

JOURNÉES DU
GFCO 10^e ÉDITION

Biomarqueurs et analyses moléculaires en oncologie

Avec la participation
scientifique du



Place de l'IA en biologie moléculaire

Dr Aurélien Lambert, Nancy et Pr Alexandre Harlé, Nancy

Modération : Lucie Karayan-Tapon, Poitiers

Avec la participation
scientifique du



LIENS D'INTÉRÊT

Alexandre Harlé

- Alira Health (Honoraria)
- Amgen (Hospitality, travels and honoraria)
- AstraZeneca (Hospitality, travels and honoraria and clinical trials grants)
- Biocartis (Hospitality, travels and honoraria) Cypath (Honoraria)
- Decibio (Honoraria)
- Diaceutics (Honoraria)
- GSK (Hospitality, travels and honoraria)
- HederaDX (Honoraria)
- Incyte (Honoraria)
- Janssen (Honoraria)
- MSD (Hospitality and honoraria)
- Nonacus (Honoraria)
- Pierre Fabre (Honoraria)
- QualWorld (Honoraria)
- Roche (Hospitality, travels and honoraria)
- SeqOne (Honoraria)
- Sophia Genetics (Hospitality, travels and honoraria)

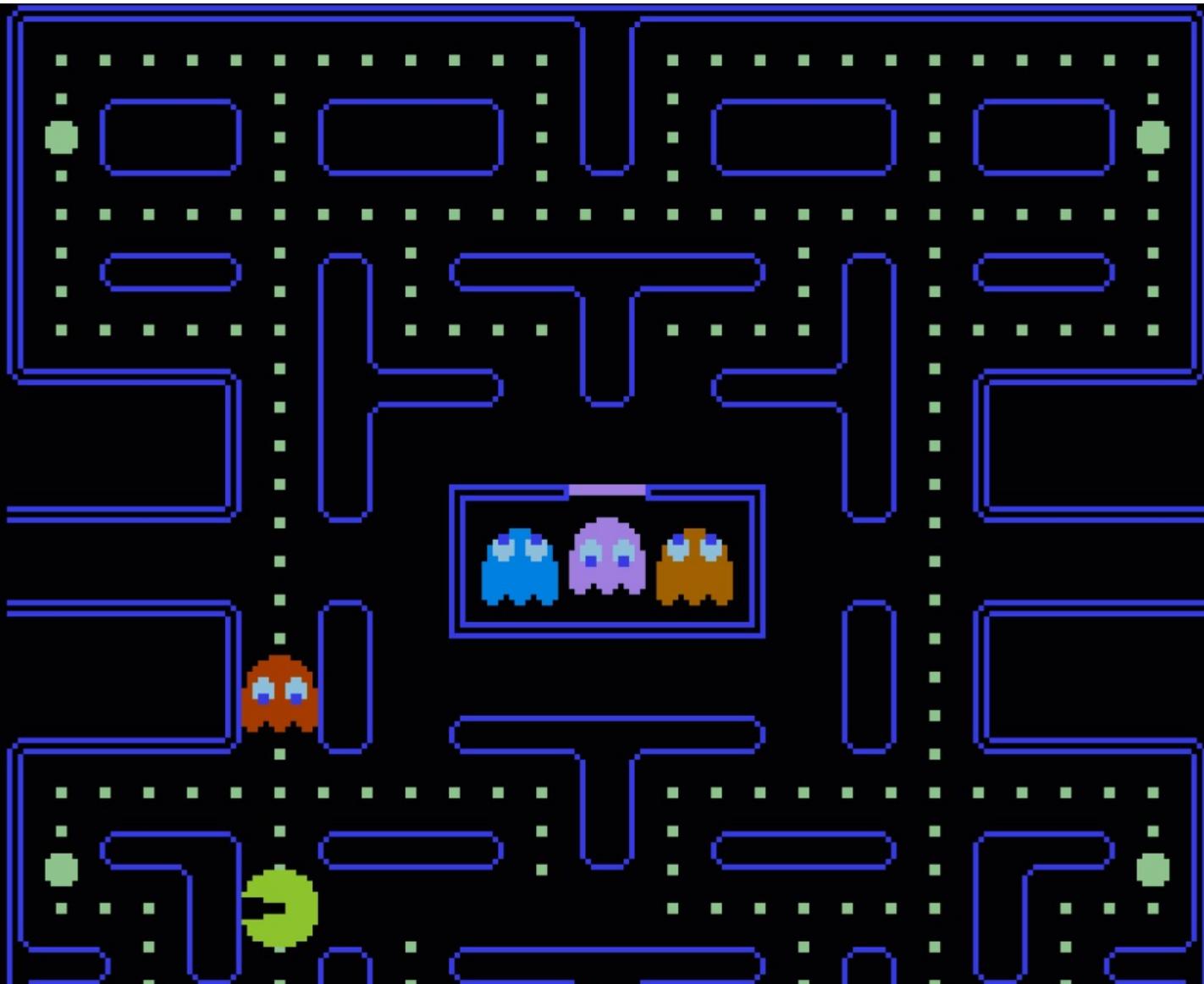
Aurélien Lambert

- has received honoraria from and advised/consulted for Astrazeneca, MSD, Merck Serono, Servier, Amgen, GSK and Novartis
- has received travel accommodation for GCFO from Astrazeneca



GAME
SCORE

