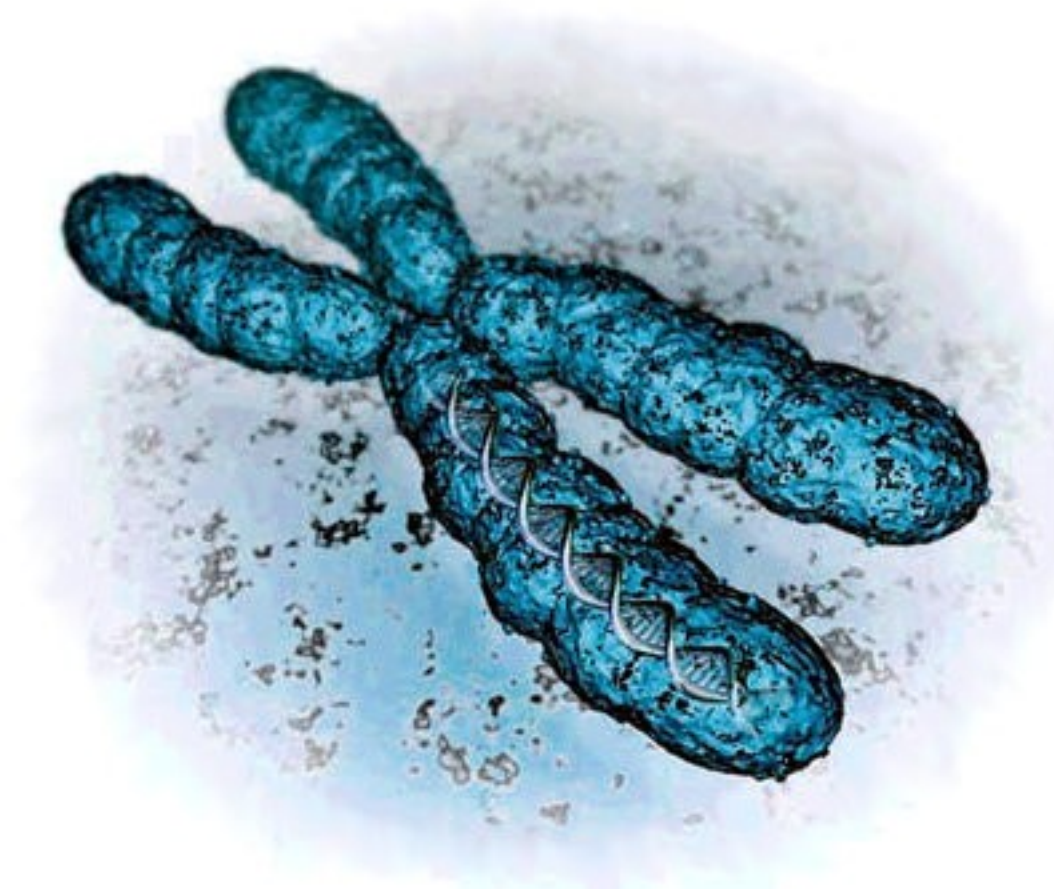


# Anomalies chromosomiques

## 5. Challenges en oncologie



# 5. Challenges en oncologie

## 5.1. Cellularité

### Plusieurs milliers de génomes par échantillon

Génome humain normal  $\sim 6.10^{-12}$  g

Techniques classiques :  $10^{-6}$  à  $10^{-9}$  g d'ADN

### Tous ne sont pas tumoraux

Prolifération au sein d'un tissu sain

Infiltration (lymphomes B « riches en T »)

Marges chirurgicales (exérèses)

### Quantité finale très variable

20 à 80 % de cellules tumorales pour une biopsie

### Solution 1 : Purifier

Utilisation de lignées cellulaires

Micro-dissection des tissus

Techniques « single cell » (WGA)

