

LA SCIENCE DES RÉSEAUX

PARTIE 2 : EN RADIOTHÉRAPIE

COUCKE PH A (1)

RÉSUMÉ : Dans un article précédent, les préceptes de base de la science des réseaux ont été sommairement abordés, afin d'en illustrer l'intérêt en cancérologie, en général. Nous avons pu faire le point - de façon non exhaustive - sur l'utilité de cette science assez jeune, en montrant, par exemple, son apport en matière d'identification de moyens systémiques de traitement. Les traitements systémiques font partie de l'arsenal thérapeutique, tout comme d'ailleurs la chirurgie et la radiothérapie. Nous voulons décrire brièvement certaines applications de la science des réseaux quand il s'agit du domaine particulier des radiations ionisantes, même si leur nombre est somme toute plus limité par rapport à ce qui est publié dans le domaine des traitements systémiques.

MOTS-CLÉS : *Science des réseaux - Radiothérapie - Efficacité - Sécurité*

NETWORK SCIENCE PART 2 : IN RADIOTHERAPY

SUMMARY : In a former publication, we summarized basic principles of network science in order to understand its potential, especially within the field of oncology. This rather young science offers, for example, the opportunity to identify new systemic treatment options. However, these are not the only therapeutic options within the arsenal devoted to the battle against cancer. The two other main pillars of treatment are surgery and radiotherapy. It is our purpose to highlight some applications - rather limited nowadays - of network science in radiotherapy. Data are not so abundant compared to the field of systemic treatments.

KEYWORDS : *Network science - Radiotherapy - Efficacy - Safety*

INTRODUCTION

Le domaine de la radiothérapie, pilier essentiel dans la lutte contre le cancer (elle est à l'origine de 40 % des guérisons de cancer de par le monde), souffre depuis de nombreuses années de sous-investissement en matière de recherche (1). On est particulièrement frappé par l'absence de moyens financiers dévolus, par exemple, à l'approche «omics» appliquée à plus large échelle pour les patients qui bénéficient de radiothérapie dans leur parcours thérapeutique. Dès lors, il n'est pas étonnant que les décisions prises en radiothérapie soient des concepts plutôt généraux, applicables en moyenne à de larges cohortes, bien loin du potentiel de l'individualisation et de la personnalisation d'un traitement (2).

Nous allons revoir sommairement quelques applications possibles de la science des réseaux en radiothérapie, après en avoir vanté les avantages et les forces en oncologie en général précédemment (3). Mais avant toute chose, nous caressons l'espoir, dans la spécialité, que les avancées technologiques, en particulier en génomique et plus récemment (dans l'ère post-génomique) en protéomique, ainsi que la réduction des coûts inhérents à ces techniques, devraient nous permettre d'identifier (enfin) des biomarqueurs utiles en clinique (4).

À LA RECHERCHE D'UNE SIGNATURE GÉNIQUE

POUR SÉLECTIONNER LES BONS DES MAUVAIS RÉPONDEURS AUX TRAITEMENTS PAR RADIATIONS IONISANTES

La résistance aux radiations ionisantes prédispose le patient à une régression non complète de la tumeur ou à une rechute locale. Il serait fortement utile de pouvoir déterminer si un patient lambda est susceptible de répondre ou non à un tel traitement, afin d'être à même d'adapter l'indication au traitement, voire la dose et/ou le fractionnement, sans pour autant risquer l'avènement d'effets secondaires invalidants.

La recherche d'un biomarqueur dans ce domaine n'est pas encore franchement couronnée de succès. Ce manque d'une modalité prédictive (que ce soit pour la réponse au traitement ou par rapport à la toxicité) exploitable cliniquement, est lié à une approche probablement trop réductionniste de la question. Comme dans d'autres domaines, aborder la question par la lorgnette des sciences des réseaux pourrait permettre d'identifier non pas un gène, mais un hub de gènes susceptible de prédire la radiosensibilité.

