



# Glioblastome Multiforme : Intégration de données -omiques et meta-analyse

Définition des répercussions directes  
des altérations du nombre de copies  
d'ADN sur l'expression des gènes

---

# Introduction

## Gliomes & Glioblastome



Gliomes = tumeurs cérébrales de la macroglie (astrocytes et oligodendrocytes)

(Stupp et al.,2005)

Gliomes = tumeurs cérébrales de la macroglie (astrocytes et oligodendrocytes)

└ classification OMS/WHO (critères histologiques et grade de malignité)

*4 types de  
tumeurs en  
fonction de leur  
origine clonale*

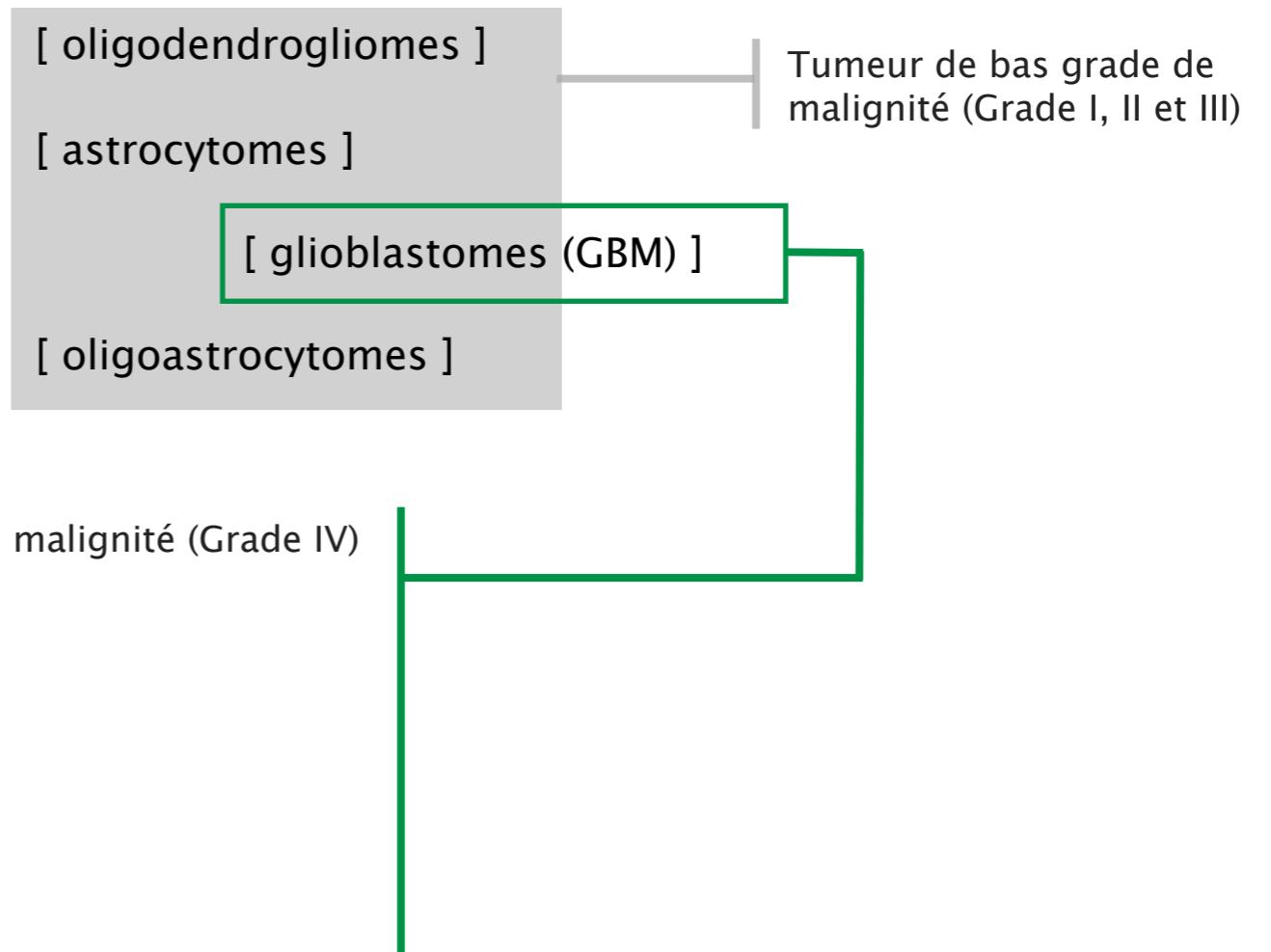
- ◆ Oligodendrogiales [ oligodendrogliomes ]
- ◆ Astrocytaires [ astrocytomes ]  
[ glioblastomes (GBM) ]
- ◆ Mixtes [ oligoastrocytomes ]

Gliomes = tumeurs cérébrales de la macroglie (astrocytes et oligodendrocytes)

classification OMS/WHO (critères histologiques et grade de malignité)

*4 types de tumeurs en fonction de leur origine clonale*

- ◆ Oligodendrogiales
- ◆ Astrocytaires
- ◆ Mixtes

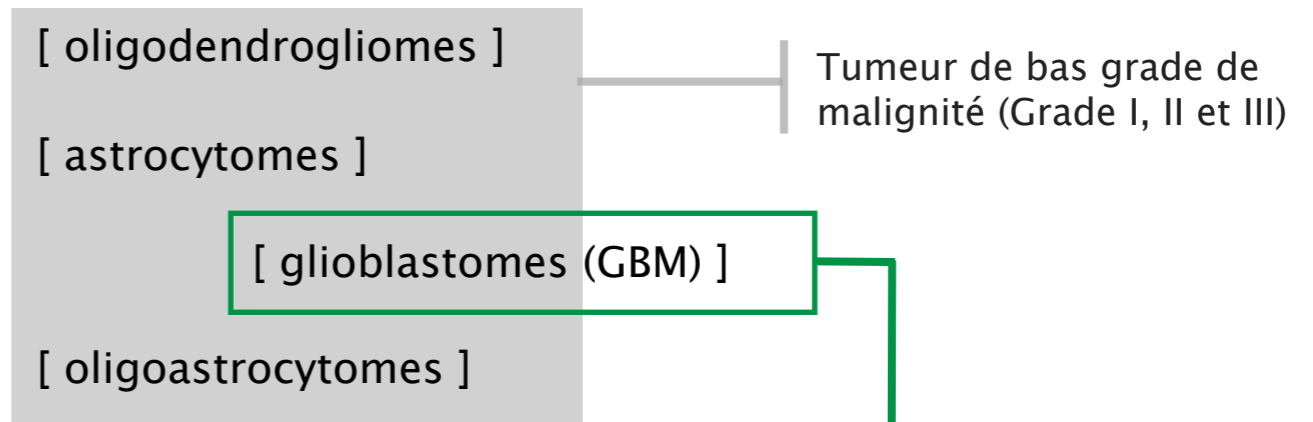


Gliomes = tumeurs cérébrales de la macroglie (astrocytes et oligodendrocytes)

classification OMS/WHO (critères histologiques et grade de malignité)

*4 types de tumeurs en fonction de leur origine clonale*

- ◆ Oligodendrogiales
- ◆ Astrocytaires
- ◆ Mixtes



Tumeur de haut grade de malignité (Grade IV)  
 Très forte hétérogénéité cellulaire  
 Forte vascularisation [angiogenèse prononcée]  
 Zone nécrotique et hypoxique  
 Infiltrante

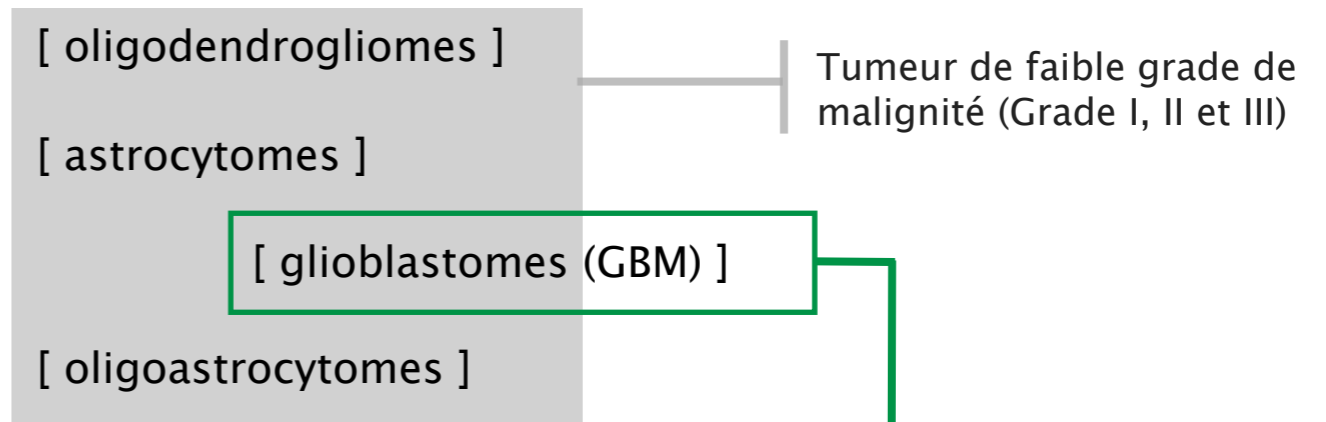
Pronostic sombre: 3 mois sans traitement  
 6 mois après traitement chirurgical (exérèse)  
 Survie augmentée avec radiothérapie/chimiothérapie (TMZ): ~14 mois

Gliomes = tumeurs cérébrales de la macroglie (astrocytes et oligodendrocytes)

classification OMS/WHO (critères histologiques et grade de malignité)

*4 types de tumeurs en fonction de leur origine clonale*

- ◆ Oligodendrogiales
- ◆ Astrocytaires
- ◆ Mixtes



Tumeur de haut grade de malignité (Grade IV)  
 Très forte hétérogénéité cellulaire  
 Forte vascularisation [angiogenèse prononcée]  
 Zone nécrotique et hypoxique  
 Infiltrante

Pronostic sombre: 3 mois sans traitement  
 6 mois après traitement chirurgical (exérèse)  
 Survie augmentée avec radiothérapie/chimiothérapie (TMZ): ~14 mois

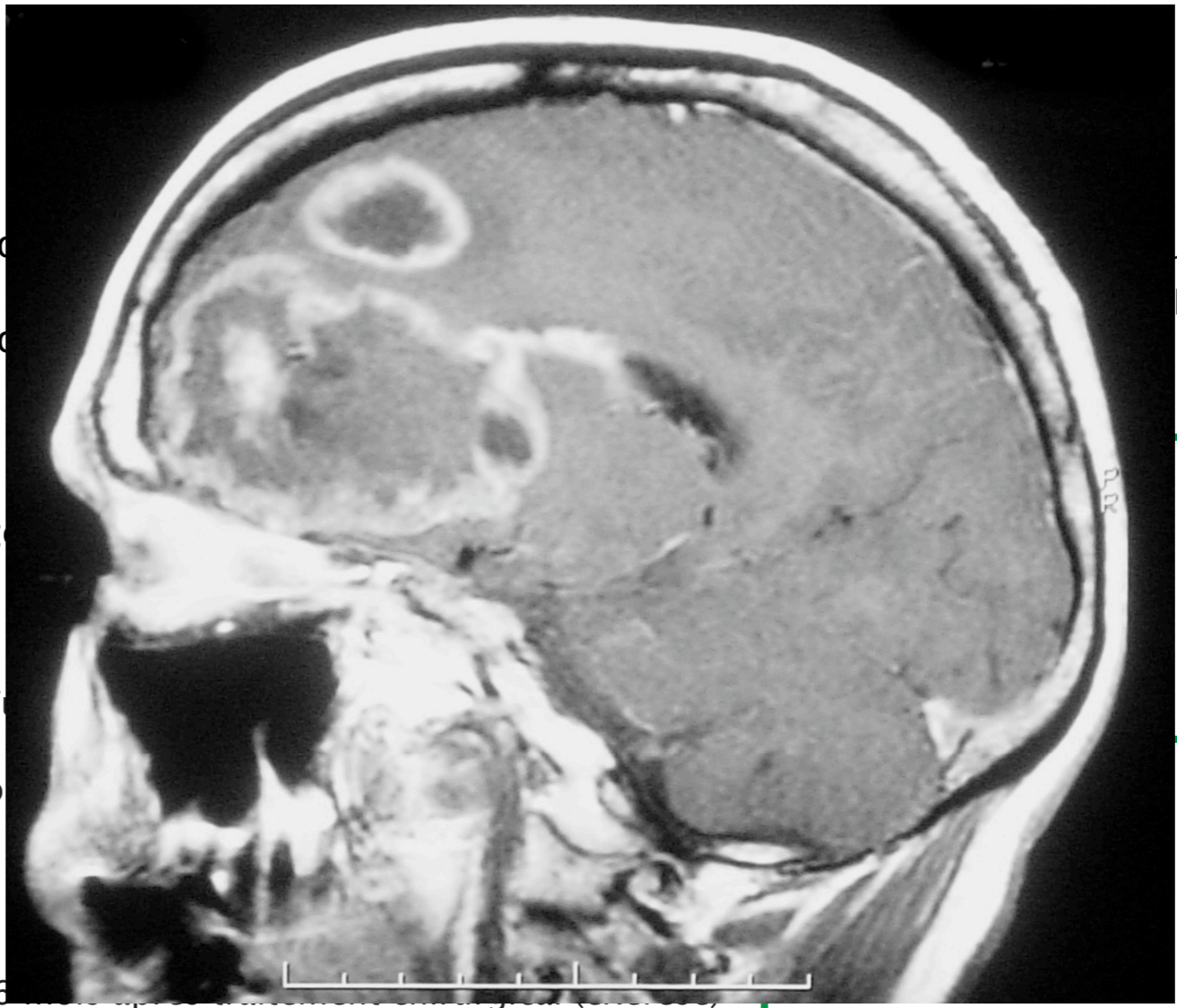
Gliomes = tumeurs cérébrales de la macroglie (astrocytes et oligodendrocytes)

└ classification OMS/WHO (critères histologiques et grade de malignité)

4 types de tumeurs en fonction de leur origine clonale

- ◆ Oligo
- ◆ Astro
- ◆ Mixt

tumeur de faible grade de malignité (Grade I, II et III)



Survie augmentée avec radiothérapie/chimiothérapie (TMZ): ~14 mois

(Stupp et al.,2005)



Gliomes = tumeurs cérébrales de la macroglie (astrocytes et oligodendrocytes)

└ classification OMS/WHO (critères histologiques et grade de malignité)

4 types de tumeurs en fonction de leur origine clonale



de faible grade de malignité (Grade I, II et III)

Survie augmentée avec radiothérapie/chimiothérapie (TMZ): ~14 mois

(Stupp et al.,2005)

Gliomes = tumeurs cérébrales de la macroglie (astrocytes et oligodendrocytes)

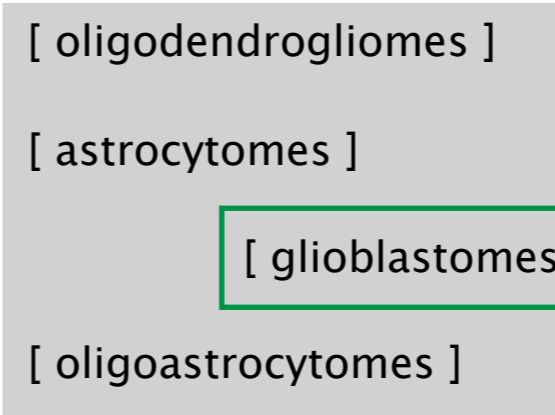
classification OMS/WHO (critères histologiques et grade de malignité)

*4 types de tumeurs en fonction de leur origine clonale*

◆ Oligodendrogiales

◆ Astrocytaires

◆ Mixtes



Tumeur de faible grade de malignité (Grade I, II et III)

Tumeur de haut grade de malignité (Grade IV)  
 Très forte hétérogénéité cellulaire  
 Forte vascularisation [angiogenèse prononcée]  
 Zone nécrotique et hypoxique  
 Infiltrante

Pronostic sombre: 3 mois sans traitement  
 6 mois après traitement chirurgical (exérèse)  
 Survie augmentée avec radiothérapie/chimiothérapie (TMZ): ~14 mois

(Stupp et al.,2005)



## <Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomique - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)  
épigénomique - (miRNA & CpG)

## <Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomique - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)  
épigénomique - (miRNA & CpG)

### ► Hétérogénéité inter-tumorale

*pronostic* : espérance de vie, réponse aux thérapies

*tissulaire* : nécrose, vaisseaux, astrocytes, oligodendrocytes

*génétique* : nombre de copies d'ADN, degré de méthylation

<Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomome - (aCGH)  
 transcriptome - (microarray)  
 épigénomome - (miRNA & CpG)

► **Hétérogénéité inter-tumorale**

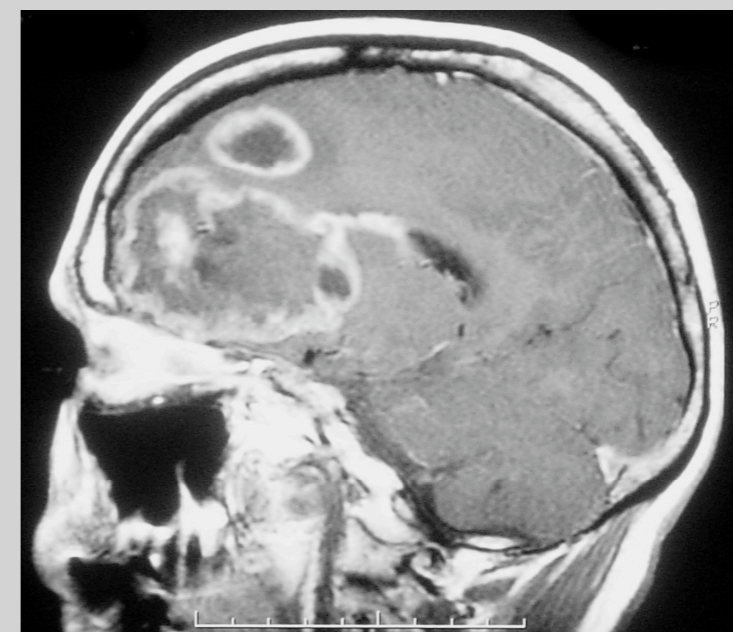
*pronostic* : espérance de vie, réponse aux thérapies

*tissulaire* : nécrose, vaisseaux, astrocytes, oligodendrocytes

*génétique* : nombre de copies d'ADN, degré de méthylation

► **Hétérogénéité intra-tumorale**

Projet Gliome Cancéropôle Grand-Ouest  
 "From The Core To Beyond The Margin"



caractéristiques moléculaires des différentes zones de la tumeur

## <Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomique - (aCGH)  
 transcriptome - (microarray)  
 épigénomique - (miRNA & CpG)

### ► Hétérogénéité inter-tumorale

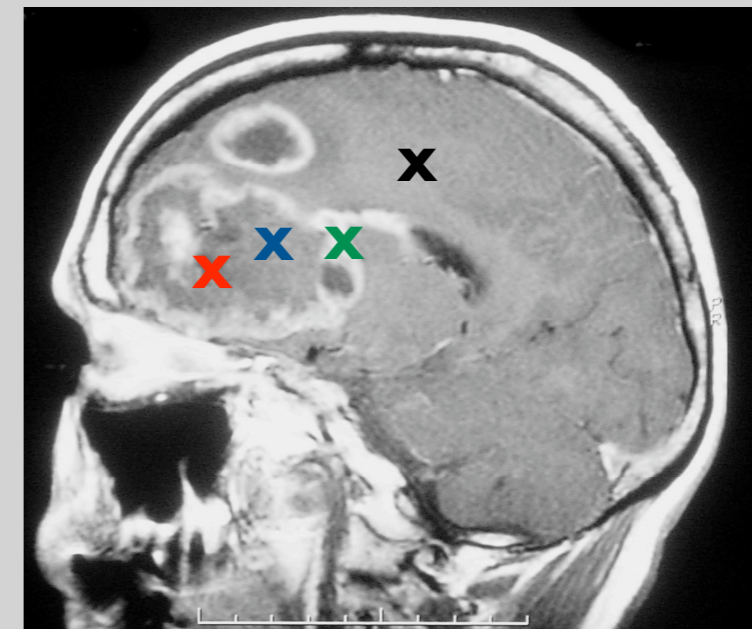
*pronostic* : espérance de vie, réponse aux thérapies

