

Anomalies chromosomiques et tumeurs d'Ewing

Sylvain Blachon

IRISA/INRIA Rennes - projet SITCON

21 Octobre 2008

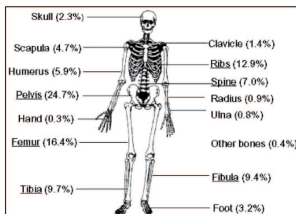
Plan

- 1 Introduction
- 2 Les données CGH sur les tumeurs d'Ewing
- 3 Les données Vs un réseau de régulation
- 4 Conclusion et perspectives
- 5 Remerciements

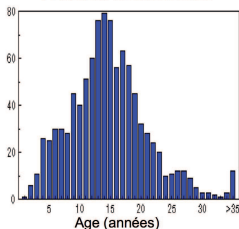
Les tumeurs d'Ewing

- Origine génétique :
translocation
 $t(11,22)$ (85%)
- Fusion de 2 gènes
produisant le gène
chimère EWS-FLI1

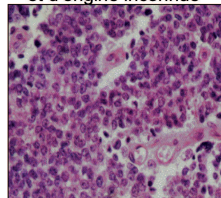
Tumeur maligne de l'os



Patients adolescents



Cellules peu différenciées
et d'origine inconnue



Les anomalies chromosomiques

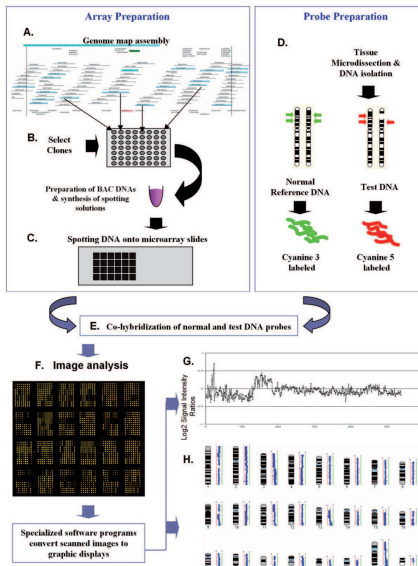
Origines :

- Endogènes, lors de la division cellulaire
- Exogènes (irradiation, agents chimiques mutagènes)

Mécanismes de détection et de réparation de l'ADN :

- Détection aux transitions du cycle cellulaire
- Réponse : réparation à apoptose

Principe des aCGH



Dans la littérature

- ARMENGOL ET AL 1997 (Brit Journ of Cancer) :
 - ▶ Abérations “fréquentes” (~ 10% à 30% des échantillons)
 - ▶ Trisomies 8, 12 et 1q corrélées avec pronostics faibles.

Dans la littérature

- ARMENGOL ET AL 1997 (Brit Journ of Cancer) :
 - ▶ Abérations “fréquentes” (~ 10% à 30% des échantillons)
 - ▶ Trisomies 8, 12 et 1q corrélées avec pronostics faibles.
- BRISSET ET AL 2001 (Cancer Genet and Cytogenet) :
- OZAKI ET AL 2001 (Gene Chrom. Cancer) :
- KIURU-KUHLEFELT 2002 (pHD thesis) :
 - ▶ Anormalités fréquentes : trisomies + pertes en 16q et 19q
 - ▶ Aucune ne peut être associée à des critères histo-cytologiques.
 - ▶ Globalement, pas de corrélation significative entre abérations et pronostic
 - ▶ Corrélations faibles pour les abérations fréquentes

Dans la littérature

- ARMENGOL ET AL 1997 (Brit Journ of Cancer) :
 - ▶ Abérations “fréquentes” (\sim 10% à 30% des échantillons)
 - ▶ Trisomies 8, 12 et 1q corrélées avec pronostics faibles.
- BRISSET ET AL 2001 (Cancer Genet and Cytogenet) :
- OZAKI ET AL 2001 (Gene Chrom. Cancer) :
- KIURU-KUHLEFELT 2002 (pHD thesis) :
 - ▶ Anormalités fréquentes : trisomies + pertes en 16q et 19q
 - ▶ Aucune ne peut être associée à des critères histo-cytologiques.
 - ▶ Globalement, pas de corrélation significative entre abérations et pronostic
 - ▶ Corrélations faibles pour les abérations fréquentes
- FERREIRA ET AL 2007 (Oncogene)
 - ▶ Etude mêlant données CGH et microarray
 - ▶ Exploitation des données CGH peu convaincante.