UN PREMIER EXEMPLE : LE CANCER DU RECTUM

Tout récemment, une équipe de Beijing en Chine, s'est intéressée aux raisons de mauvaise réponse à la radiothérapie pour des adénocarcinomes du bas rectum (5). En utilisant les banques de données en lignes disponibles

(1) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

sur The Cancer Genome Atlas (TCGA) et Gene Expression Omnibus (GEO : base de données pour le profilage de l'expression génique et de la méthylation d'ARN géré par le National Center for Biotechnology Information, situé à Bethesda, Ma, USA), ces chercheurs ont comparé la différence d'expression génique entre les répondeurs et les non-répondeurs (DEG = Differentially Expressed Genes). Ils ont découvert que 1.119 gènes sont effectivement exprimés de façon différente entre les deux groupes (554 présentant une régulation à la hausse, et 575 une régulation à la baisse). En effectuant l'analyse du réseau des interactions protéiques (PPI Protein-Protein Interaction network), ils ont constaté que ces DEG sont proches l'un de l'autre dans le réseau, et interagissent de façon complexe. Par des moyens statistiques, ils ont, par la suite, démontré que trois gènes sont très centraux et présentent de multiples connexions (liens) dans le réseau, correspondant ainsi à de véritables «hubs» (= «hub genes»). Le premier est le gène *PLAGL2* (pleiomorphic adenoma gene type 2), qui encode une protéine à doigt de zinc stimulant les cellules afin qu'elles s'orientent plus vers une dédifférenciation pour ressembler à des cellules souches, et dont on sait également qu'elle joue un rôle dans la résistance à l'adriamycine. Le second est le gène *ZNF337* qui encode la protéine à doigt de zinc 337, dont la fonction n'est pas encore tout à fait claire, mais qui semble intervenir dans la régulation de la transcription. Le troisième est le gène *ALG10* qui encode une transférase membranaire, impliquée dans la régulation de la glycosylation des protéines. La surexpression de ces gènes va de pair avec une meilleure survie. Elle est aussi présente dans le groupe qui répond bien à la radiothérapie (5). L'équipe est allée encore plus loin, en essayant de déterminer la corrélation positive ou négative des «hub genes» avec des gènes impliqués dans la réponse immunitaire (obtenus en ligne, sur la banque de données TISIDB, <http://cis.hku.hk/TISIDB/>), ainsi que les gènes impliqués dans la sensibilité tumorale aux cytostatiques (GDSC, <https://www.cancerrxgene.org/>). Le bémol pour cette dernière démarche, c'est que le 5-Fluoro-uracil est absent dans cette banque de données, d'autant plus regrettable quand on sait qu'il fait classiquement partie du choix thérapeutique. Et à nouveau, on observe qu'effectivement, deux de ces «hub genes» (*ZNF337* et *ALG10*) influencent la sensibilité tumorale à l'effet cytotoxique de plusieurs substances utilisées en oncologie (allant de la chimiothérapie plus classique comme le paclitaxel, à des inhibiteurs de tyrosine kinase comme le

gefitinib). Par ailleurs, en utilisant le «disease» (le réseau des maladies humaines, dans lequel les nœuds correspondent aux maladies, et les liens aux corrélations entre elles, quantifiables par le biais des composants cellulaires partagés, comme les gènes ou les métabolites), on observe à nouveau une forte corrélation avec les trois «hub genes».

L'identification de ces trois «hub genes», très centraux dans le réseau, car non seulement impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes, mais également associés à la réponse aux traitements systémiques (chimiothérapie ou modulateur de la réponse immunitaire), voire même fortement corrélés aux gènes impliqués dans la genèse même de la maladie (comme cela a été clairement démontré pour le gène *PLAGL2*) permet, en les associant aux caractéristiques clinico-pathologiques, d'établir des nomogrammes dans le but de prédire à l'avance la réponse au traitement (5).

