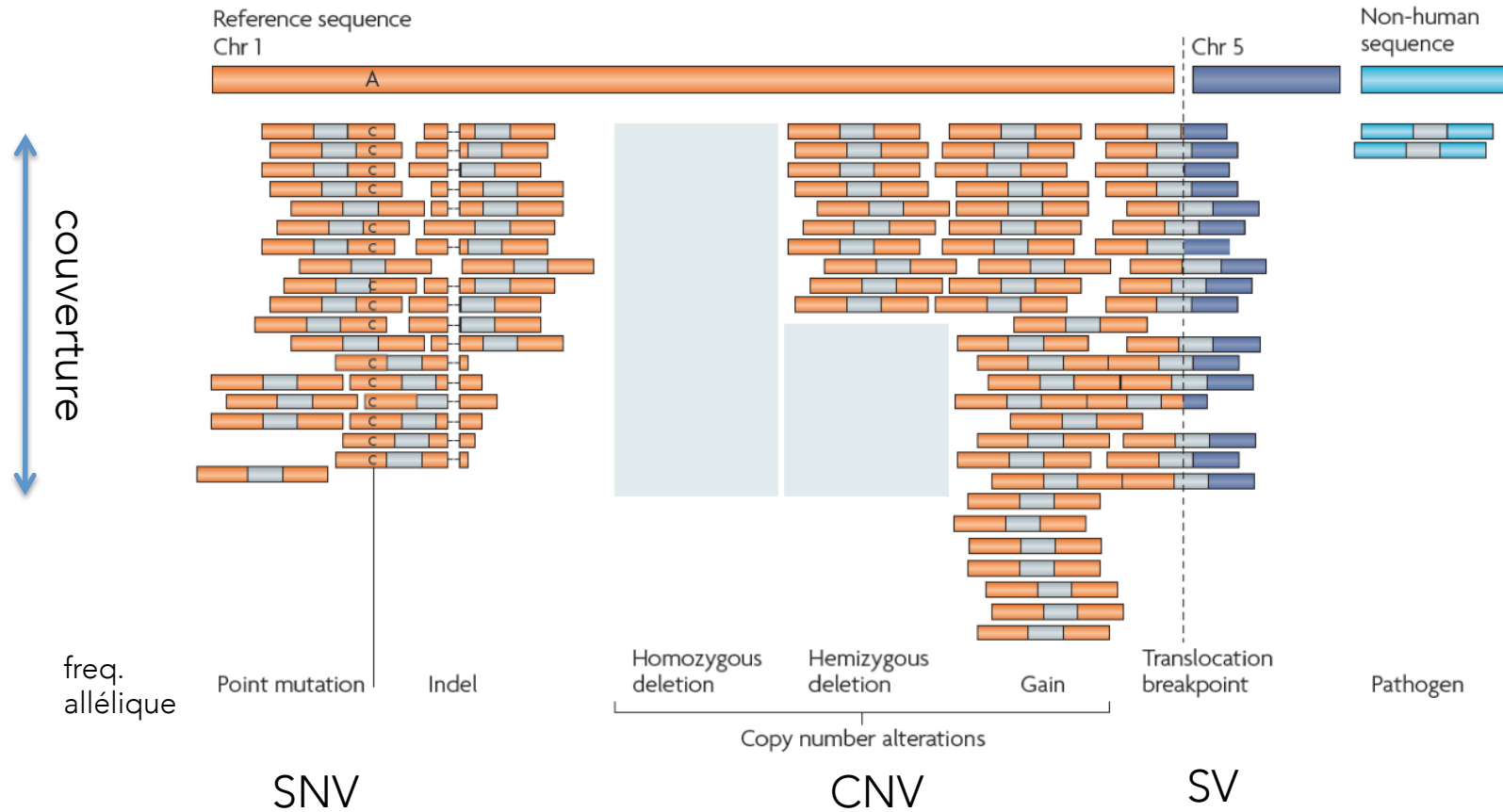


# Plan

- 1 Introduction : Le NGS en cancérologie
- 2 Cadre Recherche
- 3 Cadre Soins
- 4 [ De la médecine stratifiée à la médecine personnalisée ]
- 5 Conclusions

# NGS Recherche: quel types d'informations ?

from Meyerson et al. 2010

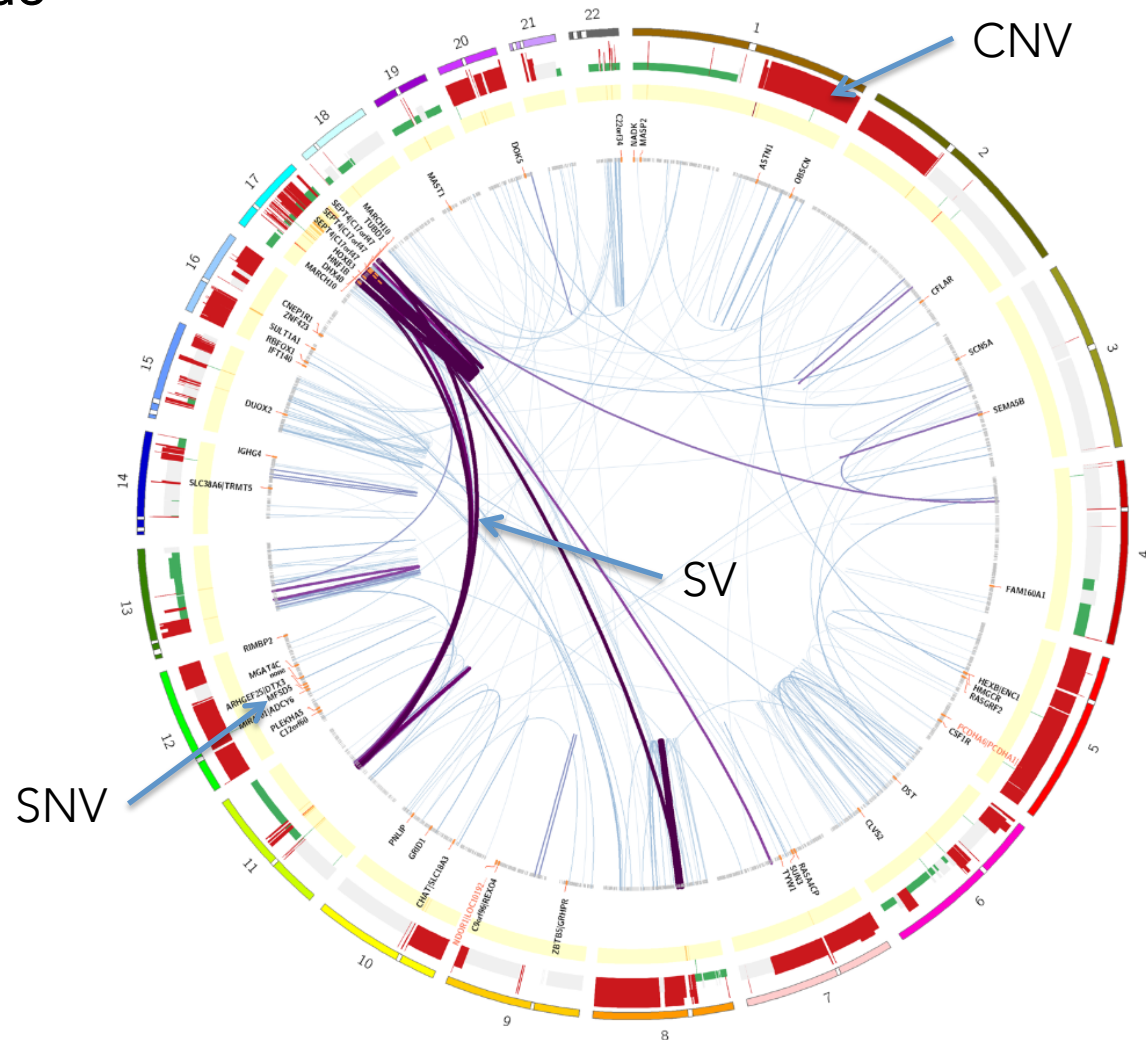


En cancer on séquence l'ADN normal et l'ADN tumoral ~ 1 Tb / patient

# NGS Recherche: quel types d'informations ?

“carte d'identité génomique”  
par patient

- comprendre les relations entre les altérations
- comprendre les processus à l'oeuvre
- prédire de nouveaux biomarqueurs