*tissulaire* : nécrose, vaisseaux, astrocytes, oligodendrocytes

*génétique* : nombre de copies d'ADN, degré de méthylation

### ► Hétérogénéité intra-tumorale

Projet Gliome Cancéropôle Grand-Ouest  
 "From The Core To Beyond The Margin"



caractéristiques moléculaires des différentes zones de la tumeur

nécrose

tumeur floride

interface

tissu cérébral macroscopiquement sain

## <Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomome - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)  
épigénomome - (miRNA & CpG)

### ► Hétérogénéité inter-tumorale

## <Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomique - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)  
épigénomique - (miRNA & CpG)

### ► Hétérogénéité inter-tumorale

nombreux travaux existants mais des résultats peu stables à l'exception des événements majeurs :

- sur-expression de *VEGF*
- amplification/sur-expression d'*EGFR*
- délétions de *p16* et *PTEN*

## &lt;Caractérisation moléculaire des glioblastomes&gt;

génomique - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)  
épigénomique - (miRNA & CpG)

▶ **Hétérogénéité inter-tumorale**

nombreux travaux existants mais des résultats peu stables à l'exception des événements majeurs :

- sur-expression de *VEGF*
- amplification/sur-expression d'*EGFR*
- délétions de *p16* et *PTEN*

le lien entre le statut de l'ADN et le niveau d'expression des gènes est très peu décrit

## &lt;Caractérisation moléculaire des glioblastomes&gt;

génomique - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)

▶ **Hétérogénéité inter-tumorale**

nombreux travaux existants mais des résultats peu stables à l'exception des événements majeurs :

- sur-expression de *VEGF*
- amplification/sur-expression d'*EGFR*
- délétions de *p16* et *PTEN*

le lien entre le statut de l'ADN et le niveau d'expression des gènes est très peu décrit

▶ **Plan de l'exposé**

- ➡ altérations du nombre de copies de l'ADN
- ➡ expression différentielle du transcriptome



## <Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomique - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)

### ► Hétérogénéité inter-tumorale

nombreux travaux existants mais des résultats peu stables à l'exception des événements majeurs :

- sur-expression de *VEGF*
- amplification/sur-expression d'*EGFR*
- délétions de *p16* et *PTEN*

le lien entre le statut de l'ADN et le niveau d'expression des gènes est très peu décrit

### ► Plan de l'exposé

- ➡ altérations du nombre de copies de l'ADN
- ➡ expression différentielle du transcriptome
- ➡ intégration ADN & ARN
  - trouver, parmi les altérations du nombre de copies de gène, celles qui sont répercutées de façon directe sur l'expression des gènes (événements "cis")

## <Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomique - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)

### ► Hétérogénéité inter-tumorale

nombreux travaux existants mais des résultats peu stables à l'exception des événements majeurs :

- sur-expression de *VEGF*
- amplification/sur-expression d'*EGFR*
- délétions de *p16* et *PTEN*

le lien entre le statut de l'ADN et le niveau d'expression des gènes est très peu décrit

### ► Plan de l'exposé

- ➡ altérations du nombre de copies de l'ADN
- ➡ expression différentielle du transcriptome

#### ➡ intégration ADN & ARN

trouver, parmi les altérations du nombre de copies de gène, celles qui sont répercutées de façon directe sur l'expression des gènes (événements "cis")

*quelles sont les pertes qui entraînent une sous-expression des gènes associés ?*

## <Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomique - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)

### ► Hétérogénéité inter-tumorale

nombreux travaux existants mais des résultats peu stables à l'exception des événements majeurs :

- sur-expression de *VEGF*
- amplification/sur-expression d'*EGFR*
- délétions de *p16* et *PTEN*

le lien entre le statut de l'ADN et le niveau d'expression des gènes est très peu décrit

### ► Plan de l'exposé

- ➡ altérations du nombre de copies de l'ADN
- ➡ expression différentielle du transcriptome

#### ➡ intégration ADN & ARN

trouver, parmi les altérations du nombre de copies de gène, celles qui sont répercutées de façon directe sur l'expression des gènes (événements "cis")

*quelles sont les pertes qui entraînent une sous-expression des gènes associés ?*

*quelles sont les duplications ou amplifications qui entraînent une sur-expression des gènes associés ?*

## <Caractérisation moléculaire des glioblastomes>

génomique - (aCGH)  
transcriptome - (microarray)

### ► Hétérogénéité inter-tumorale

nombreux travaux existants mais des résultats peu stables à l'exception des événements majeurs :

- sur-expression de *VEGF*
- amplification/sur-expression d'*EGFR*
- délétions de *p16* et *PTEN*

le lien entre le statut de l'ADN et le niveau d'expression des gènes est très peu décrit

### ► Plan de l'exposé

- ➡ altérations du nombre de copies de l'ADN
- ➡ expression différentielle du transcriptome

#### ➡ intégration ADN & ARN

trouver, parmi les altérations du nombre de copies de gène, celles qui sont répercutées de façon directe sur l'expression des gènes (événements "cis")

*quelles sont les pertes qui entraînent une sous-expression des gènes associés ?*

*quelles sont les duplications ou amplifications qui entraînent une sur-expression des gènes associés ?*

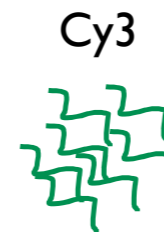
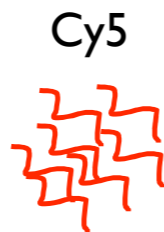
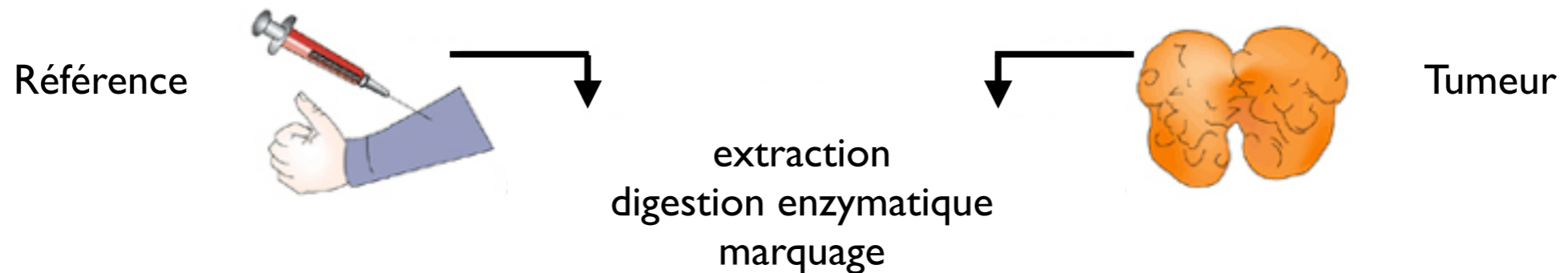
- ➡ grade, survie et perspectives
- facteurs de transcription et gènes-clés (événements "trans")

---

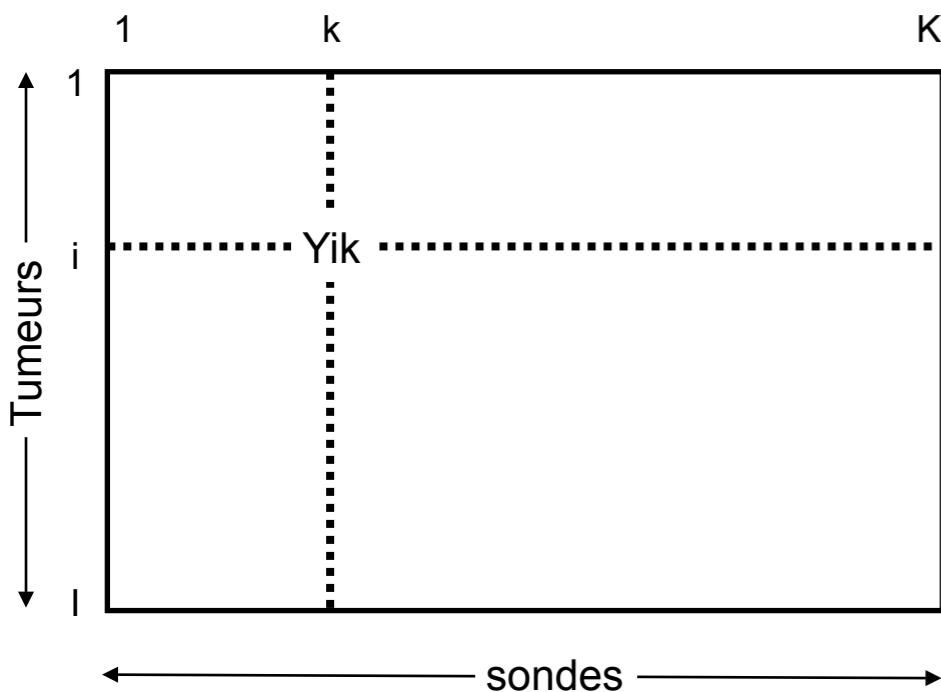
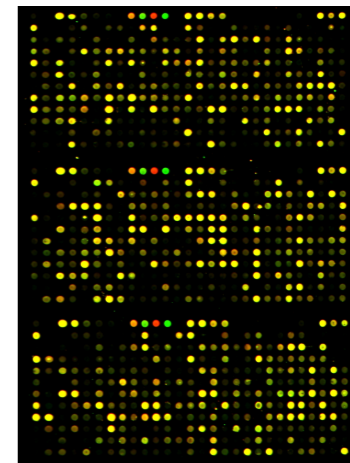
# Méthodes

## array-CGH & puces expression

# <array-based Comparative Genomic Hybridization>

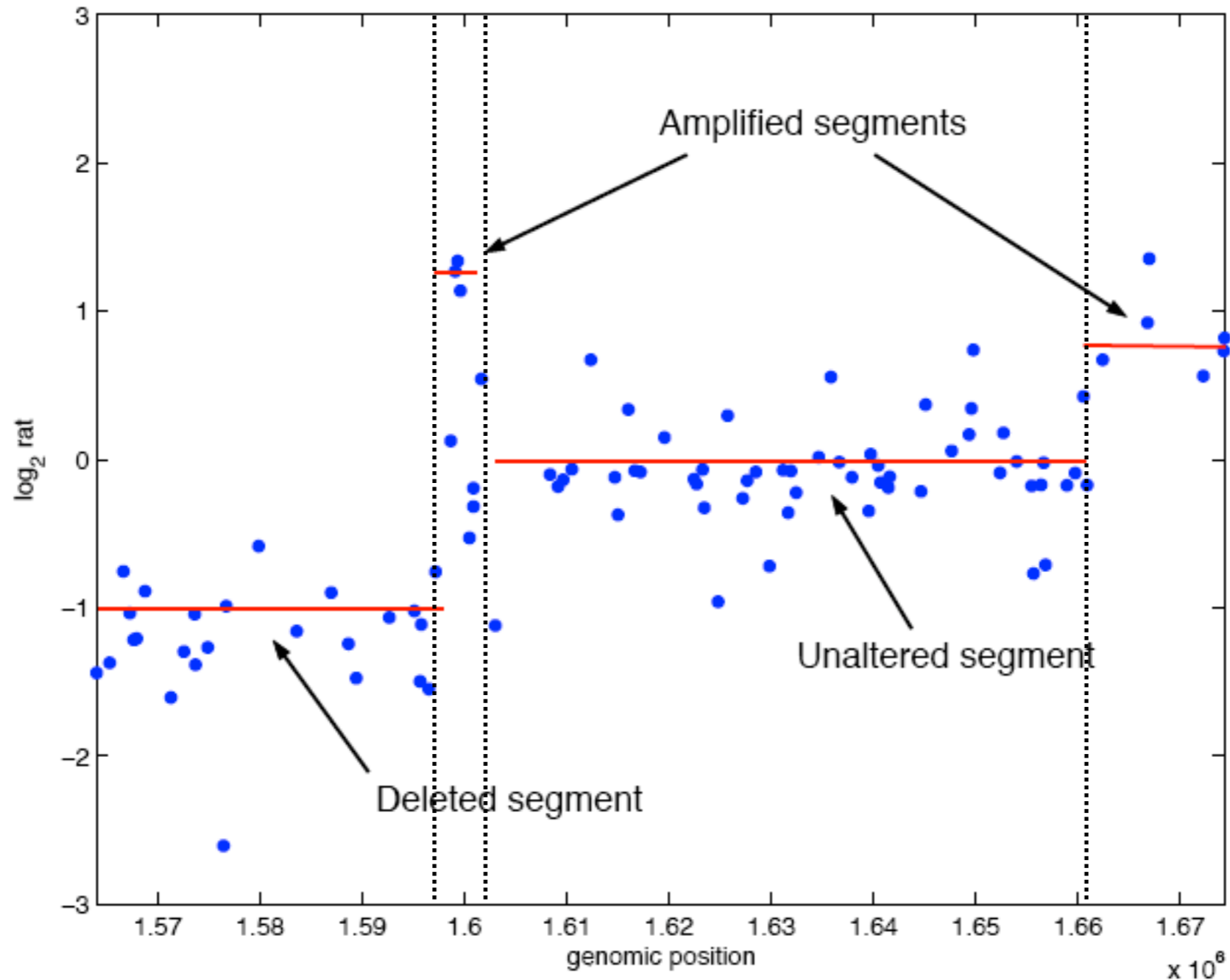


hybridation compétitive sur biopuce  
mesure de fluorescence



$$Y_{ik} = \log_2 \frac{ADN_{tumeur}}{ADN_{ref}}$$

## &lt;Segmentation&gt;

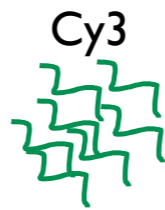
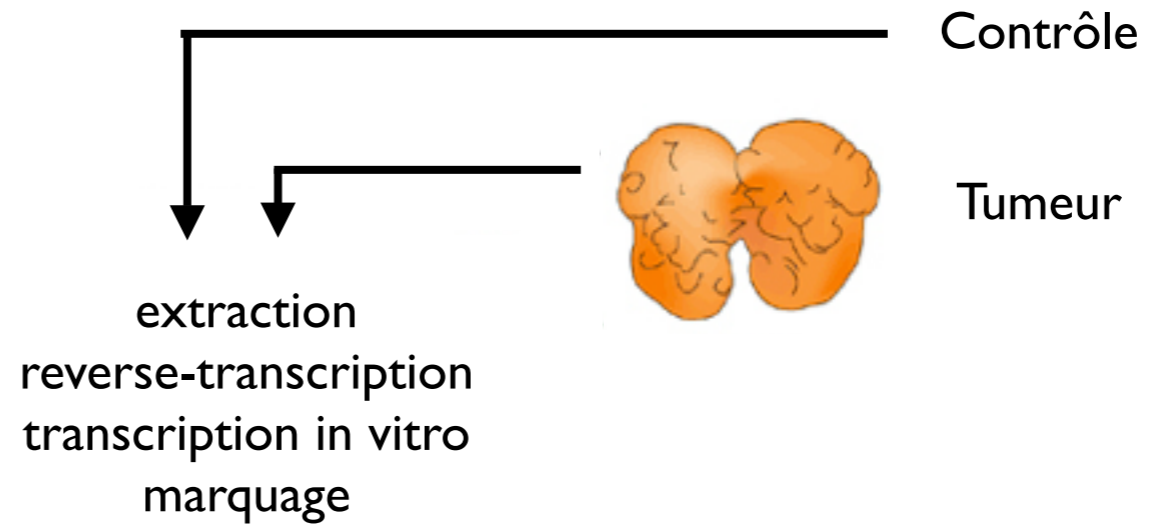


détection des points de cassure

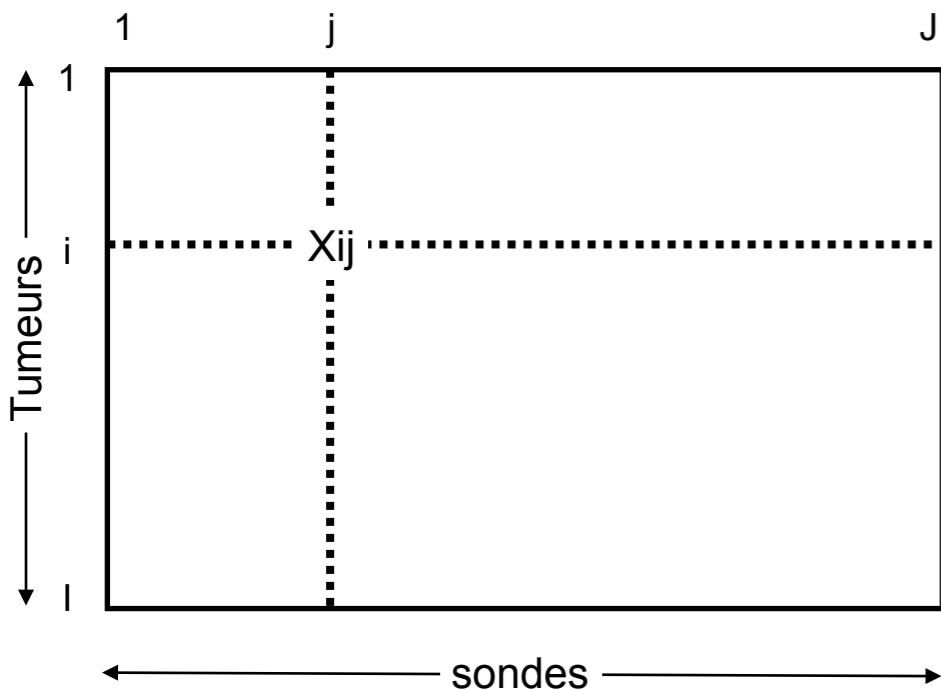
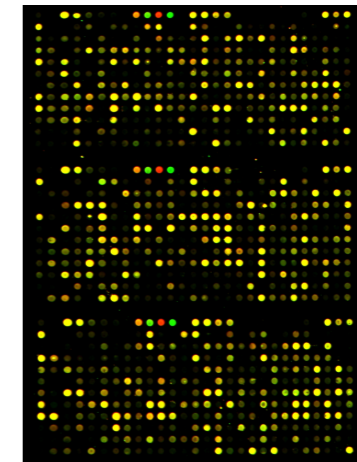
segmentation

attribution d'un statut à chaque segment : *normal, gain, perte* ou *amplification*