UN DEUXIÈME EXEMPLE : LE CANCER DU SEIN

Une équipe américaine à Boston s'est intéressée au cancer du sein (6). Ceci est loin d'être anodin car au minimum 30 % de l'activité d'un service de radiothérapie sont dédiés à la prise en charge des patientes porteuses de cancer du sein. Le but de l'équipe du Massachusetts University (Boston, Ma, USA) est de construire une signature génique qui permet de déterminer quelle patiente a réellement un bénéfice en survie sans rechute (PFS = «Progression Free Survival») si on lui propose un traitement de radiothérapie adjuvante. Pour cela, ils ont fait appel à la technique «Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA)» (analyse pondérée du réseau de co-expression de gènes). Cette méthode est utilisée pour analyser la corrélation entre les gènes et les caractéristiques cliniques (pour analyser par exemple la différence de l'expression génique entre tissus sains et malades), mais aussi pour identifier des «hub genes» liés au stade pathologique du cancer du sein afin d'utiliser ceux-ci comme biomarqueurs pour mieux affiner le diagnostic (plus précoce) et le choix thérapeutique (7). En utilisant cette technique du WGCNA, l'équipe de Boston a mis en évidence une signature constituée de 11 gènes. Ils ont comparé les patients répondeurs aux non-répondeurs (le discriminateur est le PFS), en utilisant une première banque de données pour l'établissement du modèle (GDC TCGA Breast Cancer, disponible sur le site <https://gdc.xenahubs.net>, contenant l'expression génique, les données phénotypiques ainsi que des données en matière de survie de 937 patientes). Par la suite, un set de

validation E-TABM-158 a été utilisé (échantillon de 130 patientes, disponible sur <https://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>) (6). En utilisant la signature génique, et les caractéristiques cliniques des patientes dans le collectif TCGA BRCA, les chercheurs ont pu établir que ce score constitué de 11 gènes est aussi un facteur pronostique indépendant en matière de survie globale. Ceci a permis de construire différents nomogrammes afin de prédire cette survie globale à 3, 5 et 10 ans. Le meilleur résultat en matière de prédiction est obtenu quand on associe le score basé sur les 11 gènes, et les facteurs cliniques (par rapport à l'utilisation seule du score ou l'utilisation seule des facteurs cliniques). Les auteurs ont aussi investigué l'emplacement de ces 11 gènes dans le réseau, et leur fonction respective (par analyse d'enrichissement fonctionnel). Ceux-ci sont essentiellement impliqués dans des processus immunitaires, en particulier par des changements du micro-environnement induits par des facteurs externes (comme la radiothérapie).

FORCES ET FAIBLESSES DE CE TYPE D'APPROCHE

Si nous avons été un peu plus exhaustif sur la description des résultats de ces deux équipes, c'est simplement pour illustrer le potentiel énorme de cette approche bio-informatique.

Il est clair qu'il faut impérativement passer par les phases de validation, d'abord expérimentale (*in vitro* et *in vivo*), et par la suite clinique avant de pouvoir envisager une réelle utilité en pratique journalière. Ces dernières années, quelques nouveaux modèles expérimentaux ont d'ailleurs été développés, qui permettent d'aller plus loin que les simples cultures homotypiques *in vitro*, comme par exemple l'utilisation d'organoides. Ils permettent des cultures dites hétérotypiques, qui ne contiennent pas seulement des cellules tumorales, mais également d'autres types de cellules qui peuplent habituellement une tumeur (par exemple : cellules à compétence immunitaire, cellules endothéliales). Par les modèles des xénogreffes (validation *in vivo*), de préférence orthotopiques, on respecte plus la physiopathologie, l'hétérogénéité tumorale et la réponse aux traitements, même s'il est compliqué de reproduire *in vivo* toutes les caractéristiques de la tumeur et de son environnement, tout en étant conscients que tout ceci altère potentiellement les réseaux moléculaires (8).