cancer du sein HER2+

# Context



International  
Cancer Genome  
Consortium

Whole Genome Sequencing

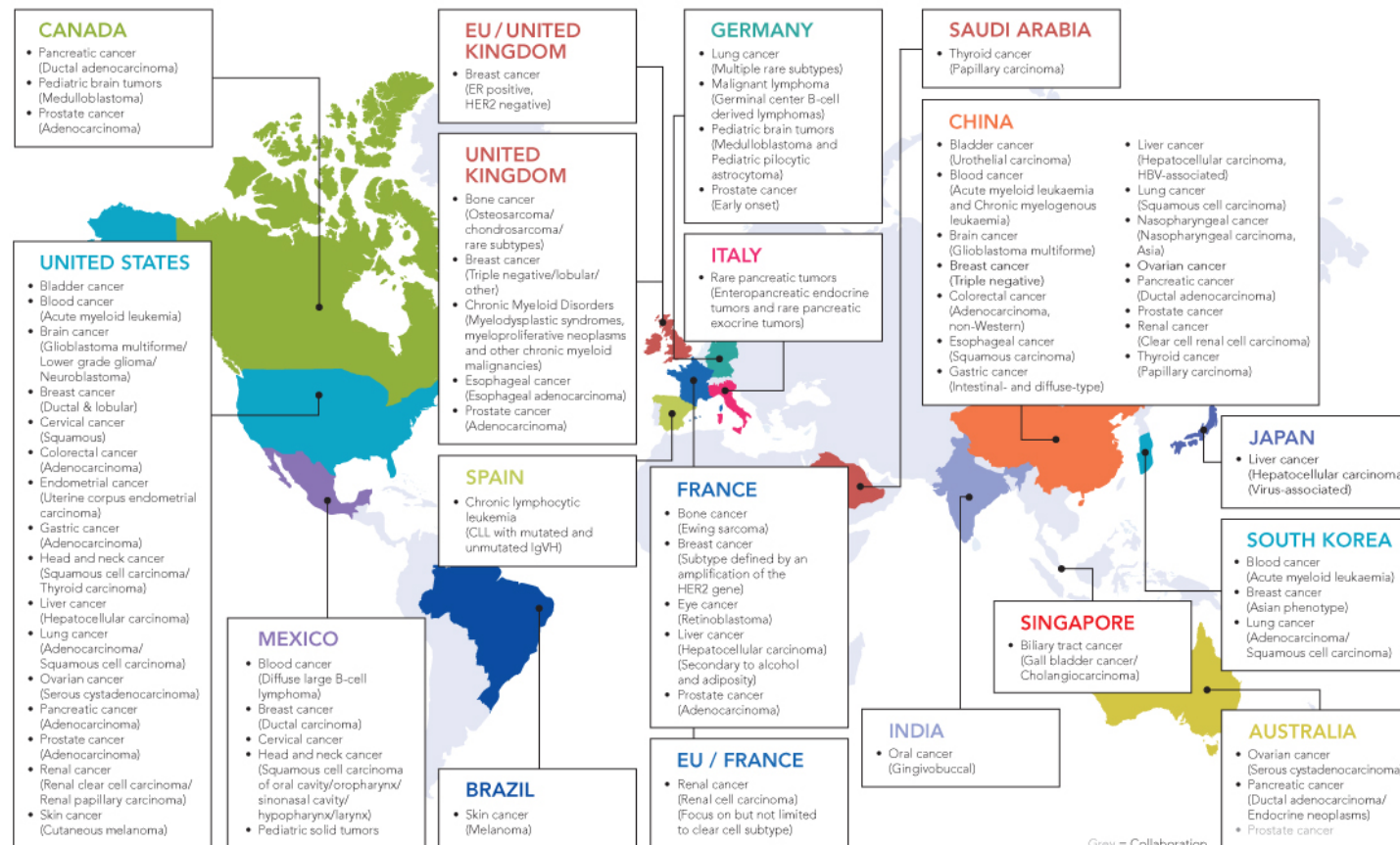
~50 Pathologies

500 Tumours  
500 Normals

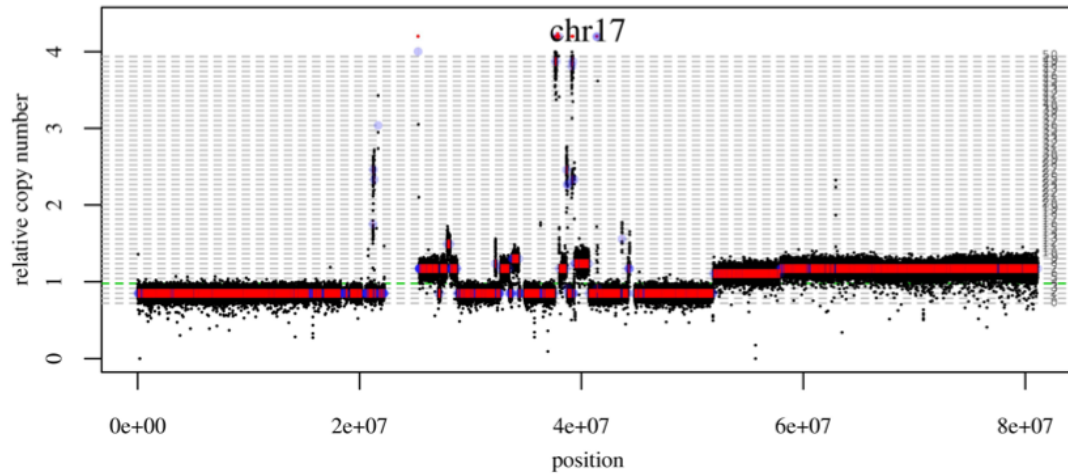
INCa + INSERM

- Breast (HER2+)  
- Prostate  
- Carcinosarcoma

- Liver  
- Retinoblastoma  
- Ewing Sarcoma  
- Leiomyosarcoma



# Questions : How and When



HER2/ERBB2  
amplification

How



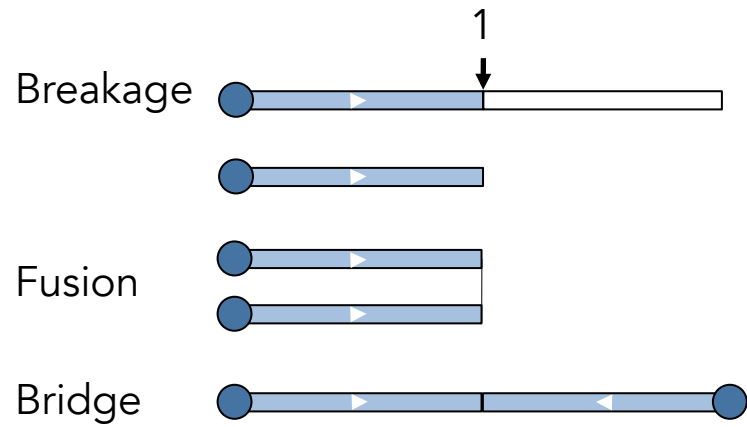
When



does the ERBB2  
amplification  
occurs ?



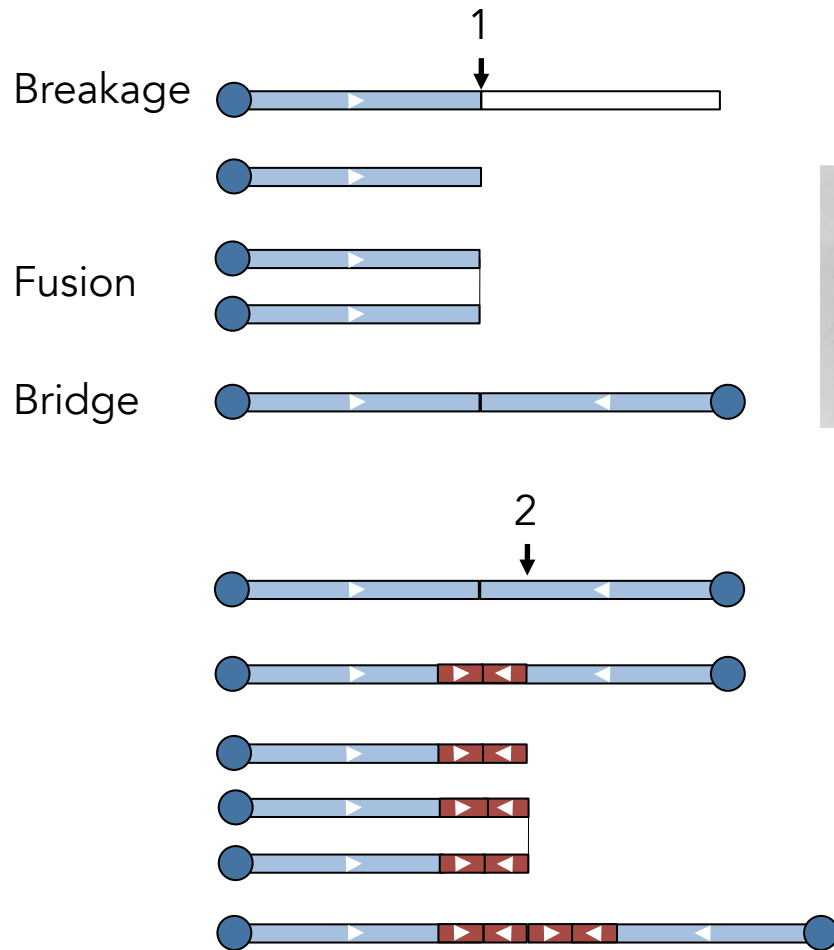
# The BFB mechanism



Barbara McClintock  
(1941)



# The BFB mechanism



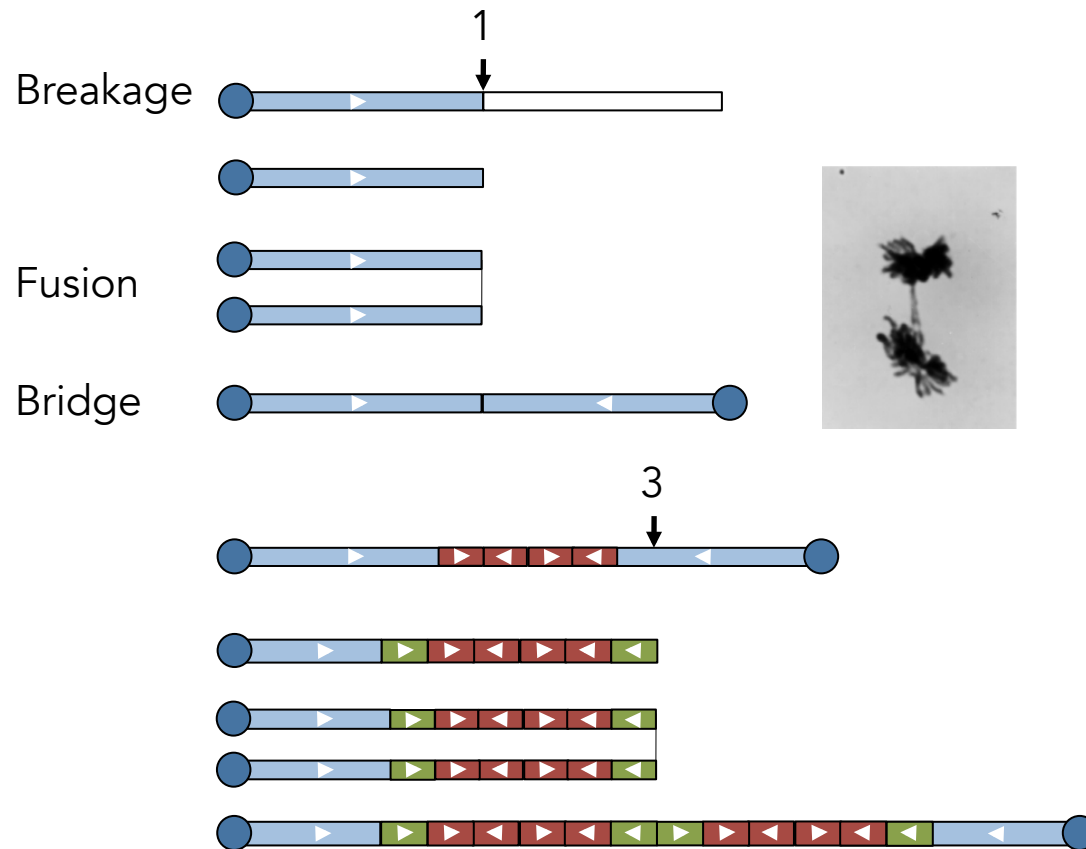
Barbara McClintock  
(1941)