### Solution 2 : Modéliser

Estimation à partir des valeurs observées

→ Log-Ratios en CGH-array

$$\text{log-ratio} = \log_2(\text{ADN cible} / \text{ADN référence})$$

Signal moyen des cellules étudiées

→ Variant Allele Frequencies en NGS

Mutation hétérozygote avec 30% de cellules normales :  
 $50\%*70\% + 0\%*30\% = 35\%$  de reads mutés

Entraînement d'un modèle

- à partir d'événements connus

- à partir d'événements récurrents

### Tumeur pure

Locus normal  $\log_2(2/2) = 0$

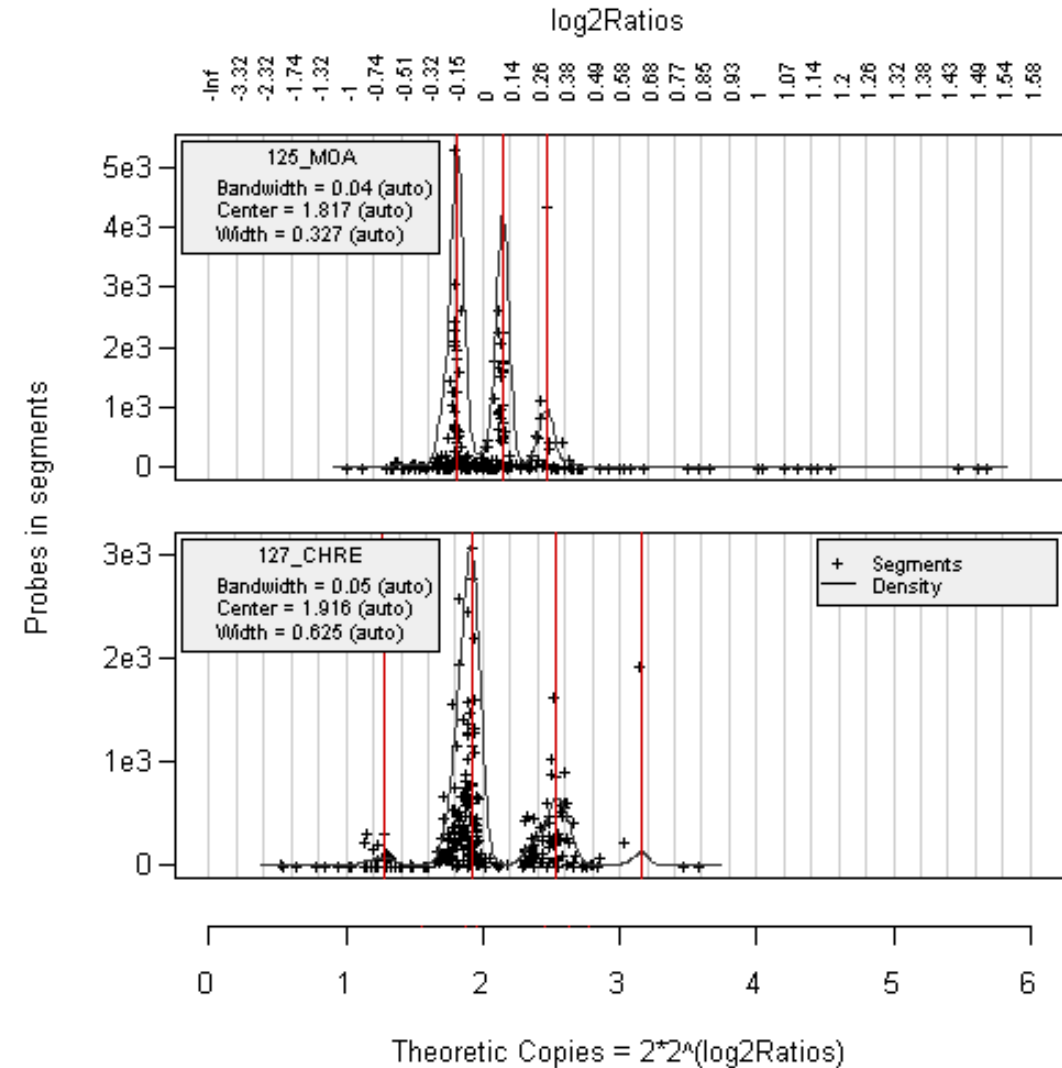
Délétion hétérozygote  $\log_2(1/2) = -1$