# <one-color microarray>



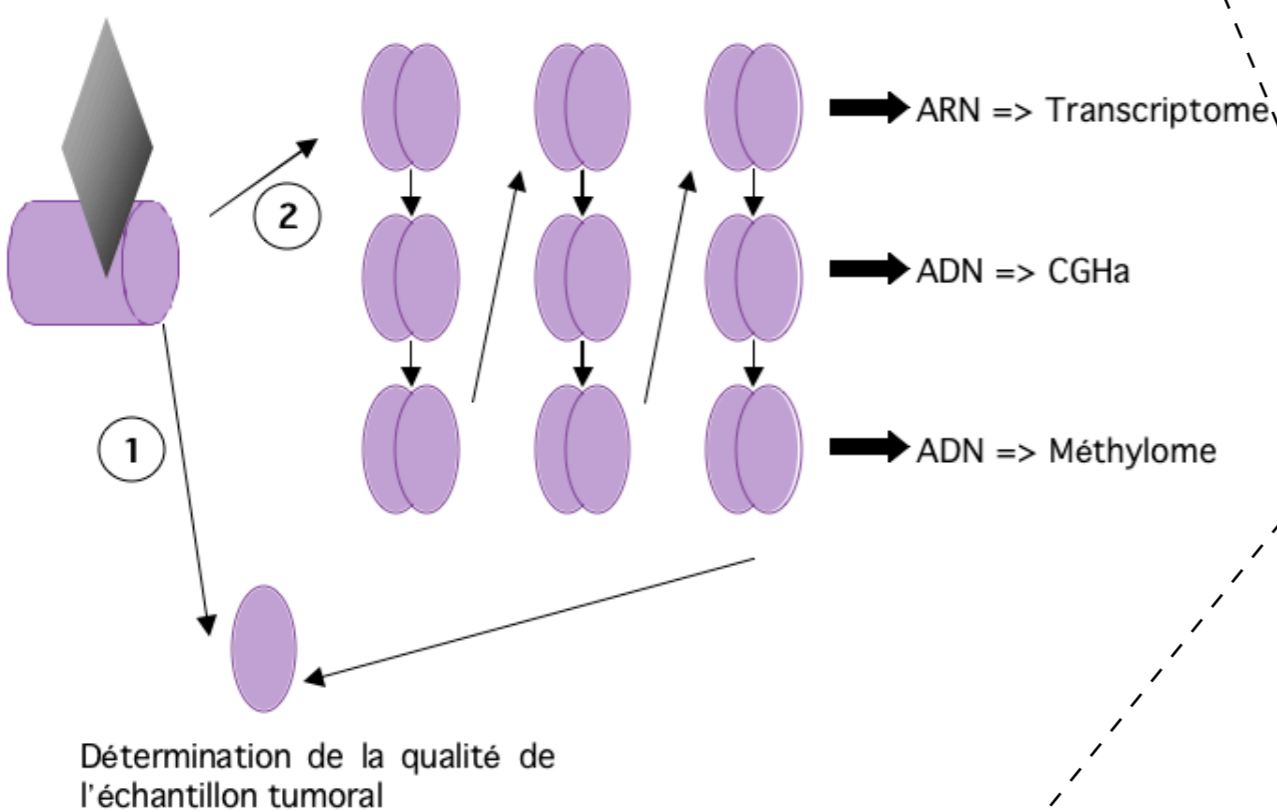
hybridation sur biopuce  
mesure de fluorescence



$$X_{ij} = \log_2 \frac{ARN_{tumeur}}{ARN_{ref}}$$



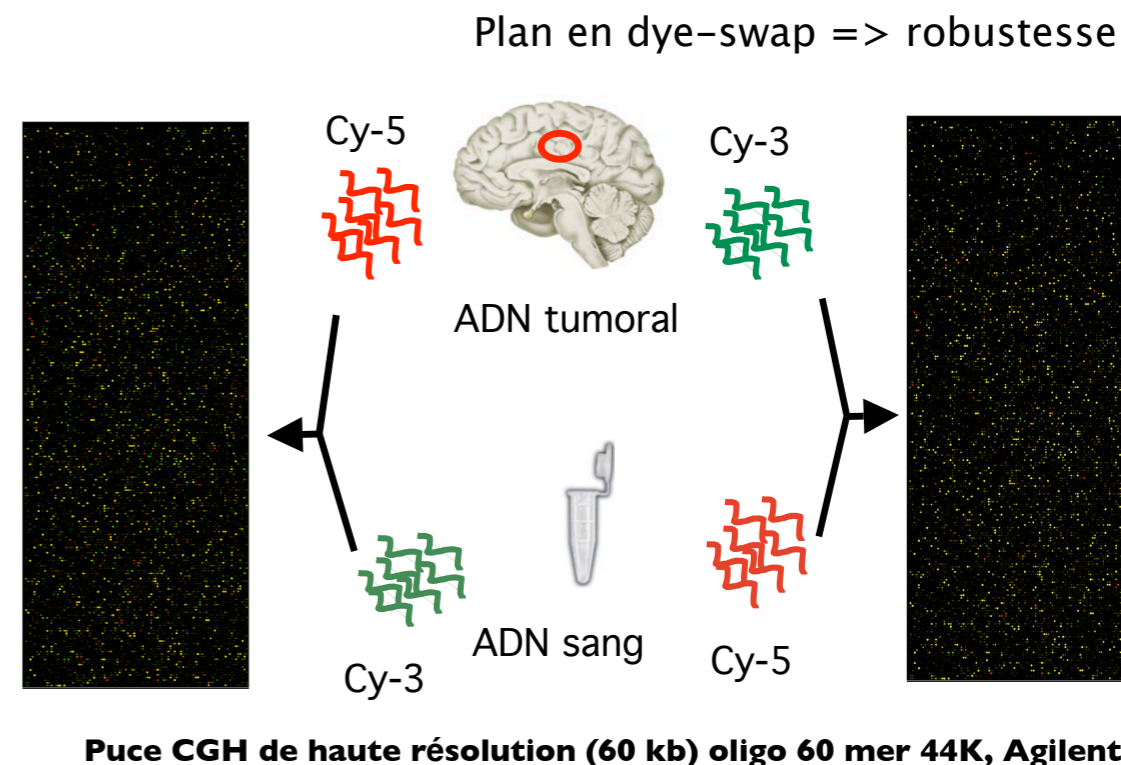
### Préparation des échantillons tumoraux



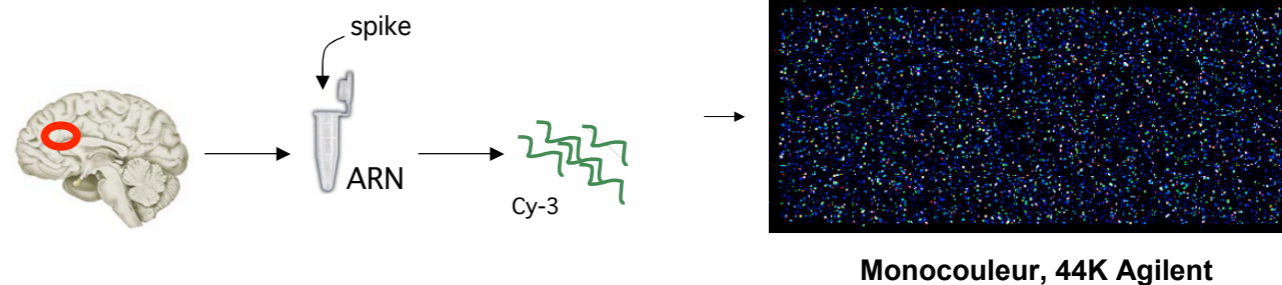
Macro-cryodissection laser

Cohorte, n = 20 glioblastomes

### Profil génomique



### Profil transcriptomique



3 type de contrôles:

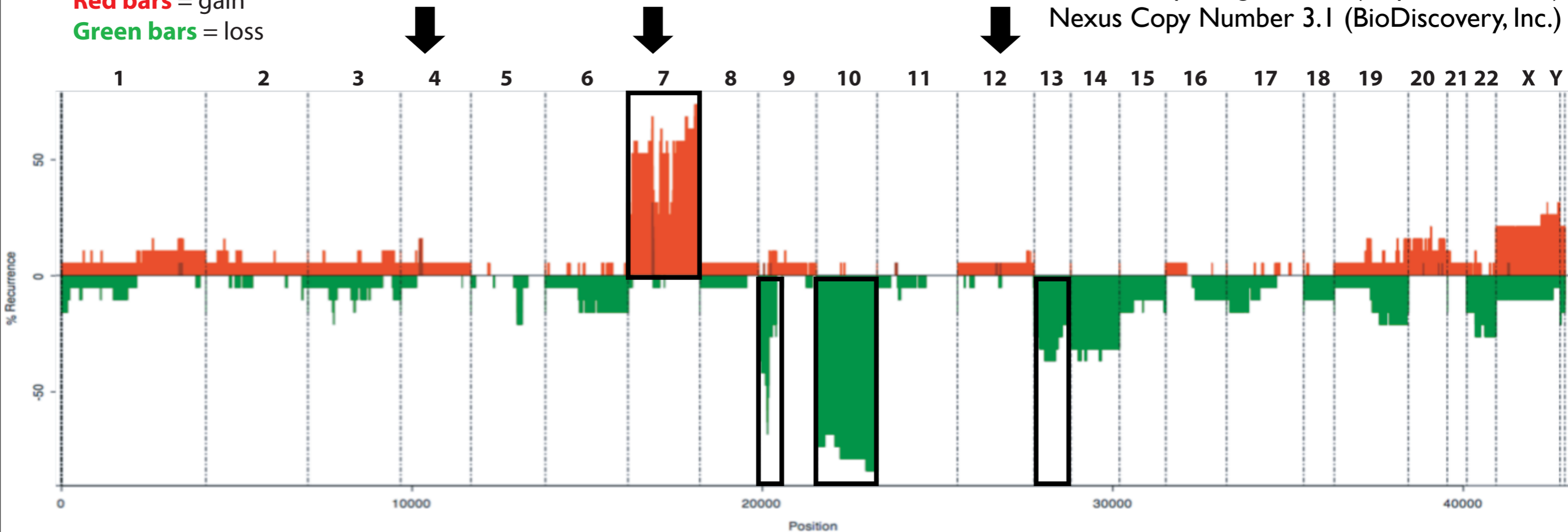
- N Non-tumoral : cortectomie
- O Oligodendrogliome, grade III (anaplasique)
- OA Oligo-astrocytome, grade III (anaplasique)

---

# Résultats aCGH

Dark red bars = amplification  
 Red bars = gain  
 Green bars = loss

R package GLAD, (Hupé et al., 2004)  
 Nexus Copy Number 3.1 (BioDiscovery, Inc.)



Forte récurrence de gains sur le chromosome **7**

Perte du chromosome **10**, du **9p** et du **13**

Amplifications des gènes **EGFR** (7p12), **MDM2** (12q13-14) et **PDGFRA** (4p12)

Délétions des gènes suppresseurs de tumeur **PTEN** (10q23) et **CDKN2A/p16** (9p21)

Gains sur 20q et 9p

Pertes de 1p, 10q et 13q

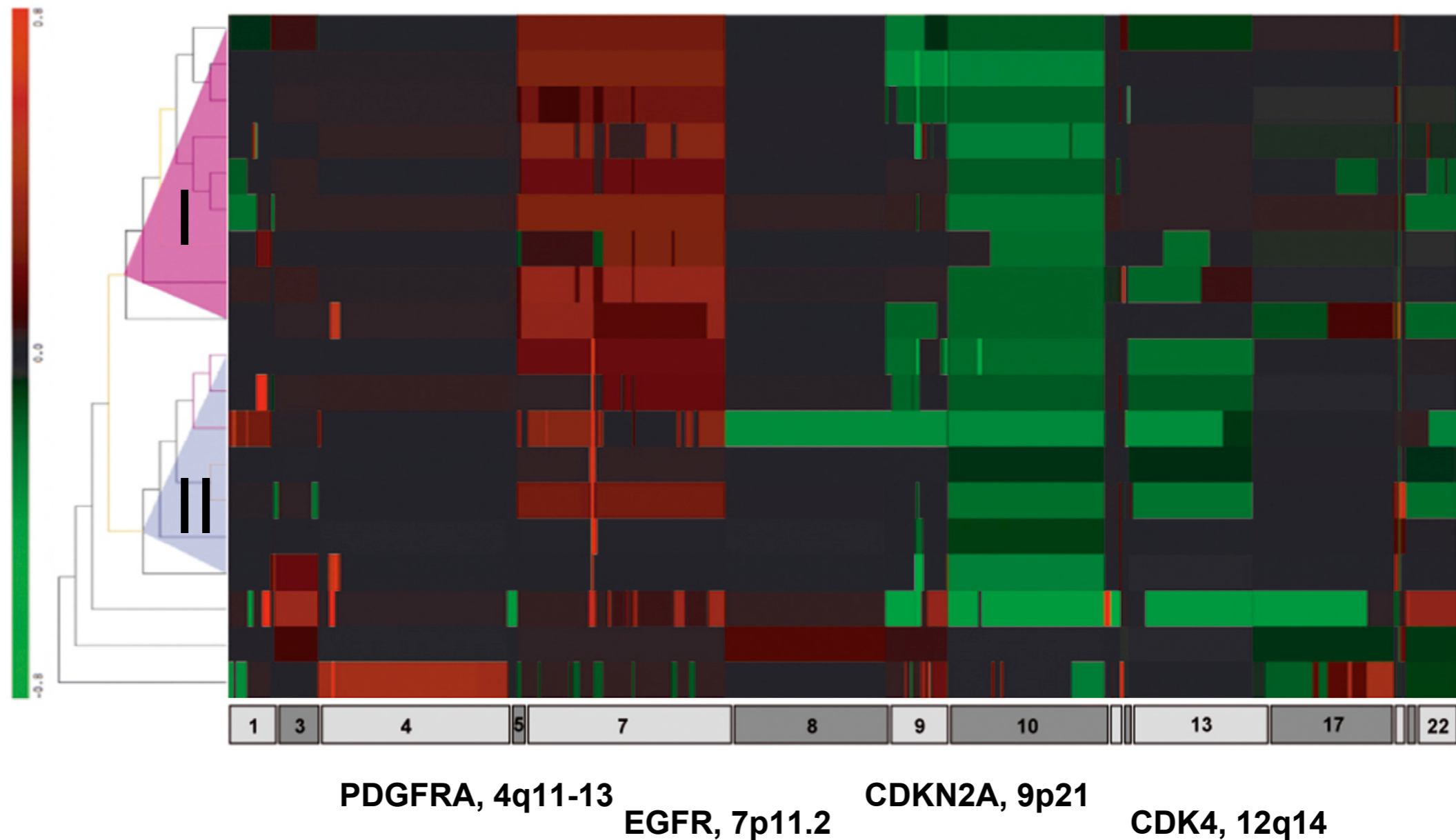
Seuils fixés selon la distribution globale des données segmentées ( $\pm 6$  SD / 75% données moyennes) : méthode décrite dans l'étude de Carrasco et al. (2006) sur les myélomes multiples et déjà appliquée sur des données GBM (Maher et al., 2006)

de Tayrac et al., *Genes, Chromosomes & Cancer* (2008)

Altérations du nombre de copies d'ADN (CNA)  $\pm 0.15$  (>3 sondes consécutive)  
 Régions minimales (MCR) = CNA extrêmes:  $\pm 0.28$  pour au moins 1 GBM

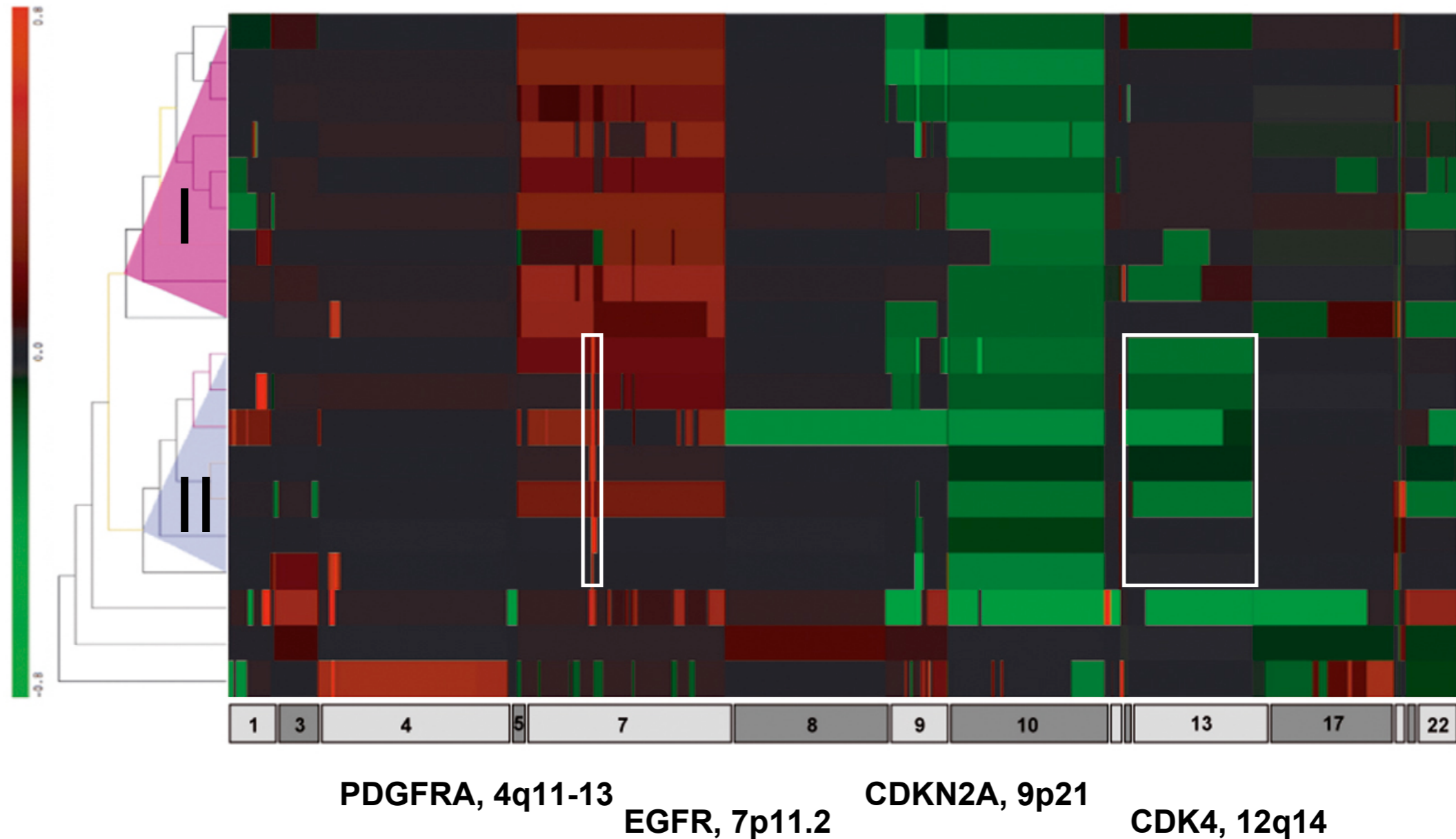
## &lt;Régions minimales altérées (Minimal Common Region; MCR)&gt;

altérations les plus fortes (4 % quantiles sup. et inf.)  
retrouvées au moins deux fois  
| 194 | sondes [4816 gènes]



## &lt;Régions minimales altérées (Minimal Common Region; MCR)&gt;

altérations les plus fortes (4 % quantiles sup. et inf.)  
retrouvées au moins deux fois  
| 194 | sondes [4816 gènes]



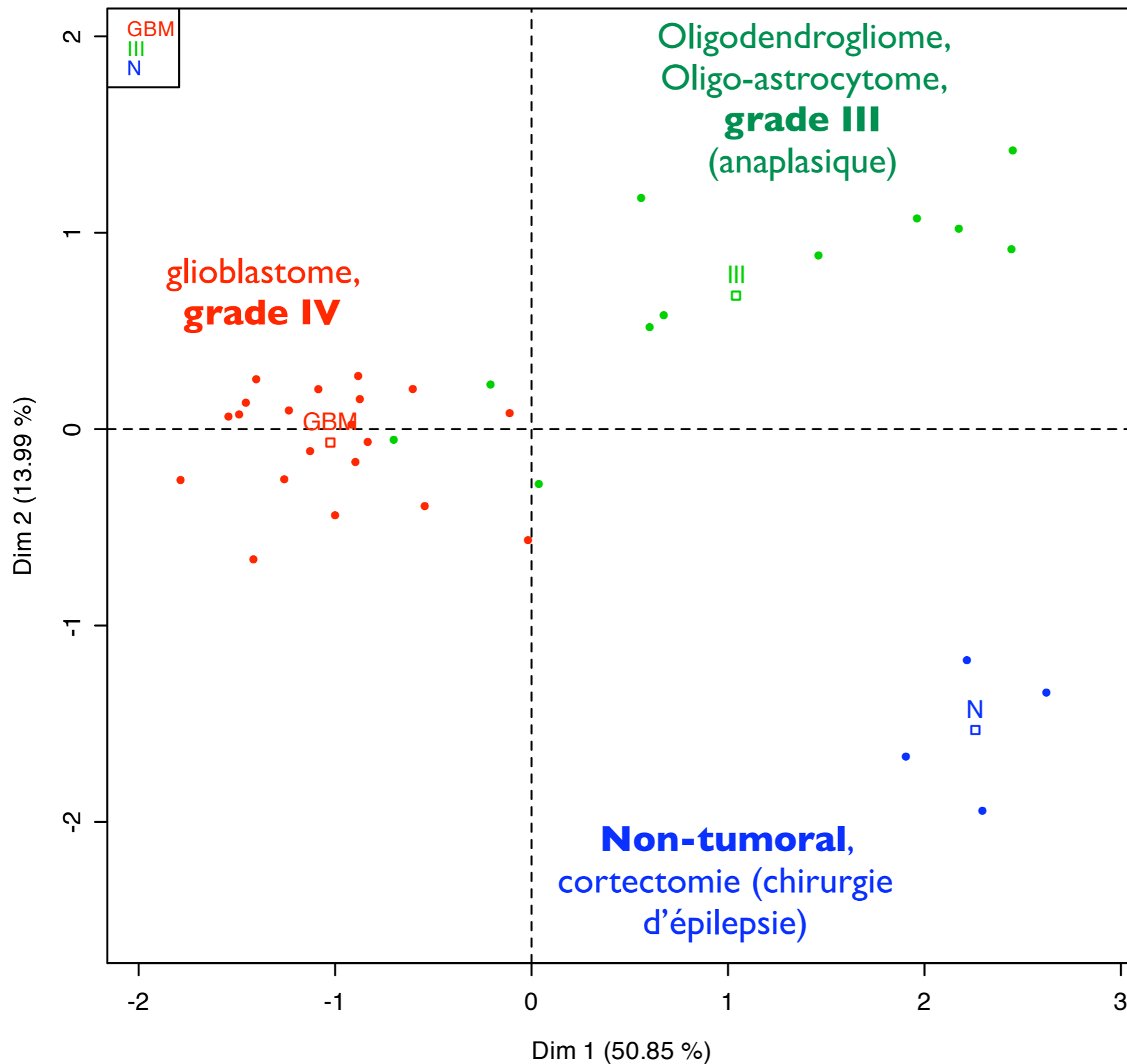
---

# Résultats

## puces expression



Individual factor map



Analyse en Composantes Principales (ACP)