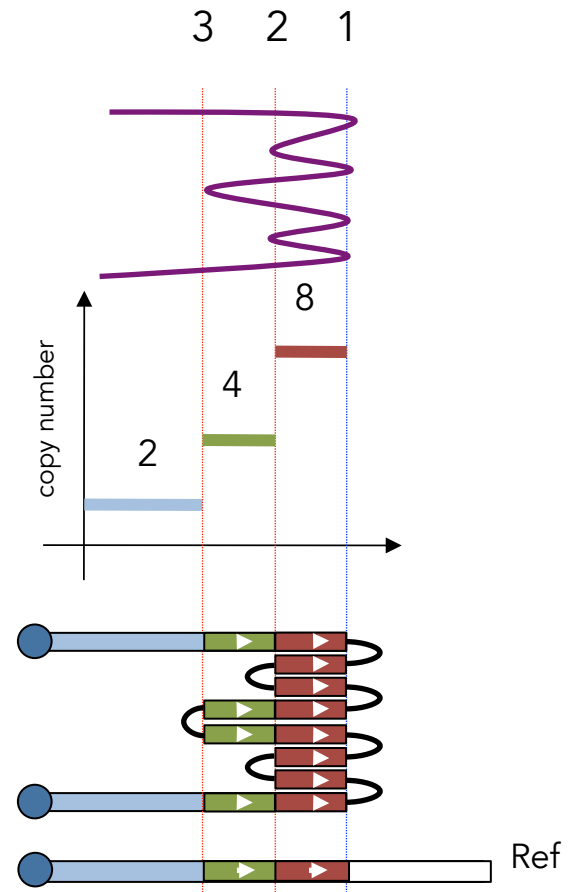
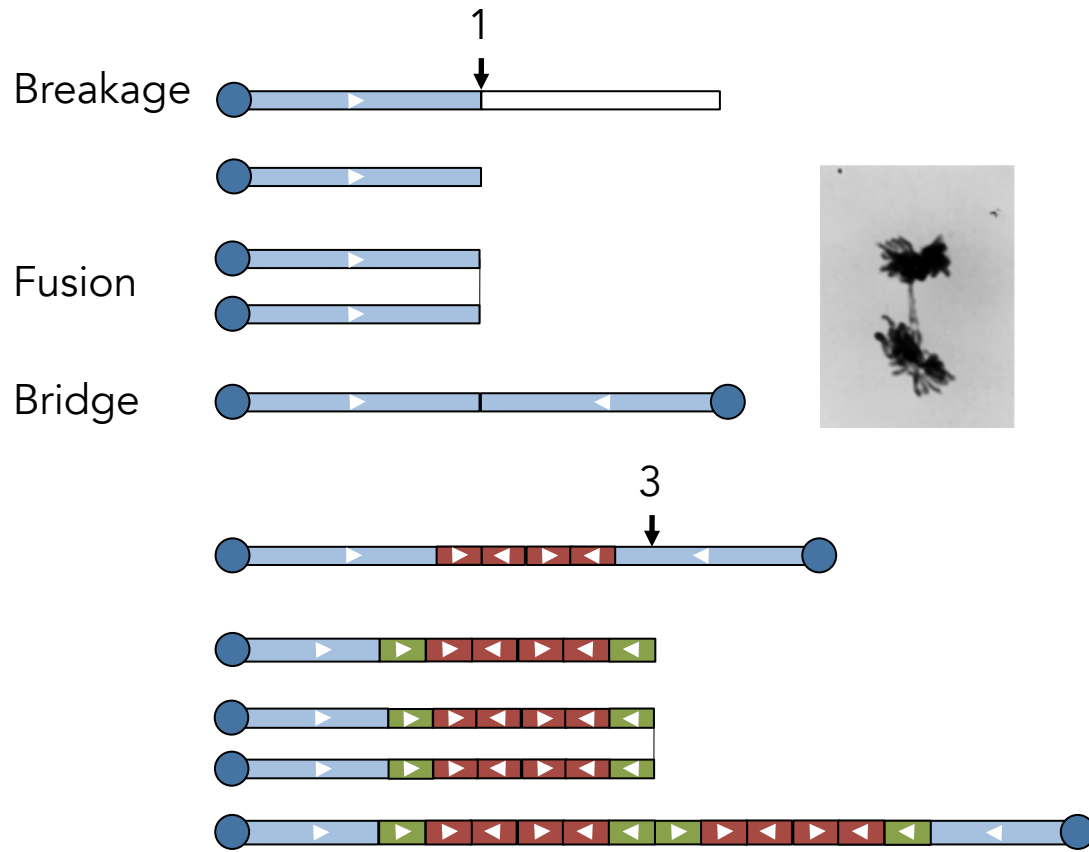
# The BFB mechanism



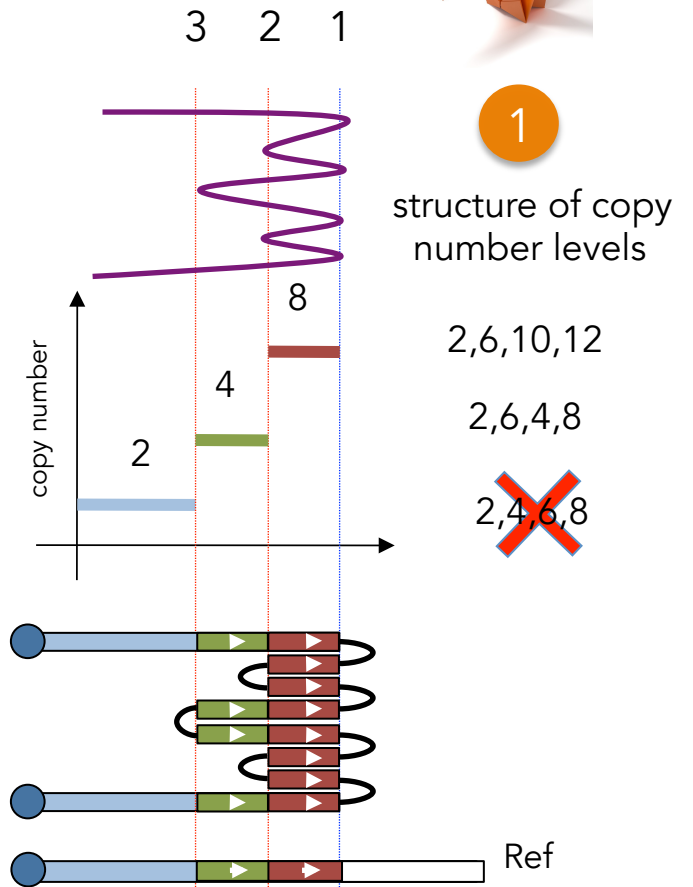
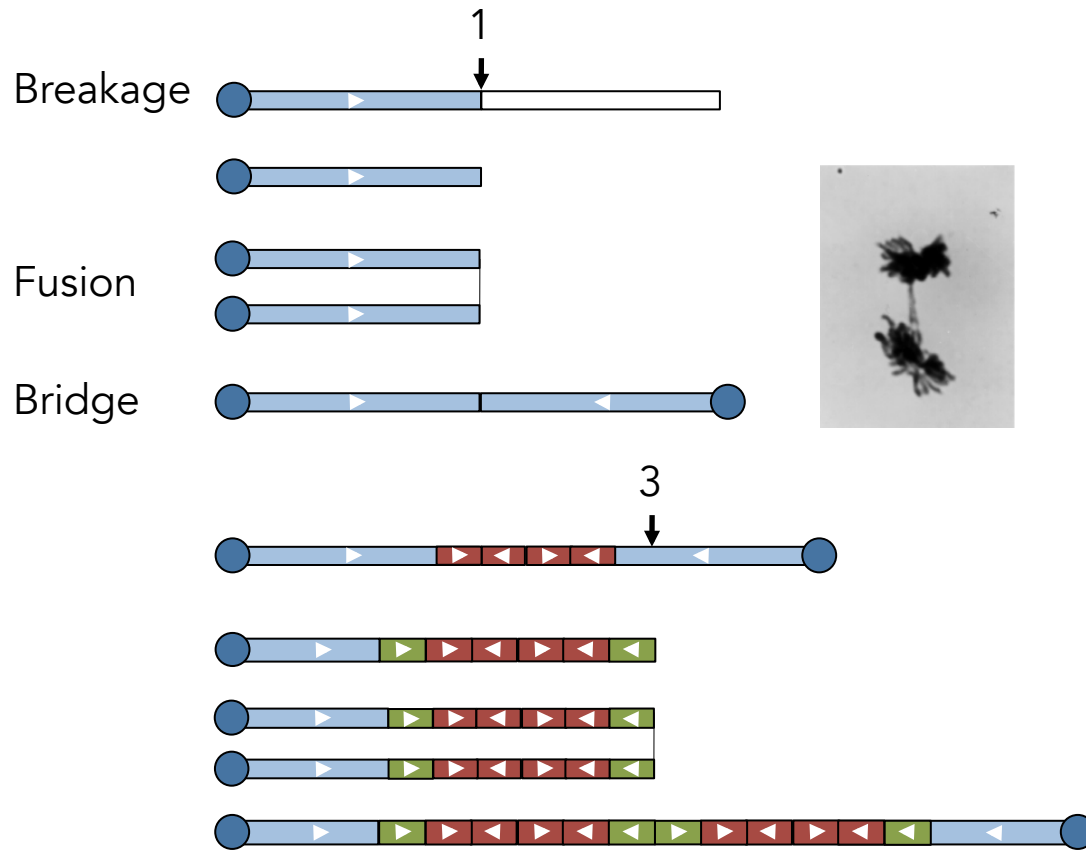
Barbara McClintock  
(1941)



# The BFB mechanism



# The BFB mechanism



• clipped reads 2

• abnormal read pairs orientation 3

# Footprint 1: CN levels

## Generation

$S_0$  1 2 3 4 ... n |

$W_0$  1 2 3 4 ... n -n ... -4 -3 -2 -1

$W_i$  1 2 3 4 ... k -k ... -4 -3 -2 -1

$$W_i = P_k(W_{i-1}) \cdot \overline{P_k(W_{i-1})}$$

$P_k(W)$  un préfixe de taille k de W

$W_i \Rightarrow$  séquence  $CN_i$

## Pb inverse

Etant donnée une séquence  $CN_i$ ,  
trouver un  $W_i$  produit par la règle précédente (s'il existe) ?