02000

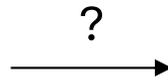


HIGH
SCORE

00000



Comment ?



MSS. and other Communications for the Editor should be addressed to
 Prof. G. RYLE, Magdalen College, Oxford.

VOL. LIX. No. 236. OCTOBER, 1950

MIND

A QUARTERLY REVIEW
 OF
 PSYCHOLOGY AND PHILOSOPHY
 EDITED BY
 PROF. GILBERT RYLE
 WITH THE CO-OPERATION OF PROF. SIR F. C. HARTLETT AND PROF. C. D. BROAD

CONTENTS.

	PAGE
I.—Computing Machinery and Intelligence: A. M. TURING	433
II.—Subject and Predicate: P. T. GEACH	461
III.—Frege's <i>Sinn und Bedeutung</i> : P. D. WIDENPAHL	483
IV.—The Theory of Sovereignty Restated: W. J. REES	495
V.—A Note on Verification: F. C. COLLESTON	522
Notes	529
VI.—Discussions:—	
Ostensive Definition and Empirical Certainty:	
A. PAP	530
Pragmatic Paradoxes: P. ALEXANDER	536
The Causal Theory of Perception: J. WATLING	539
"Fallacies in Moral Philosophy." A Reply to Mr. Baier: S. HAMPSHIRE	541
The Existence of God: T. MCPHERSON	545
Berkeley's <i>Philosophical Commentaries</i> : A. A. LUCE	551
A Note on Aristotle. Categories 6a 15: M. WARRNOCK	552
VII.—Critical Notice:—	
<i>Moral Obligation: Essays and Lectures</i> by H. A. Prichard: C. D. BROAD	555
VIII.—New Books	567