1143 gènes différentiels (t-test, correction BH,  $p < 0,05$ )

grade III vs. normal  
grade IV vs. normal

Top Networks

- | ID | Associated Network Functions   |
|----|--|
| 1  | <a href="#">View</a> DNA Replication, Recombination, and Repair, Gene Expression, Cellular Assembly and Organization |
| 2  | <a href="#">View</a> Cancer, Cell-To-Cell Signaling and Interaction, Gastrointestinal Disease                        |
| 3  | <a href="#">View</a> Neurological Disease, Cardiac Necrosis/Cell Death, Cardiovascular Disease                       |
| 4  | <a href="#">View</a> Behavior, Nervous System Development and Function, Cancer                                       |
| 5  | <a href="#">View</a> Cancer, Cell Death, Cellular Growth and Proliferation   |

Top Bio Functions

Diseases and Disorders

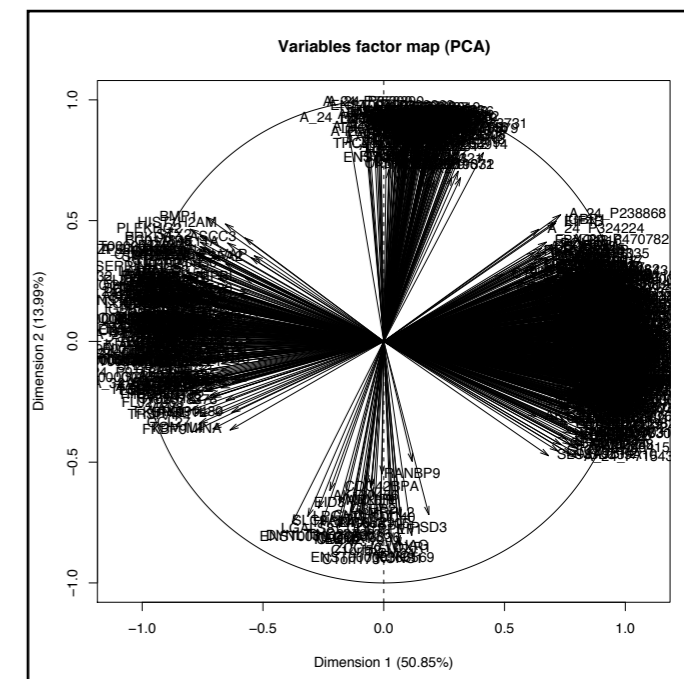
Name	p-value
<a href="#">Cancer</a>	7.30E-03 - 4.
<a href="#">Dermatological Diseases and Conditions</a>	7.30E-03 - 2.
<a href="#">Endocrine System Disorders</a>	7.30E-03 - 3.
<a href="#">Genetic Disorder</a>	7.30E-03 - 2.
<a href="#">Metabolic Disease</a>	7.30E-03 - 3.

Molecular and Cellular Functions

Name	p-value
<a href="#">Amino Acid Metabolism</a>	5.22E-04 - 4.
<a href="#">Small Molecule Biochemistry</a>	5.22E-04 - 4.
<a href="#">Cellular Development</a>	4.55E-03 - 4.
<a href="#">Cell Morphology</a>	7.30E-03 - 4.
<a href="#">Cell-To-Cell Signaling and Interaction</a>	7.30E-03 - 4.

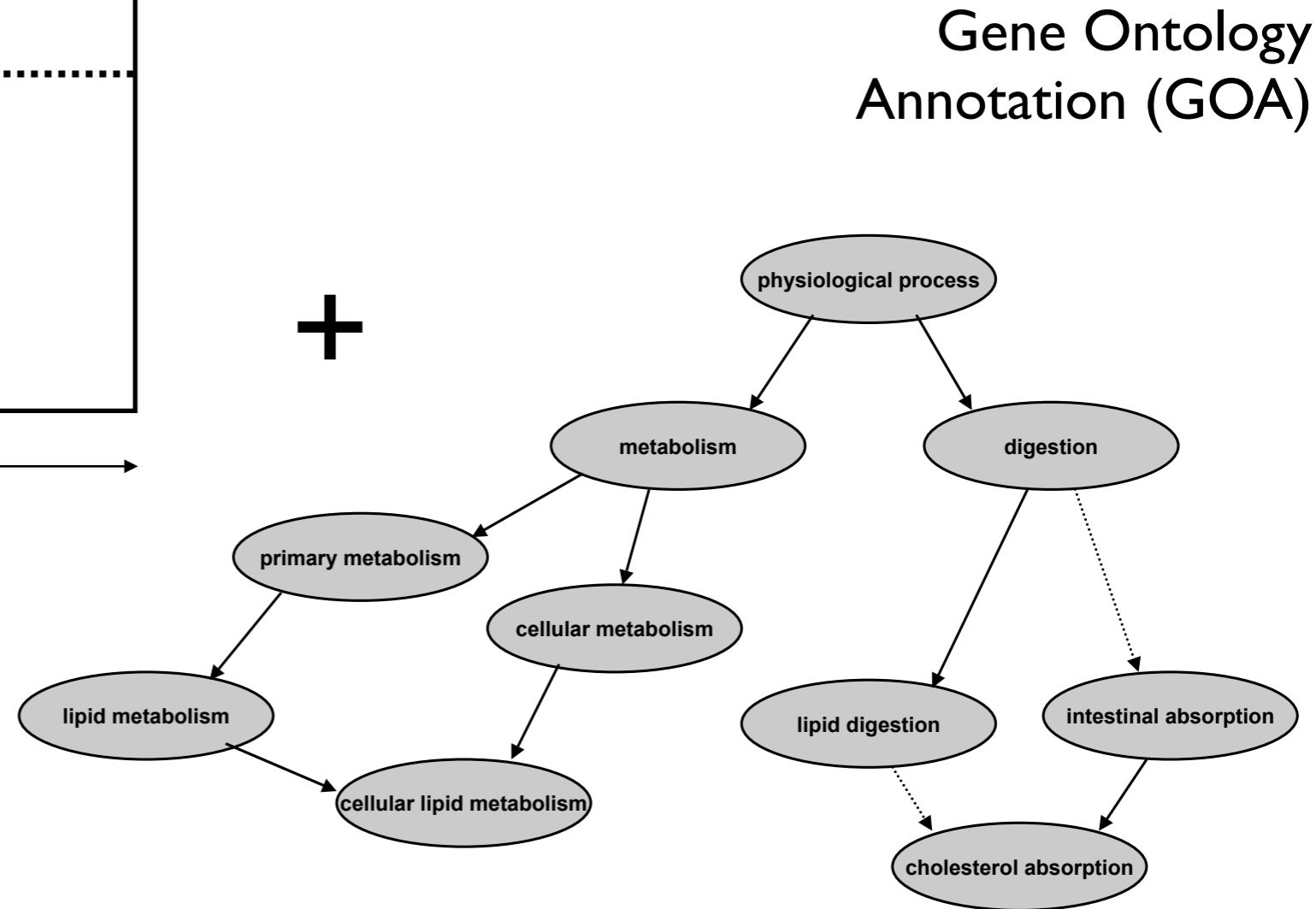
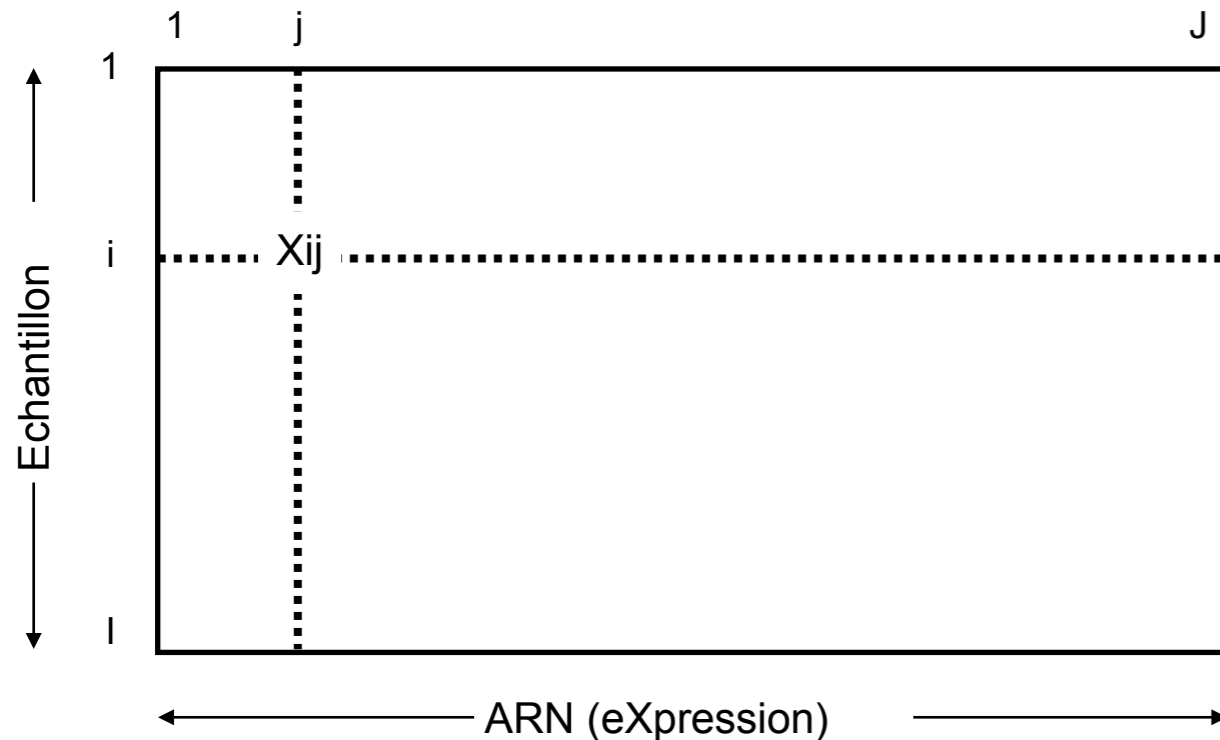
Physiological System Development and Function

Name	p-value
<a href="#">Nervous System Development and Function</a>	3.55E-03 - 4.
<a href="#">Cardiovascular System Development and Function</a>	7.30E-03 - 3.
<a href="#">Embryonic Development</a>	7.30E-03 - 2.
<a href="#">Endocrine System Development and Function</a>	7.30E-03 - 4.
<a href="#">Organ Development</a>	7.30E-03 - 2.



Ingenuity Pathways Analysis (IPA)





## Pourquoi ?

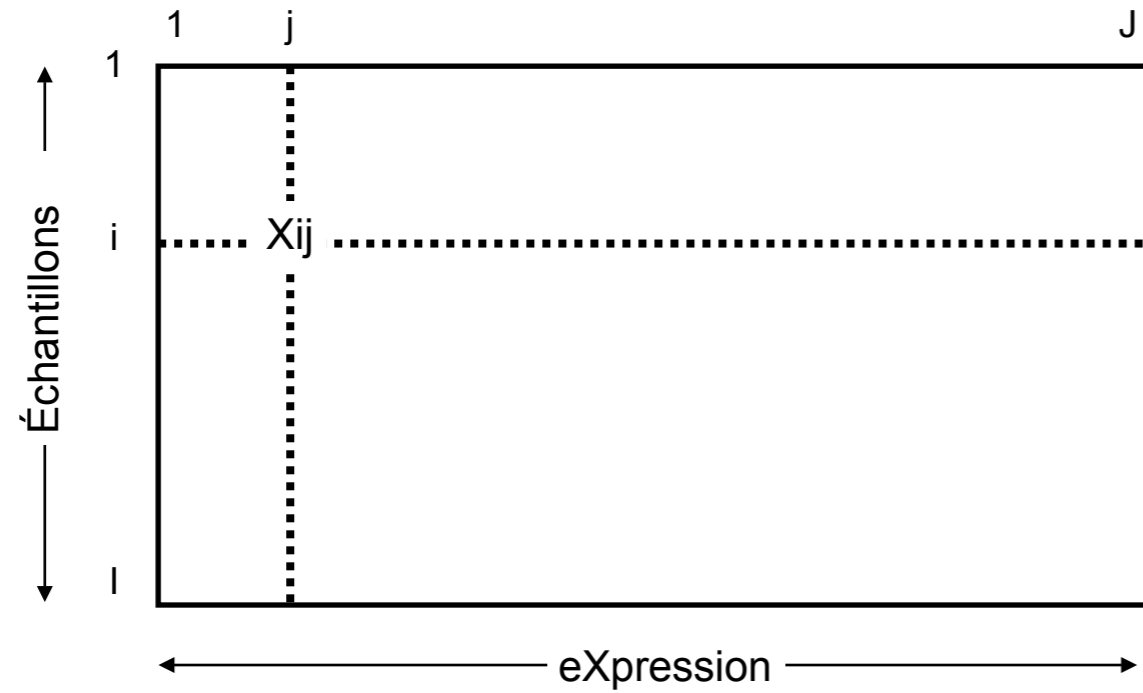
Méthode sans a priori facilitant l'interprétation fonctionnelle de données pangénomiques

## Comment ?

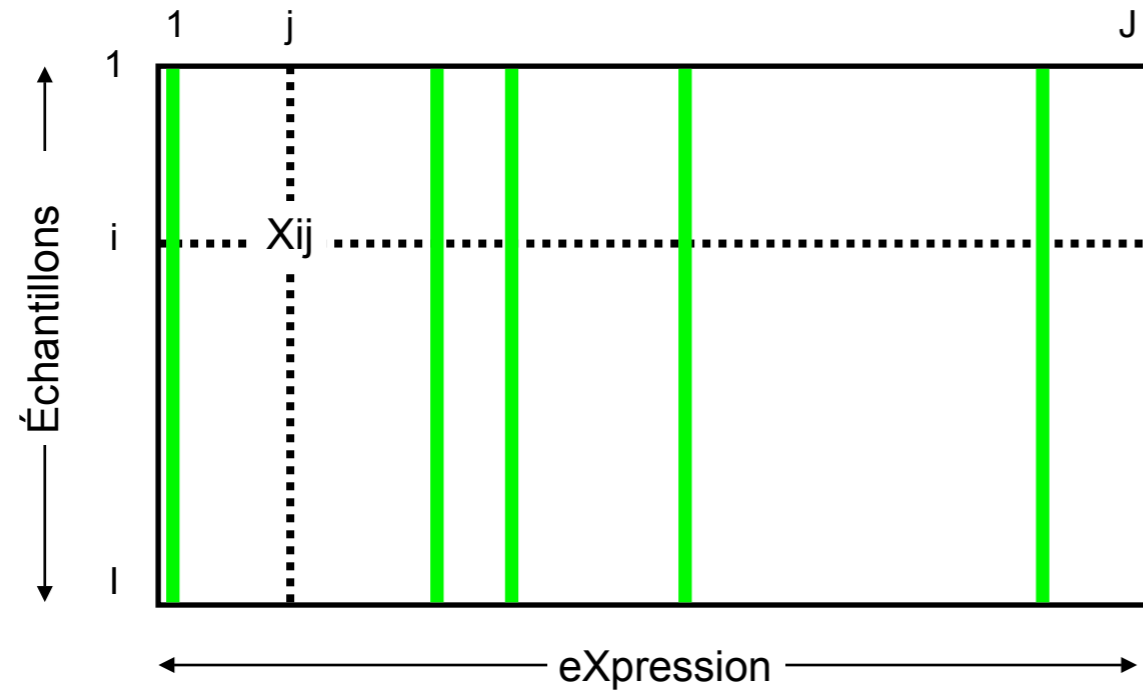
Projection des connaissances (AFM) sur les plans de variabilité expérimentale (ACP)

Modules construits à partir de données d'annotation (termes GO extraits de GOA Human)

## Construction de Modules d'Annotations



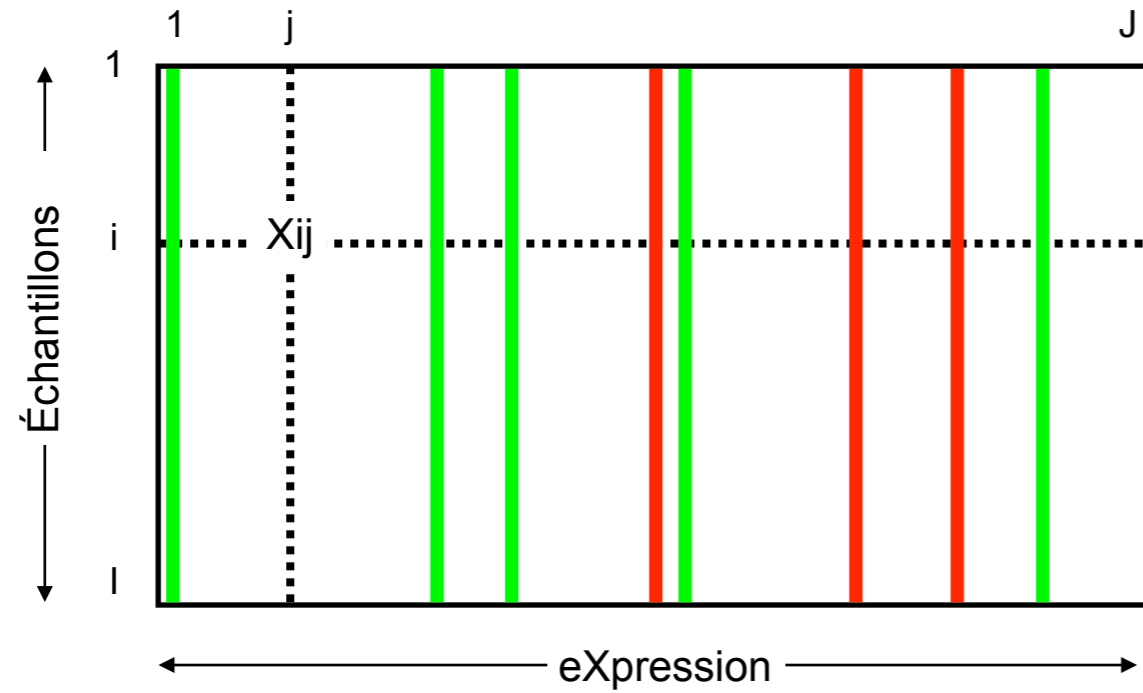
## Construction de Modules d'Annotations



On regroupe les gènes par processus (**terme GO**)

**GO term AI**

## Construction de Modules d'Annotations



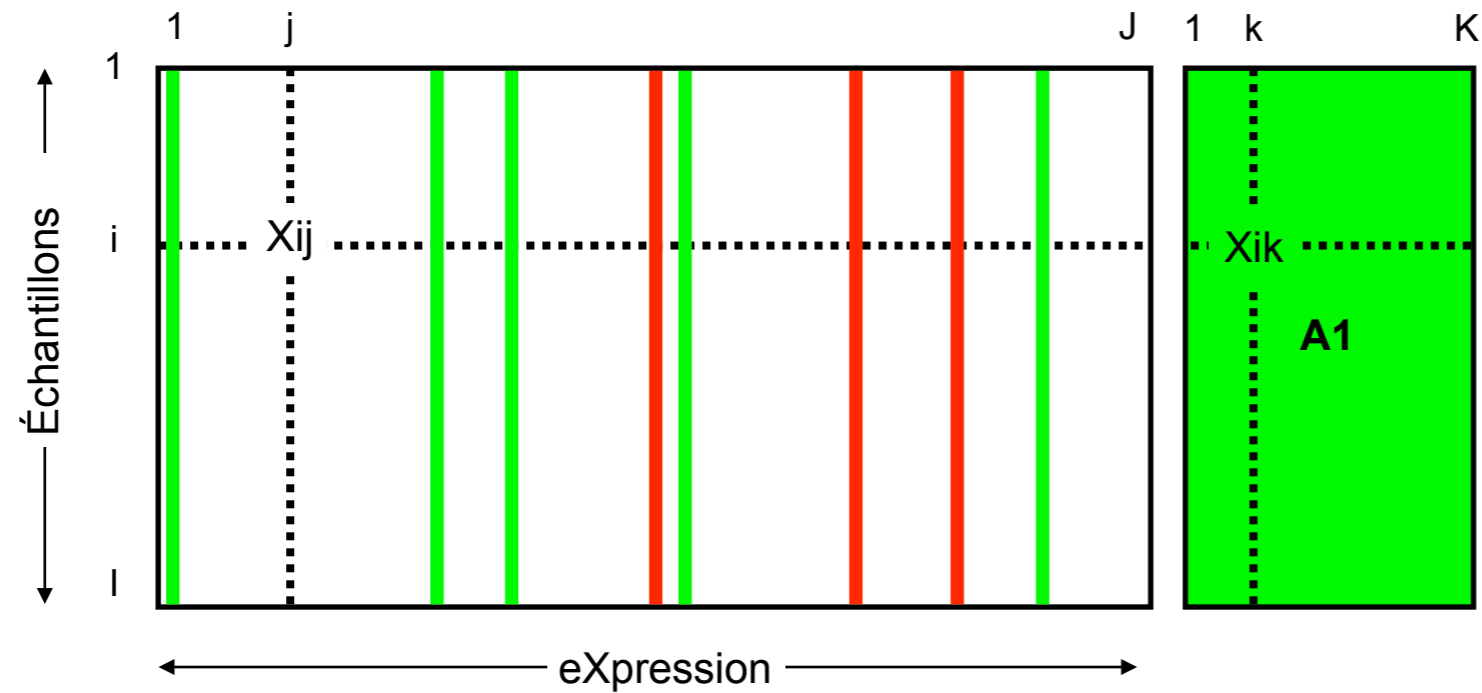
On regroupe les gènes par processus (**terme GO**)

**GO term A1**

**GO term A2**

...