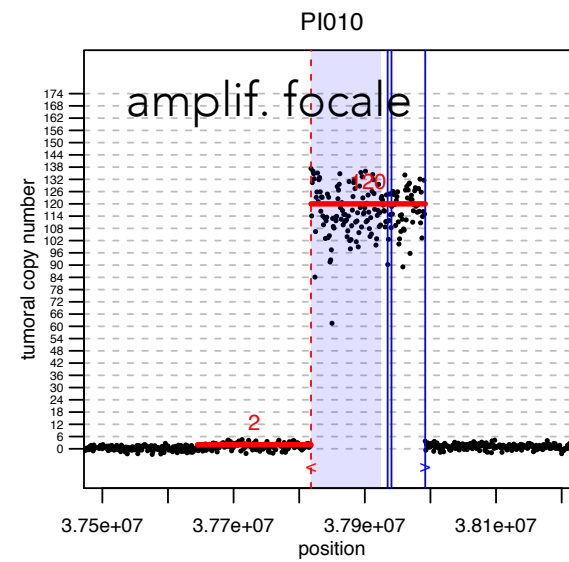
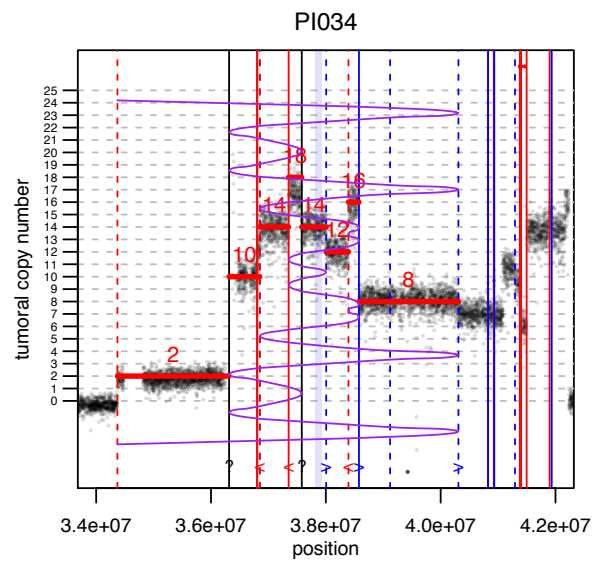
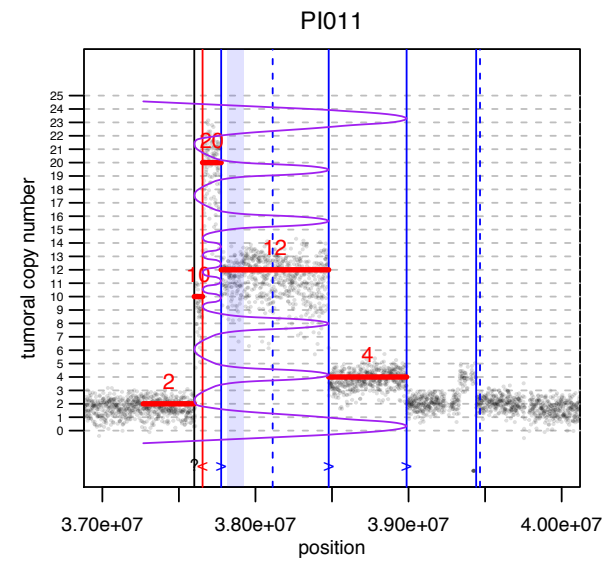
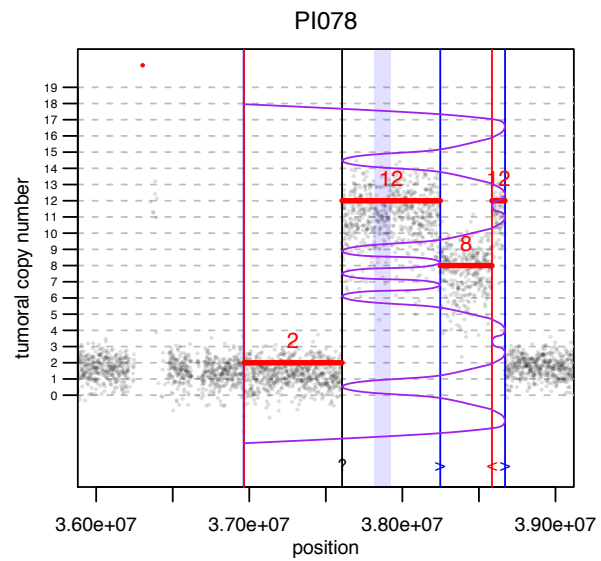
$\Rightarrow$  Zakov & Bafna PNAS 2013

## Enumération & statistiques

Enumerer l'espace des « folds » + probas

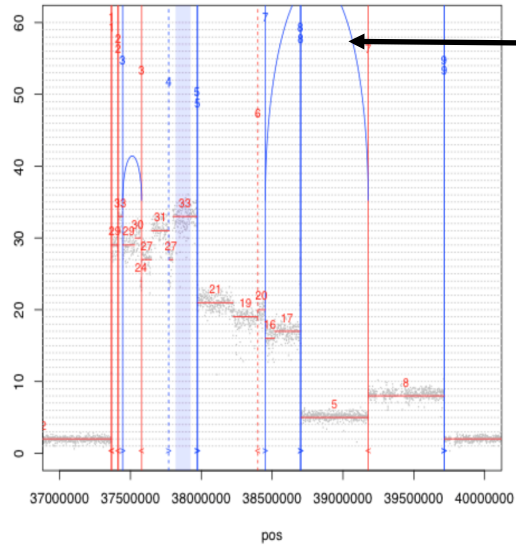
$\Rightarrow$  Greenman & Campbell J. Math. Biol 2015

# Exemples



from Ferrari  
et al. 2016

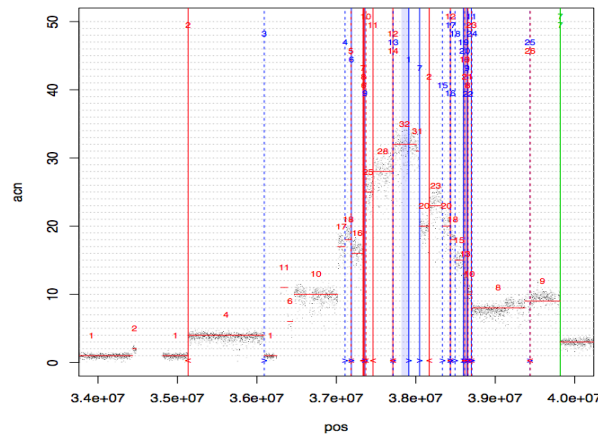
# Exemples



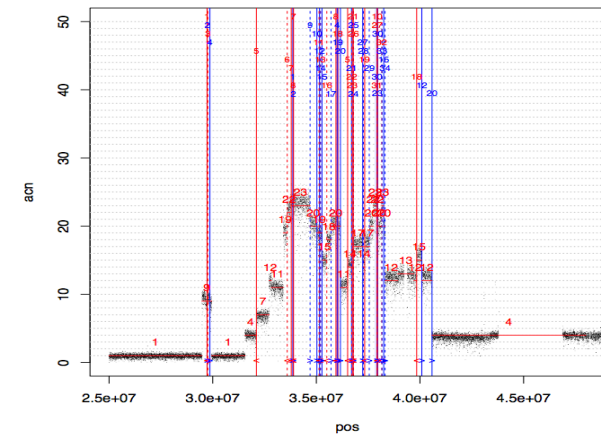
+ évènement de deletion

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Séquence brute              | [2, 29, 33, 29, 30, 24, 27, 31, 27, 33, 21, 19, 20, 16, 17, 5, 8] |
| Séquence modifiée           | [2, 29, 33, 32, 33, 27, 27, 31, 27, 33, 21, 19, 20, 19, 20, 8, 8] |
| Séquence validée            | [1, 29, 33, 33, 33, 27, 27, 31, 27, 33, 21, 19, 20, 20, 20, 8, 8] |
| Séquence validée simplifiée | [1, 29, 33, 27, 31, 27, 33, 21, 19, 20, 8]                        |

interchromosomal  
amplifications



chr17  
(ERBB2)

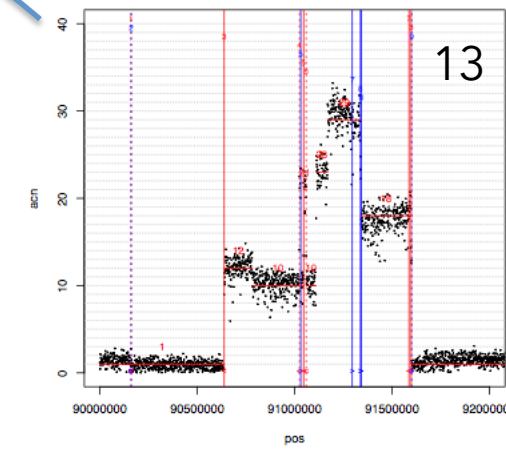
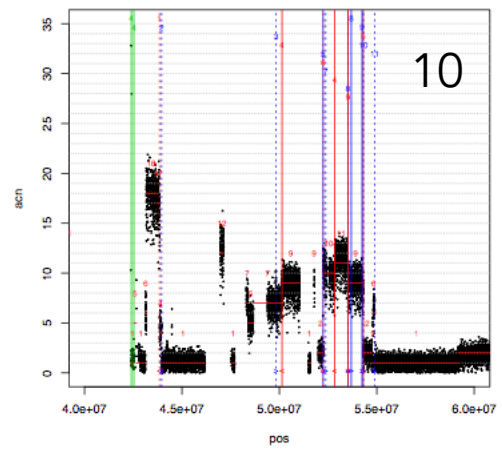
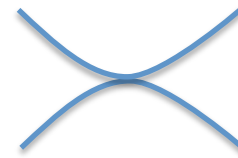
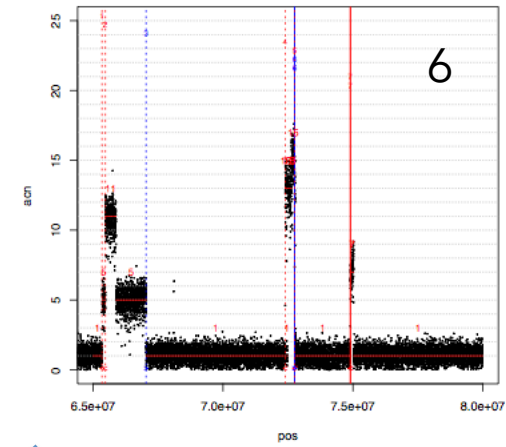
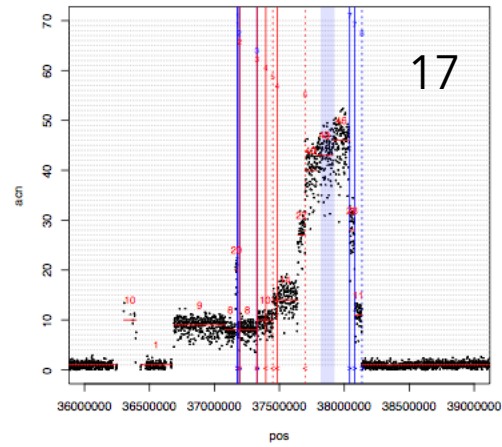


chr8  
(ZNF703)

