

Signatures transcriptomiques assistées par l'intelligence artificielle : une étape clé dans la personnalisation du traitement du cancer du pancréas

AI-assisted transcriptomic signatures: a key step in personalizing pancreatic cancer treatment

Nelson J. Dusetti^{1,2}
Nicolas Fraunhoffer^{1,2}
Juan L. Iovanna^{1,2}

¹Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM)
INSERM U1068
CNRS UMR 7258
Aix-Marseille Université
et Institut Paoli-Calmettes
27, boulevard Leï Roure
CS 30059
13273 Marseille cedex 09
France
<nelson.dusetti@inserm.fr>
<juan.iovanna@inserm.fr>
<nicolas.fraunhoffer@inserm.fr>

²Parc scientifique et technologique de Luminy
163, avenue de Luminy
13288 Marseille
France

Remerciements et autres mentions

Financements : Ce travail a été soutenu par l'INCa (numéros de subvention 2018-078, 2018-079, 2019-037, 2020-043) ; le Cancéropôle PACA; la Fondation Amidex ; la Fondation ARC et l'Inserm.

Liens d'intérêts : NJD et JLI sont membres fondateurs de la société Predicting Med.

Tirés à part : N. Dusetti

RÉSUMÉ

L'adénocarcinome pancréatique est une maladie très hétérogène. Chaque tumeur a des caractéristiques moléculaires uniques qui jouent un rôle essentiel dans son développement. Actuellement, la plupart des patients sont traités en fonction de leur état général, sans prendre en compte les particularités moléculaires de leurs tumeurs. Cependant, il est de plus en plus évident que l'évolution clinique et la réponse aux traitements sont étroitement liées aux caractéristiques génétiques, épigénétiques et transcriptomiques des cellules tumorales. Ces caractéristiques affectent l'expression des gènes de manière globale. Récemment, nos recherches ont permis d'identifier des signatures moléculaires basées sur l'expression génique. Ces signatures offrent des perspectives prometteuses pour la caractérisation du phénotype moléculaire des tumeurs primaires et de leurs métastases. Cela permet de prédire l'évolution clinique et la réponse aux chimiothérapies disponibles. Cette avancée ouvre la voie à une médecine personnalisée pour les patients atteints d'adénocarcinome pancréatique.

● **Mots clés** : adénocarcinome pancréatique, signatures prédictives, médecine personnalisée, transcriptomique, intelligence artificielle

ABSTRACT

Pancreatic adenocarcinoma is a highly heterogeneous disease. Each tumour possesses unique molecular characteristics that play a crucial role in its development. Currently, most patients are treated based on their overall health, without considering the molecular specificities of their tumours. However, it is increasingly evident that clinical progression and treatment response are closely linked to the genetic, epigenetic, and transcriptomic features of tumour cells. These characteristics profoundly influence overall gene expression. Recently, our research has identified molecular signatures based on gene expression. These signatures offer promising prospects for characterizing the molecular phenotype of primary tumours or their metastases. This advancement allows the prediction of clinical progression and response to available chemotherapeutic treatments, and paves the way for personalized medicine for patients with pancreatic adenocarcinoma.

● **Key words**: pancreatic adenocarcinoma, predictive signatures, personalized medicine, transcriptomics, artificial intelligence

Pour citer cet article : Dusetti NJ, Fraunhoffer N, Iovanna JL. Signatures transcriptomiques assistées par l'intelligence artificielle : une étape clé dans la personnalisation du traitement du cancer du pancréas. *Innov Ther Oncol* 2024 ; 10 : 30-34. doi : 10.1684/ito.2024.421

L'adénocarcinome pancréatique et ses options thérapeutiques

L'adénocarcinome pancréatique (ACP) est la forme la plus courante du cancer du pancréas et fait partie des tumeurs malignes les plus mortelles. Cette réalité clinique sombre est due à sa forte capacité métastatique et à sa faible réponse aux traitements disponibles. Il représente un défi majeur pour la santé publique, entraînant environ 450 000 décès chaque année dans le monde. Le pronostic est sombre, avec seulement 11 % des patients en vie cinq ans après le diagnostic.