PUBLISHED FOR THE MIND ASSOCIATION BY
 THOMAS NELSON & SONS, LTD.,
 PARKSIDE WORKS, EDINBURGH, 9

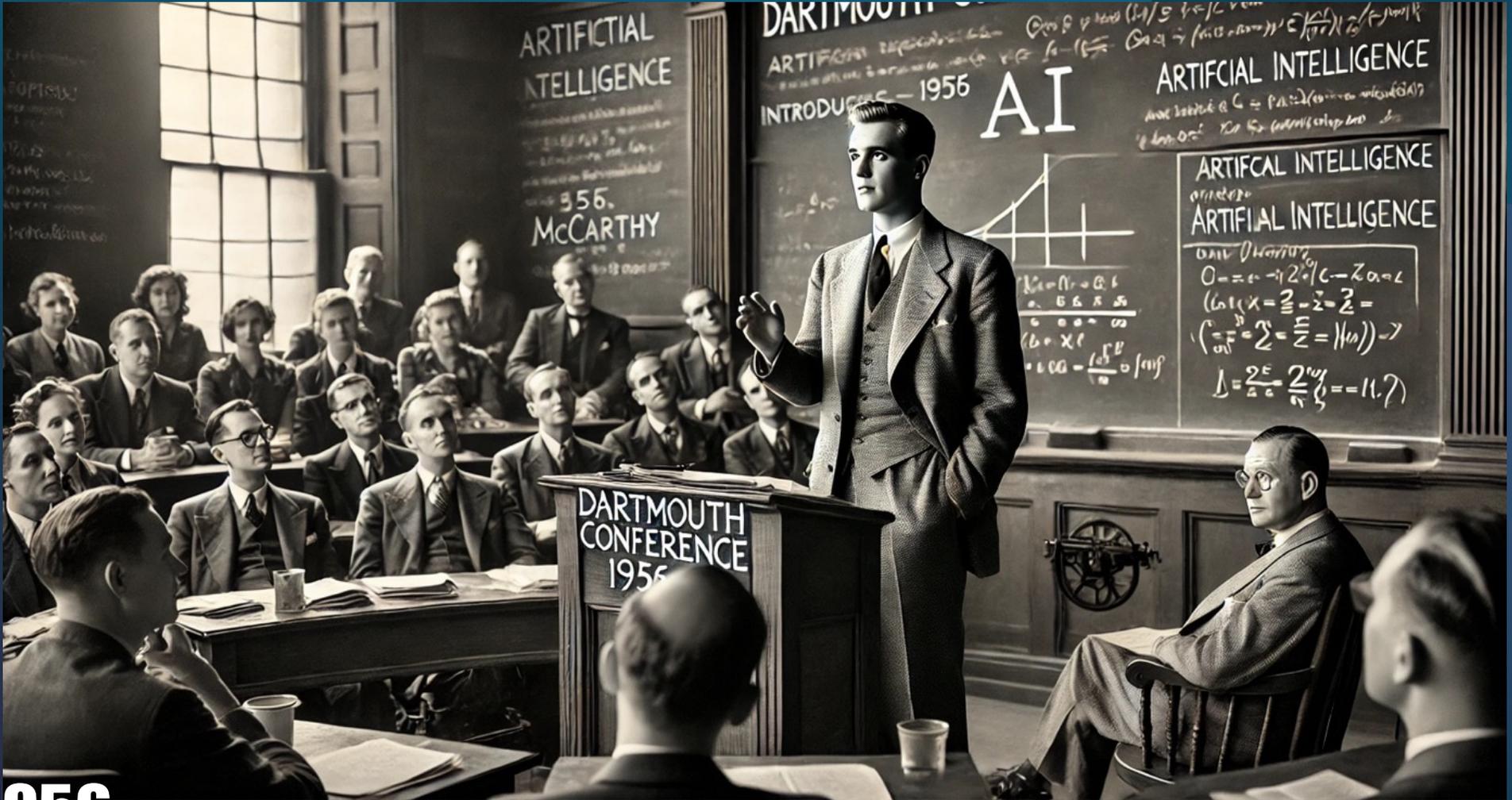
NEW YORK: THOMAS NELSON & SONS
Price Four Shillings and Sixpence. All Rights Reserved.
 Yearly Subscribers will receive MIND *post free* from the Publishers
 on payment (in advance) of Sixteen Shillings.

Entered as Second Class Matter, October 21st, 1948, at the Post Office at New York, N.Y.
 under the Act of March 3rd, 1879, and July 2nd, 1948.

Printed in Great Britain



1950



1956



1997



2016

L'IA existe depuis 1956

La révolution actuelle c'est l'IA generative, qui n'est en fait qu'une révolution d'usage