## Construction de Modules d'Annotations



On regroupe les gènes par processus (**terme GO**)

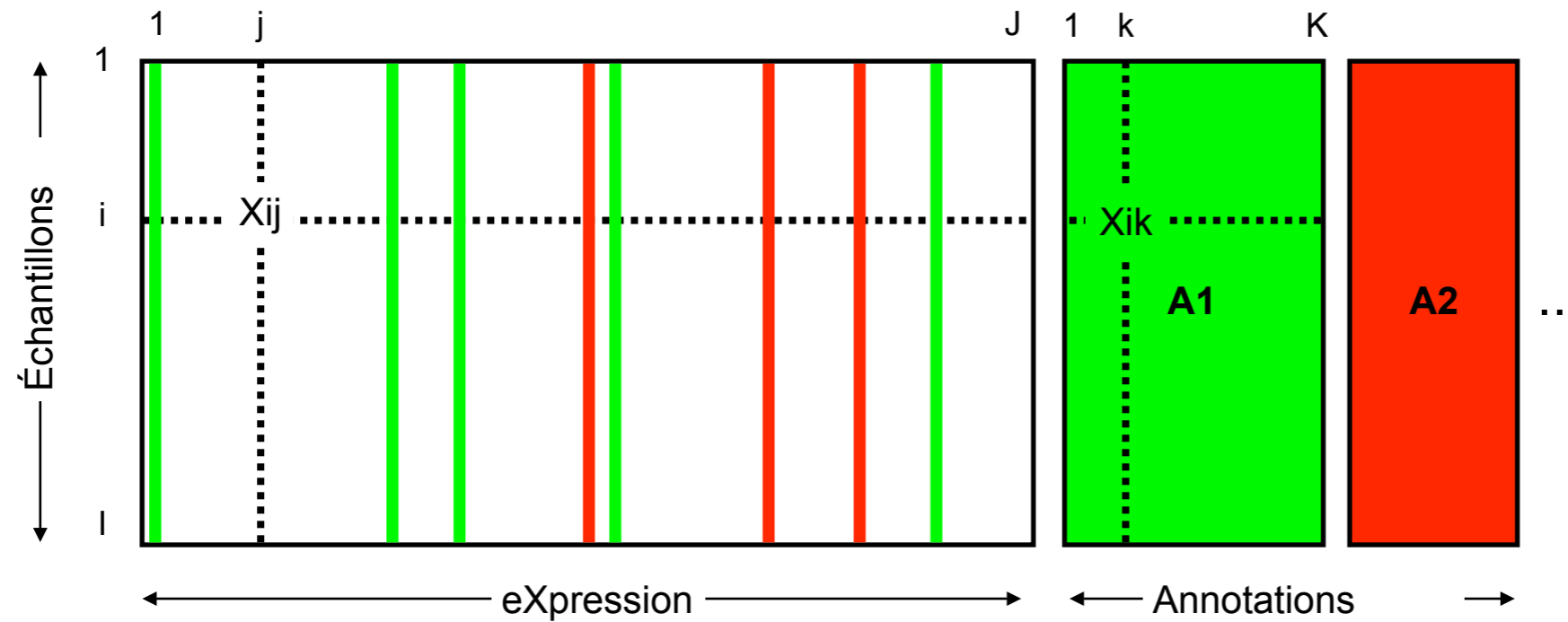
**GO term A1**

**GO term A2**

...

Un processus est décrit par les valeurs d'expression des gènes ( $X_{ik}$ ) = module

## Construction de Modules d'Annotations



On regroupe les gènes par processus (**terme GO**)

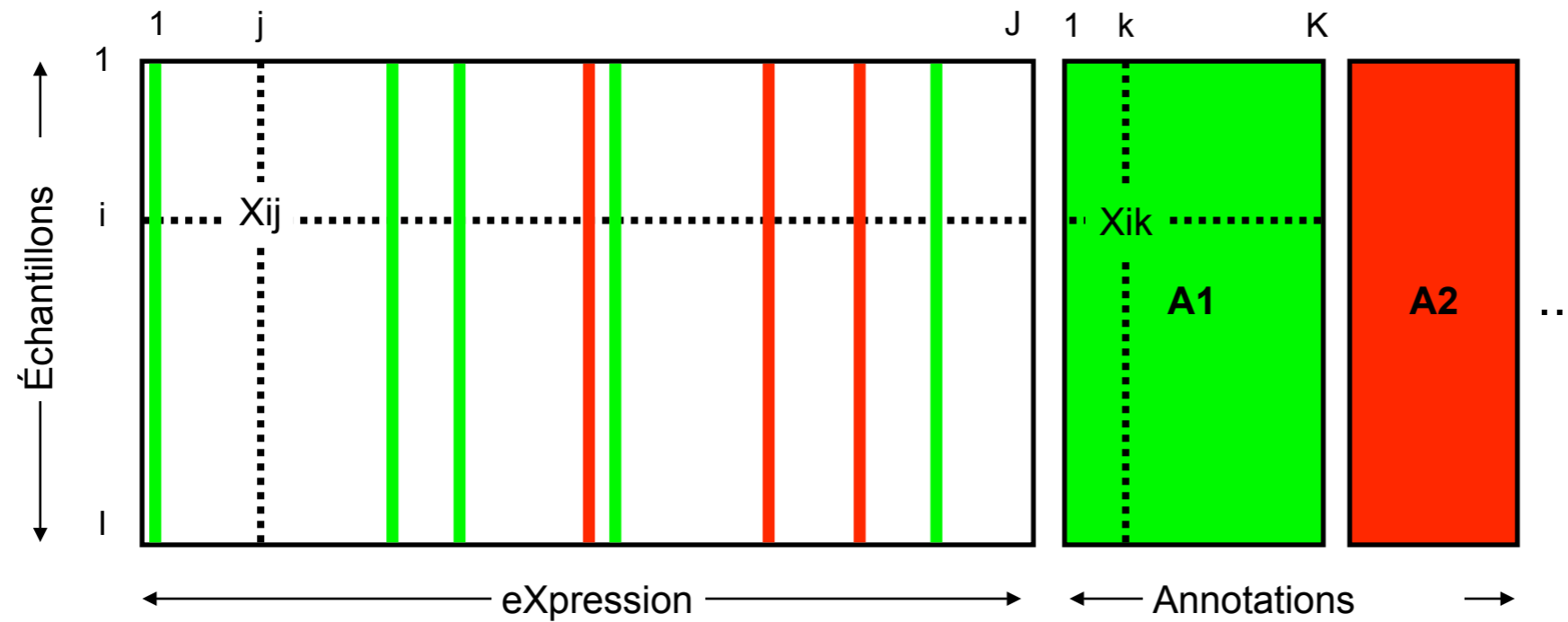
**GO term A1**

**GO term A2**

...

Un processus est décrit par les valeurs d'expression des gènes ( $X_{ik}$ ) = module

## Construction de Modules d'Annotations



On regroupe les gènes par processus (**terme GO**)

**GO term A1**

**GO term A2**

...

Un processus est décrit par les valeurs d'expression des gènes ( $X_{ik}$ ) = module

L'analyse factorielle permet de placer les annotations (modules) dans l'espace des gènes (eXpression)

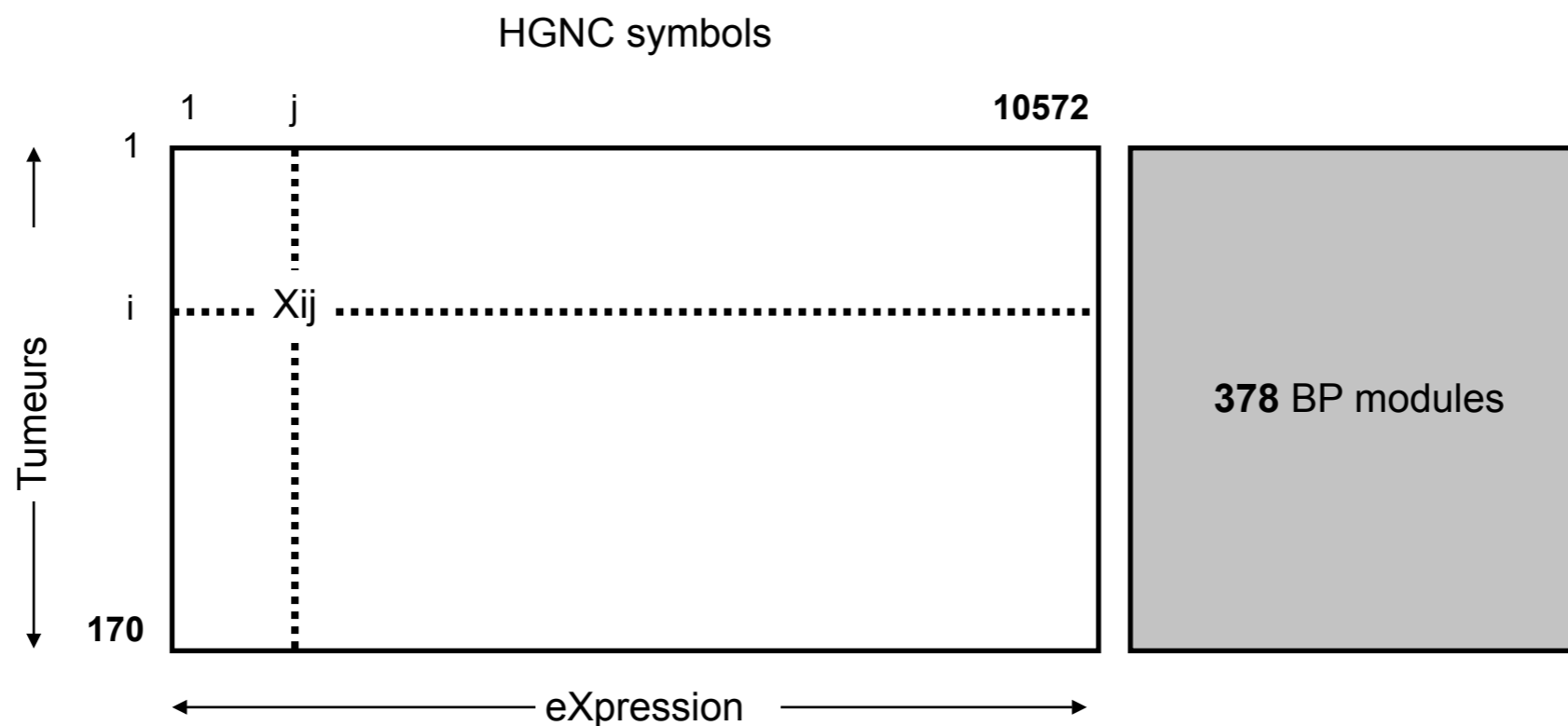
# <Gene Expression Omnibus (GEO)>

Freije et al., *Cancer Res.* (2004)

170 gliomes (GSE4412)

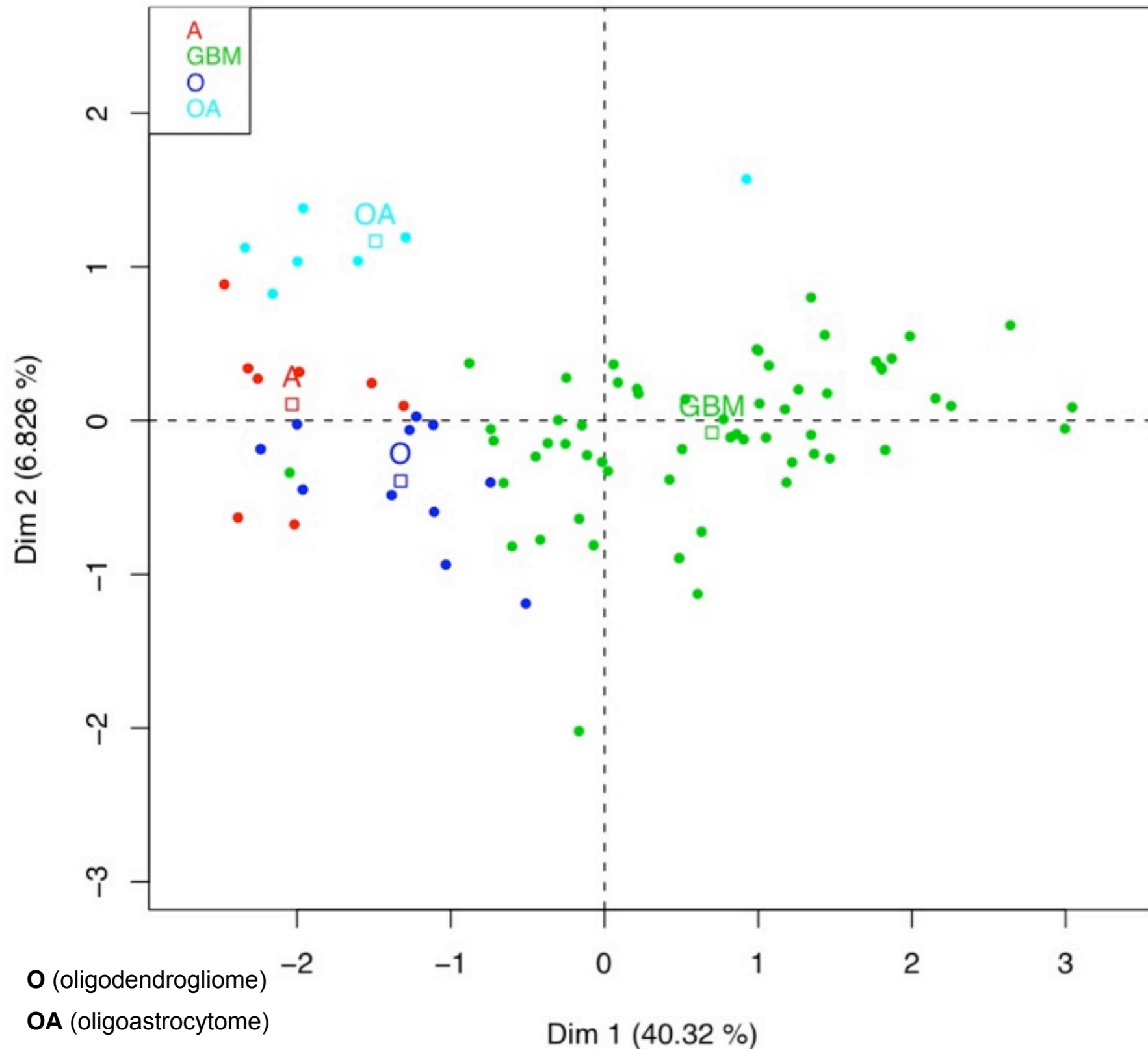
Affymetrix UI33A (GPL96)

- O** (oligodendroglome)
- OA** (oligoastrocytome)
- A** (astrocytome)
- GBM** (glioblastome)





Individual factor map



O (oligodendrogliome)

OA (oligoastrocytome)

A (astrocytome)

GBM (glioblastome)

► PC1: WHO grading effect

*Grade IV gliomas (GBM) versus  
Lower grade gliomas (A, O, OA)*

► PC2: tumor origin effect

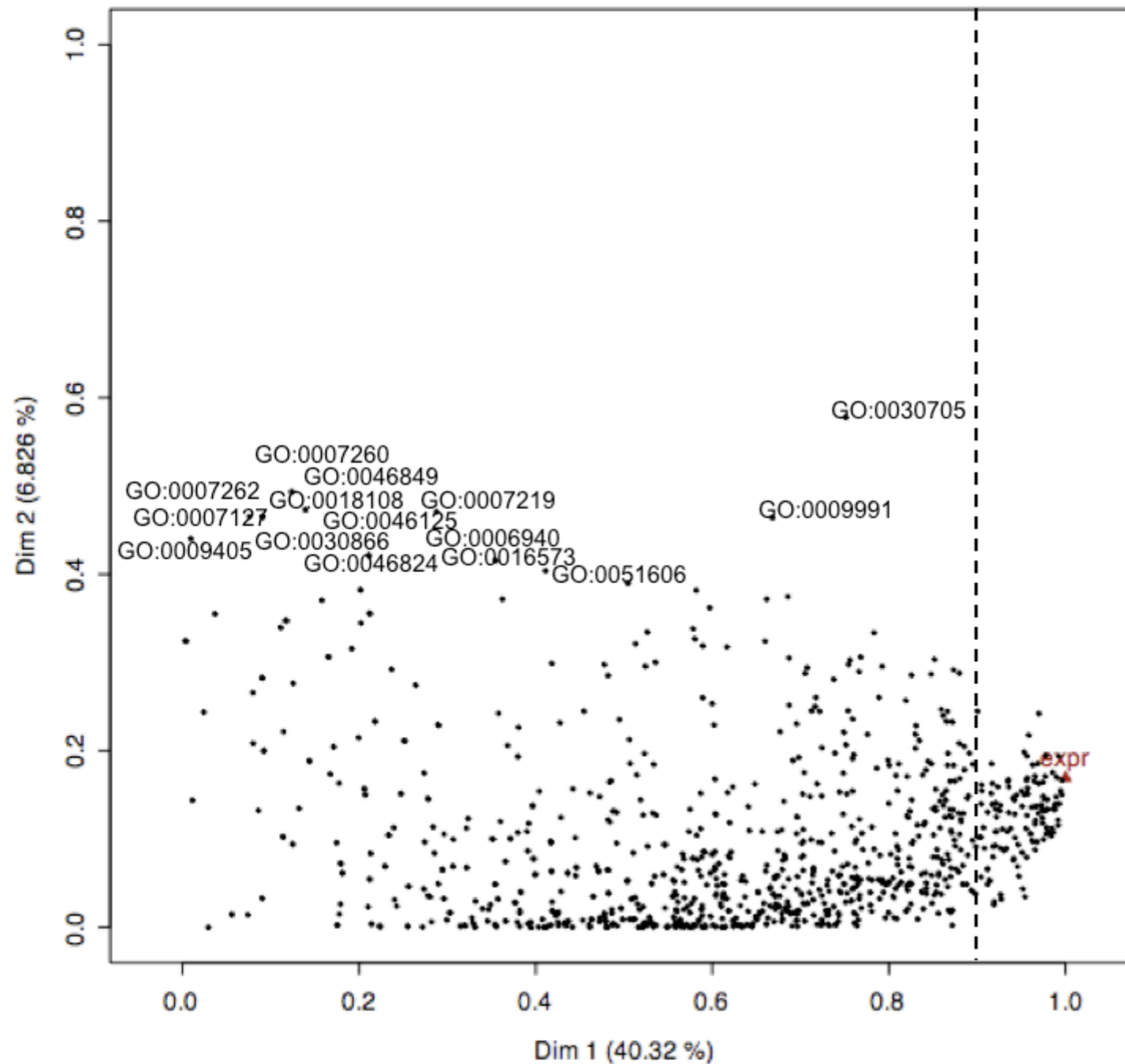
*Mixed versus Monoclonal*

A and GBM are astrocytic

O are oligodendrocytic

OA are mixed tumors

Groups representation



GO:0008152	GO:0006629	GO:0006512	GO:0016310	GO:0006928
GO:0007165	GO:0015031	GO:0008219	GO:0006508	GO:0006355
GO:0050896	GO:0007155	GO:0009613	GO:0006412	GO:0007050
GO:0007275	GO:0006915	GO:0007264	GO:0006091	GO:0006631
GO:0006810	GO:0046907	GO:0007267	GO:0016192	GO:0006457
GO:0006139	GO:0008104	GO:0030154	GO:0042981	GO:0045786
GO:0006464	GO:0007243	GO:0007010	GO:0005975	GO:0007186
GO:0006350	GO:0006950	GO:0006811	GO:0000074	GO:0006605
GO:0007242	GO:0006955	GO:0009611	GO:0006366	GO:0006952
GO:0007166	GO:0007049	GO:0007399	GO:0008283	