Dans la littérature

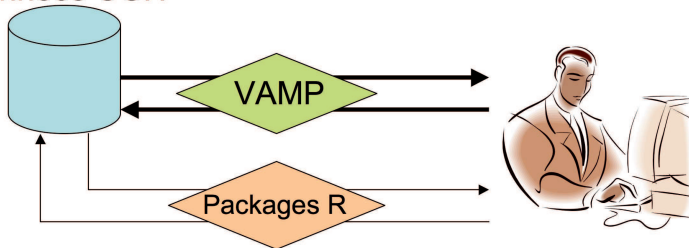
- ARMENGOL ET AL 1997 (Brit Journ of Cancer) :
 - ▶ Abérations “fréquentes” (\sim 10% à 30% des échantillons)
 - ▶ Trisomies 8, 12 et 1q corrélées avec pronostics faibles.
- BRISSET ET AL 2001 (Cancer Genet and Cytogenet) :
- OZAKI ET AL 2001 (Gene Chrom. Cancer) :
- KIURU-KUHLEFELT 2002 (pHD thesis) :
 - ▶ Anormalités fréquentes : trisomies + pertes en 16q et 19q
 - ▶ Aucune ne peut être associée à des critères histo-cytologiques.
 - ▶ Globalement, pas de corrélation significative entre abérations et pronostic
 - ▶ Corrélations faibles pour les abérations fréquentes
- FERREIRA ET AL 2007 (Oncogene)
 - ▶ Etude mêlant données CGH et microarray
 - ▶ Exploitation des données CGH peu convaincante.

Tendance générale mais pas de corrélation précise

Anormalités \uparrow \Rightarrow survie \downarrow

Exploration des données - vue globale

Données CGH



Exploration avec VAMP

- Détection des régions anormales
 - ▶ Pas d'amplicon
 - ▶ Gain du chromosome 8 dans 16 échantillons
 - ▶ Beaucoup d'anormalités locales

Exploration avec VAMP

- Détection des régions anormales
 - ▶ Pas d'amplicon
 - ▶ Gain du chromosome 8 dans 16 échantillons
 - ▶ Beaucoup d'anormalités locales
- Analyse des régions fréquemment altérées
 - ▶ Peu de gain
 - ▶ Très peu de pertes

Exploration avec VAMP

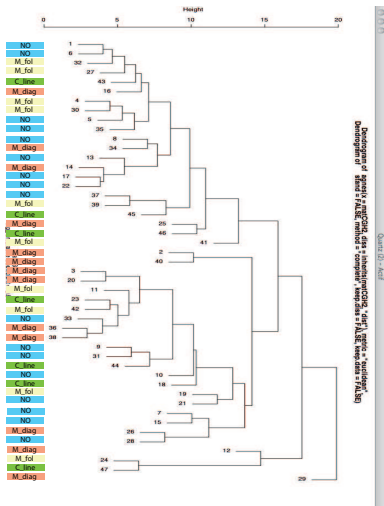
- Détection des régions anormales
 - ▶ Pas d'amplicon
 - ▶ Gain du chromosome 8 dans 16 échantillons
 - ▶ Beaucoup d'anormalités locales
- Analyse des régions fréquemment altérées
 - ▶ Peu de gain
 - ▶ Très peu de pertes

Conclusion

Les tumeurs d'Ewing sont stables génétiquement

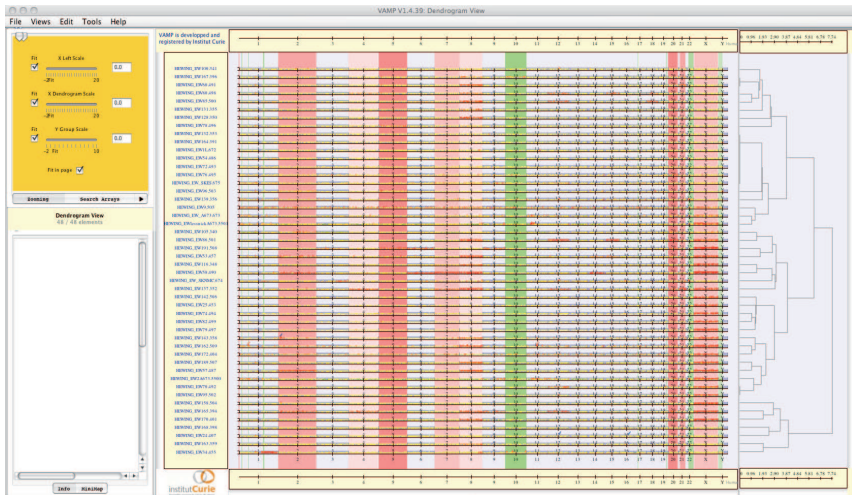
Tentatives de classification des tumeurs

