
Recherche d'une empreinte moléculaire distinguant les tumeurs radioinduites des sporadiques

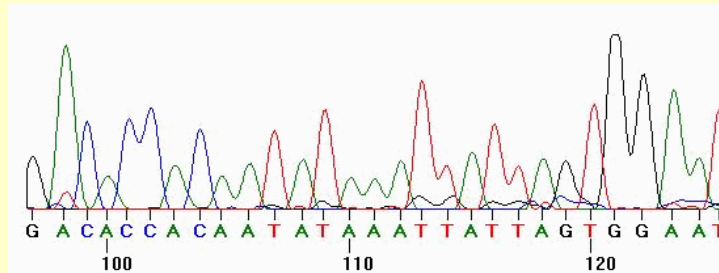
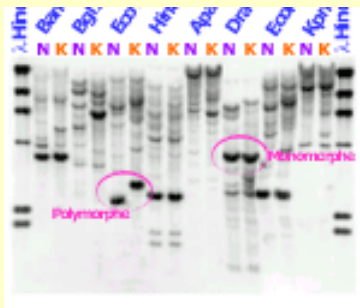


Sylvie CHEVILLARD
CEA

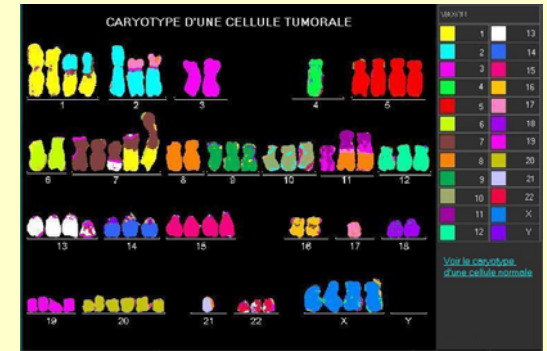
Les systèmes intégrés: les approches globales

Génomique

Génotypage SNP

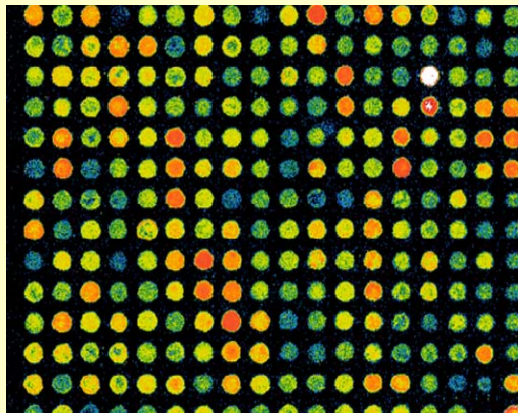


Séquençage haut débit



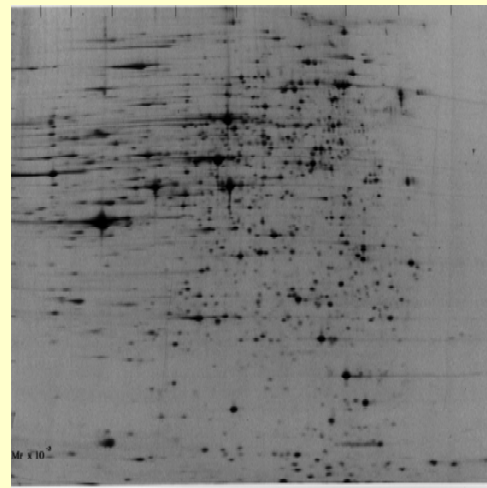
Caryotype spectral

ARN messagers



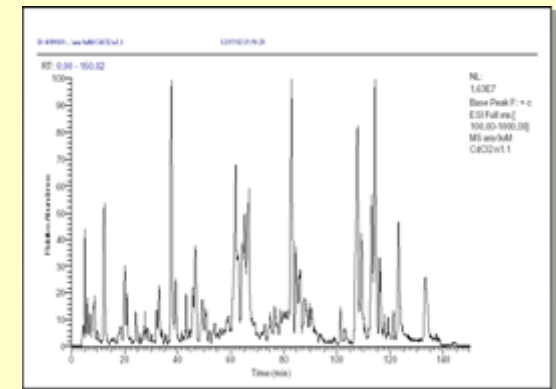
Transcriptomique

Protéines



Protéomique

métabolisme

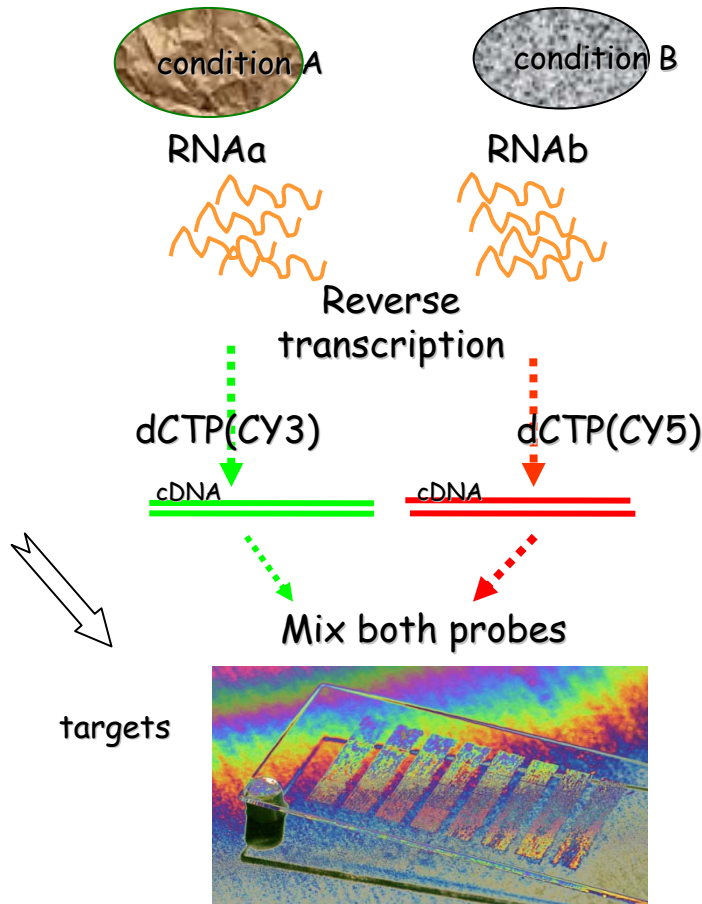
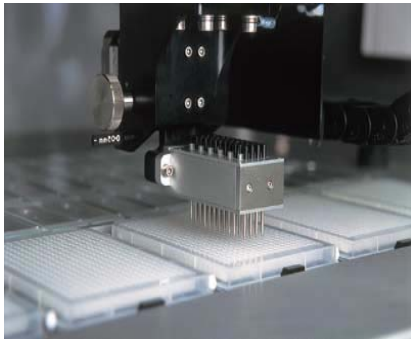


Métabolomique

Expression

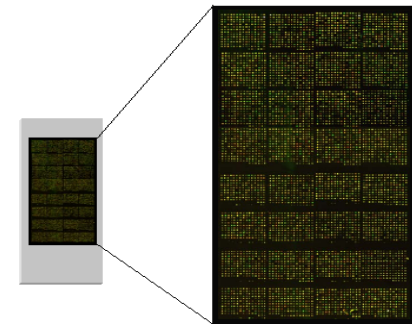


'DNA arrayer'