Délétion homozygote  $\log_2(0/2) = -\text{inf}$

### 20 % de cellules normales

Locus normal  $\log_2((2*80\% + 2*20\%) / 2) = 0$

Délétion hétérozygote  $\log_2((1*80\% + 2*20\%) / 2) = -0,74$



# 5. Challenges en oncologie

## 5.2. Clonalité

### Principe

#### Différentes populations cellulaires ...

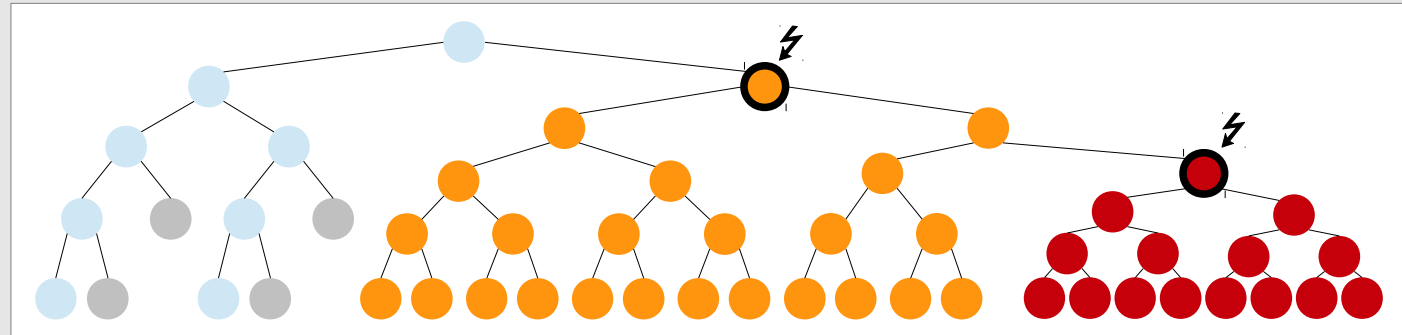
Accumulation des altérations

#### ... en différentes proportions

Divisions limitées (télomères)

Taux de prolifération modifié

Génération depuis l'événement



### Exemple : G-banding

95,xxx,<4n>,add(x)(q11)x2,add(1)(p11),-2,+del(3)(q12),add(6)(q16),-6,del(10)(q24),+16,-17,+19,2 mar **[8]** / 46,xx,+i(4p) **[2]** / 46,xx [1]

86-89,xxxxx,<4n>,-2,t(3;14)(q27;q32),+5,i(6)(p10)x2,+7,-14,-15,16,+18,-20,-21,-22 **[cp7]** / 46,xx [11]

