

Utilisation de modèles in silico dans le développement de médicaments anticancéreux

Inserm



Jacques Robert
Institut Bergonié

Université de Bordeaux



Collections de lignées tumorales en culture

La collection du *National Cancer Institute*

60 lignées appartenant à 9 types tumoraux

Données moléculaires très riches

Profils d'expression (mRNA, miRNA, protéines),

DNA copy number

Exome seq, caryotypes, CGH array, bientôt méthylation

Données pharmacologiques très riches

GIC₅₀ de 20 000 molécules

Données accessibles individuellement

<http://dtp.nci.nih.gov>

ou globalement (*CellMiner*)

<http://discover.nci.nih.gov>

Collections de lignées tumorales en culture

La collection de la *Cancer Cell Line Encyclopedia*

Nature 2012; 483: 603-7

1036 lignées appartenant à tous les types tumoraux

Données moléculaires riches

Profils d'expression (mRNA), DNA copy number

Mutations classiques de 33 gènes de cancer

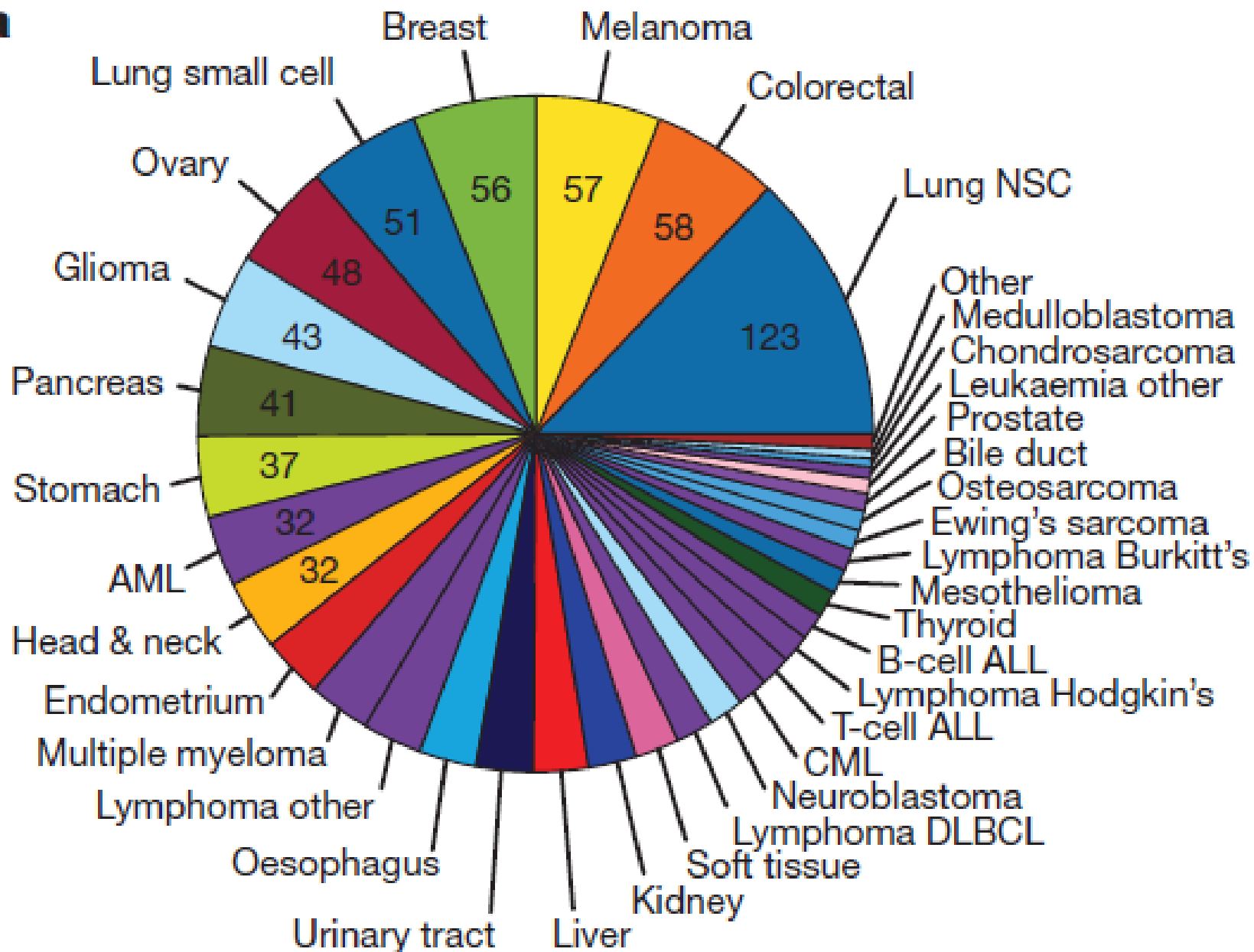
Exome seq de 1651 gènes

Données pharmacologiques pauvres

GI₅₀ de 24 molécules dans 504 lignées

<http://www.broadinstitute.org/ccle/home#>

a



Collections de cellules tumorales en culture

La collection du *Sanger Institute* (*Cancer Genome Project*)

Nature 2012; 483: 570-5

727 lignées appartenant à tous les types tumoraux
dont un bon nombre en commun avec la CCLE

Données moléculaires pauvres

Profils d'expression (mRNA) 13 000 gènes seulement
Statut mutationnel de 71 gènes

Données pharmacologiques riches

GI_{C50} de 138 molécules dans 662 lignées
En cours d'enrichissement...

<http://www.cancerrxgene.org>

Collections de tumeurs

La collection TCGA (*The Cancer Genome Atlas*)

Plus de 10 000 tumeurs annotées
appartenant à tous les types tumoraux
avec tissu sain associé pour 10 à 20 % des cas