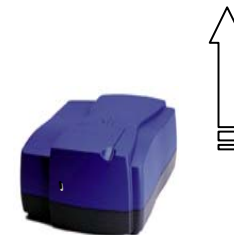


Data capture and analysis

- $CY3 < CY5$
- $CY3 > CY5$
- $CY3 = CY5$



Spotting \longrightarrow hybridization \longrightarrow reading

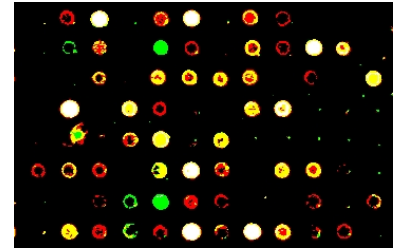


Recherche d'une signature moléculaire de l'étiologie



Analyse du transcriptome

Hybridation sur puces 25K 50 mer



57 tumeurs de la thyroïde sporadiques ou post-radiothérapie
Adénomes folliculaires FTA (30) Carcinomes papillaires PTC (27)

Apprentissage

7 FTA & 7 PTC

14 S

7 FTA & 7 PTC

14 RI

Radiothérapie
3 - 14 ans



Signature

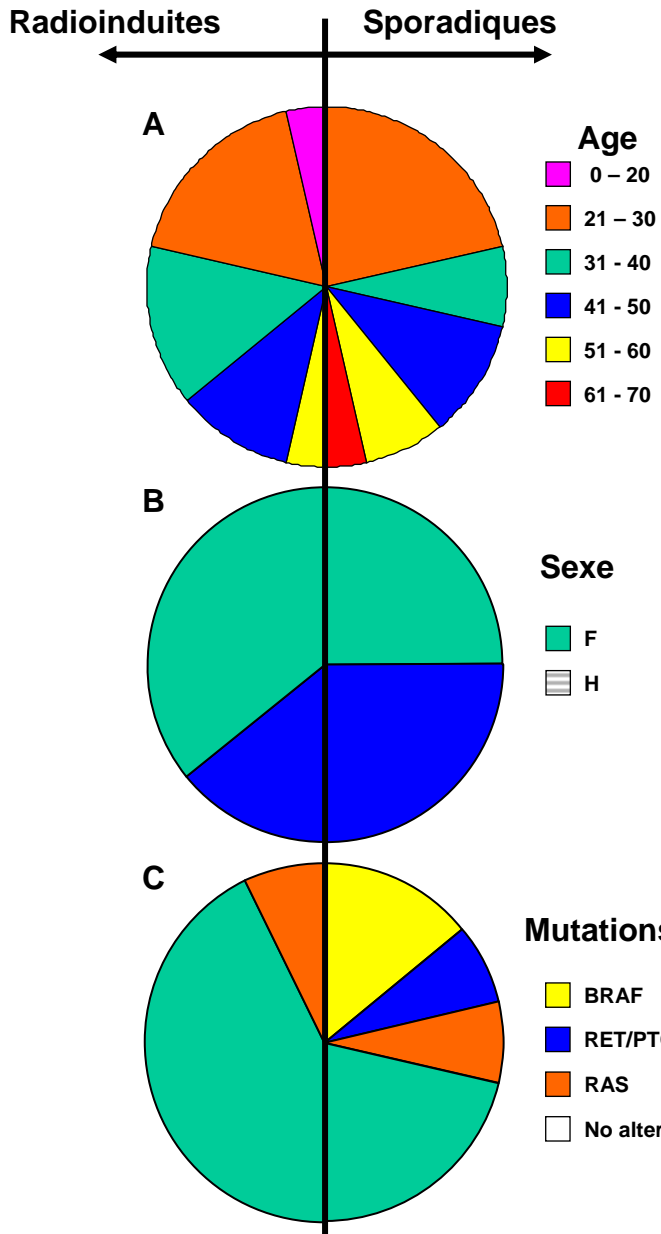
gènes exprimés à un niveau
comparables dans les tumeurs d'un
même groupe et différentiellement
exprimés entre les deux groupes

Validation

classement en « aveugle »
des 29 tumeurs restantes
16 FTA & 13 PTC
Histologie connue
mais étiologie inconnue



Caractéristiques des deux groupes de tumeurs R et S



	Radioinduites		Sporadiques
	Age à IR	Age au diag	Age au diag
FTA	m : 7 md : 8	m : 38 md : 36	m : 40 md : 44
PTC	m : 10 md : 10	m : 32 md : 30	m : 35 md : 34

m : moyenne md : médiane

Recherche de la signature

7 S FTA

7 S PTC

4 tumeurs

Apprentissage

Au moins une tumeur de chaque histologie
 Au moins 50% de différence dans la composition en tumeurs

After permutations, 143 combinations have been retained

7 RI FTA

7 RI PTC

4 tumeurs

S tumeurs

R tumeurs

ST1 ST2 ST3 ST4

RT1 RT2 RT3 RT4

Classement des 20 tumeurs restantes

Bien classée ☺

Entre deux ☺

Mal classée ☹

Gènes putatifs

143 matrices retenues

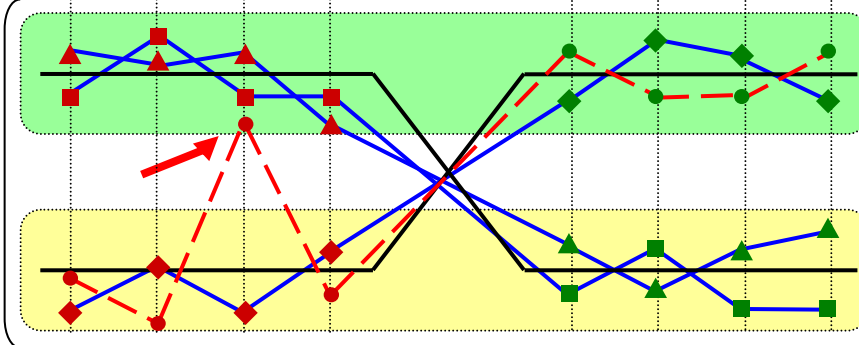
Signature comprend les gènes
 compris dans au moins 70% des matrices