### Exemple : QMPSF

#### Bras 7q pic #4

ADN contrôle ~ 540

$2n * 100\%$

ADN cible ~ 270

copies perdues ~ 50 %

$2n * 0\% + 1n * 100\%$

délétion hétérozygote  
dans 100 % des cellules

#### Bras 5q

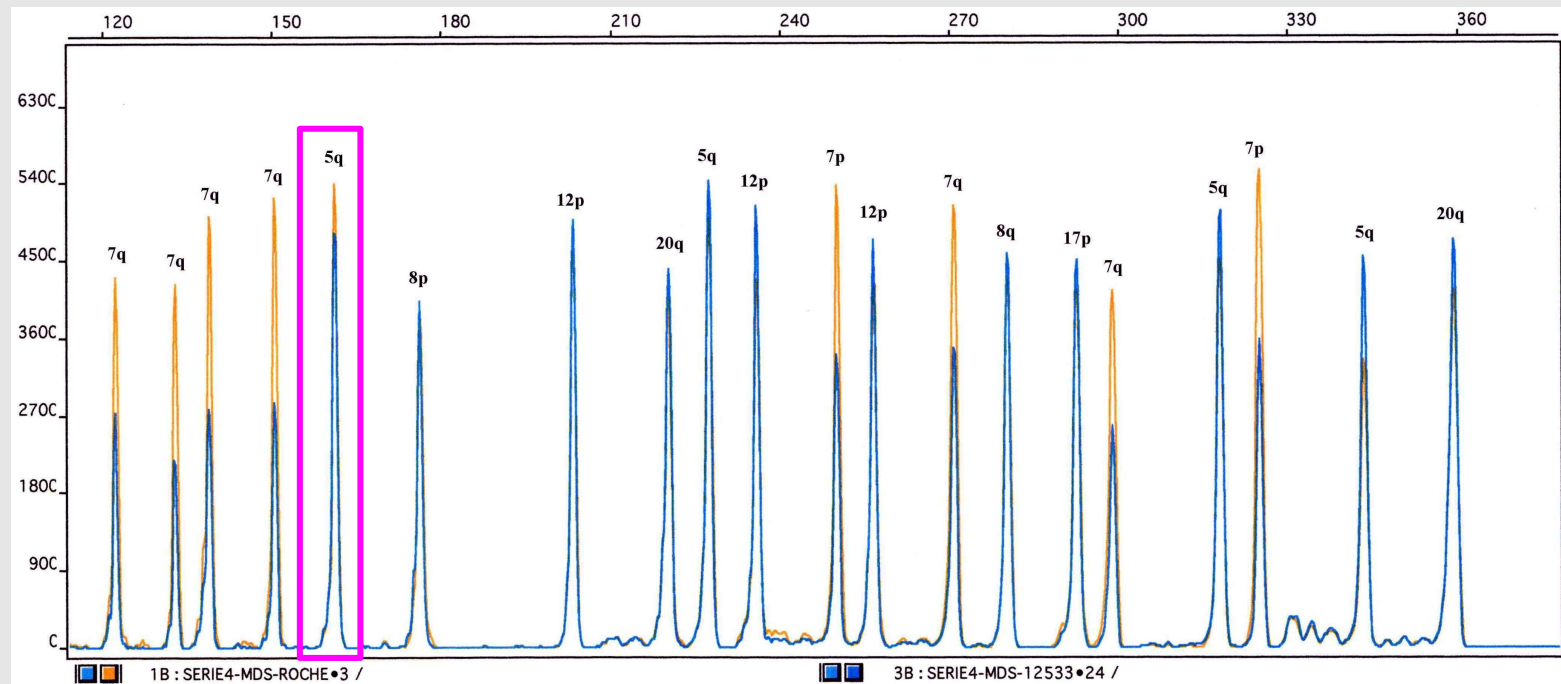
ADN contrôle ~ 540

ADN cible ~ 500

copies perdues ~ 10 %

$2n * 80\% + 1n * 20\% ?$

$2n * 90\% + 0n * 10\% ?$



# 5. Challenges en oncologie

## 5.3. Une aiguille dans une botte de foin

### Des génomes complexes

Fréquemment hyperdiploïdes (3n, 4n ...)  
Clonalité pas toujours assurée (cancers solides)  
Des anomalies propres à chaque patient

### Événements *driver* et secondaires

Difficile de distinguer l'anomalie initiale  
Nombreux réarrangements sans impact réel  
Nombreux réarrangements conférant un avantage sélectif