C'est le prompt qui permet à n'importe qui de faire n'importe quoi

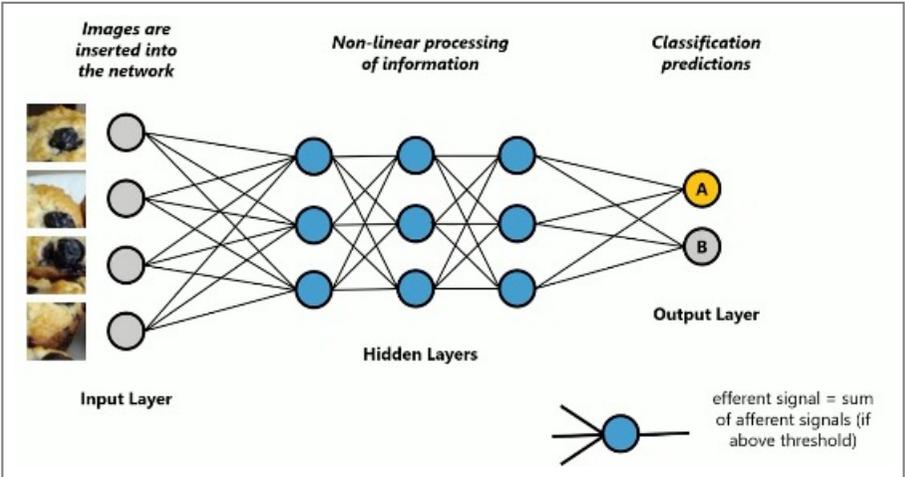
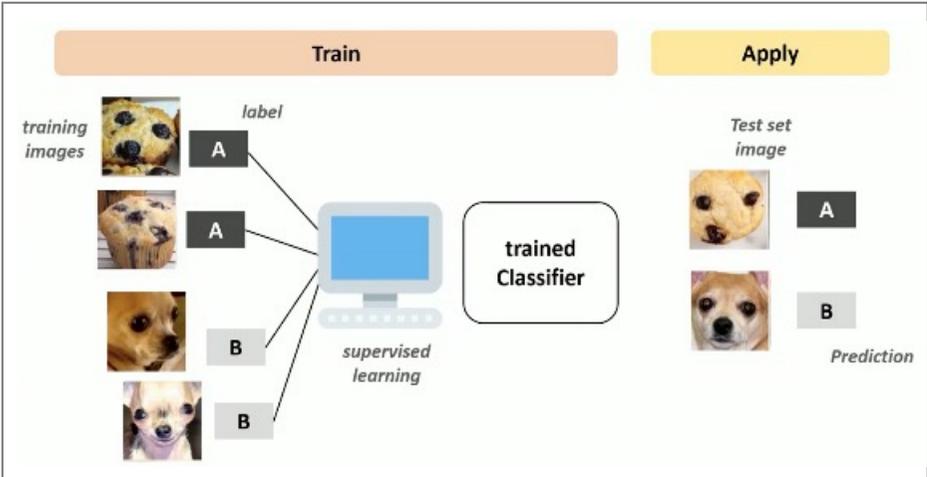