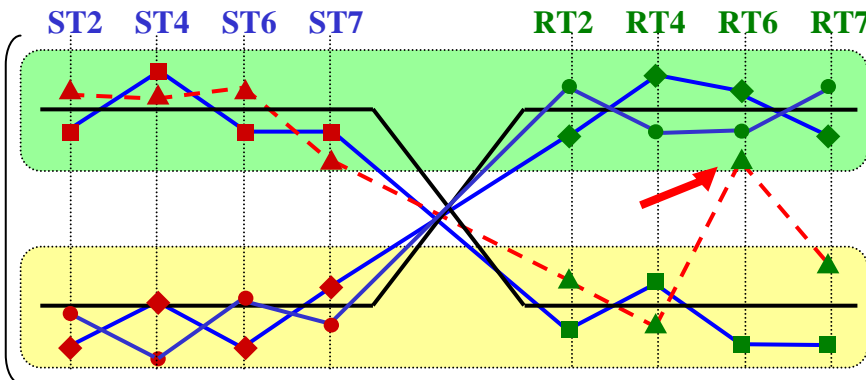
SIGNATURE S versus R
 325 gènes



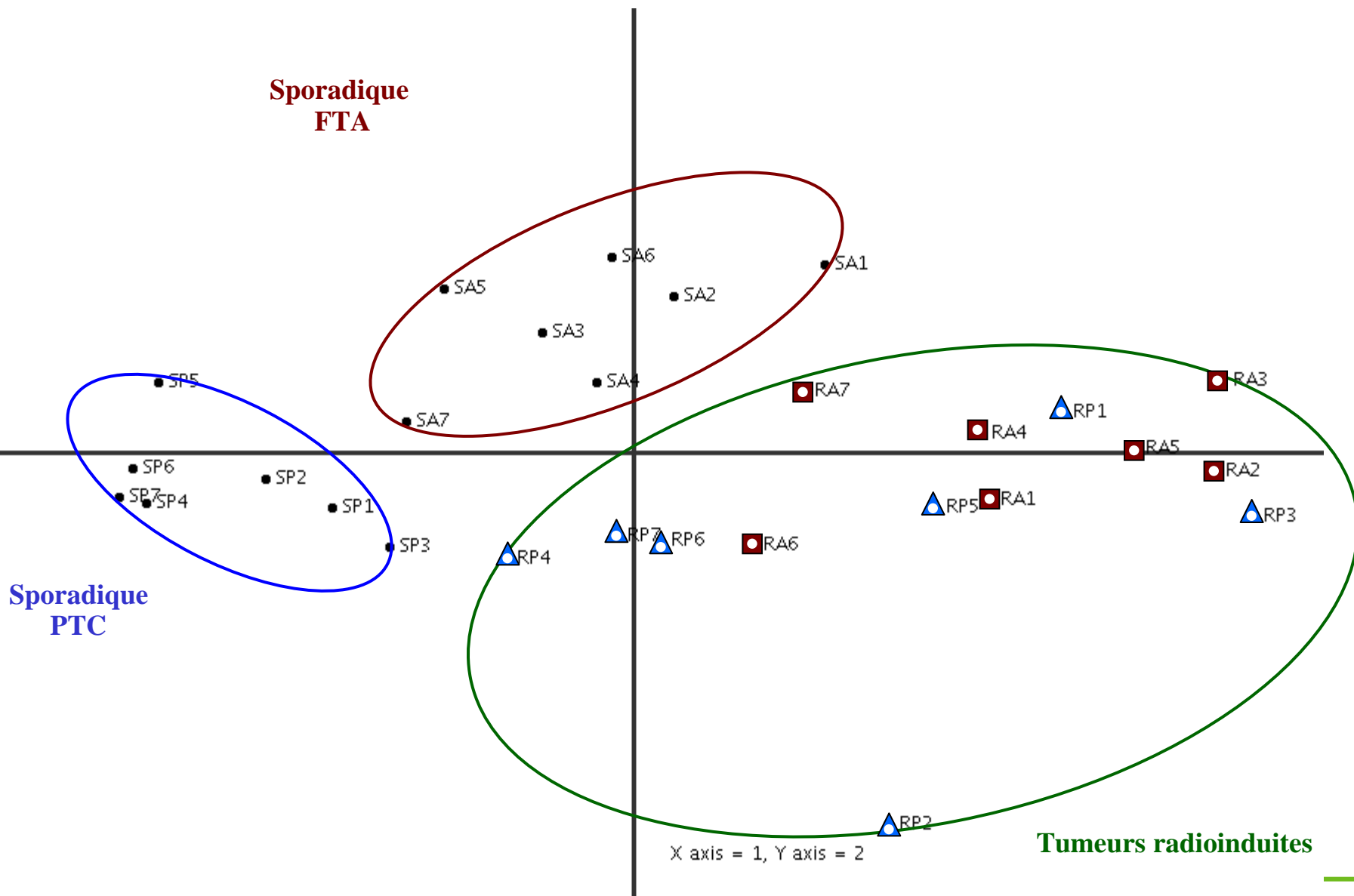
Matrix 1



Matrix 2

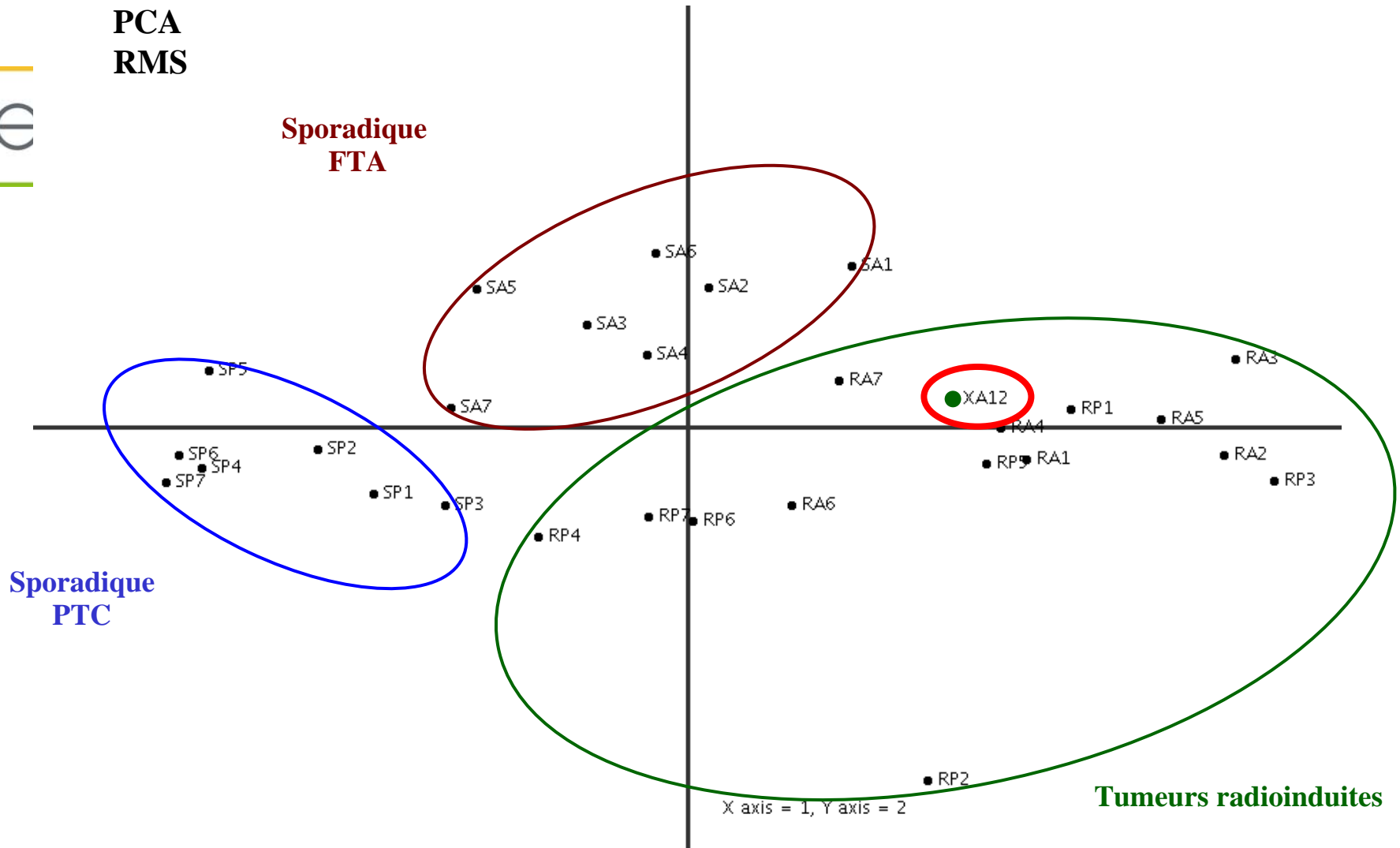


Classement des 28 tumeurs d'apprentissage avec les 325 gènes

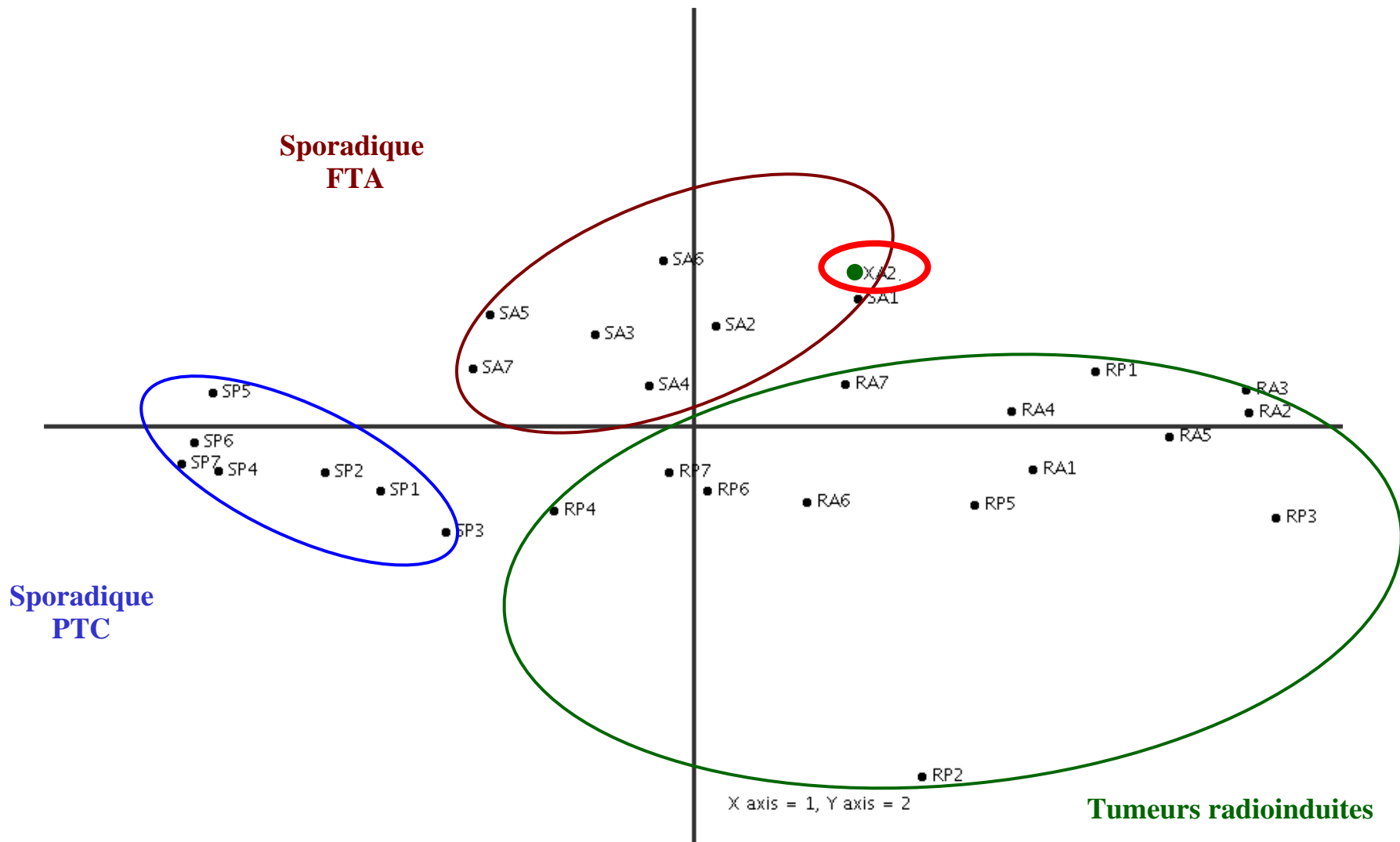


Validation classification en "aveugle" des tumeurs

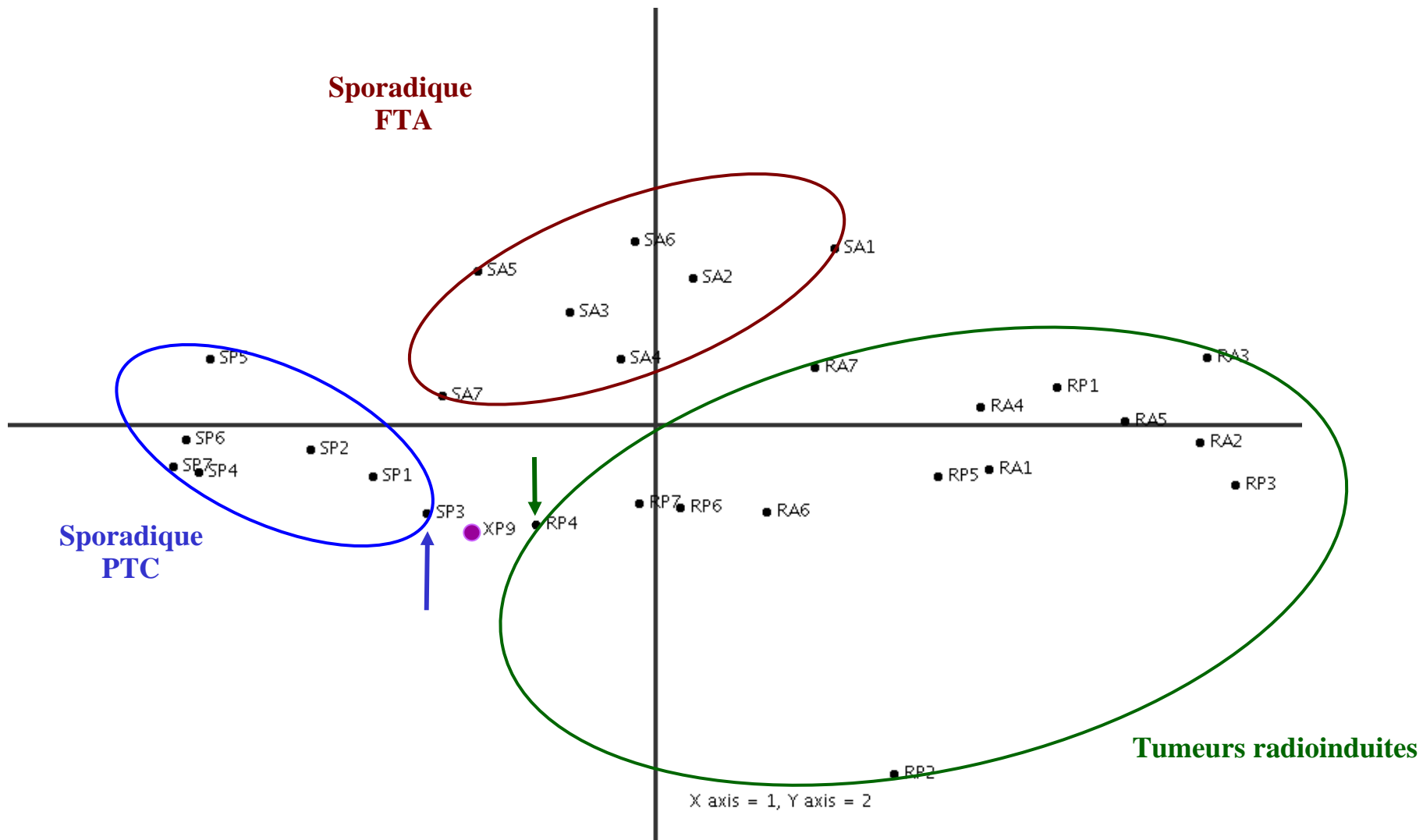
PCA
RMS



Validation classification en “aveugle” des tumeurs



Validation classification en “aveugle” des tumeurs



Validation en "aveugle" résumé

Données cliniques

Prédiction

29 tumeurs : 16 FTA et 13 PTC