- Données CGH brutes



Tentatives de classification des tumeurs

- Régions fréquemment altérées



Tentatives de classification des tumeurs

Conclusion

Difficultés à classer les tumeurs

Tentatives de classification des tumeurs

Plus généralement

Difficultés à relier anomalies et physiologie...

Changer de paradigme

- Problème n°1 : Pertinence de motifs globaux dans les données CGH ?

Changer de paradigme

- Problème n°1 : Pertinence de motifs globaux dans les données CGH ?

Alternative

Etude de la variabilité inter-patients

Changer de paradigme

- Problème n°1 : Pertinence de motifs globaux dans les données CGH ?

Alternative

Etude de la variabilité inter-patients

- Problème n°2 : Corrélation \neq cause

Changer de paradigme

- Problème n°1 : Pertinence de motifs globaux dans les données CGH ?

Alternative

Etude de la variabilité inter-patients

- Problème n°2 : Corrélation \neq cause

Alternative

Utiliser les connaissances sur les régulations \Rightarrow systémique

Changer de paradigme

- Problème n°1 : Pertinence de motifs globaux dans les données CGH ?

Alternative

Etude de la variabilité inter-patients

- Problème n°2 : Corrélation \neq cause

Alternative

Utiliser les connaissances sur les régulations \Rightarrow systémique

- Problème n°3 : Intégration des données

Changer de paradigme

- Problème n°1 : Pertinence de motifs globaux dans les données CGH ?

Alternative

Etude de la variabilité inter-patients

- Problème n°2 : Corrélation \neq cause

Alternative

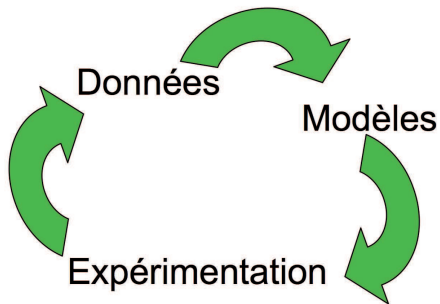
Utiliser les connaissances sur les régulations \Rightarrow systémique

- Problème n°3 : Intégration des données

Alternative

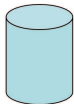
Niveau d'abstraction suffisant (intuition)

Biologie des Systèmes ?



Vue globale

Expression
Patients



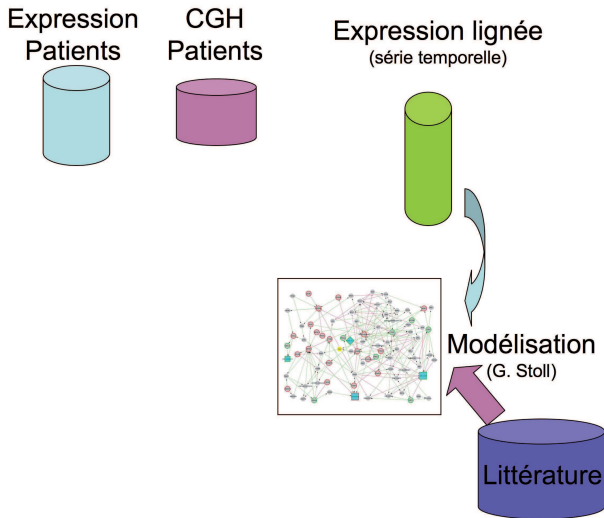
CGH
Patients



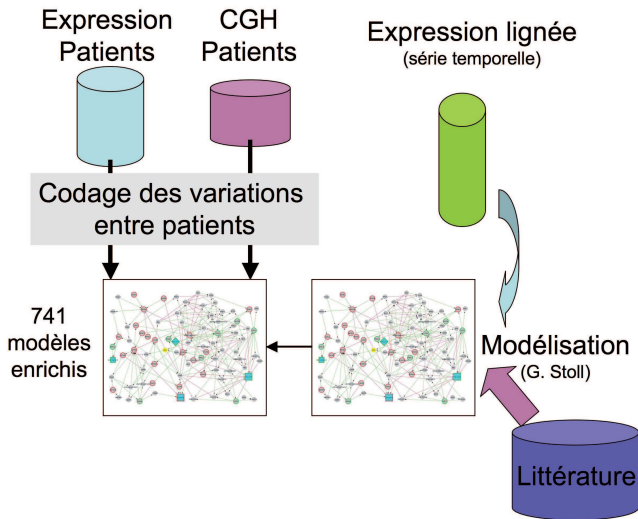
Expression lignée
(série temporelle)