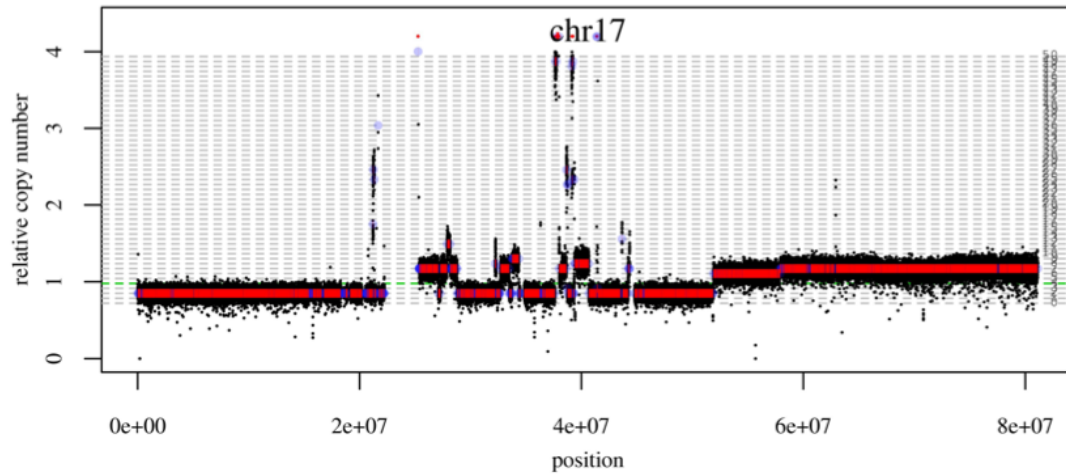


# Exemples

interchromosomal  
amplifications



# Questions : How and When



HER2/ERBB2  
amplification

How

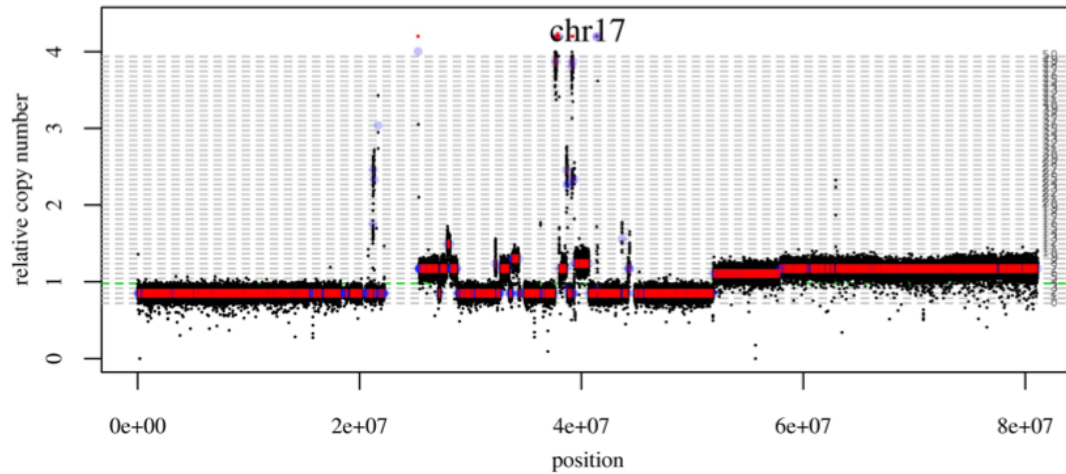


When



does the ERBB2  
amplification  
occurs ?

# Questions : How and When



HER2/ERBB2  
amplification

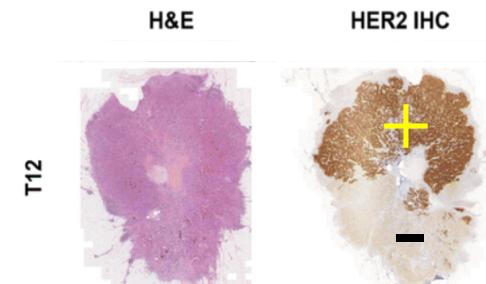
How



When

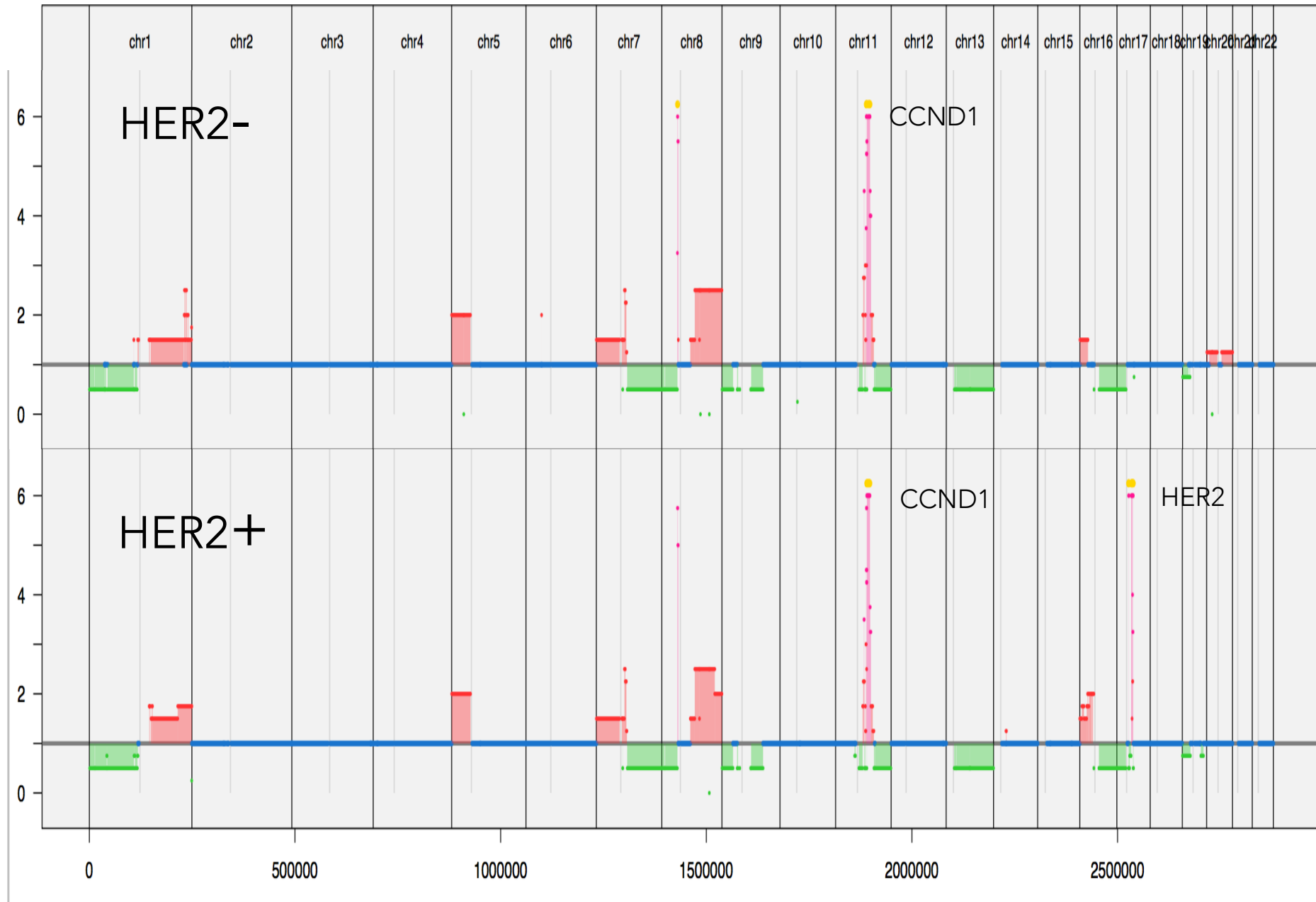


HER2 heterogeneous tumours  
Anne Vincent-Salomon (Inst. Curie)



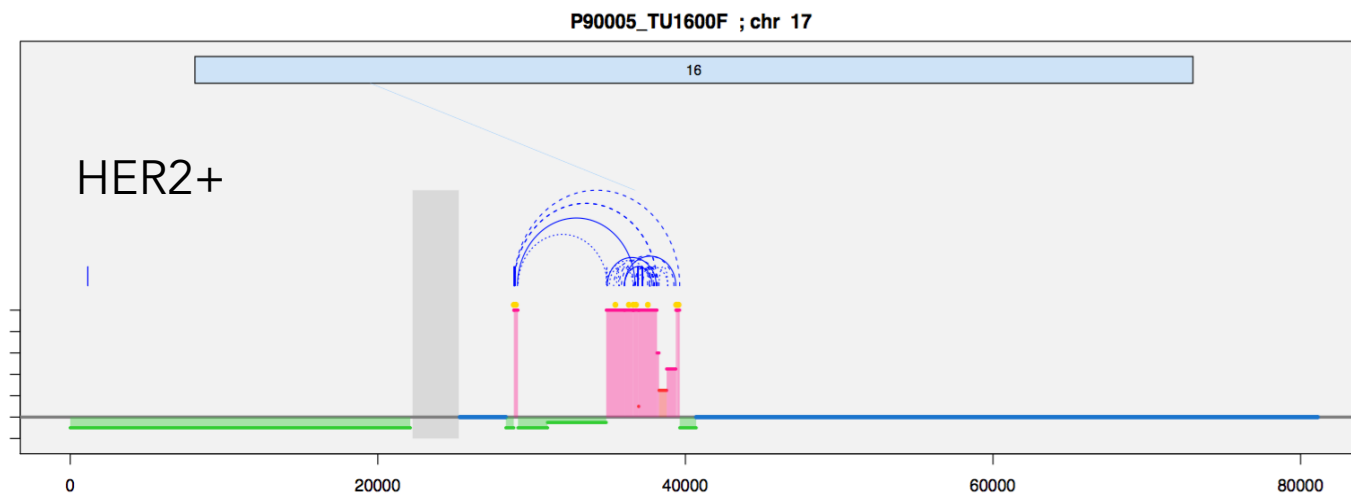
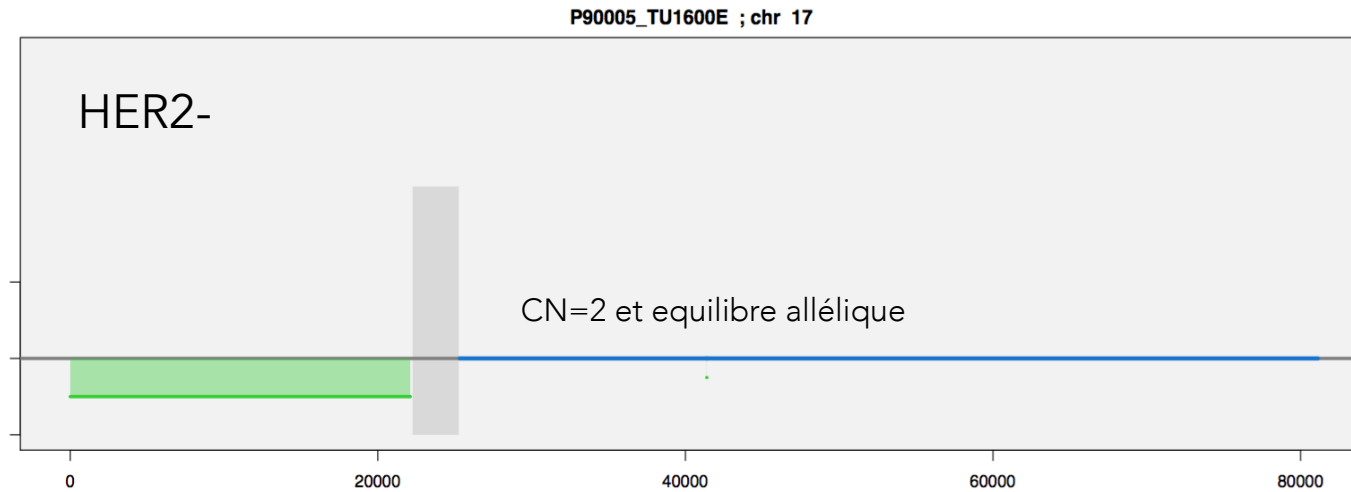
from Ng et al. 2015