8 S FTA
8 R FTA
8 S PTC
5 R PTC

6 S FTA **2 R**
8 R FTA
8 S PTC
4 R PTC **1 ?**

16 S
13 R

14S **2R**
12R **1?**

26/29 bien classées
2/29 mal classées
1/29 indéterminée

	R	S
+ test (R)	12	2
- test (S)	0	14

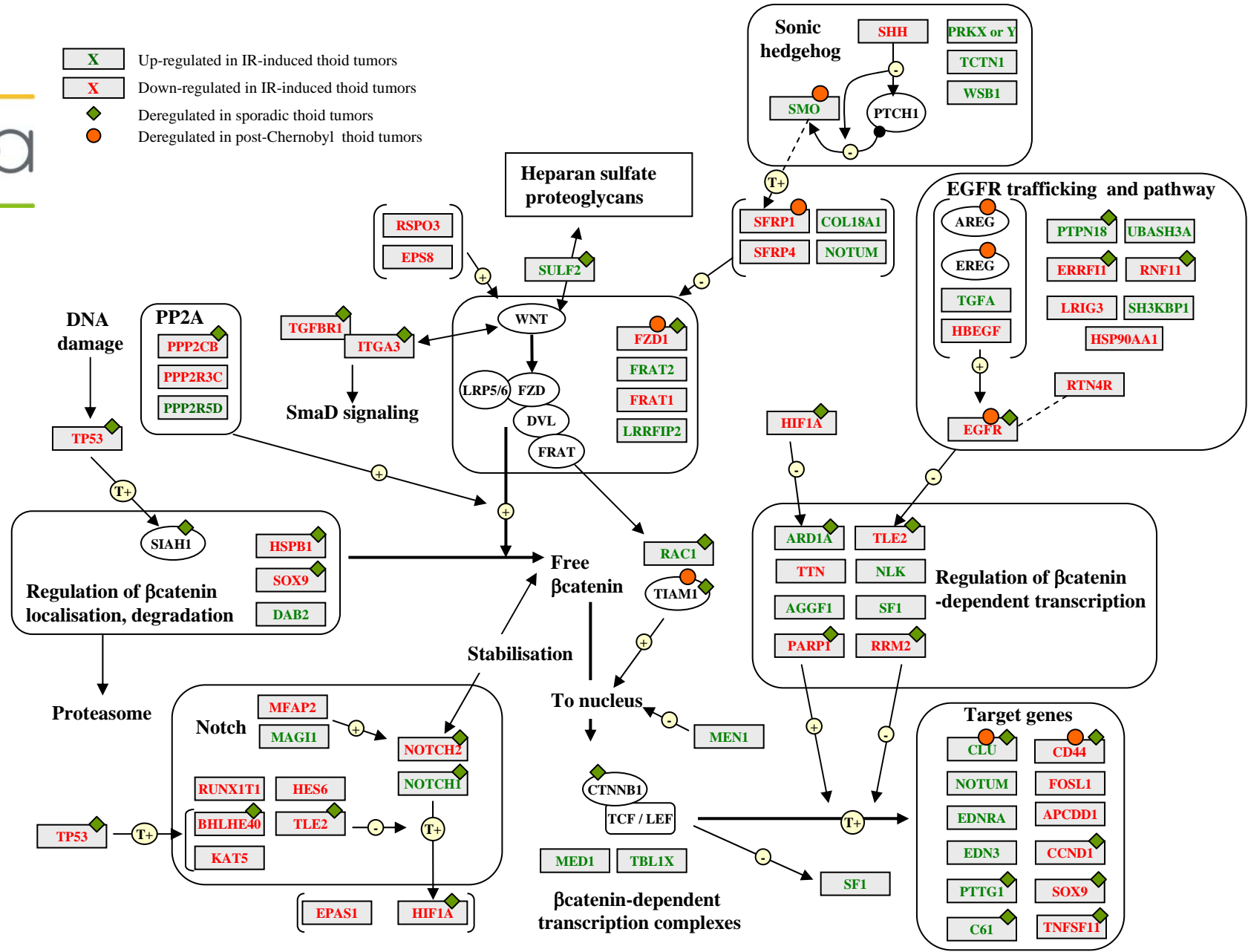
Sensibilité 12/13 **0.92**
Spécificité 14/16 **0.87**
Valeur prédictive + 12/14 **0.85**
Valeur prédictive - 14/14 **1**

Proportion des RI bien prédites
 Proportion des S bien prédites
 Proportion de + (R), concordant
 Proportion de - (S) concordant

WNT Canonical pathway and potential connections with EGFR, SHH, NOTCH pathways



- X Up-regulated in IR-induced thoid tumors
- X Down-regulated in IR-induced thoid tumors
- ◆ Deregulated in sporadic thoid tumors
- Deregulated in post-Chernobyl thoid tumors



Tumeurs de la thyroïde post-Tchernobyl

Tumeurs de la thyroïde développées en Ukraine ou en Biélorussie après l'accident de Tchernobyl

Détours et coll (2007)

Série de 26 carcinomes papillaires sporadiques ou radioinduits

Contamination interne par de l'iode*

Pas de signature..... mais une signature de stress

Oxydatif, obtenue sur des lymphocytes, classe grossièrement!