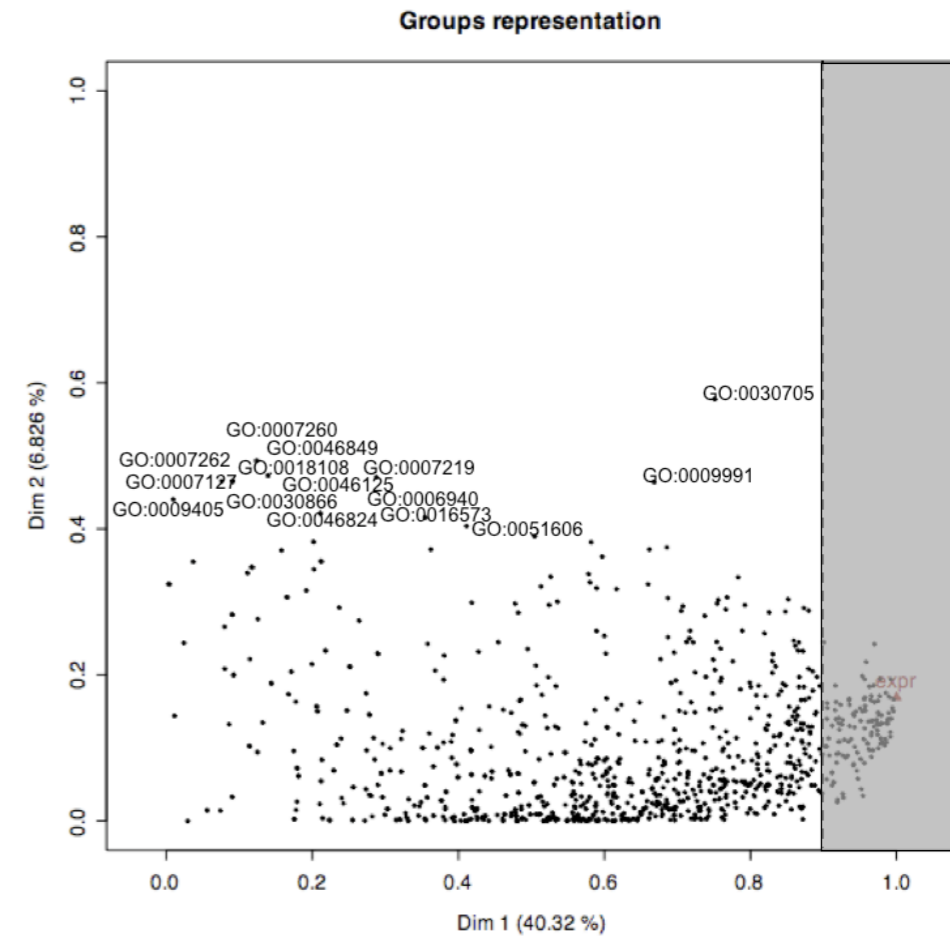
Projection des connaissances biologiques sur le premier plan factoriel (plan de plus forte variabilité expérimentale)

Les coordonnées des groupes fournissent une mesure directe du lien entre les modules BP et les facteurs correspondants :

Identification des modules fortement liés au grade de malignité (haut grade ou bas grade)

Identification des modules fortement liés à l'origine clonale de la tumeur (monoclonale ou mixte)

GO Identifier	Go Term	Axis 1
<i>Cell cycle / Death</i>		
GO:0016265	death	0.953
GO:0007049	cell cycle	0.958
GO:0008219	cell death	0.956
GO:0012501	programmed cell death	0.951
GO:0051726	regulation of cell cycle	0.941
GO:0006915	apoptosis	0.965
GO:0000074	regulation of progression through cell cycle	0.921
GO:0042981	regulation of apoptosis	0.923
GO:0045786	negative regulation of progression through cell cycle	0.904
GO:0007050	cell cycle arrest	0.912
<i>Invasive behavior</i>		
GO:0051179	localization	0.986
GO:0007154	cell communication	0.985
GO:0007155	cell adhesion	0.966
GO:0040011	locomotion	0.952
GO:0051234	establishment of localization	0.985
GO:0007267	cell-cell signaling	0.954
GO:0007626	locomotory behavior	0.919
GO:0008283	cell proliferation	0.917
GO:0051641	cellular localization	0.918
GO:0042127	regulation of cell proliferation	0.916
GO:0006928	cell motility	0.916
<i>Development</i>		
GO:0007275	multicellular organismal development	0.984
GO:0009653	anatomical structure morphogenesis	0.955
GO:0030154	cell differentiation	0.951
GO:0048513	organ development	0.942
GO:0007399	nervous system development	0.943
GO:0000902	cellular morphogenesis	0.926



## Caractéristiques des glioblastomes (par rapport aux autres gliomes)

- une **progression** rapide
- avec une **invasion du parenchyme** par des cellules tumorales isolées
- soutenue par des dysfonctionnements importants du **cycle cellulaire**

---

Et alors ?

---

# Résultats

## intégration ADN & ARN

trouver, parmi les altérations du nombre de copies de gène, celles qui sont répercutées de façon directe sur l'expression des gènes (événements "cis")

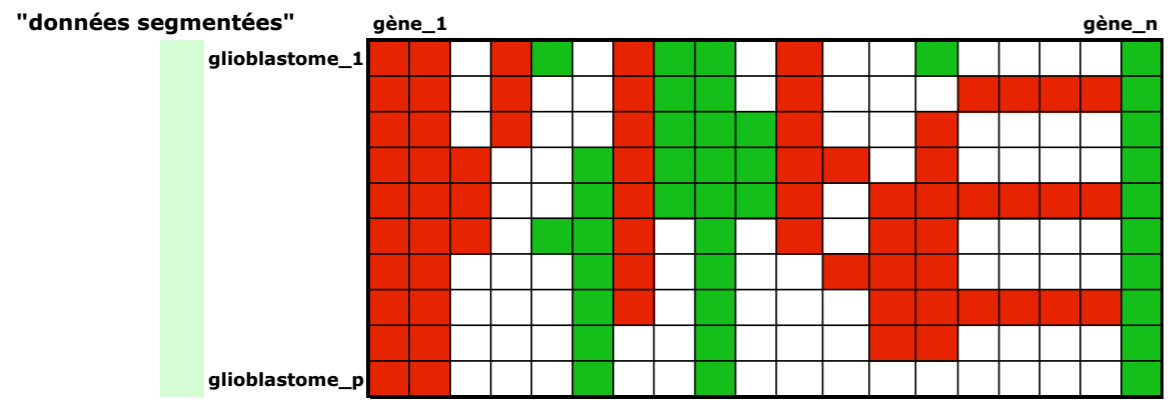
*quelles sont les pertes qui entraînent une sous-expression des gènes associés ?*

*quelles sont les duplications ou amplifications qui entraînent une sur-expression des gènes associés ?*

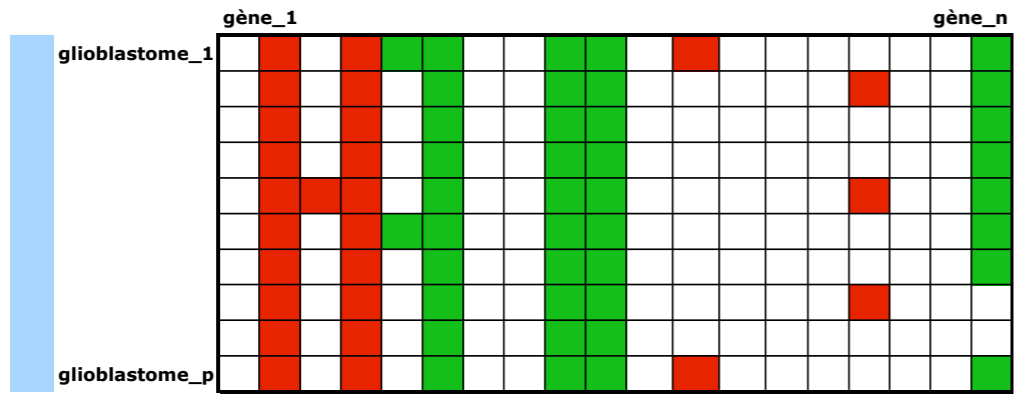
### <2 approches>

MCR

(a) Altération du nombre de copies



(b) expression des gènes  
(Glioblastome vs Normal)

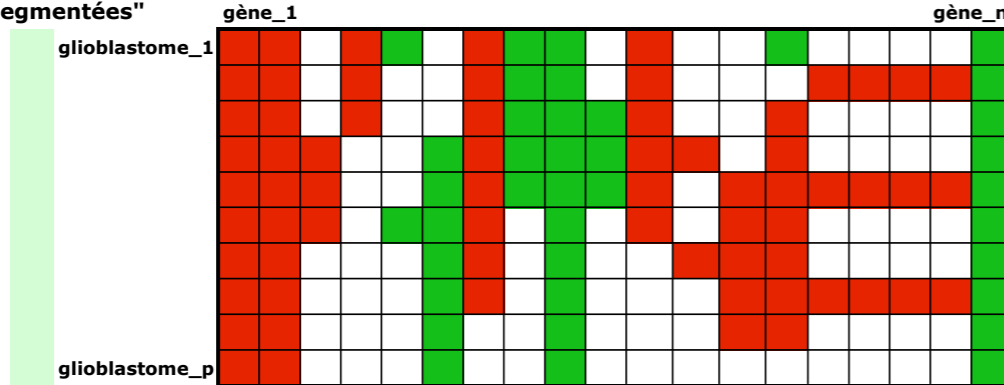


<2 approches>

MCR

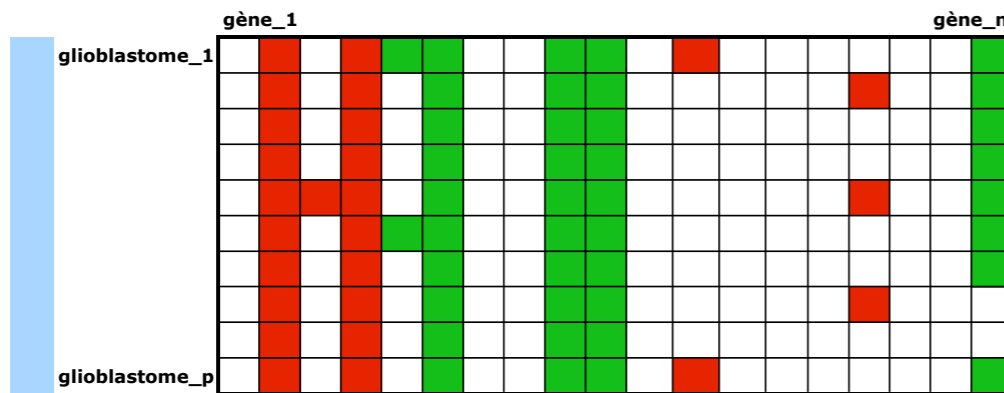
(a) Altération du nombre de copies

"données segmentées"



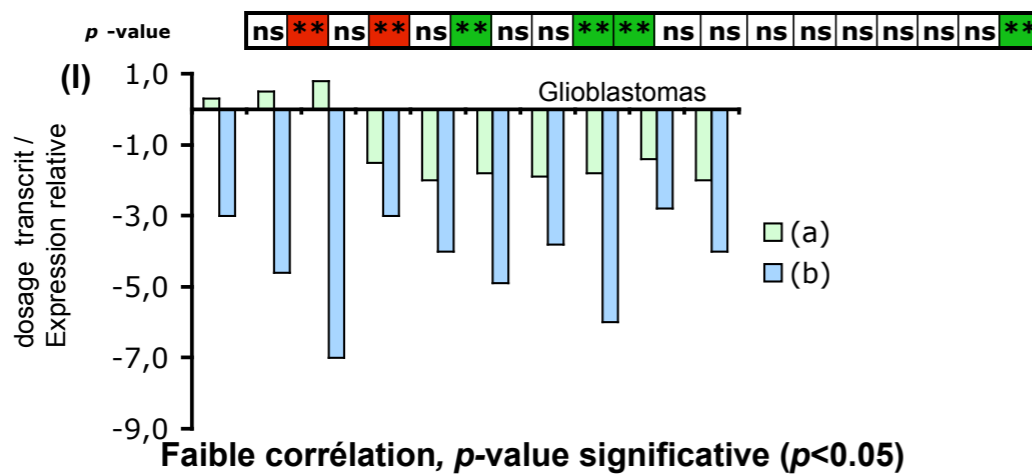
(b) expression des gènes

(Glioblastome vs Normal)



Analyse différentielle (t-test)  
Glioblastome VS Normal

globale

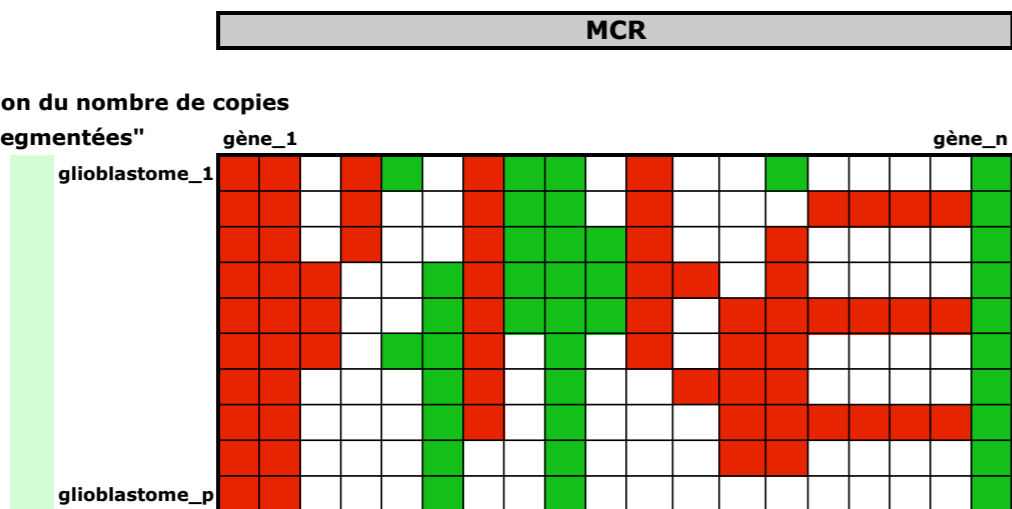


<2 approches>

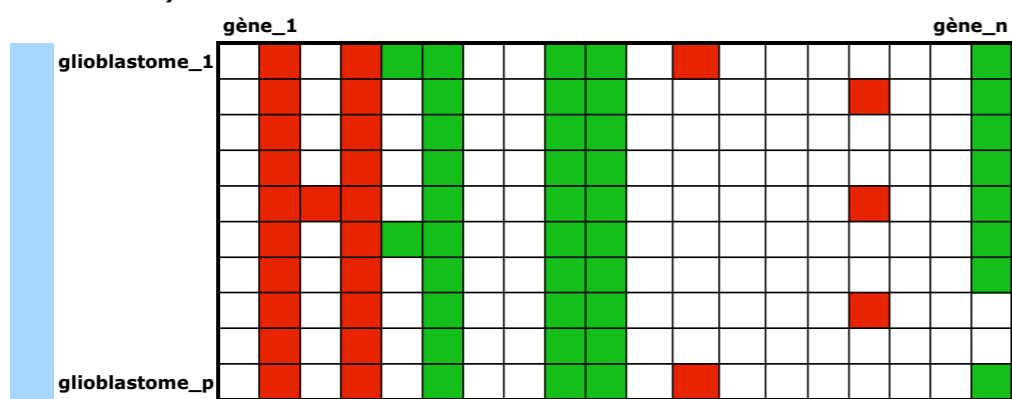
ciblée

(a) Altération du nombre de copies

"données segmentées"

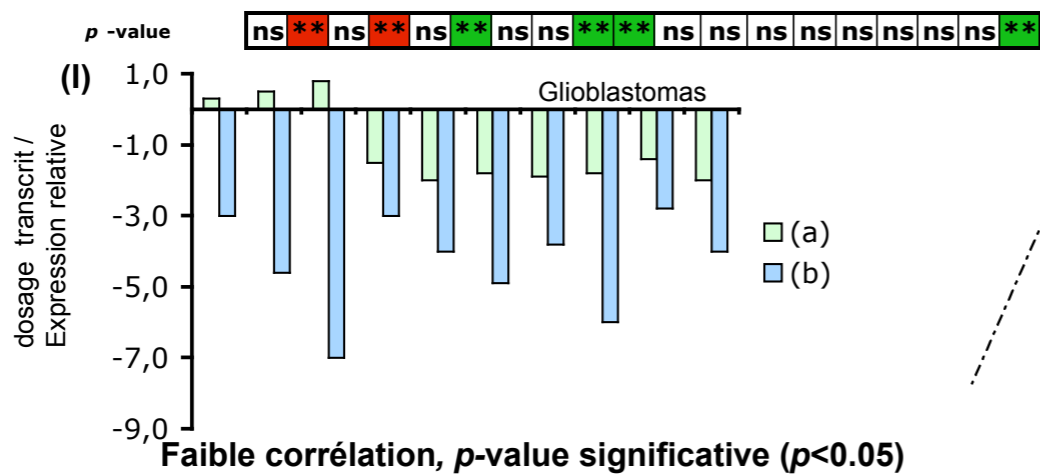


(b) expression des gènes  
(Glioblastome vs Normal)

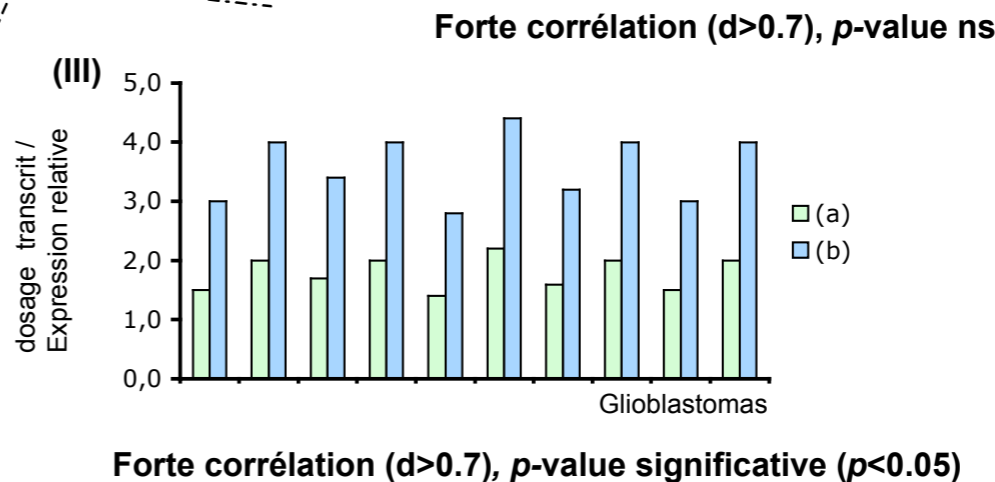
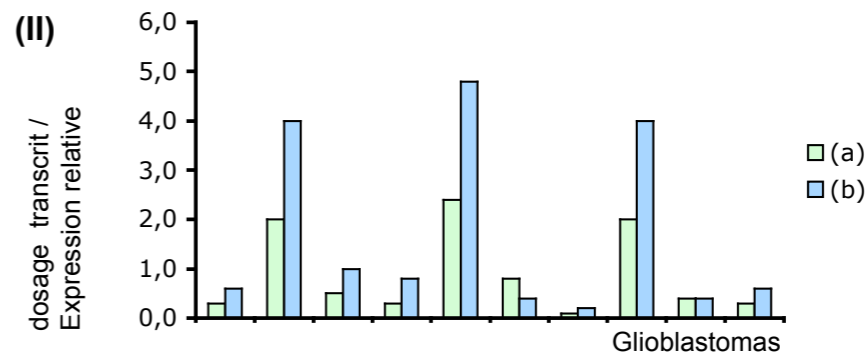
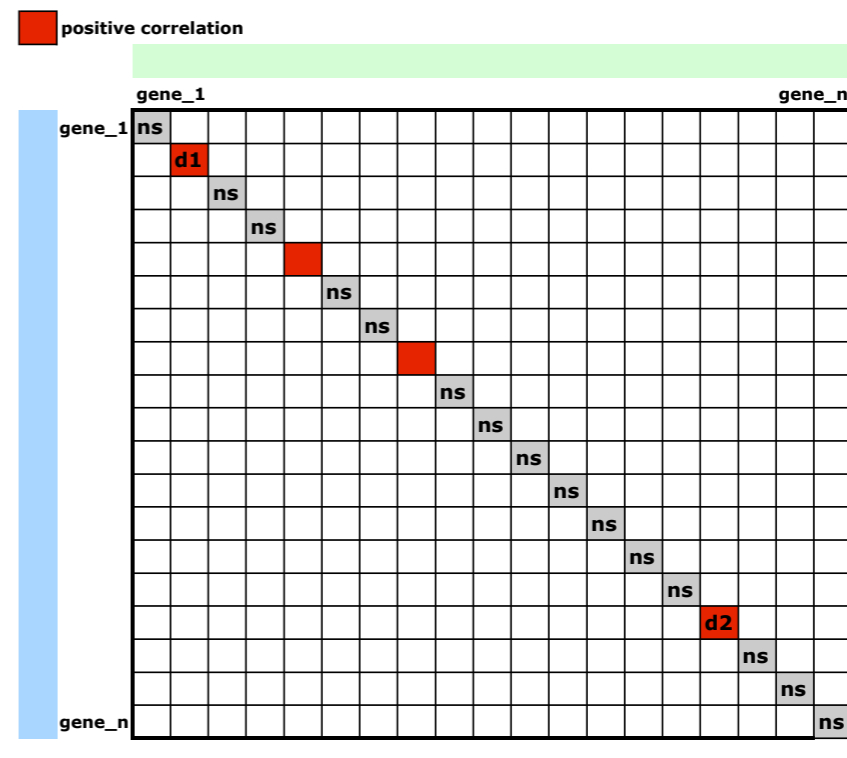


