

Modélisation de l'hétérogénéité tumorale et thérapies ciblées

21 et 22 octobre 2021 – Nancy
Centre Inria Nancy - Grand Est

RÉSUMÉS

Hugo Martin (Inserm, Université Paris-Saclay)

Glioblastoma cell variability and circadian rhythms control temozolomide efficacy: from cellular pharmacokinetics-pharmacodynamics to heterogeneous cancer cell population models

Glioblastoma (GBM) is the most common and aggressive primary brain tumor in adults, and is currently associated with a dismal prognosis despite intensive treatments combining surgery, radiotherapy and temozolomide-based chemotherapy. Clinical trials over the last two decades testing various multi-agent pharmacotherapies have failed demonstrating any significant patient survival improvement so far.

Chronotherapy, that consists in administering antitumor drug according to the patient's 24h-rhythms is considered as a promising therapeutic approach to improve treatment tolerability and efficacy. Interestingly, recent clinical and preclinical studies have highlighted the dependency of temozolomide (TMZ) efficacy on administration timing. Median overall survival (OS) of GBM patients receiving TMZ in the morning was equal to 1.43 years as compared to 1.13 for patients taking the same drug dose in the evening. In a subgroup of patients whose tumor presented methylated promoter of MGMT DNA repair enzyme (resulting in decreased MGMT protein expression and increased sensitivity to TMZ), the difference in survival was even higher as the median OS was 6 months longer for AM patients as compared to evening patients.

In order to obtain quantitative predictions on the mechanisms underlying temozolomide chronoefficacy, we designed a systems pharmacology model at the cell population level as follows. A simplified ODE-based model of TMZ pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) was connected to a model representing the cancer cell population dynamics through a PDE structured in the amount of DNA damage in a cell and sensitivity to damage. The PK part of the ODE model was fully designed and calibrated to data, whereas the remaining elements of this combined model were inferred from cell culture circadian datasets.

To properly fit all datasets, we had to include in the model an inter-cell variability accounting for different rates of DNA damage formation for a given drug dose. This addition allowed a successful model calibration, in contrast to the model in which population heterogeneity came solely from the initial damage distribution, prior any drug exposure.

Angélique Stéphanou (CNRS, Université Grenoble Alpes)

Intracellular acidity regulation in cancer cells

The metabolism of cancer cells is characterized by increased glycolysis due to local hypoxic conditions. Glycolysis in turn induces an increase in acidity which is detrimental to cells. Cancer cells, however, exhibit a higher resistance to acidity than normal cells due to a better ability to regulate their intracellular pH. We have experimentally characterized the regulatory capacity of two glioma cell lines using fluorescence microscopy. We observed that the regulation of acidity is not the same for the two cell lines. This has consequences for cellular aggressiveness, metastatic potential and treatment planning since the main drug used against glioblastoma is highly pH dependent. Theoretically, we revised a model of cellular metabolism to specifically take into account the influence of pH on cellular metabolic adaptation. Targeting the acidic environment rather than targeting the cancer cell could offer a good alternative therapeutic strategy.

Michèle Beau-Faller (CHRU de Strasbourg, Inserm)

Biopsie liquide et suivi moléculaire longitudinal du patient cancéreux – Application au cancer bronchique, PHRCI QUARTIER

La biopsie liquide consiste en un prélèvement sanguin veineux périphérique chez le patient, permettant l'analyse moléculaire du plasma, par exemple des cellules tumorales circulantes, ou de l'ADN circulant. L'ADN est libéré dans le plasma par des cellules normales et par les cellules tumorales. L'ADN circulant comprend donc de l'ADN total et chez les patients atteints de cancer, également de l'ADN tumoral. Le développement de techniques de biologie moléculaire extrêmement sensibles a permis l'analyse moléculaire de l'ADN circulant. La première indication reconnue en pathologie humaine a été la détection des mutations du gène EGFR chez les patients suspects de cancer bronchique chez qui une biopsie du tissu tumoral était irréalisable pour l'analyse moléculaire. Les indications ont ensuite évolué par la caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de la voie EGFR dans les cancers du poumon. Le développement actuel est marqué par le suivi moléculaire des patients porteur de mélanome ou de cancer bronchique traités par immunothérapie, afin d'anticiper une progression tumorale ou de valider un arrêt thérapeutique. Le PHRCI QUARTIER est un exemple de suivi moléculaire longitudinal chez les patients porteurs d'un cancer du poumon et traités par immunothérapie.