Sporadique PTC vs Tchernobyl PTC

Tchernobyl PTC

S PTC

N = 14

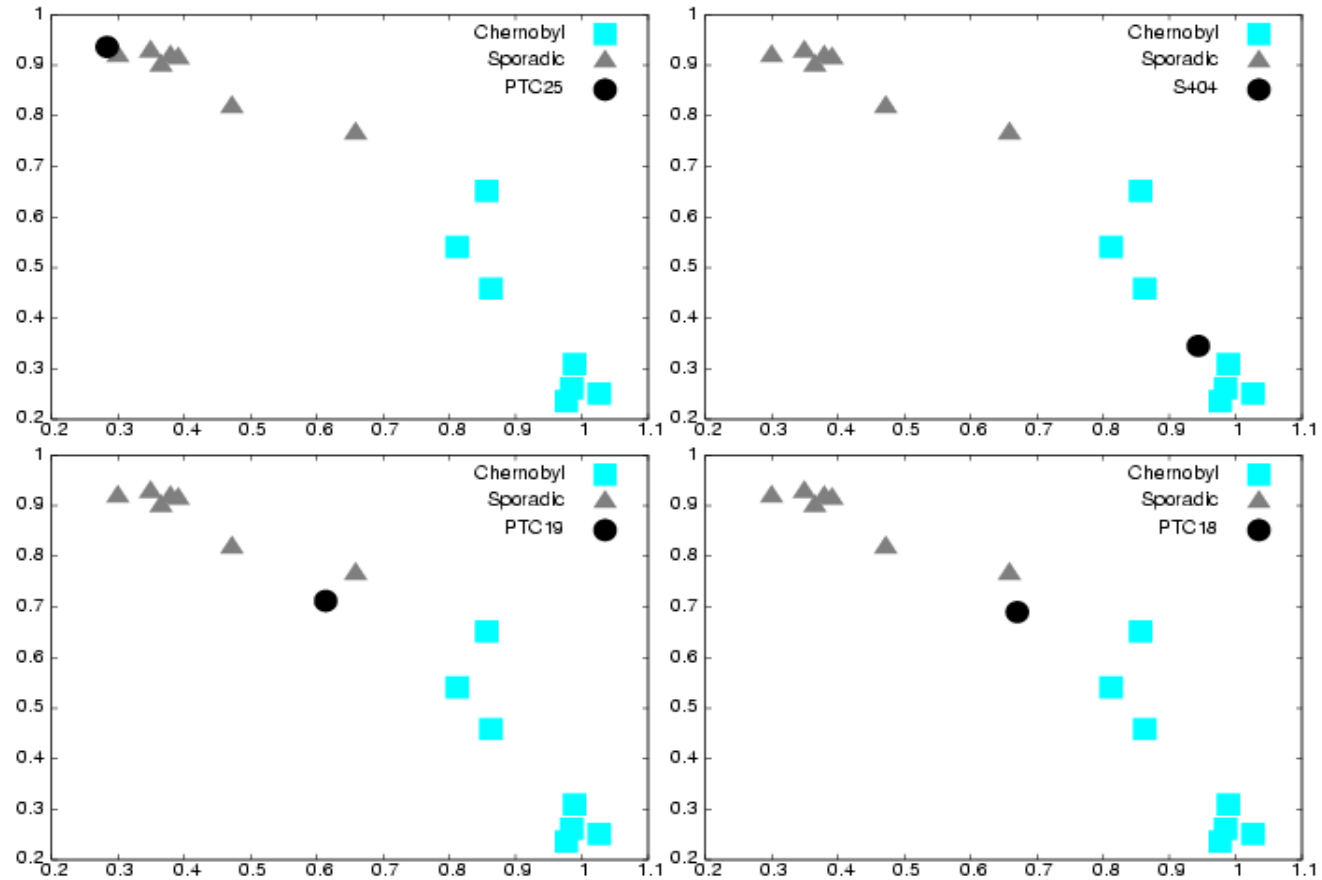
Apprentissage

Tchernobyl PTC

S PTC

N = 12

Validation

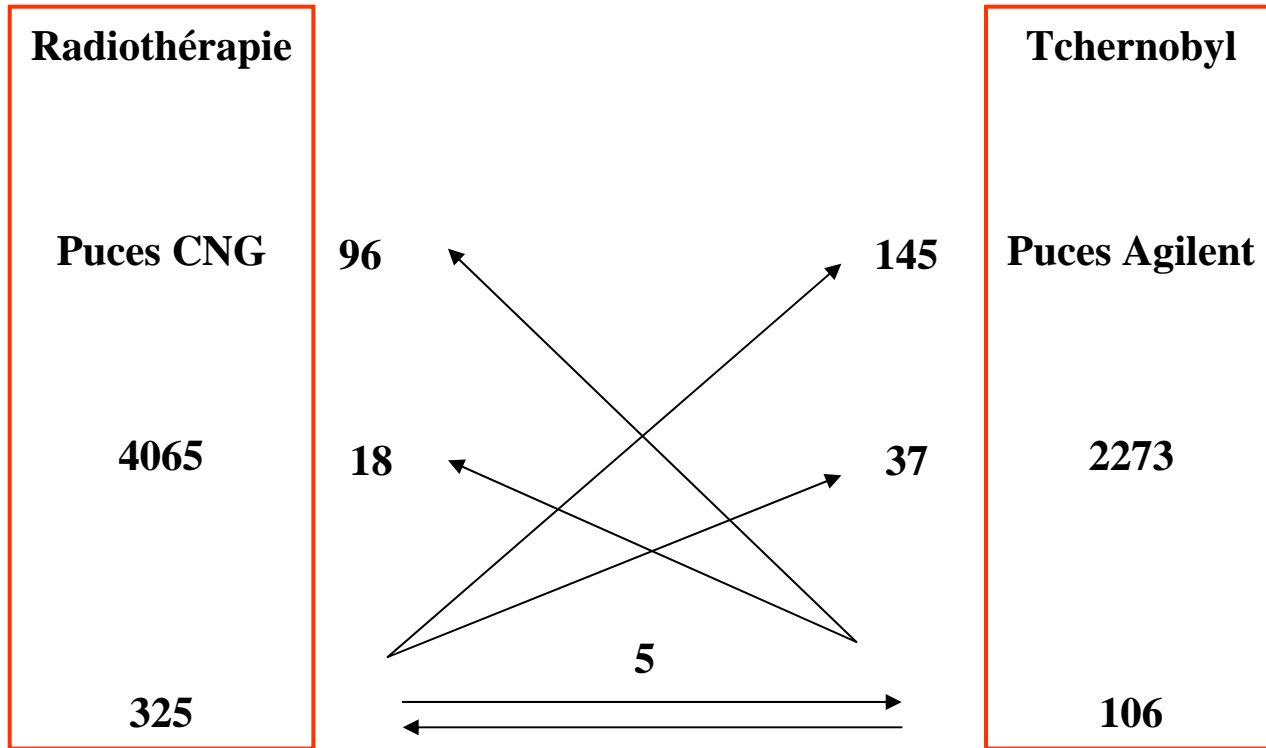


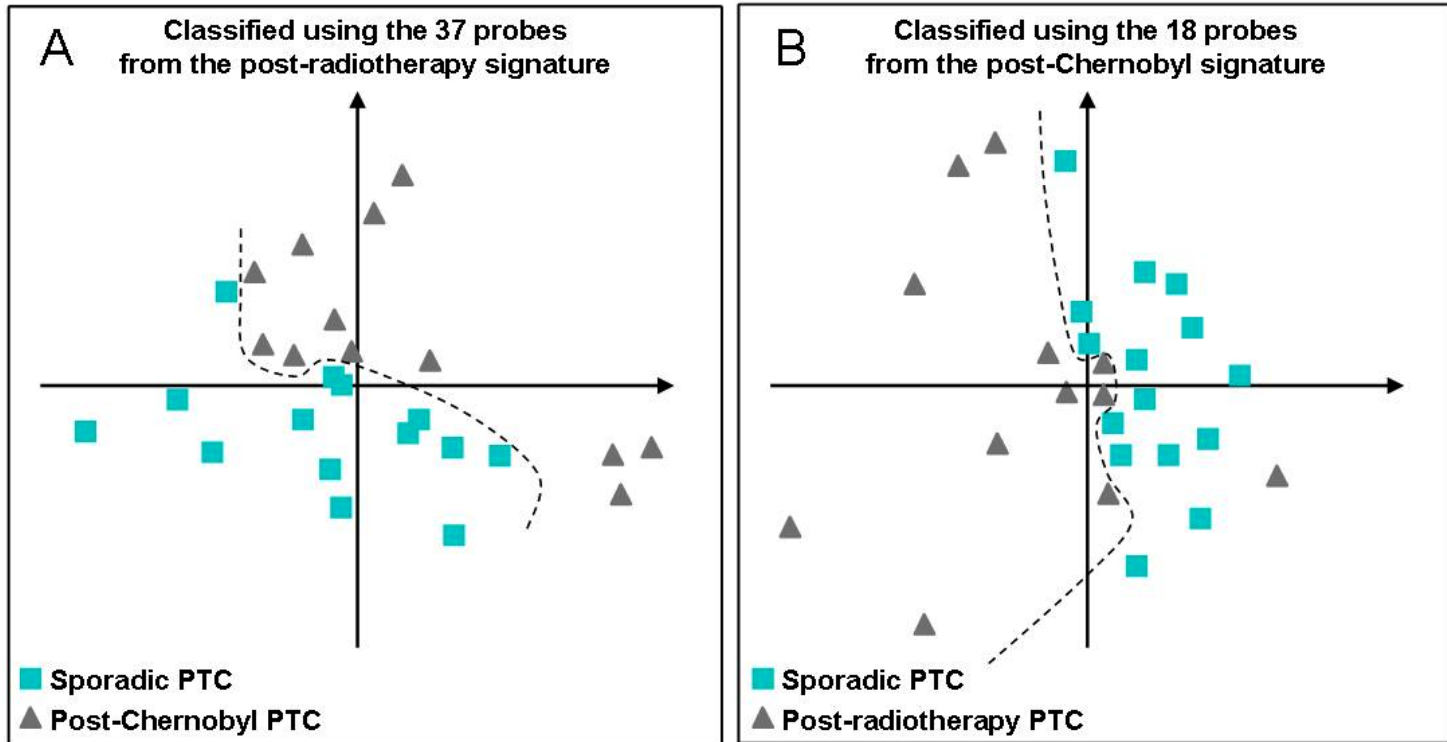
106 gènes

11 bien prédites
1 non déterminée

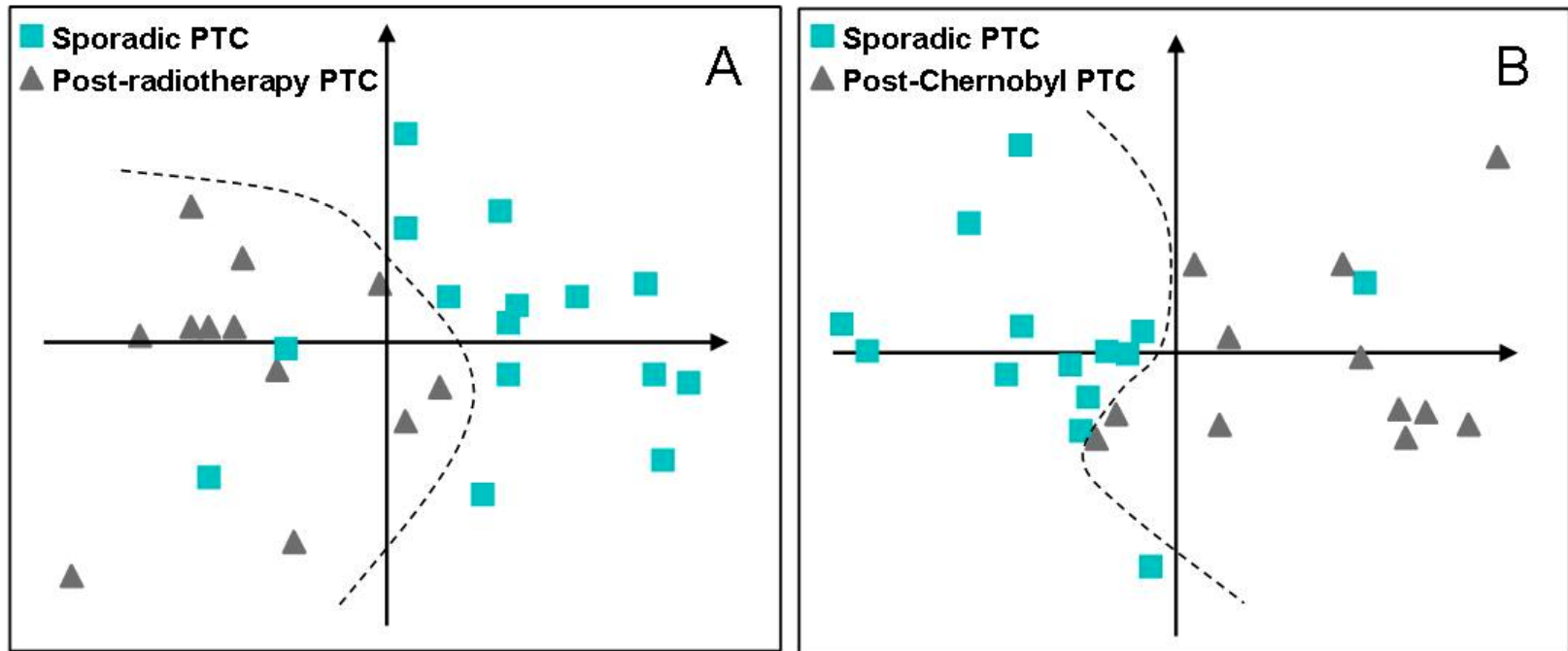
Comparaison des signatures

irradiation externe et contamination interne






Cross-classification of the post-radiotherapy and the post-Chernobyl series of tumors



Classification of the post-radiotherapy and the post-Chernobyl series of tumors using the overlapping 5 genes

Les 5 gènes communs

- 
- PABPC1 stabilité et splicing des ARN
 - SERPINE1 protéase inhibitor
 - GTF2H2 facteur de transcription, réparation
 - DHCR24 synthèse du cholestérol