Une autre avancée indéniable représente la possibilité, aujourd'hui, d'effectuer des biopsies liquides. Hormis le fait qu'elles ne sont pas invasives, elles permettent surtout une évaluation longitudinale dans le temps. Et dans le domaine

des biopsies liquides, on évoque une fois de plus le potentiel de la science des réseaux pour décortiquer les données «omics» multidimensionnelles, afin de mieux comprendre la dynamique tumorale, et mieux prédire la réponse au traitement ainsi que le risque de progression de la maladie (9).

Pour finir le processus de validation clinique, tester le modèle dans un set indépendant (autre que l'échantillon de patients utilisés pour établir le modèle) reste une étape incontournable. Et même si cela a été appliqué dans l'article américain, il n'en reste pas moins que les auteurs eux-mêmes attirent notre attention sur le nombre limité de patientes dans le set de validation (6).

POUR PRÉDIRE UN RISQUE ACCRU DE TOXICITÉ POST-RADIQUE

Nous avons d'emblée évoqué une double utilité de la signature génique : différencier les bons des mauvais répondeurs, mais aussi définir ceux qui risquent de développer des effets secondaires plus sévères.

On sait, en pratique clinique, que différentes comorbidités peuvent effectivement influencer l'avènement d'une toxicité post-radique plus intense chez certains patients. Prenons le cas de figure de la radiothérapie dans un contexte de cancer de la prostate. On craint, chez ces patients, la survenue de complications gastro-intestinales et génito-urinaires, qui influencent négativement et significativement la qualité de vie. Certaines études semblent bien indiquer une majoration des effets génito-urinaires après irradiation d'un cancer de la prostate chez les patients diabétiques (10). D'autres établissent un lien entre toxicité gastro-intestinale (rectite hémorragique tardive) et l'usage d'anticoagulants (11).

Une équipe de Chicago s'est penchée sur la tolérance aux radiations ionisantes pour cancer de la prostate, en s'interrogeant s'il y avait une différence éventuelle entre ceux qui ont une allergie médicamenteuse, par rapport à ceux qui n'en ont pas (12). Pourquoi cette recherche ? Tout simplement parce qu'il semble bien y avoir une similitude entre les médiateurs à l'origine de l'intolérance médicamenteuse et la toxicité tardive en radiothérapie. Une approche de type analyse en réseau pourrait permettre d'objectiver ces points communs, et aller au-delà des hypothèses simples (souvent réductionnistes), comme des changements de la réponse immunitaire (qui prédisposent ces patients à une meilleure réponse tumorale), ou encore des changements au niveau des taux de TGF- β les prédisposant à un risque 2 à 3 fois supérieur

de complications rectales. Contrairement aux études cherchant à identifier une signature qui prédit la radiosensibilité ou la radiorésistance tumorale, il y a nettement moins de traces, dans la littérature, de données concernant la tolérance des tissus sains. On peut imaginer qu'il est beaucoup plus compliqué d'obtenir suffisamment de données solides et objectives concernant la tolérance tissulaire aiguë et tardive. Dans ce domaine, la collaboration internationale sera de mise, à l'image du Radiogenomics Consortium qui vise à découvrir des SNP (polymorphisme d'un seul nucléotide) dans des cohortes de patients souffrant de complications majeures, bien que n'appartenant pas à un sous-groupe de patients syndromiques (13).

CONCLUSIONS

Pouvoir définir *a priori* quel patient serait un bon candidat à un traitement de radiothérapie serait fort utile dans l'optimisation et la personnalisation du trajet de soins. Les exemples que nous venons de citer, que ce soit pour définir les meilleurs répondeurs ou identifier ceux à risque de développer une toxicité majeure, font appel à la science des réseaux car elle permet de disséquer l'interaction complexe entre l'expression génique et l'efficacité du traitement (14). En résumant, de façon simple, l'approche consiste généralement à déterminer géométriquement la centralité d'un groupe de gènes dans le réseau (car celui-ci illustre son importance par son nombre de connections et sa force des liens) et à comparer les répondeurs aux non-répondeurs, afin d'établir un modèle de score. La validation de ce score peut se faire en utilisant la signature pour prédire la radiosensibilité ou la radiorésistance, que ce soit sur des modèles expérimentaux établis et connus (par exemple des lignées cellulaires ou des xénogreffes), ou des séries cliniques (avec suffisamment de données, y compris en matière de PFS et de survie globale).