Données moléculaires riches

Profils d'expression (mRNA) par RNAseq
CNV, mutations, méthylation, miRNA
En cours d'enrichissement

Données cliniques riches

Pas toujours faciles à extraire...

<https://tcga-data.nci.nih.gov>

Collections de tumeurs

La collection ICGC

(International Cancer Genome Consortium)

**Plus de 12 000 tumeurs annotées
appartenant à tous les types tumoraux
(Données partiellement mises en commun avec TCGA)**

Données moléculaires riches

**Profils d'expression (mRNA) par RNAseq
CNV, mutations, méthylation, miRNA**

Données cliniques pauvres

<https://dcc.icgc.org>

CANADA

- Pancreatic cancer (Ductal adenocarcinoma)
- Pediatric brain tumors (Medulloblastoma)
- Prostate cancer (Adenocarcinoma)

UNITED STATES

- Bladder cancer
- Blood cancer (Acute lymphoblastic leukemia/Acute myeloid leukemia)
- Brain cancer (Glioblastoma multiforme/ Lower grade glioma/ Neuroblastoma)
- Breast cancer (Ductal & lobular)
- Cervical cancer (Squamous)
- Colorectal cancer (Adenocarcinoma)
- Endometrial cancer (Uterine corpus endometrial carcinoma)
- Gastric cancer (Adenocarcinoma)
- Head and neck cancer (Squamous cell carcinoma/ Thyroid carcinoma)
- Liver cancer (Hepatocellular carcinoma)
- Lung cancer (Adenocarcinoma/ Squamous cell carcinoma)
- Ovarian cancer (Serous cystadenocarcinoma)
- Pancreatic cancer (Adenocarcinoma)
- Prostate cancer (Adenocarcinoma)
- Renal cancer (Renal clear cell carcinoma/ Renal papillary carcinoma)
- Skin cancer (Cutaneous melanoma)

MEXICO

- Blood cancer (Diffuse large B-cell lymphoma)
- Breast cancer (Ductal carcinoma)
- Cervical cancer
- Head and neck cancer (Squamous cell carcinoma of oral cavity/oropharynx/ sinonasal cavity/ hypopharynx/larynx)
- Pediatric solid tumors

EU / UNITED KINGDOM

- Breast cancer (ER positive, HER2 negative)