La résection chirurgicale associée à une chimiothérapie adjuvante offre une option curative potentielle. Plusieurs essais cliniques de phase III ont démontré la supériorité de la chimiothérapie adjuvante, utilisant des thérapies à base de 5-fluorouracile (5-FU) et de gemcitabine (GEM), dans la prolongation de la survie sans récurrence et de la survie globale. En 2018, l'essai PRODIGE-24/CCTG PA6 de phase III a montré la supériorité d'une combinaison modifiée de 5-fluorouracile, d'irinotécan et d'oxaliplatine (mFFX) par rapport à GEM dans le contexte adjuvant, bien que la toxicité soit significativement augmentée [1, 2]. Cependant, au moment du diagnostic, seulement 15 à 20 % des patients ont une tumeur potentiellement résecable [3]. Les autres présentent une maladie déjà trop avancée ou métastatique. Dans ces cas, chez les patients en bon état général, le traitement repose également sur deux combinaisons de chimiothérapie : le mFFX et la gemcitabine + nab-paclitaxel, avec la possibilité d'une résection ultérieure pour les non-métastatiques. Pour ceux qui ont déjà des métastases au moment du diagnostic, les traitements restent les mêmes, mais les taux de survie sont encore plus limités [4].

Le cancer pancréatique est une maladie d'origine génétique

Du point de vue de la cancérogenèse, l'événement génétique le plus précoce dans la transition de l'épithélium pancréatique sain à la néoplasie intra-épithéliale pancréatique précancéreuse (PanIN) implique des mutations de l'oncogène *KRAS*. Les mutations activatrices de la protéine *KRAS* déclenchent diverses cascades de signalisation favorisant la prolifération cellulaire, la reprogrammation métabolique, la résistance à l'apoptose, la suppression de la réponse immunitaire et la modification du micro-environnement tumoral. Ces événements génétiques conduisent à des réarrangements chromosomiques, à des inactivations génétiques et à des mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs tels que *CDKN2A*, *TP53*, *SMAD4*, parmi d'autres. Cette séquence d'événements génétiques entraîne la progression des PanIN de bas grade vers des PanIN de haut grade, aboutissant inévitablement au développement de l'ACP. La masse tumorale qui en résulte comprend des cellules épithéliales cancéreuses au sein d'un micro-environnement tumoral complexe, composé de fibroblastes associés au cancer, de lymphocytes T régulateurs, de cellules

étoilées, de macrophages et de cellules endothéliales. Dans leur ensemble, ces cellules forment le stroma tumoral, qui joue un rôle actif dans le maintien de la survie des cellules cancéreuses et la progression de la tumeur.

L'adénocarcinome pancréatique est une maladie caractérisée par une grande hétérogénéité

Cette hétérogénéité se traduit par des évolutions cliniques très variables, allant de quelques mois à plus de cinq ans de survie après le diagnostic, ainsi que par des réponses thérapeutiques hautement disparates. Cette diversité est en grande partie due aux altérations moléculaires spécifiques présentes dans chaque tumeur, influençant la sensibilité aux médicaments, la progression des métastases et, en fin de compte, la survie des patients. Malheureusement, à ce jour, aucun traitement ne tient compte de cette hétérogénéité. Les décisions thérapeutiques se basent principalement sur l'état général du patient et sa capacité à tolérer les traitements, sans prendre en considération les caractéristiques moléculaires de sa tumeur. Il est impératif d'identifier de manière plus précise les profils des patients pour proposer des traitements personnalisés et ainsi améliorer l'efficacité des thérapies.

La caractérisation génétique des adénocarcinomes pancréatiques ne permet pas de prédire la réponse aux chimiothérapies courantes

Il est bien établi que les mutations génétiques contribuent au développement de l'ACP. Cependant, l'analyse génétique des tumeurs ne permet pas de prédire leur évolution ni de sélectionner des traitements spécifiques pour la grande majorité des patients atteints d'ACP. Ce constat suggère que des facteurs au-delà de la génétique, tels que l'épigénétique, la transcriptomique, la traductomique, la post-traductomique ou l'épitranscriptomique contrôlent ces différences [5-7].

Au cours des dernières décennies, l'analyse génétique des tumeurs pancréatiques a été bien documentée, révélant des mutations dans plusieurs gènes responsables de la dérégulation des voies cellulaires auxquelles ils participent. Cette base génétique fondamentale dans le développement tumoral a suscité l'hypothèse que les mutations de ces gènes pourraient servir de cibles thérapeutiques potentielles, à condition d'identifier des médicaments spécifiques. Malheureusement, après une première vague d'enthousiasme, il est de plus en plus évident que cette stratégie thérapeutique n'a réussi que chez une très petite fraction de patients (< 5 %). Cela est principalement dû au manque de développement de médicaments potentiels et à la faible *druggabilité* de la majorité des gènes mutés. Des résultats encourageants n'ont été observés que dans de petites sous-populations de patients porteurs de mutations germinales

de BRCA1/2, de fusions de gènes somatiques (récepteur à activité tyrosine kinase neurotrophique, neuréguline 1, qui sont enrichies chez les patients atteints d'ACP sans mutation de KRAS), de mutations de KRAS G12C ou d'instabilité des microsatellites [4].