Implémenter la science des réseaux en radiothérapie se heurtera aux problèmes récurrents et ubiquitaires en médecine, à savoir la nécessité de grands ensembles de données standardisés et organisés, qui relient un (ou un ensemble de) biomarqueur(s) de haute dimensionalité au devenir clinique du patient (15).

BIBLIOGRAPHIE

1. Chandra RA, Keane FK, Voncken FEM, Thomas CR Jr. Contemporary radiotherapy: present and future. *Lancet* 2021;**398**:171-84.
2. Coucke PhA. La génomique (tumorale) n'intéresse pas seulement les oncologues médicaux : il est grand temps de financer cet axe de recherche en radiothérapie aussi. *Onco* 2021;**15**:32-6.
3. Coucke PhA. La science des réseaux. Partie 1 : en cancérologie, en général. *Rev Med Liege* 2024;**79**;Suppl 1: S123-S128.
4. Luo H, Ge H. Application of proteomics in the discovery of radiosensitive biomarkers. *Front Oncol* 2022;**12**:852791.
5. Zhao P, Zhen H, Zhao H, et al. Identification of hub genes and potential molecular mechanisms related to radiotherapy sensitivity in rectal cancer based on multiples datasets. *J Transl Med* 2023;**21**:176.
6. Shen J, Yan D, Bai L, Geng R, et al. An 11-gene signature based on treatment responsiveness predicts radiation therapy survival benefit amongst breast cancer patients. *Front Oncol* 2022;**11**:816053.
7. Fu Y, Zhou Q-Z, Zhang X-L, et al. Identification of hub genes using co-expression network analysis in breast cancer as a tool to predict different stages. *Med Sci Monit* 2019; **25**:8873-90.
8. Lopes MB, Martins EP, Vinga S, Costa BM. The role of network science in glioblastoma. *Cancers (Basel)* 2021;**13**:1045.
9. Cha J, Lee L. Single-cell network biology for resolving cellular heterogeneity in human diseases. *Exp Mol Med* 2020;**52**:1798-1808.
10. Alashkham A, Paterson C, Hubbard S, Nabi G. What is the impact of diabetes mellitus on radiation induced proctitis after radical radiotherapy for adenocarcinoma prostate? A prospective longitudinal study. *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;**14**:59-63.
11. Takeda K, Ogawa Y, Ariga H, et al. Clinical correlations between treatment with anticoagulants/antiaggregants and late rectal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Anticancer Res* 2009;**29**:1831-4.
12. Turchan WT, Gutiontov SI, Spiotto MT, Liauw SL. Prostate cancer radiotherapy: increased biochemical control and late toxicity in men with medication allergies. *JNCI Cancer Spectr* 2020;**4**:pkaa081.
13. Kerns SL, Fachal L, Dorling L, et al. Radiogenomics Consortium Genome-wide Association study meta-analysis of late toxicity after prostate cancer radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2020;**112**:179-90.
14. Yao Y-X, Bing Z-T, Huang L, et al. A network approach to quantifying radiotherapy effect on cancer: radiosensitive gene group centrality. *J Theor Biol* 2019;**462**:528-36.
15. Vogelius IR, Petersen J, Bentzen SM. Harnessing data science to advance radiation oncology. *Mol Oncol* 2020;**14**:1514-28.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Coucke Ph A, Service de Radiothérapie, CHU Liège,
Belgique.
Email : pcoucke@chuliege.be