# heterogeneous HER2 tumours



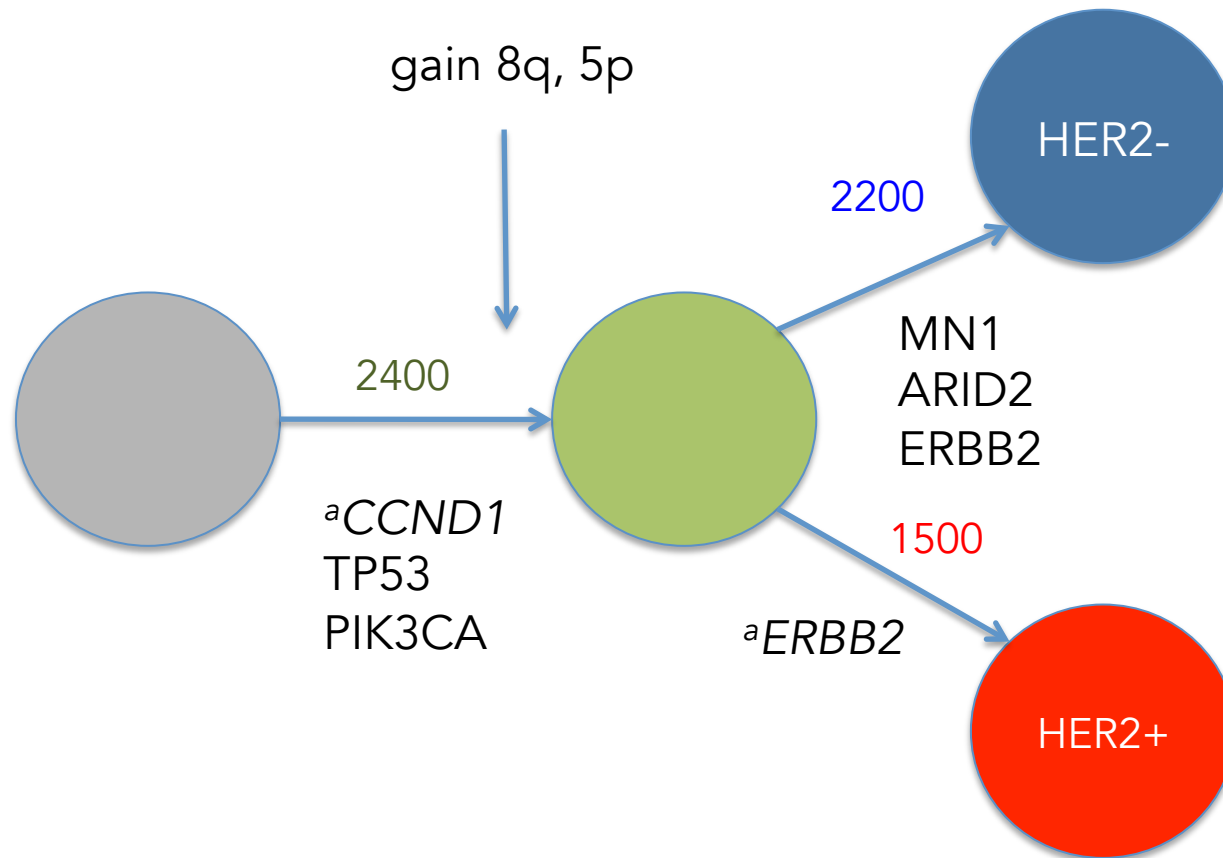
# heterogeneous HER2 tumours

Chr17 (ERBB2)

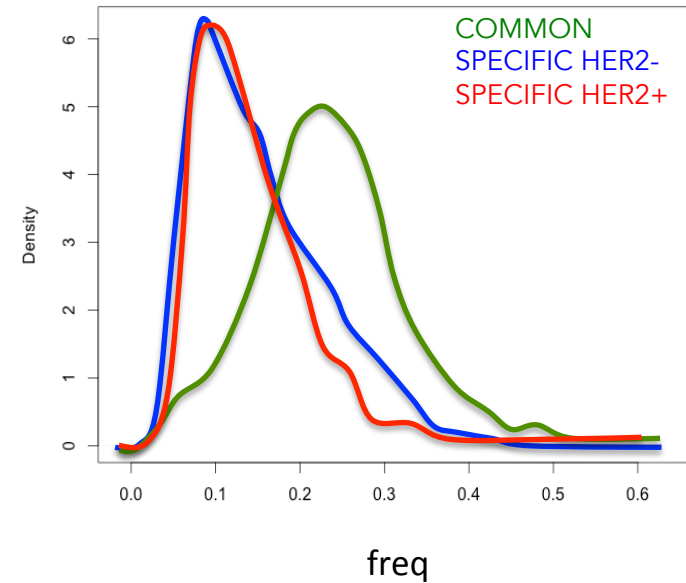
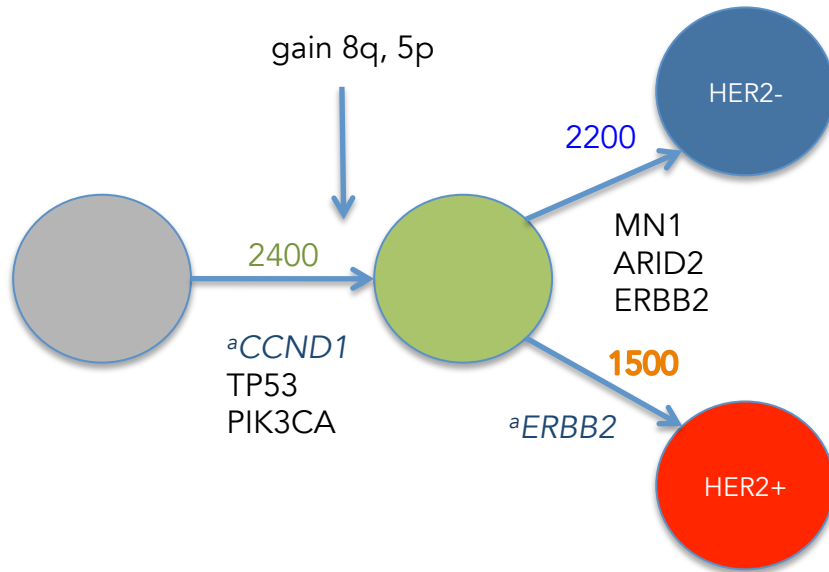


- simple BFB type
- intra-chromosomal
- gainHER2

# History of events



# History of events



from Williams et al. Nat. Gen. 2016

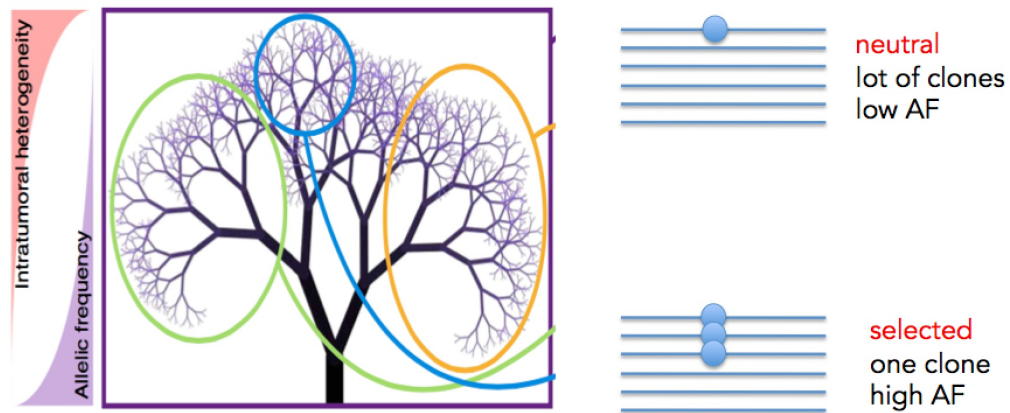
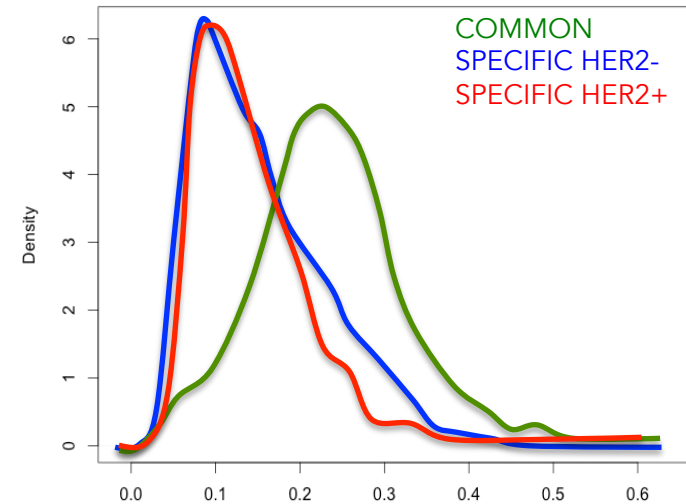
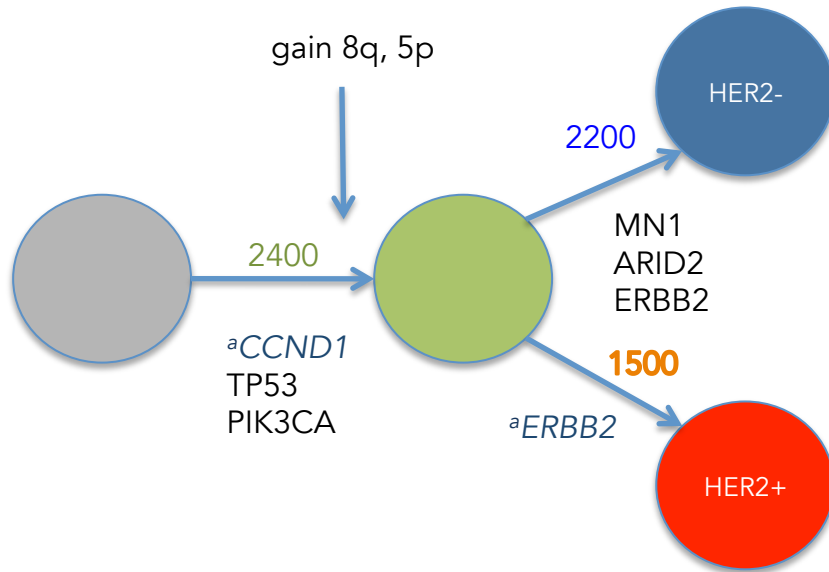


