

Apport de la bioinformatique dans la compréhension de la génétique des sarcomes

Tom Lesluyes^{1,2}, Lucile Delespaul^{1,2}, Lydia Lartigue^{1,2}, Gaëlle Pérot³, Jessica Massière^{1,2}, Jean-Michel Coindre^{1,2,3} & Frédéric Chibon^{1,3}.

1. INSERM U1218, équipe « Génétique et Biologie des Sarcomes », Institut Bergonié, Bordeaux
2. Université de Bordeaux
3. Département de Biopathologie, Institut Bergonié, Bordeaux

À l'échelle humaine, nous découvriions avant-hier (1953) la structure de l'ADN et hier (2003) la séquence quasi-complète de notre génome (ayant tout de même mobilisé 20 laboratoires et 3 milliards de dollars sur 13 ans). Aujourd'hui, les dernières avancées technologiques en matière de séquençage haut-débit permettent aux centres de recherche contre le cancer de compter sur un nouvel outil prometteur dans leur arsenal à visée thérapeutique. En effet, les coûts décroissants ainsi que la rapidité de prestation des centres de séquençage ont rendu possible l'analyse de l'ADN et de l'ARN de cellules tumorales dans le contexte du diagnostic.

Gènes sur/sous-exprimés, mutations, translocations et insertions/délétions sont autant d'altérations génétiques qu'il est possible d'identifier grâce aux millions de fragments d'ADN/ARN séquencés et des opérations bioinformatiques spécifiques. C'est pourquoi nous avons analysé le transcriptome de centaines de sarcomes, tumeurs d'origine mésenchymateuse (muscles, os, cellules graisseuses, etc.) qui font partie des cancers ayant les génomes les plus remaniés. L'enjeu majeur est double, comprendre l'oncogenèse de ces tumeurs, et pouvoir prédire la survenue de métastases ainsi que la survie des patients tant ces tumeurs sont agressives (50% de survie et 50% d'événements métastatiques à 5 ans). Ce faisant, ces nouvelles altérations pourraient servir à une meilleure prise en charge thérapeutique des patients grâce à des thérapies ciblées, plus efficaces que les chimiothérapies actuelles.

À partir des données produites grâce à l'utilisation du centre de calcul (MCIA), nous avons ainsi pu intégrer un large programme mondial de séquençage des génomes tumoraux et identifier un nouveau gène d'intérêt fréquemment altéré (délétions, translocation, mutations) dans les tumeurs que nous étudions. Un nouveau transcrit chimérique récurrent a également été mis en évidence avec la démonstration expérimentale de son rôle pro-tumoral. Aussi, nous avons pu montrer qu'une signature d'expression pronostique pour la survenue de métastases précédemment établie au laboratoire, peut être utilisée avec le séquençage haut-débit et fait depuis l'objet d'un essai clinique en cours.

Parmi nos perspectives de recherche utilisant des ressources bioinformatiques importantes, nous avons pour projet d'étudier le génome et transcriptome de sarcomes développés sur territoire irradié (dans un contexte de traitement par radiothérapie antérieur) ainsi que d'étudier l'apport de la fusion cellulaire dans le processus d'oncogenèse. L'ensemble de ces projets nous permettra alors de mieux comprendre la génétique et la biologie de ces tumeurs encore mal connues.