D'autres stratégies ont émergé, axées sur le ciblage des gènes mutés, avec l'avènement des technologies d'édition du génome, telles que CRISPR-Cas9. Cette approche a le potentiel de révolutionner le traitement des cancers en permettant la correction précise des mutations. Bien que prometteuse, elle demeure actuellement une alternative théorique face à l'urgence clinique pressante associée à l'ACP. Finalement, bien que les thérapies ciblant le métabolisme tumoral et l'immunothérapie aient été décevantes, elles font toujours l'objet de recherches en combinaison avec d'autres médicaments. L'optimisation de la pharmacocinétique représente également une autre piste prometteuse de recherche.

Transcriptomique : la clé de la prédiction théranostique

L'oncologie est constamment confrontée au défi d'adapter le traitement idéal à chaque patient, cherchant à équilibrer les risques et les avantages pour atteindre les meilleurs résultats. L'approche privilégiée pour personnaliser les traitements a traditionnellement été, pour la plupart des cancers, l'identification de mutations génomiques ou de translocations. Cependant, des études récentes sur l'ACP ouvrent de nouvelles perspectives pour une approche nettement différente. Il s'agit d'une forme de médecine personnalisée, adaptée à chaque patient et basée sur les caractéristiques phénotypiques de chaque tumeur. Dans ce contexte, les recherches de notre équipe ont identifié un ensemble de transcrits ou signatures transcriptomiques capables de prédire la sensibilité des patients atteints d'ACP aux diverses chimiothérapies disponibles. Cette avancée constitue une preuve de concept qui pourrait être applicable à différents cancers dans la stratégie de leur traitement [8-10].

Le processus d'identification de ces marqueurs moléculaires comprend quatre étapes cruciales. Tout d'abord, un grand nombre d'échantillons tumoraux de patients doit être collecté, créant ainsi des modèles *in vitro* (organoïdes et cultures de cellules cancéreuses primaires) et des modèles *in vivo* (xénogreffes) [11]. Deuxièmement, chaque modèle est évalué pour sa sensibilité aux chimiothérapies à l'aide de tests de sensibilité appelés « chimiogrammes ». Ces tests mesurent l'impact des chimiothérapies couramment utilisées, telles que le 5-FU, l'oxaliplatine, l'irinotécan, la gemcitabine et le paclitaxel. Les réponses cellulaires post-traitement fournissent des informations vitales sur la sensibilité tumorale aux médicaments. Ensuite, l'intégration de ces chimiogrammes avec des études « OMICS », combinée à l'application d'algorithmes d'intelligence artificielle, permet d'identifier des signatures transcriptomiques liées à la sensibilité des agents chimiothérapeutiques. Enfin, ces signatures doivent être validées dans diverses cohortes de

patients indépendantes, confirmant leur capacité à prédire de manière constante, reproductible et fiable l'efficacité de la chimiothérapie (figure 1).

Les signatures transcriptomiques pour la personnalisation des traitements du cancer pancréatique

Cette approche a été adoptée par notre équipe et après une décennie de travail intense ; elle a abouti à la création de signatures moléculaires qui pourraient significativement améliorer la prise de décision thérapeutique pour chaque patient. Cette innovation représente une avancée importante où des signatures moléculaires précises, permettant d'obtenir rapidement des résultats (en seulement 7 jours), peuvent de manière fiable prédire la réponse tumorale à une chimiothérapie. Ces signatures sont applicables à tous les patients atteints de cancer du pancréas, qu'il soit localisé ou métastatique, à condition qu'une biopsie tumorale de la tumeur primaire ou de la métastase soit disponible et conservée dans la paraffine à des fins diagnostiques courantes. Cette méthode nécessite seulement 50 nanogrammes d'ARN extraits de la paraffine, avec un taux de 10 % de néoplasie cellulaire, s'alignant ainsi sur les procédures de routine pour les biopsies pancréatiques.