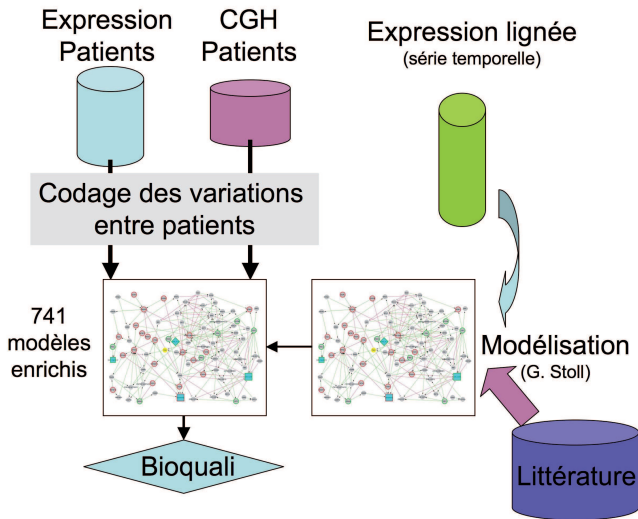
Vue globale



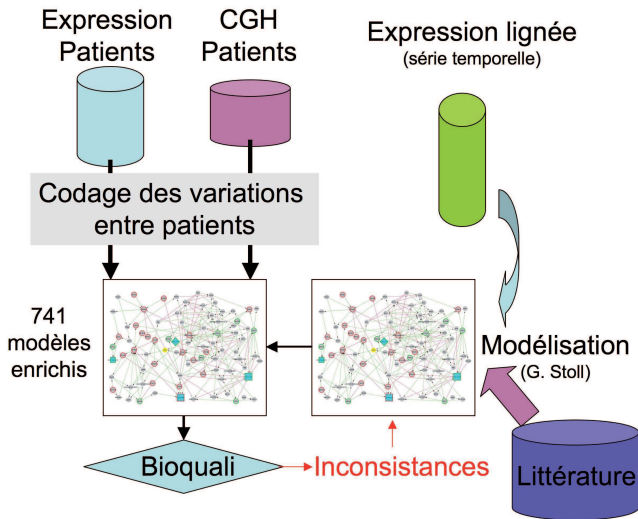
Vue globale



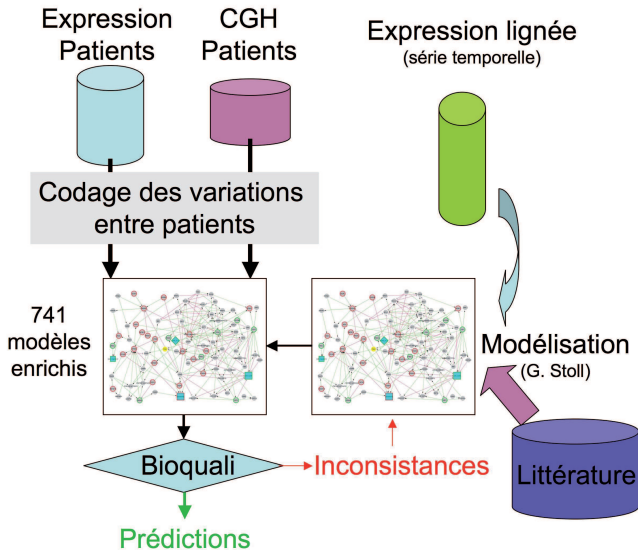
Vue globale



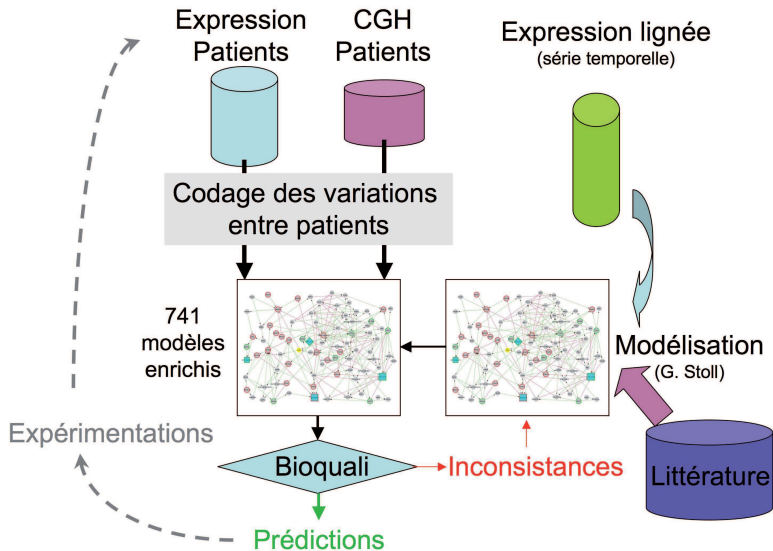
Vue globale



Vue globale



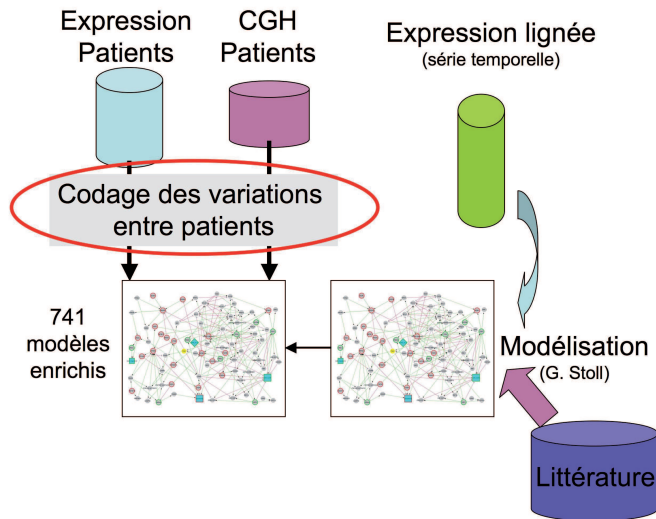
Vue globale



Hypothèses de départ

- Microarray : mesure de l'état transcriptionnel à l'équilibre
- CGH : mesure du nombre de copies de gènes
- Réseau d'influences qualitatives :
 - ▶ la logique colle à l'intuition des biologistes
 - ▶ formalisme adapté à Bioquali
- Le nombre de copies d'un gène influence son expression

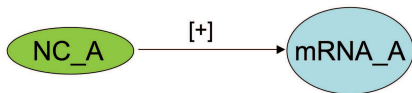
Codage des variations entre 2 patients



Codage des variations entre 2 patients

- 124 gènes dans le réseau
- Pour chaque gène :
 - ▶ CGH \Rightarrow Nombre de copies (NC)
 - ▶ microarrays \Rightarrow Niveau d'expression (NE)
- Comparaison des patients 2 à 2 \Rightarrow signes de variation
- 39 patients \Rightarrow 741 comparaisons
- Chaque comparaison a :
 - ▶ \sim 10 gènes varient en NC
 - ▶ \sim 27 gènes varient en NE