Analyse différentielle (t-test)  
Glioblastome VS Normal

globale

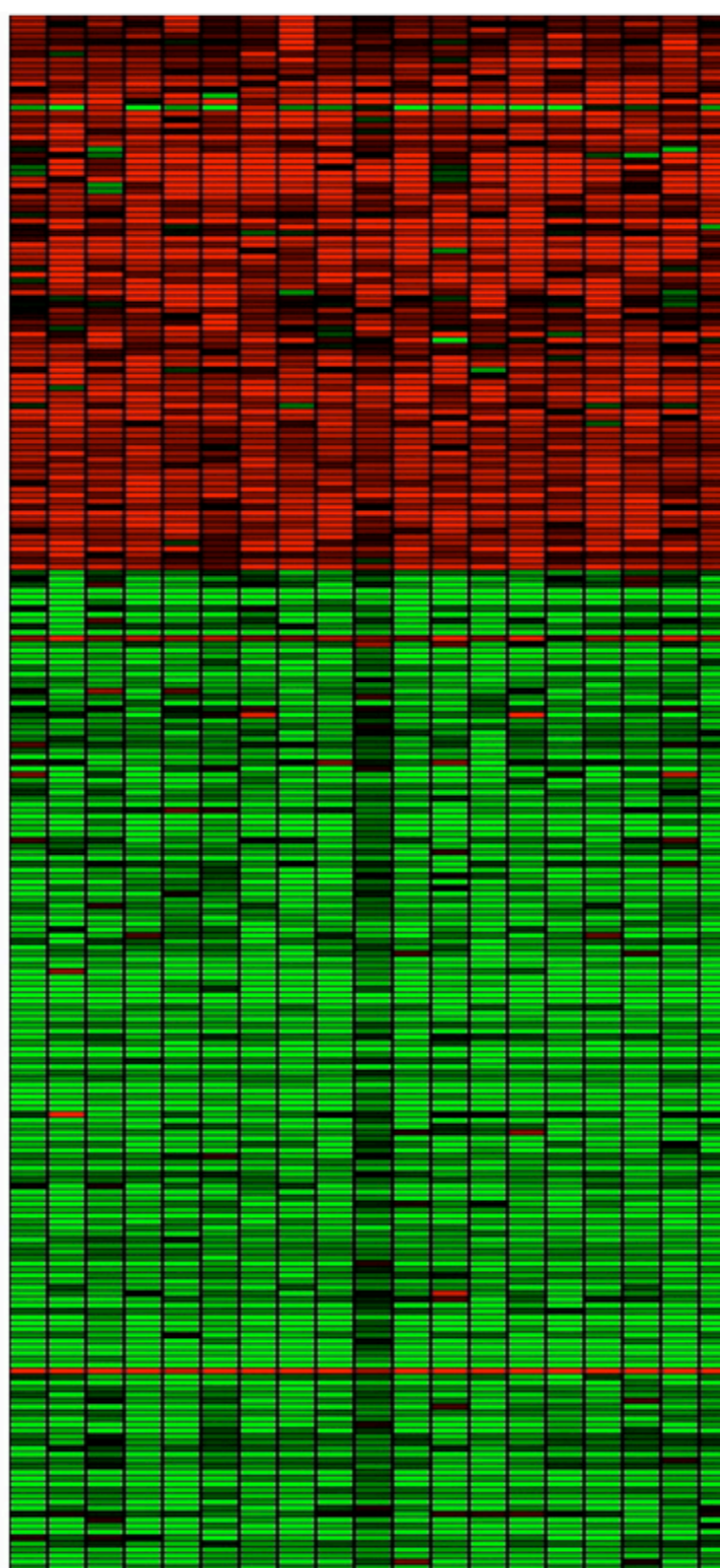
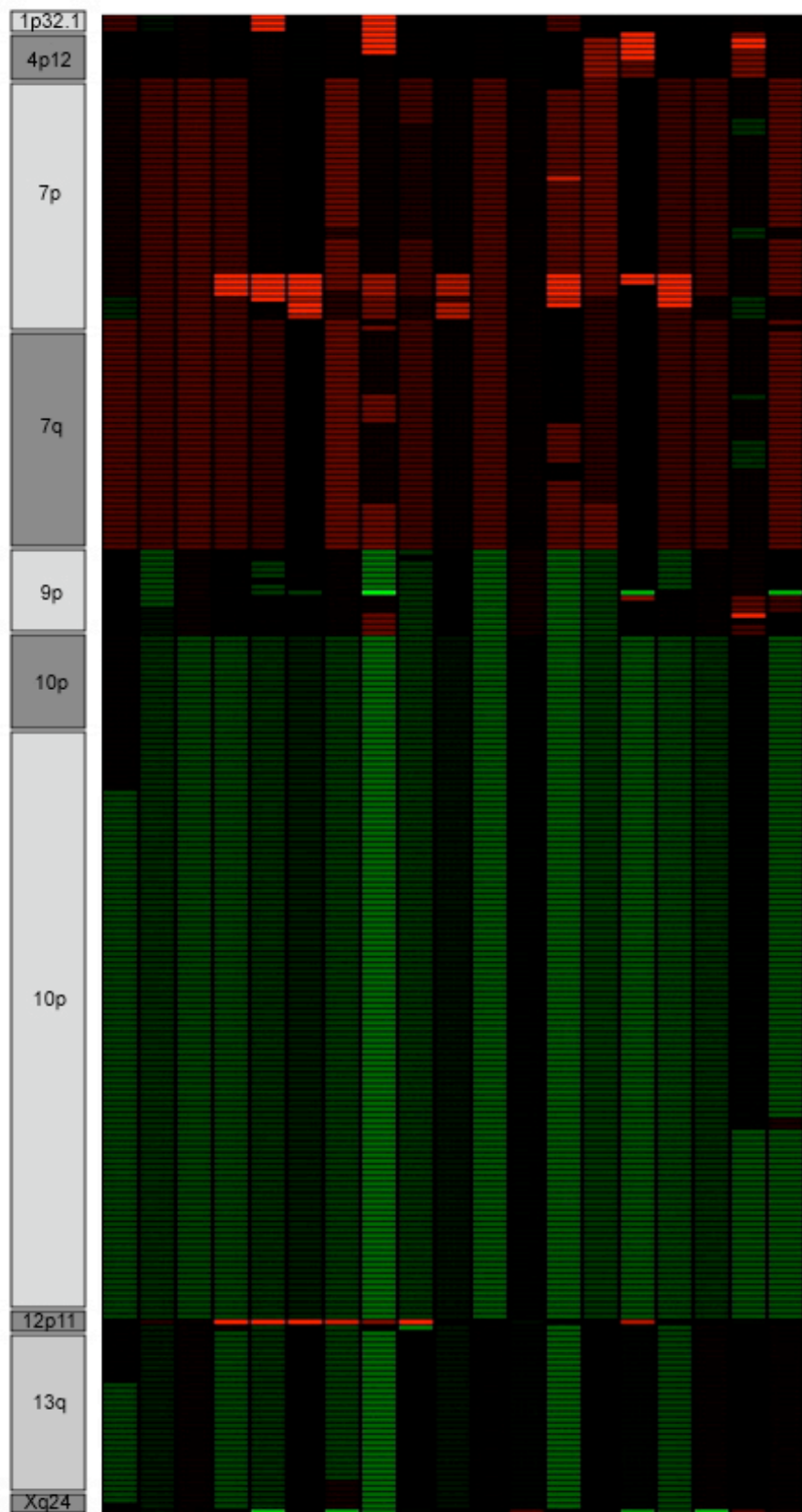
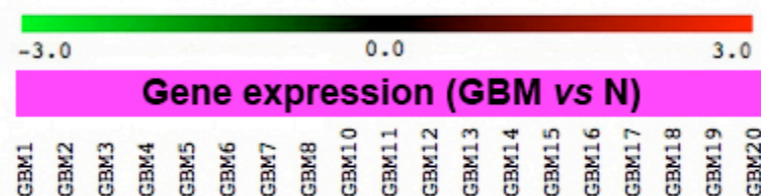
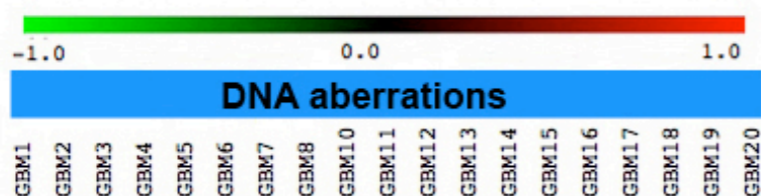


Matrice des corrélations (coefficient de Pearson) issue de (a) & (b)





A.




261 gènes DE  
concordants avec MCR  
(~14% des MCR)

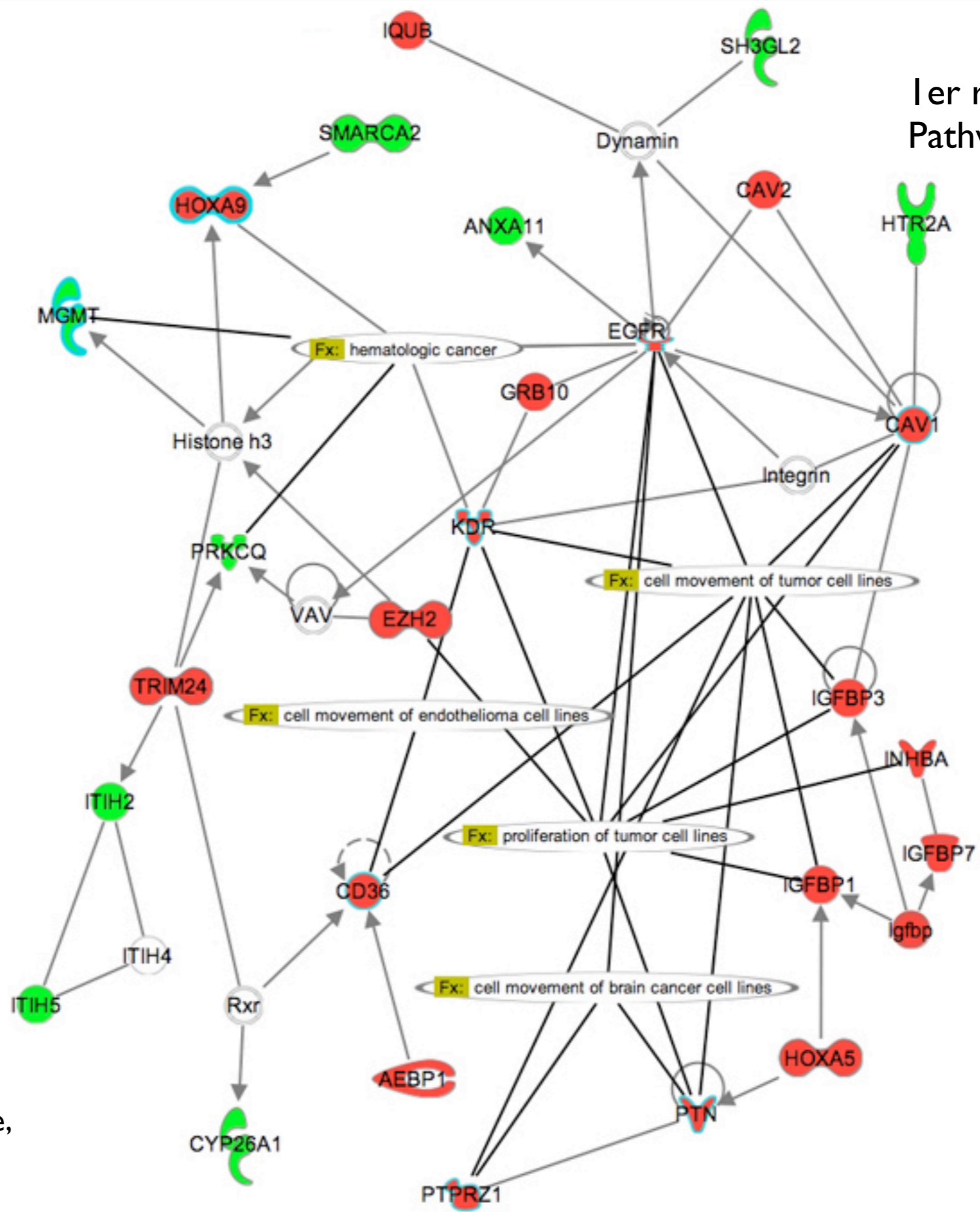
Annotation  
Fonctionnelle  
GOA

GO ID	GO Term	Number of gene (goa)(pub)	Annotation	p -value
GO:0007049	cell cycle	(3),(10)	goapub	4.75e-12
GO:0000074	regulation of progression through cell cycle	(1),(22)	goapub	2.12e-05
GO:0007050	cell cycle arrest	7	pub	2.92e-05
GO:0007049	cell cycle	(1),(8)	goapub	4.75e-12
GO:0007052	mitotic spindle organization and biogenesis	3	pub	1.24e-01
GO:0006915	apoptosis	6	pub	8.69e-27
GO:0006917	induction of apoptosis	(1),(6)	goapub	3.28e-06
GO:0006919	caspase activation	2	pub	5.34e-05
GO:0006915	apoptosis	(1),(4)	goapub	1.01e-18
GO:0042981	regulation of apoptosis	(2),(2)	goapub	2.10e-04
GO:0006309	DNA fragmentation during apoptosis	4	pub	2.44e-03
GO:0007155	cell adhesion	(3),(9)	goapub	9.97e-11
GO:0016337	cell-cell adhesion	7	pub	2.13e-02
GO:0016339	calcium-dependent cell-cell adhesion	3	pub	1.79e-02
GO:0007157	heterophilic cell adhesion	5	pub	5.34e-06
GO:0007155	cell adhesion	(2),(6)	goapub	8.12e-08
GO:0007157	heterophilic cell adhesion	9	pub	3.31e-02
GO:0006397	mRNA processing	(1),(4)	goapub	5.07e-03
GO:0000245	spliceosome assembly	2	pub	9.93e-02
GO:0000398	nuclear mRNA splicing, via spliceosome	12	pub	1.11e-02
GO:0006281	DNA repair	(2),(6)	goapub	1.61e-04
GO:0006302	double-strand break repair	3	pub	2.26e-01
GO:0007165	signal transduction	(11),(17)	goapub	1.72e-12
GO:0007265	Ras protein signal transduction	2	goa	2.88e-02
GO:0007243	protein kinase cascade	6	pub	2.35e-02
GO:0007259	JAK-STAT cascade	2	pub	3.36e-02
GO:0001525	angiogenesis	(1),(5)	goapub	2.00e-04
GO:0045765	regulation of angiogenesis	5	pub	1.48e-01
GO:0045766	positive regulation of angiogenesis	2	pub	1.47e-03