Cette initiative a été lancée par le Centre de recherche en cancérologie de Marseille en collaboration avec l'Institut Paoli-Calmettes. Elle se poursuit en partenariat avec la société Predicting Med, qui détient la licence d'exploitation des signatures. Plusieurs essais cliniques ont été lancés autour de ces signatures, notamment l'essai clinique PaCaOmics NCT01692873, une étude biologique visant à rechercher des biomarqueurs pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique chez des patients atteints d'une tumeur pancréatique. Cet essai (maintenant terminé) a servi de base au développement des signatures. L'essai clinique GemSign NCT06046794, en cours, évalue l'efficacité de la gemcitabine en première intention chez les patients atteints d'un ACP métastatique dont la sensibilité a été déterminée par les signatures, et non éligibles au traitement par Folfirinox. Mentionnons également l'essai clinique NeoPredict, un essai de phase II multicentrique prévu pour 2024, qui vise à personnaliser la chimiothérapie néoadjuvante des patients porteurs d'un ACP borderline résécable. L'Institut Curie mène également une étude pilote, l'étude PACsign, NCT05475366, sur le choix personnalisé de la chimiothérapie de première ligne pour les patients atteints d'un ACP avancé à l'aide de signatures transcriptomiques (tableau 1).

Une fois que les essais cliniques prospectifs auront définitivement validé ces signatures, tous les établissements de soins traitant les cancers pancréatiques par chimiothérapie auront la possibilité de personnaliser les traitements pour optimiser l'efficacité. Cette méthode sera accessible à tous les centres hospitaliers, car Predicting Med a standardisé les étapes de préparation des ARN, de séquençage et de prédiction de la sensibilité.

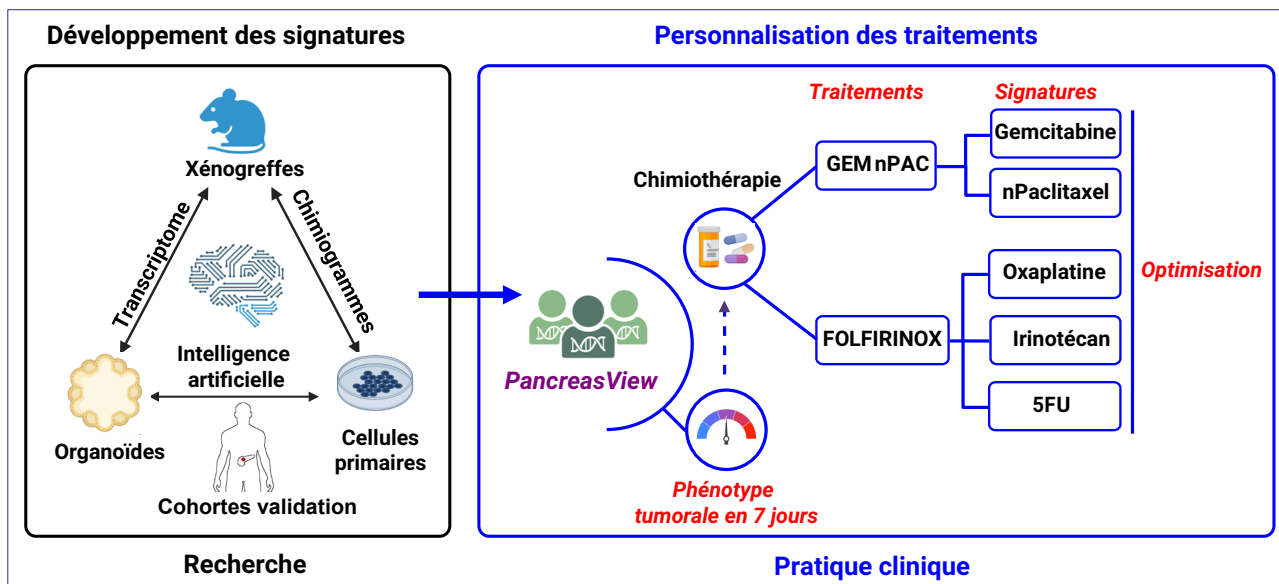


Figure 1. Processus d'identification des signatures moléculaires pour la personnalisation des traitements en oncologie, impliquant la collecte d'échantillons et le développement des modèles précliniques, l'évaluation de leur sensibilité aux médicaments, l'intégration des données transcriptomiques, la validation des signatures dans diverses cohortes de patients, et leur transfert vers la pratique clinique.