UNITED KINGDOM

- Bone cancer (Osteosarcoma/ chondrosarcoma/ rare subtypes)
- Breast cancer (Triple negative/lobular/ other)
- Chronic Myeloid Disorders (Myelodysplastic syndromes, myeloproliferative neoplasms and other chronic myeloid malignancies)
- Esophageal cancer (Esophageal adenocarcinoma)
- Prostate cancer (Adenocarcinoma)

SPAIN

- Chronic lymphocytic leukemia (CLL with mutated and unmutated IgVH)

BRAZIL

- Skin cancer (Melanoma)

GERMANY

- Lung cancer (Multiple rare subtypes)
- Malignant lymphoma (Germinal center B-cell derived lymphomas)
- Pediatric brain tumors (Medulloblastoma and Pediatric pilocytic astrocytoma)
- Prostate cancer (Early onset)

ITALY

- Rare pancreatic tumors (Enteropancreatic endocrine tumors and rare pancreatic exocrine tumors)

FRANCE

- Bone cancer (Ewing sarcoma)
- Breast cancer (Subtype defined by an amplification of the HER2 gene)
- Eye cancer (Retinoblastoma)
- Liver cancer (Hepatocellular carcinoma) (Secondary to alcohol and adiposity)
- Prostate cancer (Adenocarcinoma)
- Soft tissue cancer (Leiomyosarcoma)
- Uterine cancer (Carcinosarcoma)

EU / FRANCE

- Renal cancer (Renal cell carcinoma) (Focus on but not limited to clear cell subtype)

SAUDI ARABIA

- Thyroid cancer (Papillary carcinoma)

CHINA

- Bladder cancer (Urothelial carcinoma)
- Blood cancer (Acute myeloid leukaemia and Chronic myelogenous leukaemia)
- Brain cancer (Glioblastoma multiforme)
- Breast cancer (Triple negative)
- Colorectal cancer (Adenocarcinoma, non-Western)
- Esophageal cancer (Squamous carcinoma)
- Gastric cancer (Intestinal- and diffuse-type)
- Liver cancer (Hepatocellular carcinoma, HBV-associated)
- Lung cancer (Squamous cell carcinoma)
- Nasopharyngeal cancer (Nasopharyngeal carcinoma, Asia)
- Ovarian cancer
- Pancreatic cancer (Ductal adenocarcinoma)
- Prostate cancer
- Renal cancer (Clear cell renal cell carcinoma)
- Thyroid cancer (Papillary carcinoma)

SINGAPORE

- Biliary tract cancer (Gall bladder cancer/ Cholangiocarcinoma)

INDIA

- Oral cancer (Gingivobuccal)

JAPAN

- Liver cancer (Hepatocellular carcinoma) (Virus-associated)

SOUTH KOREA

- Blood cancer (Acute myeloid leukaemia)
- Breast cancer (Asian phenotype)
- Lung cancer (Adenocarcinoma/ Squamous cell carcinoma)

AUSTRALIA

- Ovarian cancer (Serous cystadenocarcinoma)
- Pancreatic cancer (Ductal adenocarcinoma/ Endocrine neoplasms)
- Prostate cancer

Grey = Collaboration

Un exemple concret

Un laboratoire pharmaceutique souhaite développer un anticorps thérapeutique dirigé contre un récepteur à activité tyrosine kinase appelé X, après avoir observé que ce récepteur est fortement exprimé dans des lignées cellulaires tumorales de cancers du sein et du côlon.

Les résultats *in vitro* dans ces lignées sont positifs, mais l'activité *in vivo* sur des PDX est nulle.

Le RTK nommé X est-il une cible pertinente ?

Un rapide survol dans TCGA montre que l'expression du gène est identique dans les fragments tumoraux de cancers du sein et du côlon et le tissu normal adjacent.

Il vaut sans doute mieux arrêter les frais...

En guise de conclusion

Les collections de lignées cellulaires permettent

d'ouvrir des pistes originales

de valider des observations expérimentales

de se confronter à la variabilité biologique extrême

Mais elles ne remplacent pas l'expérimentation *in vitro* !

Les collections de tumeurs permettent

d'inventorier des altérations oncogéniques

de valider des observations sur des lignées cellulaires

de mieux comprendre l'oncogenèse et le développement tumoral

Mais elles ne remplacent pas les études cliniques !