 under-expressed genes

 over-expressed genes

1er réseau Ingenuity Pathways Analysis

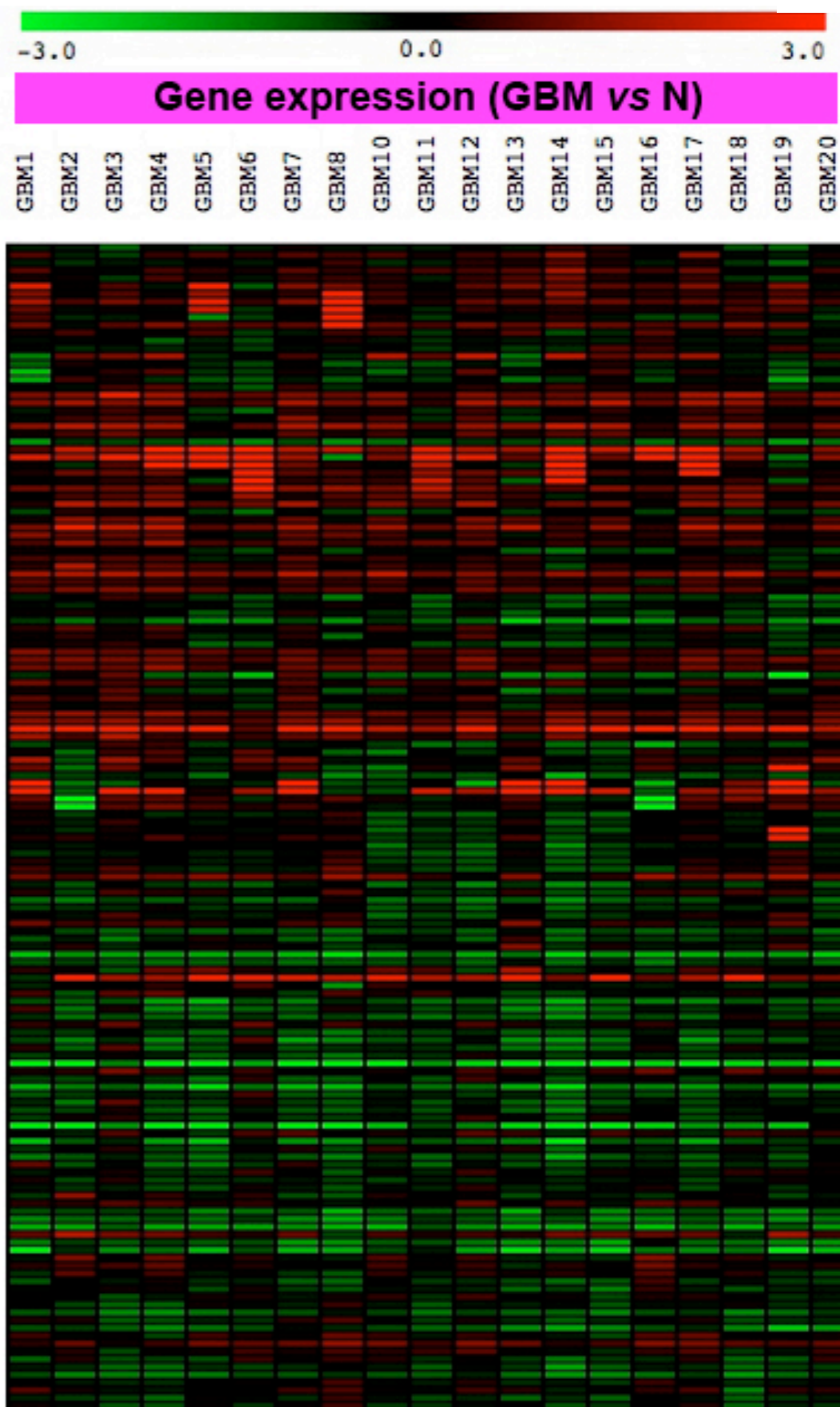
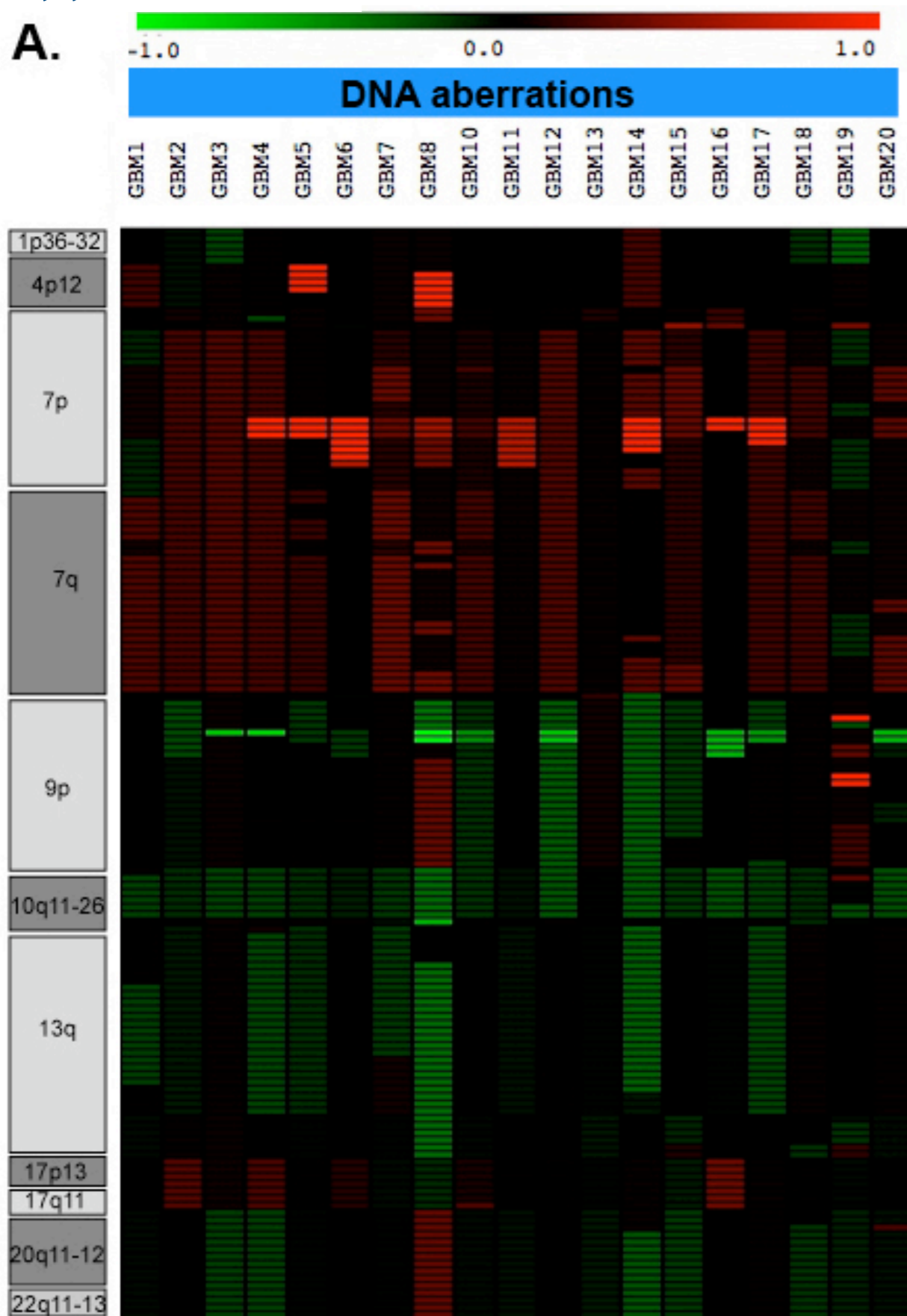


Cancer, Maladie Neurologique, Mort cellulaire

Fx: Prolifération, mouvement



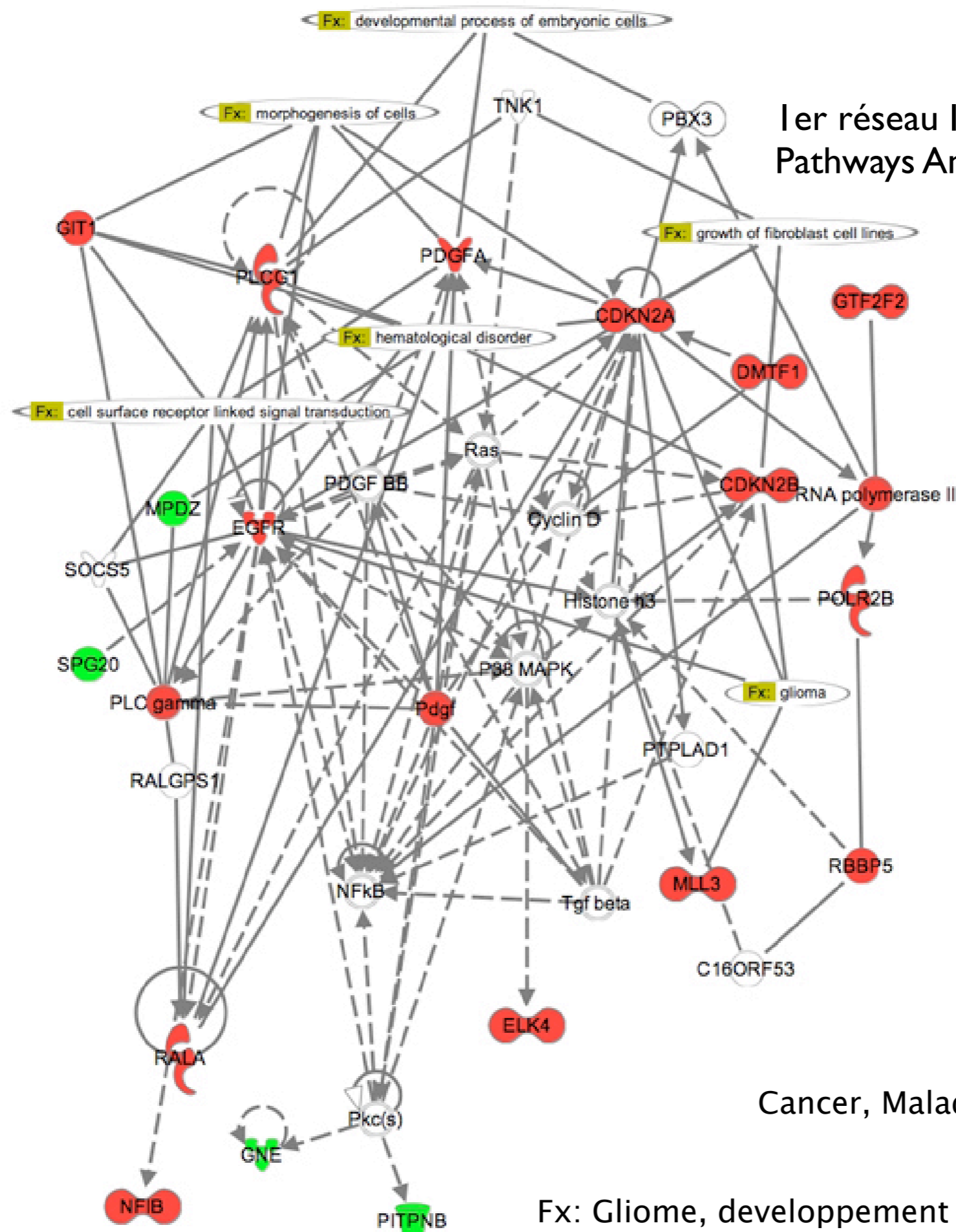
A.



159 gènes corrélés à l'expression (~ 4,1% des MCR)

## Annotation Fonctionnelle GOA

GO ID	GO Term	Number of gene (goa)(pub)	Annotation	p -value
GO:0007049	cell cycle	(9),(23)	goapub	3.44e-09
GO:0000074	regulation of progression through cell cycle	(3),(31)	goapub	8.50e-03
GO:0000075	cell cycle checkpoint	(1)(7)	goapub	6.02e-04
GO:0007050	cell cycle arrest	(2)(6)	goapub	7.01e-03
GO:0007067	mitosis	(3),(9)	goapub	2.28e-05
GO:0045786	negative regulation of progression through cell cycle	(1)(3)	goapub	1.42e-03
GO:0012501	programmed cell death	4	pub	5.78e-05
GO:0007155	cell adhesion	(2),(9)	goapub	1.37e-10
GO:0008283	cell proliferation	2	goa	6.56e-02
GO:0008380	RNA splicing	(2),(6)	goapub	1.65e-03
GO:0000245	spliceosome assembly	(2),(1)	goapub	4.20e-03
GO:0000398	nuclear mRNA splicing, via spliceosome	(2),(11)	goapub	6.52e-03
GO:0006281	DNA repair	(2),(9)	goapub	7.80e-06
GO:0006310	DNA recombination	(2),(4)	goapub	1.08e-03
GO:0000731	DNA synthesis during DNA repair	3	pub	8.03e-02
GO:0006302	double-strand break repair	3	pub	3.94e-02
GO:0000012	single strand break repair	(2)(2)	goapub	1.13e-03
GO:0007399	nervous system development	(2),(3)	goapub	3.21e-04
GO:0007420	brain development	(1),(7)	goapub	2.65e-06
GO:0000079	regulation of cyclin-dependent protein kinase activity	(2)(2)	goapub	1.30e-03

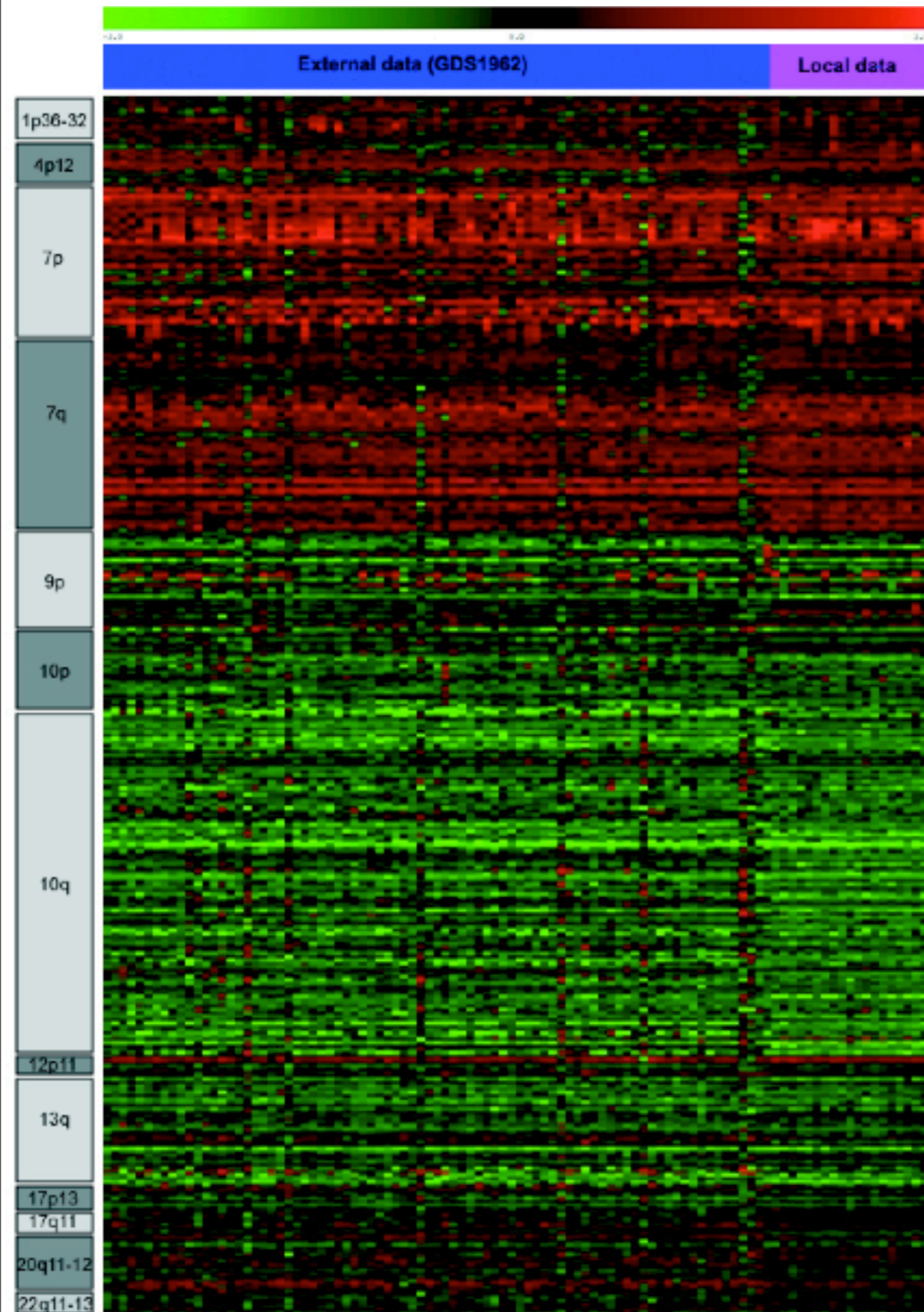


1er réseau Ingenuity Pathways Analysis

Cancer, Maladie hématologique, Maladie immunologique

Fx: Gliome, développement des cellules embryonnaires





406 gènes « cis » : globale + ciblée

81 GBMs « publics » (GEO, Sun et al.)  
19 GBMs « privés »

Signature robuste

---

# Conclusions & Perspectives



- ▶ L'approche combinée aCGH/expression permet d'obtenir une signature robuste d'événements "cis" associés au glioblastome

moins de 20% des altérations du génome qui caractérisent les GBMs

associés à des réseaux/processus caractéristiques des cancers et plus particulièrement des cancers cérébraux

retrouvés dans une cohorte indépendante

➡ événements majeurs dans le développement et la progression des glioblastomes ?

► Vers une meilleure caractérisation des événements “cis” & “trans”

Facteurs de transcription

Méthylation

miRNA

➡ Analyses Factorielles

► Vers une caractérisation des événements “trans”

Facteurs de transcription

Méthylation

miRNA

➡ Analyses Factorielles

▶ Vers une caractérisation des événements “trans”

Facteurs de transcription

Méthylation

miRNA

➡ Analyses Factorielles

▶ Est-ce-que ces altérations sont spécifiques des glioblastomes ?

▶ Qu'en est-il des grades III ?

▶ Vers une caractérisation des événements “trans”

Facteurs de transcription  
Méthylation  
miRNA

➡ Analyses Factorielles

▶ Est-ce-que ces altérations sont spécifiques des glioblastomes ?

▶ Qu'en est-il des grades III ?

3 jeux de données expression indépendants  
2 plateformes (Affymetrix, 22.215 sondes communes)  
267 tumeurs (216 grade IV ; 51 grade III)  
Données de survie pour 144 patients

▶ Vers une caractérisation des événements “trans”

Facteurs de transcription  
Méthylation  
miRNA

➡ Analyses Factorielles

▶ Est-ce-que ces altérations sont spécifiques des glioblastomes ?

▶ Qu'en est-il des grades III ?

3 jeux de données expression indépendants  
2 plateformes (Affymetrix, 22.215 sondes communes)  
267 tumeurs (216 grade IV ; 51 grade III)  
Données de survie pour 144 patients

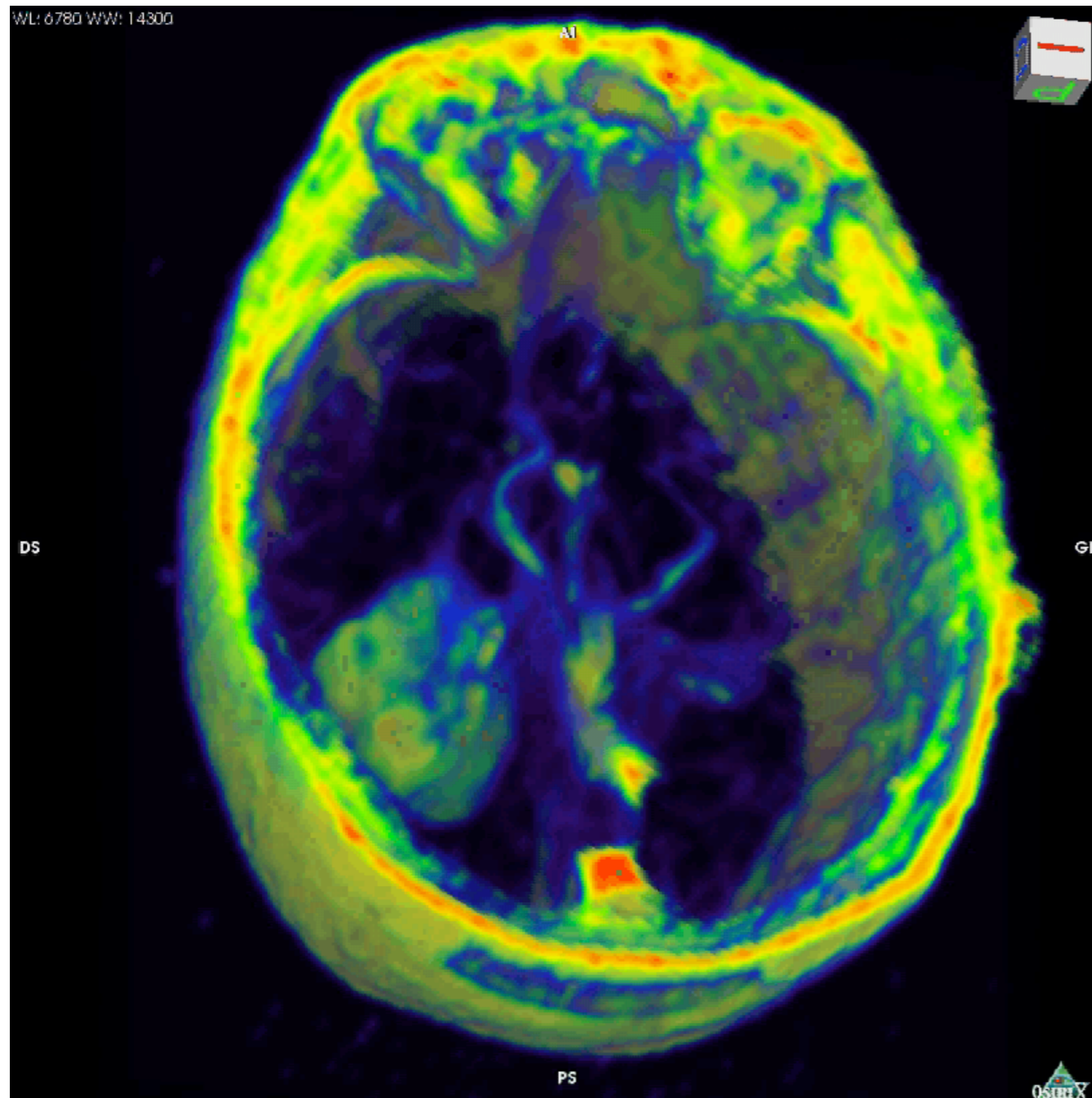
➡ Certains événements “cis” sont spécifiques des GBMs

➡ Ils sont également associés à la survie

➡ Marqueurs cliniques potentiels en cours de validation qui permettront d'améliorer le diagnostic et le pronostic clinico-pathologique

## ► Imagerie 3D et expression des gènes

corréler les données d'expression avec les données provenant de l'imagerie médicale



exemples :  
perméabilité capillaire  
volume extra cellulaire

**PF Transcriptome OGP, Rennes**

A. Etcheverry

M. Aubry

**UMR 6061 CNRS, UR1, RTO**

**S Génomique Médicale, CHU Rennes**

M. de Tayrac

A. Monnier

R. Bouvet

C. Surbled

MD. Galibert

A. Le Treut

J. Mosser

**Neurochirurgie, CHU Rennes**

A. Hamlat

Y. Guegan

**Anatomie Pathologie, CHU Rennes**

S. Saïkali

**Biologie CRLCC E. Marquis, Rennes**

T. Avril

V. Quillien

**Réseau Gliome Cancéropôle GO**

P. Menei (CHU d'Angers)

**UMR 6625 CNRS, Agrocampus**

S. Lê

F. Husson

**UPRES EA 3888, UR1**

J. Chabalièr

A. Burgun

**Imagerie 3D**

S. Ollivro