 - CLU cell death tumor progression

Tous ces gènes sont décrits comme étant dérégulés par ou impliqués dans la réponse aux radiations ou au stress oxydatif et dans la réparation

Retrouvés dans des signatures de réponses précoces, faibles et fortes doses, faibles et forts débits de doses, high et low LET.....

Conclusions

- **Signature pour identifier en aveugle l'étiologie des cancers de la thyroïde**



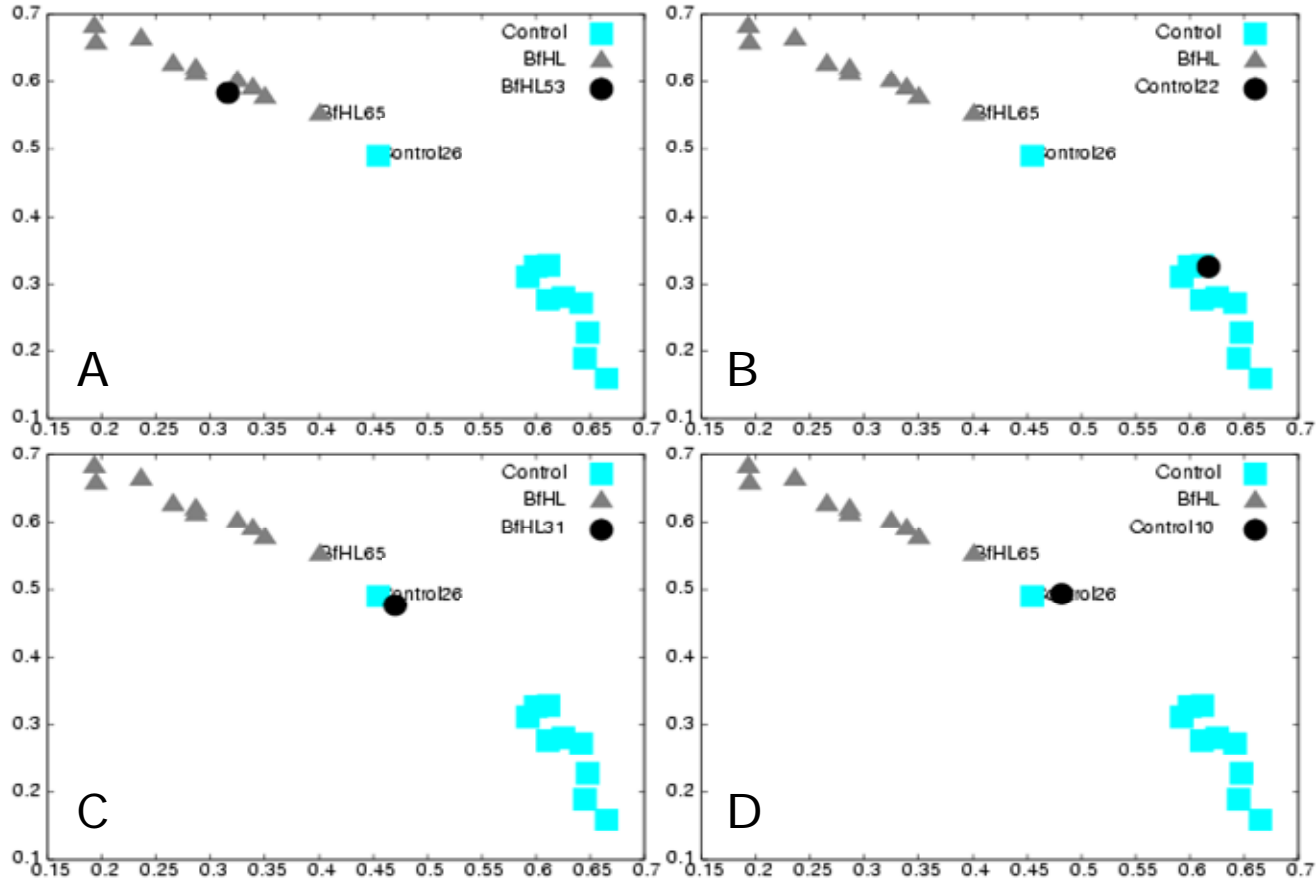
- **Les tumeurs développées après contamination interne se regroupe avec empreinte irradiation externe....**
- **Les tumeurs développées après irradiation externe se regroupe avec une empreinte contamination interne**
- **Les 5 gènes communs aux deux signatures séparent grossièrement les tumeurs radioinduites des tumeurs sporadiques**