Figure 5 Neutral evolution and tumor phylogeny.

# History of events



from Williams et al. Nat. Gen. 2016

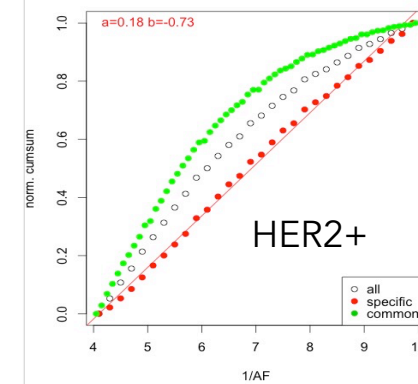
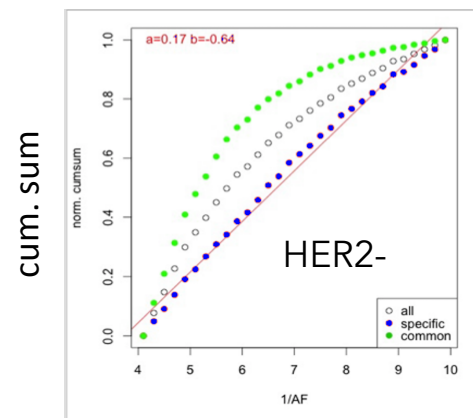
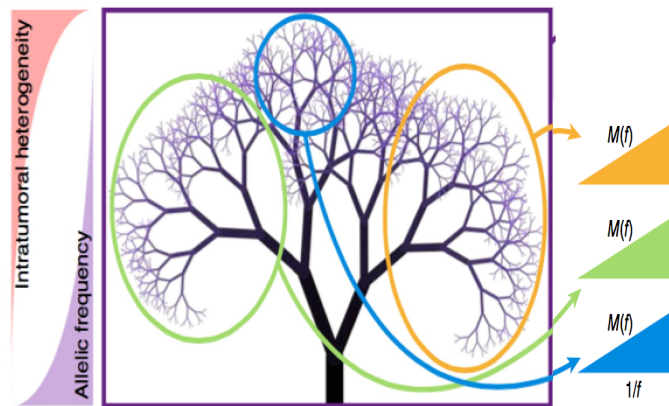


Figure 5 Neutral evolution and tumor phylogeny.



# Plan

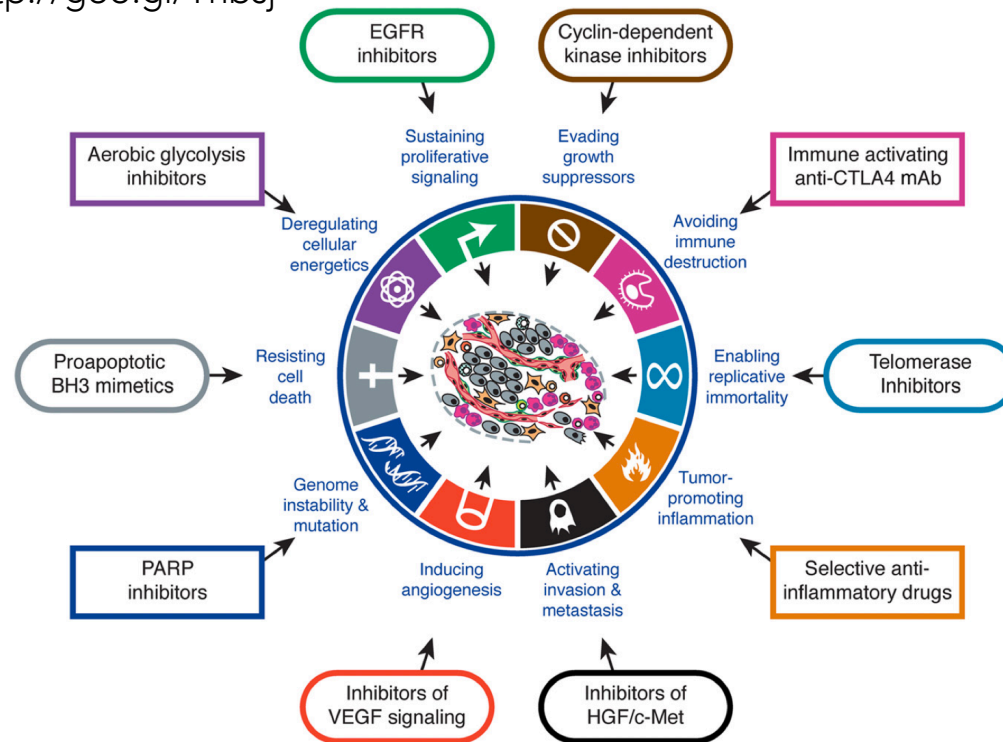
- 1 Introduction : Le NGS en cancérologie
- 2 Cadre Recherche
- 3 Cadre Soins**
- 4 De la médecine stratifiée à la médecine personnalisée
- 5 Conclusions

# Cadre soin : des contraintes différentes

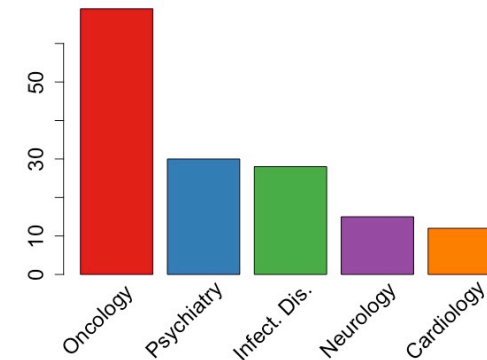
- biomarqueurs connus et validés
- « actionnabilité » des mutations
- multiplicité des acteurs : orchestration
- lisibilité des résultats
- pas de droit à l'erreur (accréditation et sécurité)

# NGS clinique : « actionnabilité »

<http://goo.gl/Yhbsj>



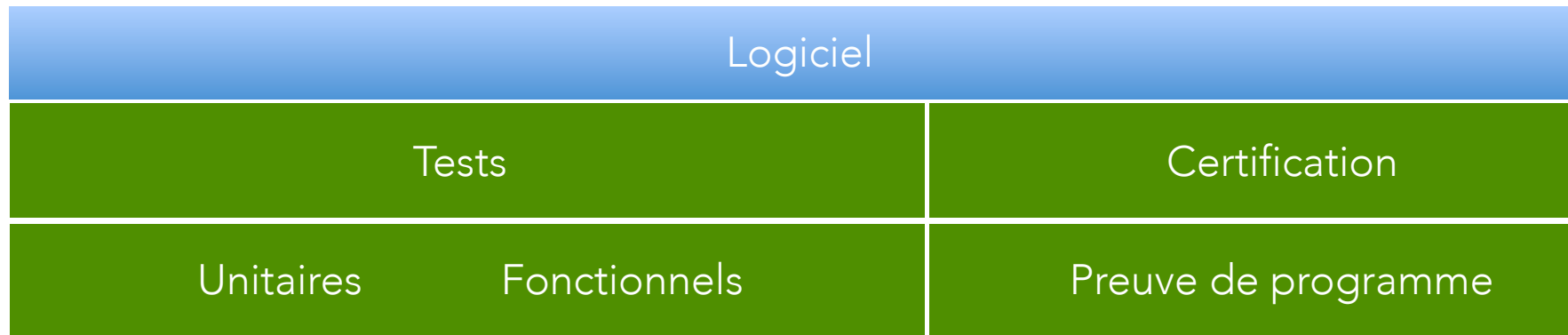
ex: FDA  
Pharmacogenomic Biomarkers  
in Drug Labeling



A quoi bon séquencer un gène si la mutation n'est pas actionnable ?

Ex: essai SHIVA (Curie) 700 pts - ~ 40%  
essai PROFILER (Lyon) 2000 pts ~ 40%

# NGS clinique: Contrôle qualité (logiciel)



=> les conséquences d'un bug logiciel sont **très** graves

=> les pipelines de traitement utilisés actuellement (même en diag) sont :

- non testés
- pour certains difficilement testables
- non isolés du système d'exploitation



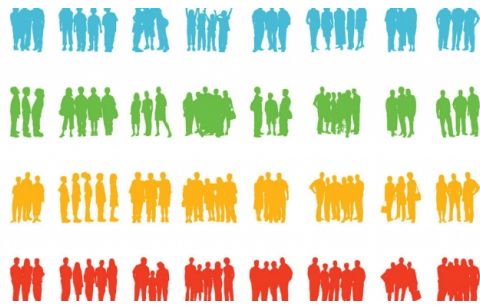
=> difficulté d'identification des responsabilités en cas de problème

# Plan

- 1 Introduction : Le NGS en cancérologie
- 2 Cadre Recherche
- 3 Cadre Soins
- 4 De la médecine stratifiée à la médecine personnalisée
- 5 Conclusions

# Stratifié versus personnalisé

Actuellement : Médecine Stratifiée



HER2+ => Trastuzumab

BRAF V600E => Vemurafenib



Stratifié

?