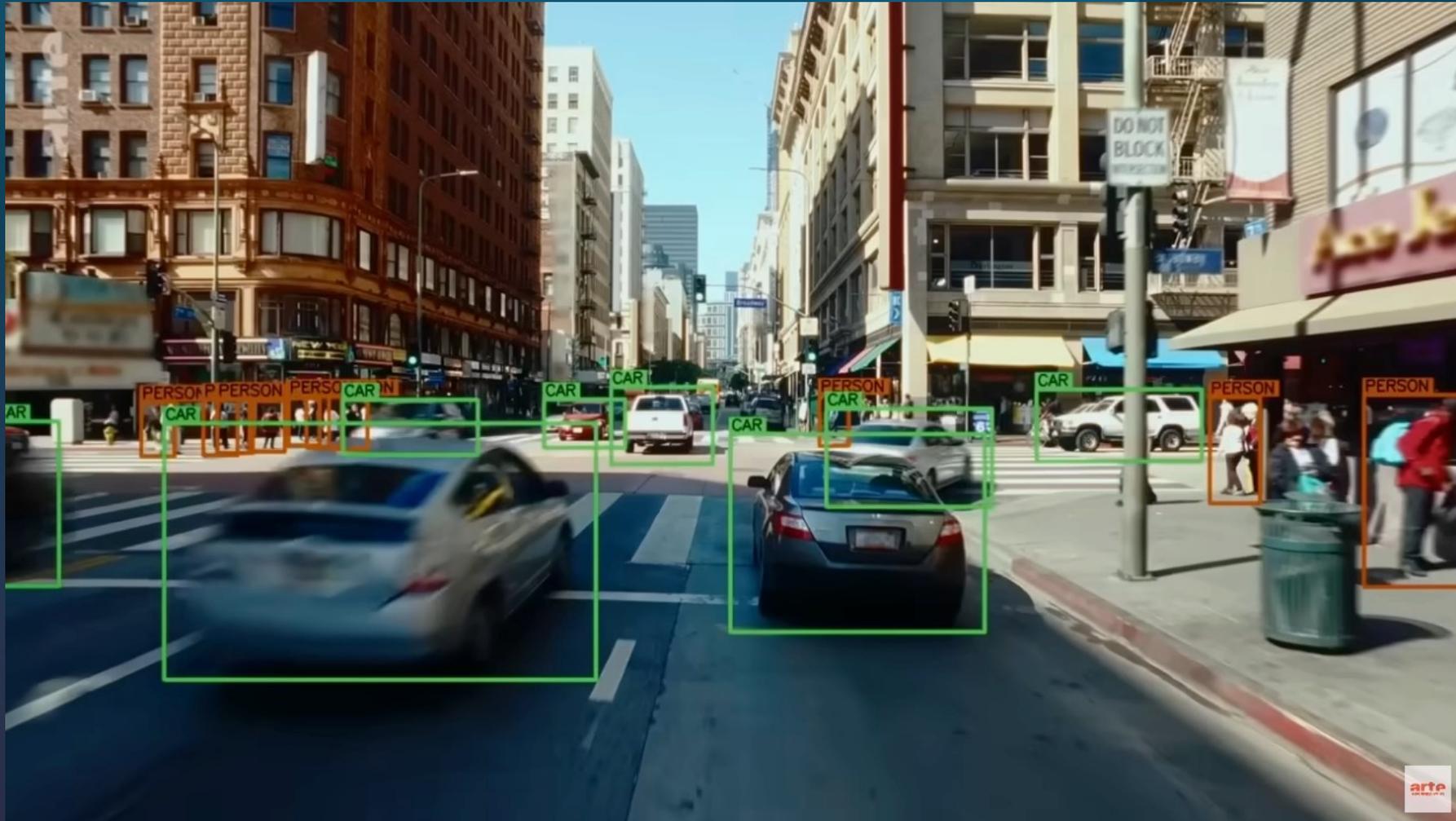
Classifier des images



Apprentissage supervisé

Réseau de neurones









|||||



optimus tesla



64



Je n'aim...



6



Partager



@aifluxchannel

S'abonner

IBM Watson à la faculté de médecine

- IA en oncologie : 2012



<https://www.bbc.com/news/technology-20159531>

<https://abcnews.go.com/Technology/ibms-watson-supercomputer-job-memorial-sloan-kettering-cancer/story?id=15979580>

<https://www.forbes.com/sites/bruceupbin/2013/02/08/ibms-watson-gets-its-first-piece-of-business-in-healthcare/>

JN. Kather, et al., ESMO® 2022, What is AI?

62 millions de dollars plus tard, Watson n'est pas diplômé

- IA en oncologie : 2017

4 of 8 | JNCI Natl Cancer Inst, 2017, Vol. 109, No. 5

M. D. Anderson Breaks With IBM Watson, Raising Questions About Artificial Intelligence in Oncology

By Charlie Schmidt

In 2012, the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center in Houston partnered with IBM to develop the artificial intelligence program, called IBM Watson, as a clinical decision tool in oncology. **Five years and \$62 million later, M. D. Anderson let its contract with IBM expire before anyone used Watson on actual patients.**