Tchernobyl Tissue bank... nouvelles tumeurs

Empreintes ARN, miARN, et méthylome

Rôle des 5 gènes.... siARN in vitro

Cancers du sein induits post-radiothérapie

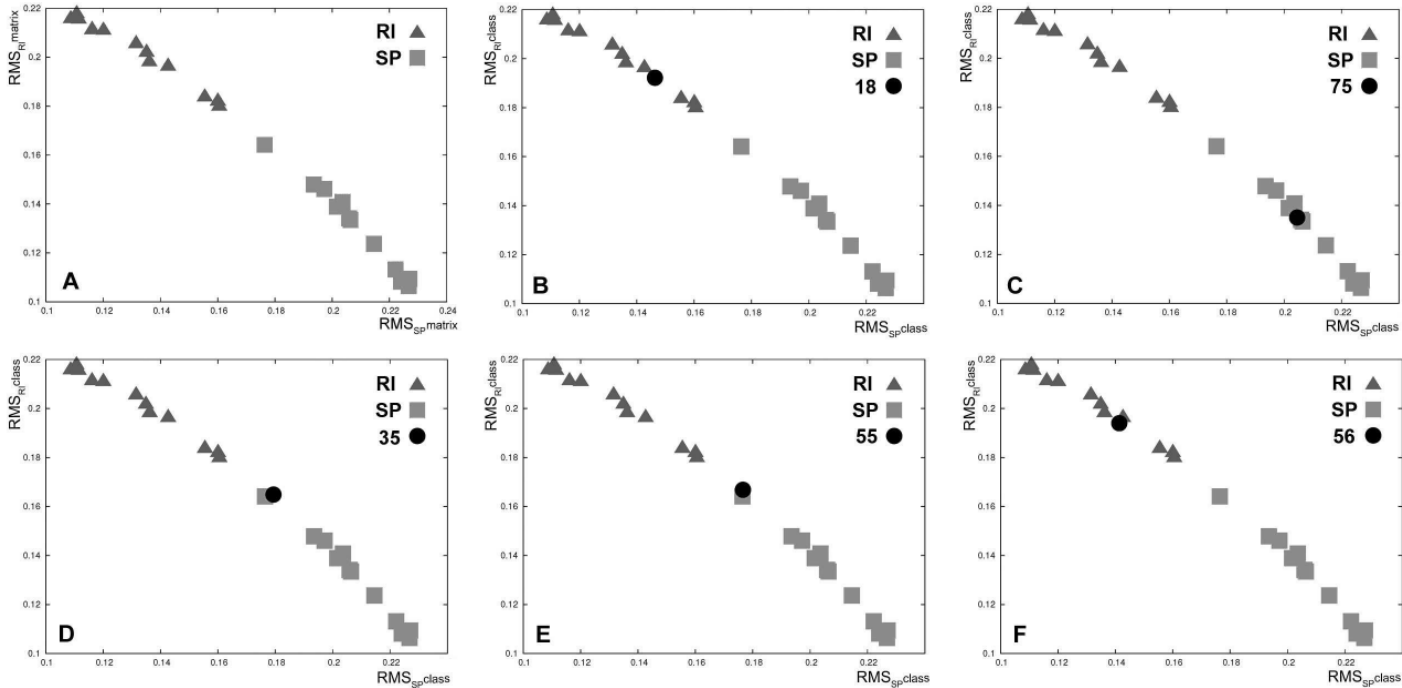


Learning 10 sporadic tumors- 10 post-radiotherapy tumors
Signature 44 gènes
Testing 22

Broeks A, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010
5 erreurs, signature bruitée par le grade

Ugolin N plosOne 2011
0 erreur, 2 non classés

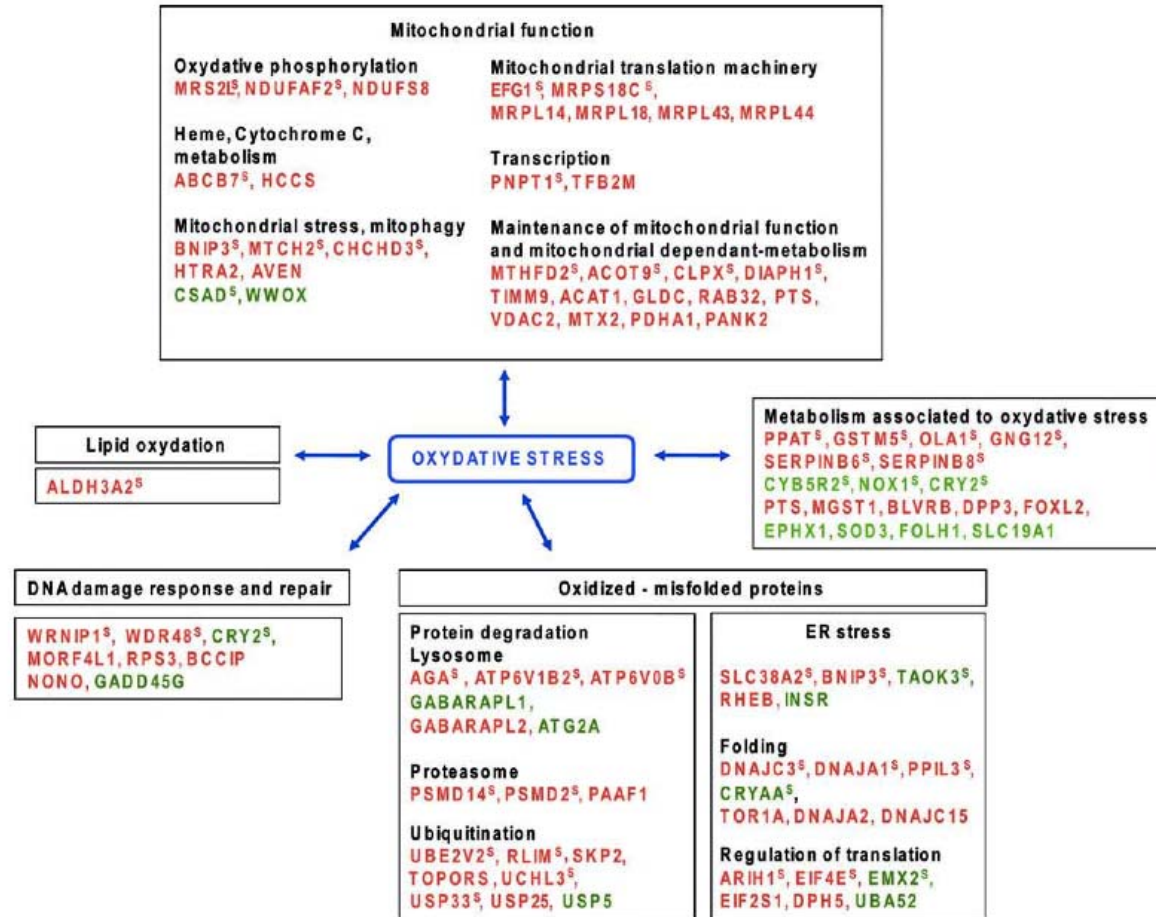
Sarcomes radioinduits I Curie B Malfou



Learning 12 sporadic tumors- 12 post-radiotherapy tumors
 Signature 135 gènes
 Testing 36

Hadj-Hamou Carcinogenesis 2011

Clinical aetiology		Predicted aetiology		
RI	SP	RI	SP	not classified
23		22	0	1
	13	1	8	4



Comparaisons des performances des méthodes d'analyse pour classer et prédire

Clustering	PCA	Bar code	TSP 1 st top pair	TSPs n top pairs	EMts_2PCA
Learning : 13 FTA vs 13 PTC	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Learning + Testing : 54 FTA and PTC	Yes	No	No	Yes*	Yes
Learning : 10 R vs 10 S breast tumors	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Learning + Testing : 42 R and S breast tumors	Yes	No	No	Yes	Yes
learning : 6 R vs 7 S PTC	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Learning + Testing : 26 R and S PTC	Yes	No	No	No	Yes

Remerciements



CEA

**N Ugolin
K Ory**

IGR

**B Caillou
L Lacroix**

**F de Vathaire
I Diallo**

Financements

**EDF
CE**