Analyse des contradictions



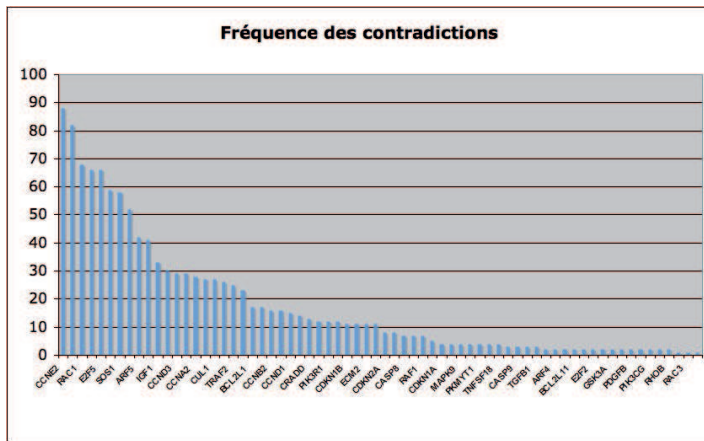
NC_A	mRNA_A
+	+
-	-
-	+
+	-

} Consistants

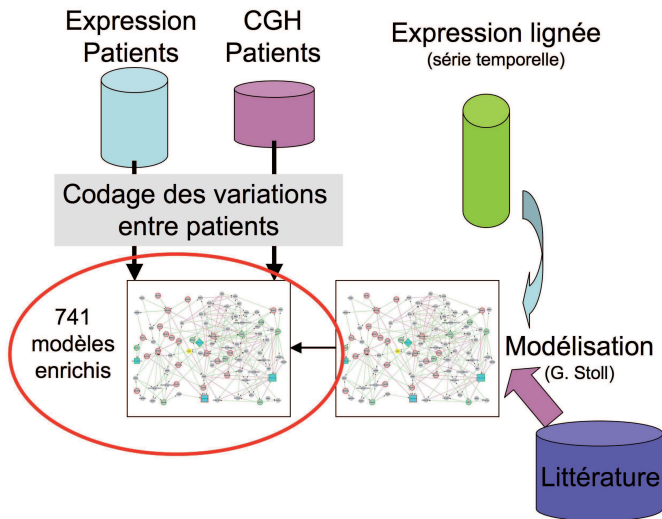
} Contradictions

Analyse des contradictions

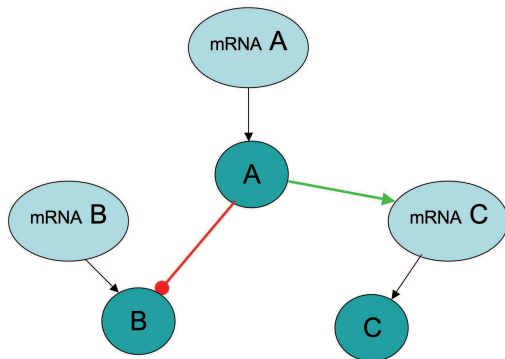
- 1200 contradictions (17%) CGH Vs Expression
- Réparties dans 374 comparaisons
- N'impliquant que 69 gènes sur 124