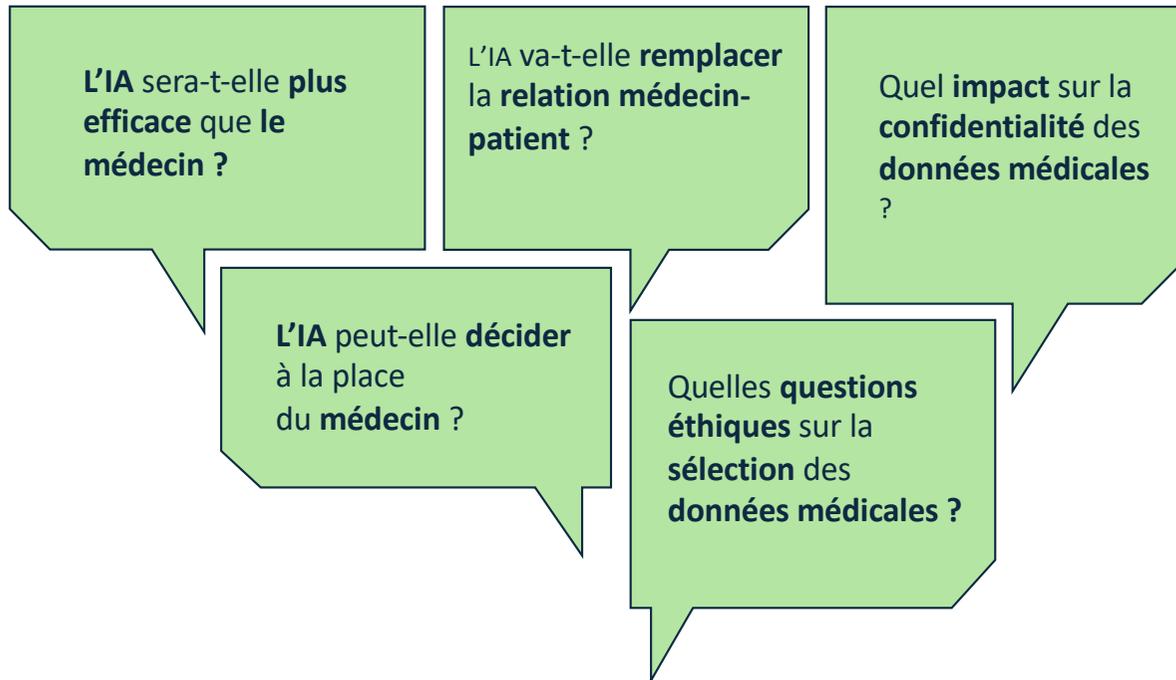
Last February, a university audit of the project exposed many procurement problems, cost overruns, and delays.

According to M. D. Anderson's audit, Watson's treatment recommendations during the lung cancer pilot agreed with those of its human teachers nearly 90% of the time. "This is a very high level of accuracy," Norden said. Abernethy, however, was more skeptical. **"What does 90% accuracy really mean?"** she asked. "Does that mean that for common, run-of-the-mill clinical scenarios the technology was wrong 10% of the time? Or does it mean that 10% of the time Watson couldn't help on the more difficult cases for which treatment decisions may not be so clear-cut?"