Ulysse Herbach (Inria Nancy - Grand Est, IECL)

Dynamique de l'ADN circulant pour la détection de résistance à des thérapies ciblées : une approche phylogénétique

Les thérapies ciblées représentent un réel progrès dans le traitement des patients atteints de cancer. La plupart de ces thérapies sont des inhibiteurs de kinase et nécessitent une analyse précise des mutations de l'ADN tumoral pour s'assurer de l'absence d'une résistance primaire. Bien que les tumeurs soient souvent génétiquement hétérogènes

avec la présence de nombreux sous-clones, ces derniers libèrent de l'ADN « circulant » que l'on peut échantillonner à partir de simples prises de sang : avec l'amélioration de la sensibilité des mesures, ces biopsies liquides apparaissent de plus en plus comme un miroir de l'hétérogénéité tumorale. Dans ce contexte, nous décrivons une approche statistique prometteuse pour analyser des données longitudinales d'ADN circulant, avec pour objectif une compréhension plus profonde du mécanisme d'apparition de résistance chez tel ou tel patient. Tout en s'intéressant au problème désormais classique de la reconstruction de l'arbre phylogénétique associé, l'approche présente la particularité de décrire la production d'ADN circulant à partir de la dynamique temporelle des cellules, afin d'exploiter au mieux la structure longitudinale des données.

Léo Darrigade (Inria Nancy - Grand Est, IECL)

Cellules tumorales en interaction et persistance stochastique

Magali Richard (CNRS, Université Grenoble Alpes)

deconvPDAC: a single-cell based quantifier of PDAC tumor cellular heterogeneity

The pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a very aggressive and invasive tumoral lesion affecting the pancreas. PDAC incidence increases regularly in Western countries and is expected to become the second leading cause of cancer-related mortality in 2025.

As any solid cancer, PDAC are composed of the 'tumoral mass' which is surrounded by normal epithelial cells, and by a 'stroma', the stromal cells giving support, nutrients and sometimes resistance and metastatic potential to neoplastic cells. The PDAC intra-tumor heterogeneity is a major pathological feature that can confer aggressiveness and chemoresistance. A promising approach to accurately quantify cell type heterogeneity in PDAC relies on the recent emergence of bulk deconvolution algorithms based on single-cell reference profiles. One of the main limitations of these approaches is the accuracy of the single-cell based profiles, which can strongly impair the quantification and the biological interpretation of the inferred tumor composition.

We characterized a pool of 39,000 single cell RNA-Seq from normal and tumoral pancreas from 4 different published studies. Using a curated gene-marker database generated from multiple sources, we were able to assign 15 different cell types, from which we built an integrative set of PDAC cell-type specific gene markers. We then use these markers to systematically assign cell identity of various public scRNA-seq pancreatic dataset (normal and cancerous types) and to revise our current understanding of cell type heterogeneity in PDAC. Finally, we evaluate the performances of bulk transcriptome single-cell based deconvolution algorithms, using our newly generated set of gene markers. The accuracy and robustness of cell type heterogeneity quantification was assessed using in vitro and in vivo dedicated benchmark datasets. From this work, we provide a highly resolutive catalog of cells present in PDACs as well as their markers and the scientific community will be able to benefit from it for downstream analyzes.

Yannick Viossat (Université Paris Dauphine-PSL, CEREMADE)

Modèles de thérapie adaptative (stabilisation des tumeurs)

Les thérapies adaptatives sont un paradigme récent, qui s'inspire de l'écologie et de la biologie de l'évolution. Elles proposent notamment, pour des tumeurs incurables, de remplacer les traitements à haute dose par des traitements moins intenses et personnalisés, visant simplement à stabiliser la tumeur. L'espoir est de retarder l'émergence de la résistance au traitement et d'augmenter ainsi le temps de survie, tout en limitant les effets secondaires du traitement. Après avoir rappelé les résultats de tests pré-cliniques et cliniques, plutôt encourageants, mais pas systématiquement, nous examinerons des modèles simples de thérapie adaptative et les conditions sous lesquelles des traitements visant à stabiliser les tumeurs obtiennent, en théorie, de meilleurs résultats que des traitements visant à les éradiquer. Nous discuterons des limites de ces modèles et de quelques questions ouvertes.

Hélène Blons (Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Descartes)

ADN circulant et identification de clones minoritaires

Pierre Laurent-Puig (Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris Descartes)

Hétérogénéité intra-tumorale

Annabelle Ballesta (Inserm, Université Paris-Saclay)

Systems pharmacology to decipher heterogeneity of cellular drug response and optimize combination chemotherapies