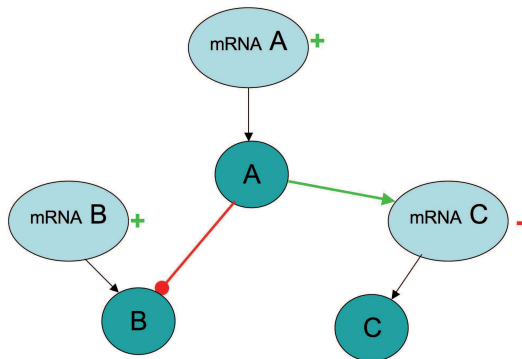
Enrichissement d'un modèle



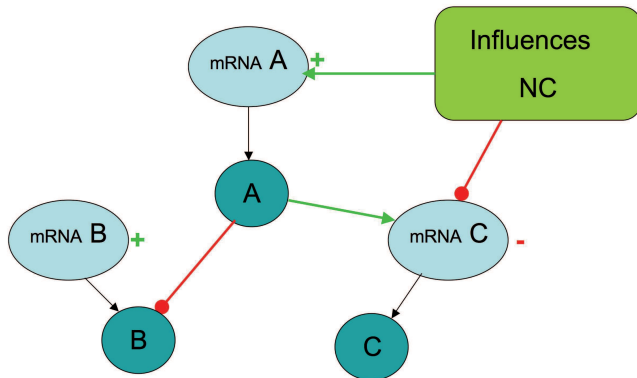
Enrichissement d'un modèle



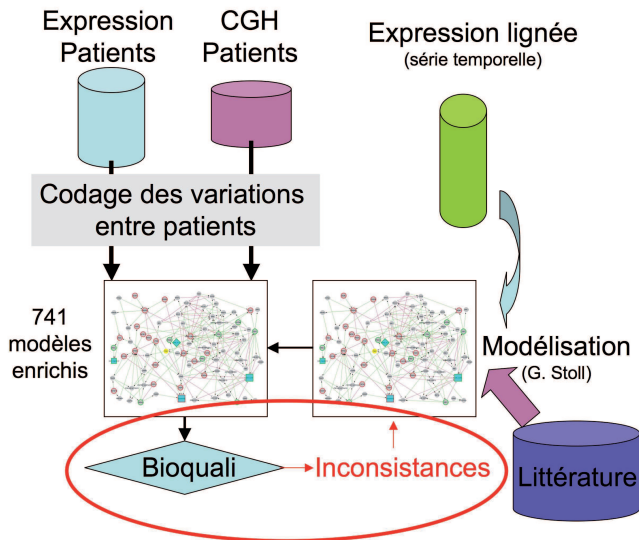
Enrichissement d'un modèle



Enrichissement d'un modèle

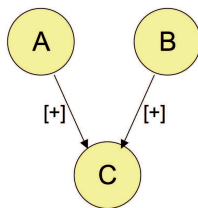


Bioquali : test de consistance



Bioquali : test de consistance

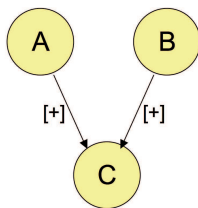
A,B observés



A	B	C
+	+	+
-	-	-

C prédit

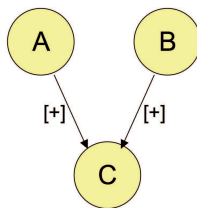
A,B observés



A	B	C
+	-	?
-	+	?

C non prédit

A,B,C observés

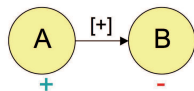


A	B	C
+	+	-
-	-	+

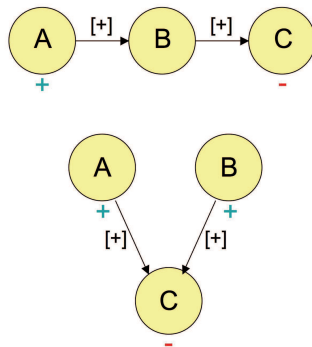
INCONSISTANCE

Bioquali : test de consistance

Inconsistance locale

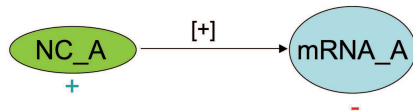
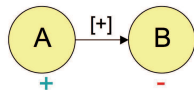


Inconsistance globale

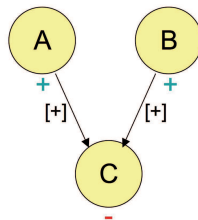
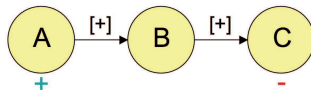


Bioquali : test de consistance

Inconsistance locale



Inconsistance globale



Résultats

- Bioquali lancé sur 741 modèles enrichis
- 301 modèles consistants
- 335 modèles inconsistants avec inconsistance locale, tous “prévisibles”
- 39 modèles consistants mais attendus consistants
- 414 anticorrélations NC/expression (34%) expliquées par les régulations du modèle
- 105 modèles inconsistants avec inconsistance globale

Conclusion

Bioquali capte l'effet de régulations modélisées dans le réseau.

Conclusion

- Approches classiques peu opérantes sur les tumeurs d'Ewing
- Etudier la variabilité entre patients
- Confrontation Modèle / Données

Perspectives

- A court terme
 - ▶ Analyse des sous-réseaux inconsistants
 - ▶ Calcul des prédictions
 - ▶ Comparaison avec des réseaux aléatoires
 - ▶ Travailler sur GenoCluster

- A court terme
 - ▶ Analyse des sous-réseaux inconsistants
 - ▶ Calcul des prédictions
 - ▶ Comparaison avec des réseaux aléatoires
 - ▶ Travailler sur GenoCluster
- A plus long terme : généralisation de l'approche
 - ▶ Test sur un autre cancer (vessie)
 - ▶ Incorporation d'autres types d'influences (microRNA, compétitions...)
 - ▶ Vers des modèles dynamiques ?

Remerciements

- SITCON project :
 - ▶ <http://bioinfo-out.curie.fr/projects/sitcon/>
- Rennes - IRISA/INRIA
 - ▶ Tatiana Baumuratova (IRMAR)
 - ▶ Carito Guziolowsky
 - ▶ Michel Le Borgne
 - ▶ Ovidiu Radulescu
 - ▶ Anne Siegel
 - ▶ et le reste de l'équipe Symbiose !
- Institut Curie, Paris
 - ▶ Gautier Stoll (Bioinformatique)
 - ▶ Andrei Zinovyev (Bioinformatique)
 - ▶ Emmanuel Barillot (Bioinformatique)
 - ▶ Philippe Hupé (Bioinformatique)
 - ▶ Franck Tirode (Biologie)
 - ▶ Olivier Delattre (Biologie)