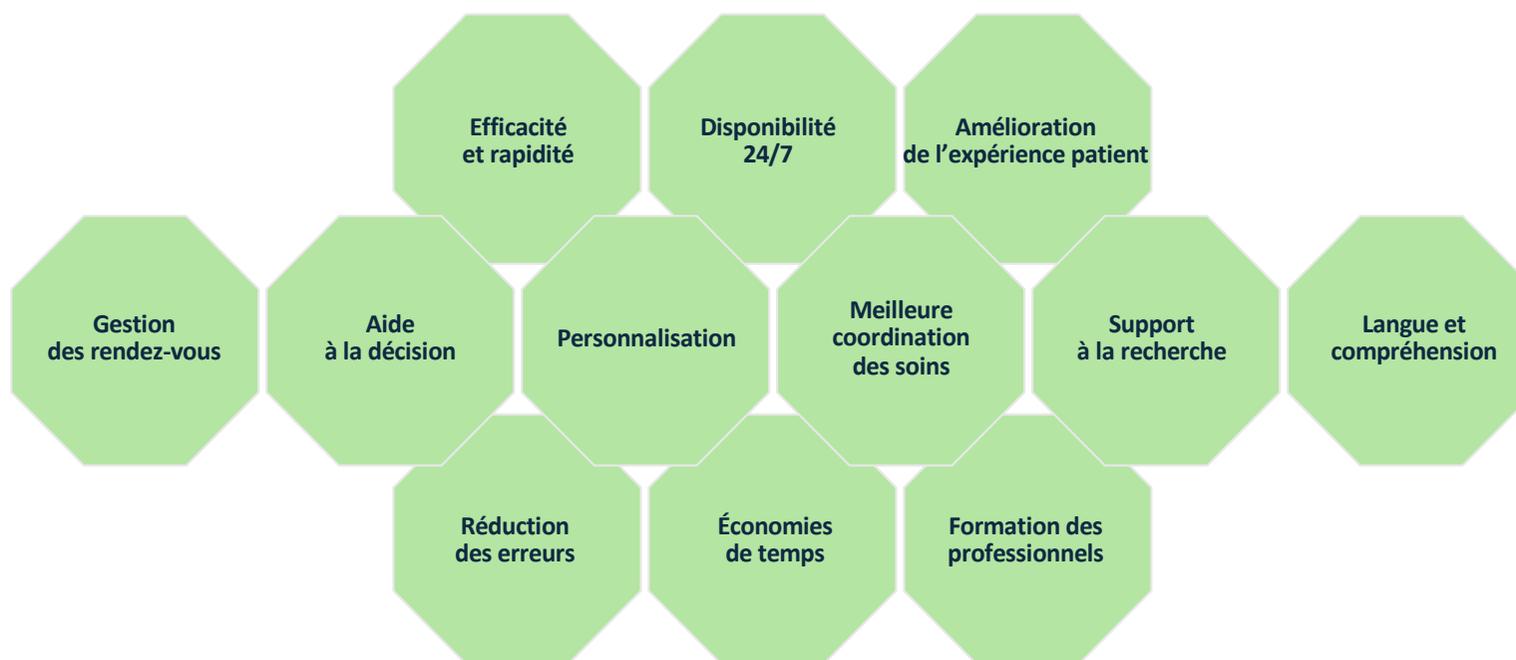
<https://bit.ly/3jXfeps>

JN. Kather, et al., ESMO® 2022, What is AI?

Questions

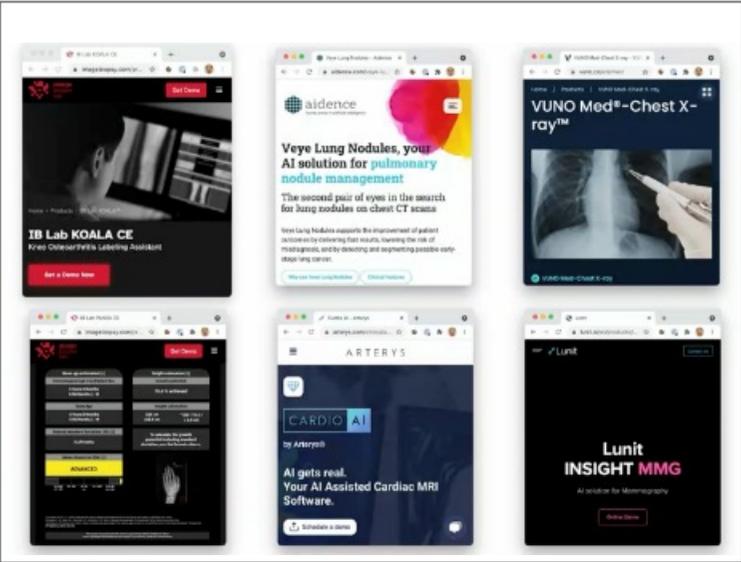


Domaines

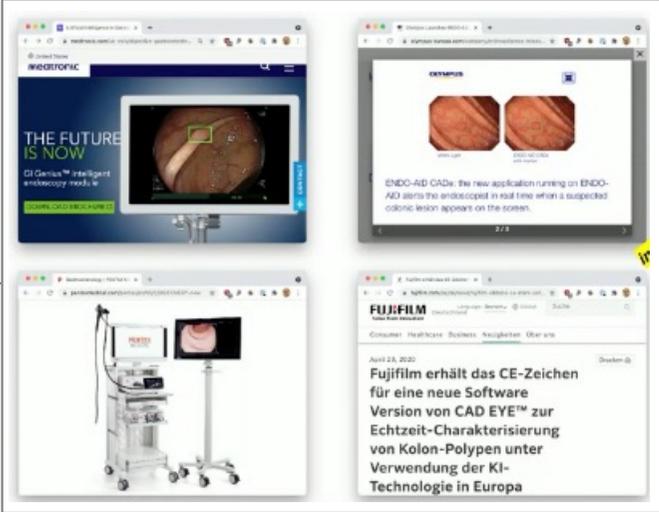


Quels usages en 2024 ?

