

**BioInfoDiag**

# **Table ronde : Les challenges en cancérologie : de l'identification à l'interprétation des variants**

Pauline Bateau, Julie Vendrell, Alexandra Lespagnol

Marie de Tayrac, Antony Le Béhec et l'ensemble des intervenants

# Perspectives

## ❖ Discipline en perpétuelle évolution conditionnée par les nouvelles molécules ou recommandation de prise en charge

- réactivité
- anticipation
- interaction
- adaptabilité

## ❖ Interprétation des variants :

- occurrence
- lien avec des bases de données pertinentes
- classification des variants différente selon la pathologie
- nécessité d'avoir une bonne connaissance des thérapies et des dernières recommandations nationales
- Aide à l'annotation de variants plus complexe : type RGT

## ❖ Développement en cours ou à venir :

- ADNct : UMI et % fraction tumorale
- All-in-One avec intégration des données cliniques et d'imagerie
- TMB
- Profils de méthylation
- RNA-Seq
- Autres signatures moléculaires

### Partage pour être plus réactifs et efficaces

- mise à disposition d'outils (GitHub)
- collaboration
- groupes de travail

# Challenges en génétique somatique des cancers

**Marqueurs simples:** snv, indel, fusion, cnv, grand réarrangement, méthylation

**Marqueurs complexes:** MSI, HRD, TMB, Signature multigénique, Méthylome

## Quelle analyse?

- dPCR: ciblé rapide sensible
- NGS ciblé ADN ou ARN (30 – 60 gènes): gènes druggables (1ere et 2eme ligne de traitement)
- Large panel/Exome/RNAseq: inclusion dans des essais cliniques, cup, échappement thérapeutique
- Combinaison d'analyses adaptées à la situation

## DNA first ou RNA first?

- Organisation du laboratoire et RH
- Type de gènes: Oncogènes, Gènes Suppresseurs de Tumeur
- Matériel disponible et Quantité

## Biopsie liquide

- Utilisation : diagnostic, progression ou suivi de la maladie résiduelle
- Faible VAF : nécessité d'utiliser et de gérer les UMI lors de l'analyse
- Interprétation d'un résultat négatif : estimation de la fraction tumorale

# Besoins en génétique somatique des cancers

## Etape de validation et d'interprétation: rapide et secure

- Interface pour organiser la présentation des résultats
- Contexte: indication, stade de la maladie, ATCD, traitement ...
- Traçabilité: qui, quand, annotation des variants
- Interconnexion avec le SGL
- Suivi d'indicateurs: variants à travers le/les runs et les indications

## Annotation des variants:

- Type de variants à annoter: Mutations, InDel, Splice, Fusion
- Agrégateurs « complémentaires » !!! redondance
- Connexion avec Base de données actives « drugs » & « gènes »
- Structure 3D avec « variant » & « site de fixation drug »
- Pathway « gène » & « drug »

## Actionnabilité

## Tests fonctionnels

## Être Méthodique

## Enregistrer la démarche d'annotation

## Position

## Nomenclature

## Conservation dans la population

## Fréquence dans la population

## Domaine fonctionnel

## Base de Données

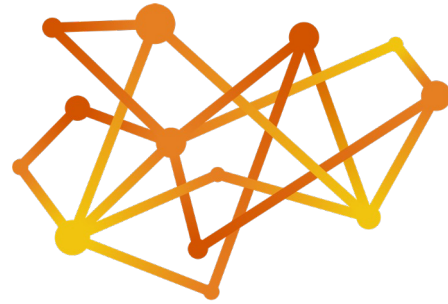
## Outils de prediction in-silico & Summary

## Drug

## Structure 3D

## Pathway

Classification			
Classe 4 - Likely pathogenic			
<input type="checkbox"/> PA1 ⓘ Gene/Germine or Cancer database	<input type="checkbox"/> PA2 ⓘ Clinical data	<input type="checkbox"/> PVS1 ⓘ Consequence = clear LoF	<input type="checkbox"/> PVS2 ⓘ Therapeutic behavior
<input type="checkbox"/> PS1 ⓘ On/Close to a known pathogenic loci	<input type="checkbox"/> PS3 ⓘ Functional data	<input type="checkbox"/> PS5 ⓘ On/Close to a known pathogenic loci	<input type="checkbox"/> PS6 ⓘ Clinical data
<input checked="" type="checkbox"/> PS7 ⓘ Cancer database	<input type="checkbox"/> PM1 ⓘ On/Close to a known pathogenic loci	<input type="checkbox"/> PM2 ⓘ Population database	<input type="checkbox"/> PM3 ⓘ Other event in tumor
<input type="checkbox"/> PM4 ⓘ Consequence = clear LoF	<input type="checkbox"/> PM5 ⓘ On/Close to a known pathogenic loci	<input type="checkbox"/> PM7 ⓘ Tumor expression data	<input type="checkbox"/> PM8 ⓘ Therapeutic behavior
<input checked="" type="checkbox"/> PM9 ⓘ Tumor phenotype	<input type="checkbox"/> PP2 ⓘ Consequence ≠ clear LoF	<input type="checkbox"/> PP3 ⓘ Prediction algorithms	<input type="checkbox"/> PP4 ⓘ Tumor phenotype
<input type="checkbox"/> PP5 ⓘ Gene/Germine database	<input type="checkbox"/> PP6 ⓘ Not on a known pathogenic loci	<input type="checkbox"/> PP7 ⓘ Other event in tumor	<input type="checkbox"/> BA1 ⓘ Population database
<input type="checkbox"/> BA2 ⓘ Gene/Germine or Cancer database	<input type="checkbox"/> BS1 ⓘ Population database	<input type="checkbox"/> BS3 ⓘ Functional data	<input type="checkbox"/> BS5 ⓘ Consequence = clear LoF   Tumor expression data
<input type="checkbox"/> BS6 ⓘ Tumor phenotype	<input type="checkbox"/> BP1 ⓘ Consequence ≠ clear LoF	<input type="checkbox"/> BP2 ⓘ Other event in tumor	<input type="checkbox"/> BP3 ⓘ Consequence ≠ clear LoF
<input type="checkbox"/> BP4 ⓘ Prediction algorithms	<input type="checkbox"/> BP5 ⓘ Other event in tumor	<input type="checkbox"/> BP6 ⓘ Gene/Germine database	<input type="checkbox"/> BP7 ⓘ Consequence = clear LoF
<input type="checkbox"/> BP8 ⓘ Clinical data	<input type="checkbox"/> BP9 ⓘ Consequence = clear LoF	<input type="checkbox"/> BP10 ⓘ Not on a known pathogenic loci	<input type="checkbox"/> BP11 ⓘ Other event in tumor



**BioInfoDiag**

**Quels axes développer dans l'avenir?**

**Interprétation et actionnabilité**

**GFCO, mais pas que, GBMHHM**