Personnalisé

n strates ->  $\infty$

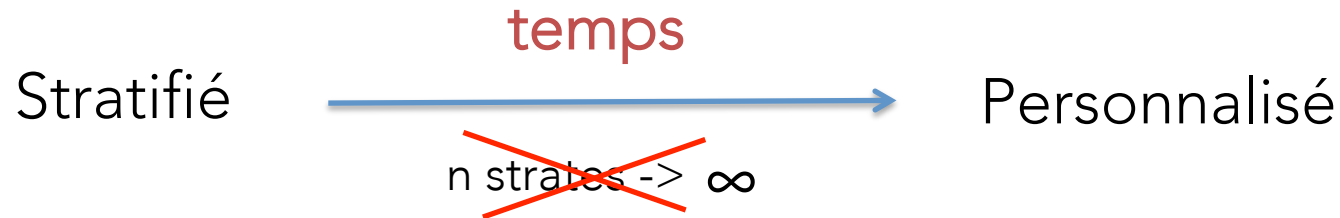
# Stratifié versus personnalisé

Actuellement : Médecine Stratifiée



HER2+ => Trastuzumab

BRAF V600E => Vemurafenib



=> nécessité de modéliser l'évolution temporelle  
(en particulier en réponse à un traitement)

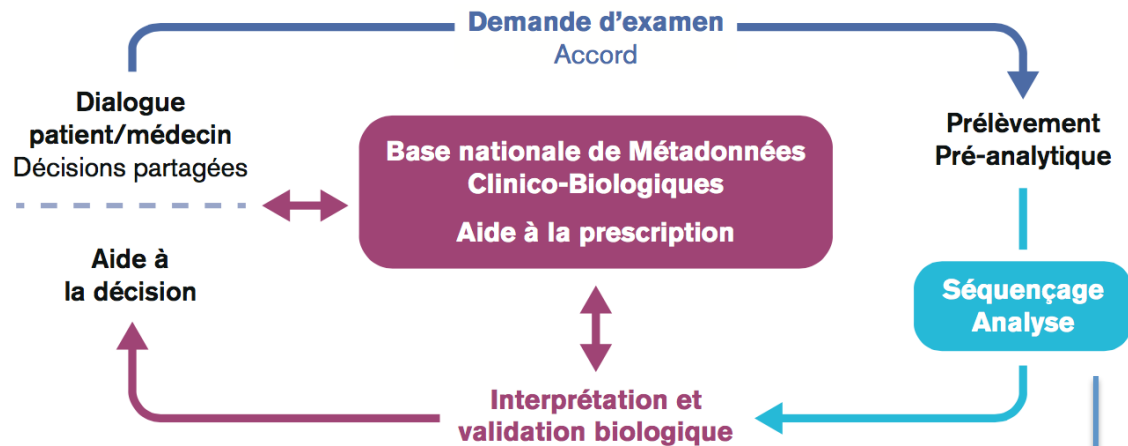
=> modèles dynamiques  
modèle générique mais paramètres personnalisés

grande difficulté: données longitudinales sur la même tumeur

# Conclusion



## Parcours générique : demande d'examen, préanalytique, analytique, interprétation biologique, rendu



les lignes entre NGS Recherche et NGS Clinique s'estompent...

évaluation  
médico-économique

enjeux  
éthiques

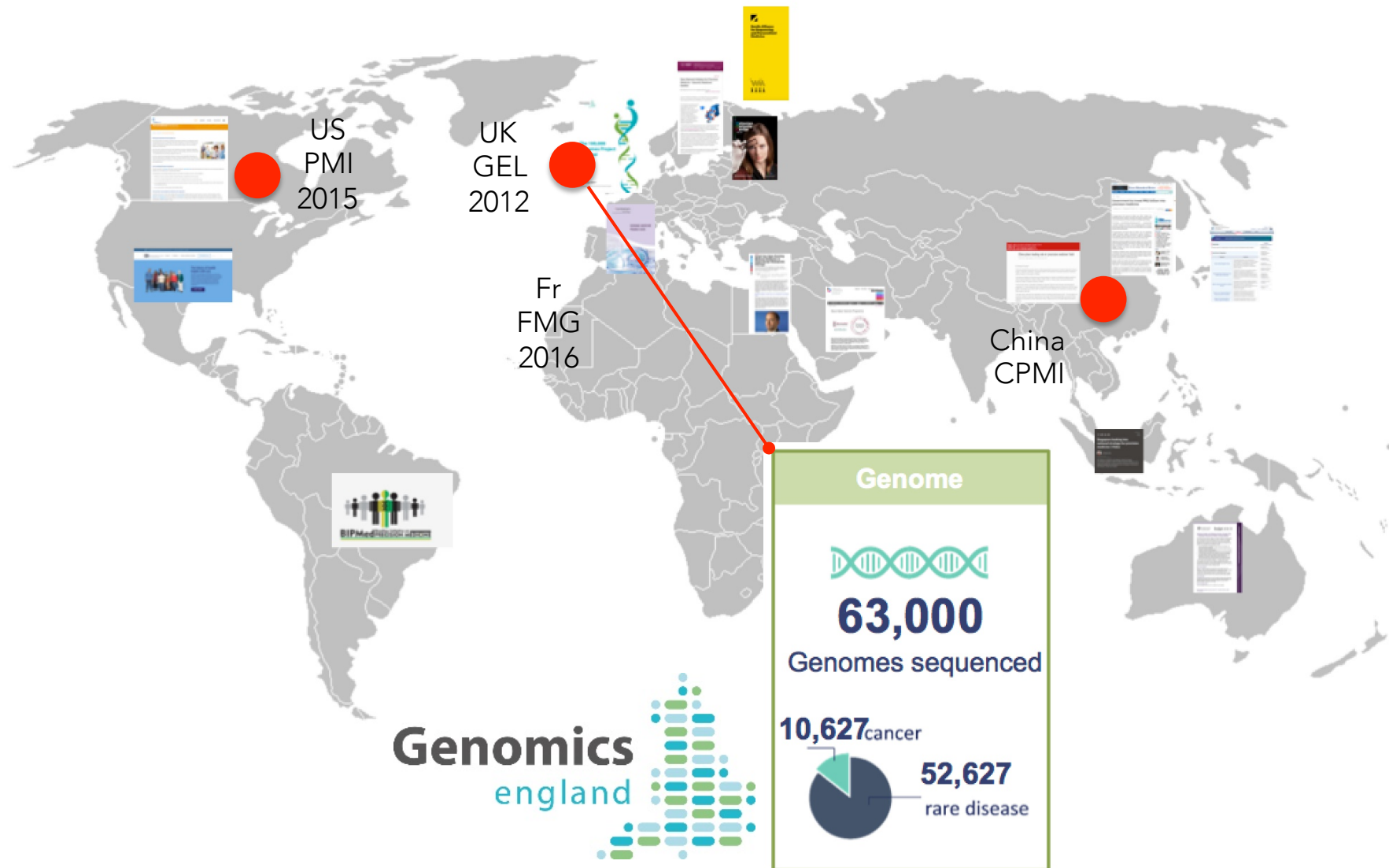
vers un examen génomique  
« banalisé »

WGS  
WES  
RNASeq

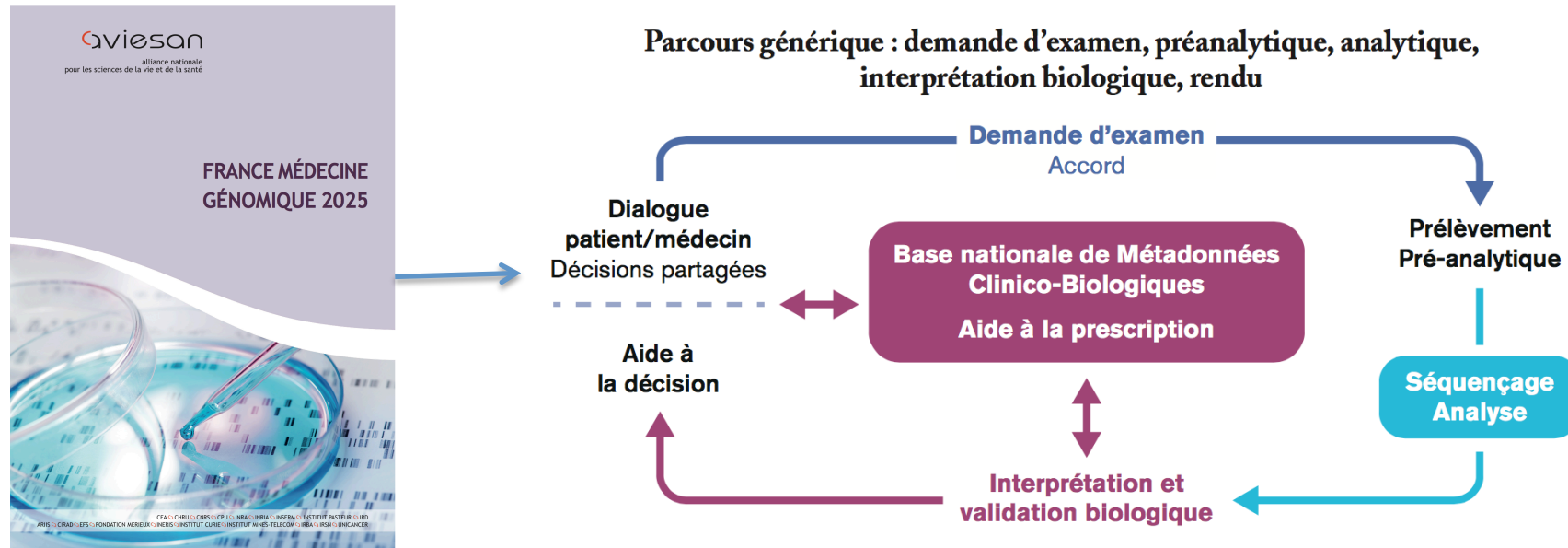


# Conclusion

Different plans with **different** objectives in culturally **different** countries with **different** health systems and **different** ethical frames challenging **the sharing of data**



# Conclusion



- toutes les contraintes cliniques + les incertitudes de la recherche
- + un formidable défi pour les cliniciens/biologistes/informaticiens/mathématiciens

Merci

the « Gilles Thomas » bioinformatics facility in Lyon