### Polymorphismes

Nécessité de distinguer le somatique du constitutionnel

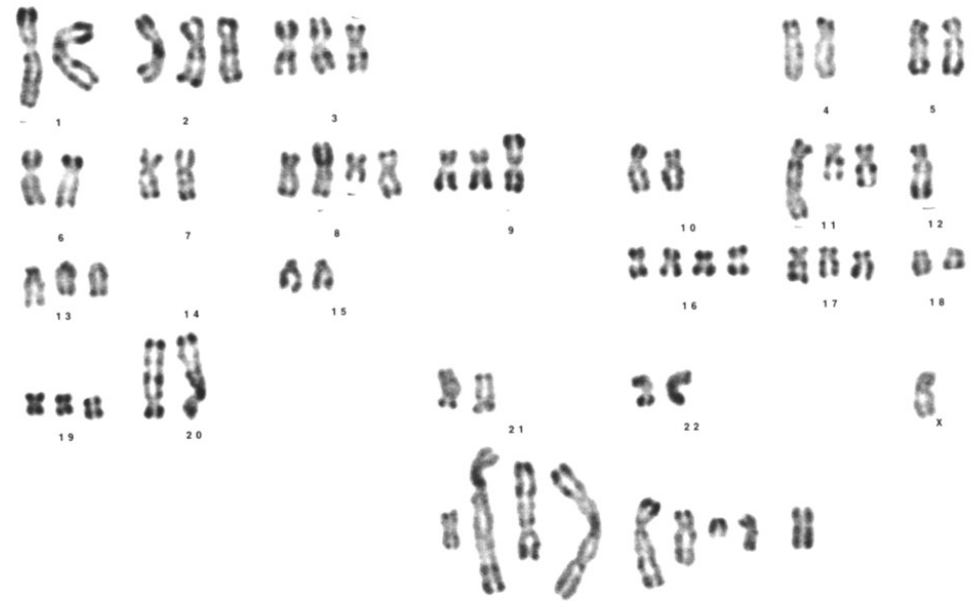
- Bases de données (voir TP)
  - de polymorphismes
  - de variants somatiques
- Approches différentielles
  - Comparaison tissu sain / tissu tumoral
  - CGH-array, DNA-seq ...
- Utiliser la cellularité
  - Un polymorphisme touche 100% des cellules
  - Une anomalie somatique en touche moins

### Minoritaire aujourd'hui, rechute demain

Chaque traitement redistribue les cartes :  
Un clone minoritaire au diagnostic peut expliquer la rechute

- Point faible des thérapies ciblées
- Importance des variants minoritaires

**77-84**, XX, add(x)(q22), add(x)(q23), **<4n>**, -2, -3, t(3;14)(q27;q32)x2, -4, add(4)(q28), -5, del(5)(q13q35), del(6)(q13), add(8)(p21), del(9)(p13), -10, -11, i(11)(q10), -13, +14, add(14)(p11)x2, -15, -16, -17, add(17)(p11), -18, add(18)(q21)x2, -21, -22, add(22)(p11), **+mar [cp12]**



Centre Henri Becquerel

## **Classes de réarrangement**

Amplifications / délétions (chromosomes entiers, intersticielles et terminales)

Disomies uniparentales

Translocations

*Anomalies exotiques*

## **Techniques de mise en évidence**

Chromosome banding

FISH (métaphase, interphase, multiplex)

PCR quantitative (QMPSF, TaqMan)

Puces (CGH-array, SNP-array)

NGS (CNV-seq, capture)

*LDI-PCR, RFLP*

## **Manifestations du cancer en hématologie**

Dysplasies (MDS)

Leucémies (CML)

Tumeurs (DLBCL)

## **Mécanismes moléculaires**

Recombinaison, crossing-overs

Protéines de fusion (BCR-ABL1)

Substitution de promoteurs (IGH)

## **Concepts en cancérologie**

Équilibre des mécanismes pro et anti-cancer

Gènes suppresseurs de tumeurs et oncogènes

Anomalies somatiques et constitutionnelles

Suivi de la maladie résiduelle

Clonalité

Cellularité