Figure 1. Process for identifying molecular signatures for the personalization of oncology treatments, involving the collection of samples and the development of preclinical models, evaluation of their sensitivity to drugs, integration of transcriptomic data, validation of signatures in various patient cohorts, and their transfer to clinical practice.

Tableau 1. Essais cliniques en cours en France pour évaluer les signatures transcriptomiques prédictives de la réponse à la chimiothérapie des adénocarcinomes du pancréas.

Table 1. Ongoing clinical trials in France to evaluate transcriptomic signatures predictive of response to chemotherapy for pancreatic adenocarcinomas.

N° NCT	Nom	Phase	Stage	Design	N° Patients	Status
NCT05475366	PACsign-01	II	Métastatique L1	Chimiothérapie guidée par des signatures transcriptomiques	62	En cours
NCT06046794	GemSign-01	IV	Métastatique L1	Chimiothérapie guidée par des signatures transcriptomiques chez les patients non éligibles au FOLFIRINOX	100	En cours
En cours	NeoPredict	II	Borderline	Chimiothérapie néoadjuvante guidée par des signatures transcriptomiques	383	Financé, ouverture en 2024
NCT01692873	PaCaOmics		Tous stages	Recherche sur les biomarqueurs pronostiques et prédictifs	220	Terminé

Take home messages

- L'analyse du transcriptome de l'adénocarcinome pancréatique offre une opportunité prometteuse pour caractériser sa nature moléculaire, prédire son évolution clinique et guider le traitement.
- La prédiction de la sensibilité grâce à des signatures moléculaires d'ARN est une procédure simple, économique et précise. Elle est réalisée à partir de la biopsie initiale effectuée pour le diagnostic, ce qui permet d'utiliser le matériel restant pour évaluer l'expression de gènes spécifiques et définir la sensibilité de chaque tumeur aux chimiothérapies existantes.
- Ce test moléculaire ne requiert qu'une semaine, offrant une rapidité significative dans le processus de décision thérapeutique.
- Il est probable qu'à l'avenir, le traitement de l'adénocarcinome pancréatique, ainsi que d'autres cancers, commenceront par une caractérisation moléculaire des cellules cancéreuses, inaugurant ainsi une approche de médecine « à la carte » dans plusieurs domaines de la cancérologie.
- L'adénocarcinome pancréatique est un candidat urgent pour cette approche, car les traitements traditionnels administrés sans sélectionner les patients présentent une efficacité limitée.

RÉFÉRENCES

1. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Eng J Med* 2018 ; 379 : 2395-406.
2. Conroy T, Castan F, Lopez A, et al. Five-year outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022 ; 8 : 1571-8.
3. Neoptolemos JP, Hu K, Bailey, P, et al. Personalized treatment in localized pancreatic cancer. *Eur Surg* 2023 ; 1-17.
4. Turpin A, Neuzillet C, Colle E, et al. Therapeutic advances in metastatic pancreatic cancer: a focus on targeted therapies. *Ther Adv Med Oncol* 2022 ; 14 : 17588359221118019.
5. El Kaoutari A, Fraunhofer NA, Audebert S, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma ubiquitination profiling reveals specific prognostic and theranostic markers. *EBioMedicine* 2023 ; 92 : 104634.
6. Fraunhofer NA, Abuelafia AM, Bigonnet M, et al. Multi-omics data integration and modeling unravels new mechanisms for pancreatic cancer and improves prognostic prediction. *NPJ Precis Oncol* 2022 ; 6(1) : 57.
7. Kaoutari AE, Fraunhofer NA, Hoare O, et al. Metabolomic profiling of pancreatic adenocarcinoma reveals key features driving clinical outcome and drug resistance. *EBioMedicine* 2021 ; 66 : 103332.
8. Nicolle R, Gayet O, Duconseil P, et al. A transcriptomic signature to predict adjuvant gemcitabine sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2021 ; 32(2) : 250-60.
9. Nicolle R, Gayet O, Bigonnet M, et al. Relevance of biopsy-derived pancreatic organoids in the development of efficient transcriptomic signatures to predict adjuvant chemosensitivity in pancreatic cancer. *Transl Oncol* 2022 ; 16 : 101315.
10. Fraunhofer N, Chanez B, Teyssedou C, et al. A transcriptomic-based tool to predict gemcitabine sensitivity in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2023 ; 164(3) : 476-80.
11. Hoare O, Fraunhofer N, Elkaoutari A, et al. Exploring the complementarity of pancreatic ductal adenocarcinoma preclinical models. *Cancers (Basel)* 2021 ; 13(10) : 2473.