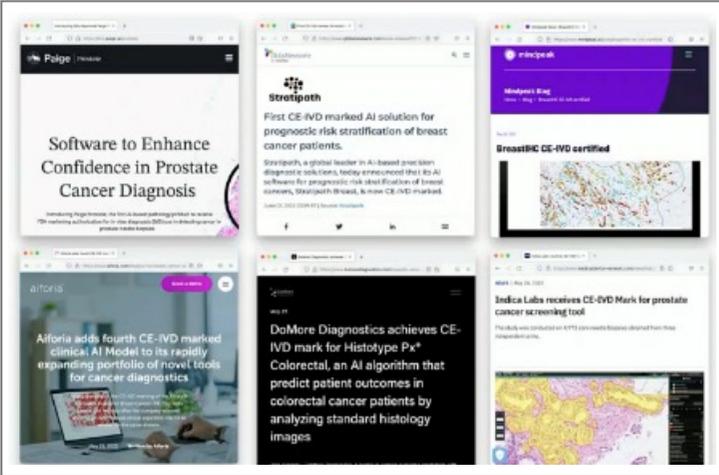
Radiologie



Endoscopie

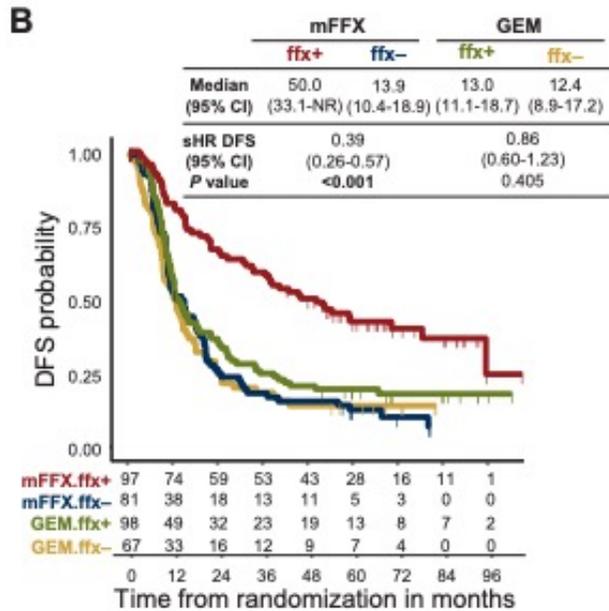


Anatomopathologie



JN. Kather, et al., ESMO® 2022, What is AI?

Et en biologie moléculaire ?



Quels arguments pour orienter vers une nouvelle ligne ?

- ADC
- Hormonothérapie autre ?
- Panel de gènes (BRCA ...)
- Essais précoces (maladie neuroendocrine, RTIV ...)

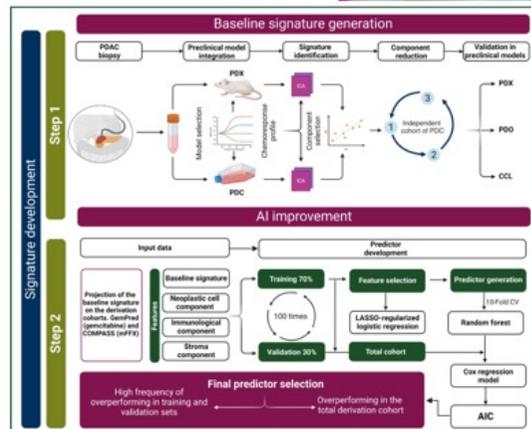


Figure 1. Diagram representing the workflow to derive the AI signatures. AI, artificial intelligence; AIC, Akaike information criterion; CCL, commercial cell lines; CV, cross-validation; ICA, independent component analysis; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma; PDC, patient-derived primary cell cultures; PDO, patient-derived organoid; PDX, patient-derived xenograft.

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

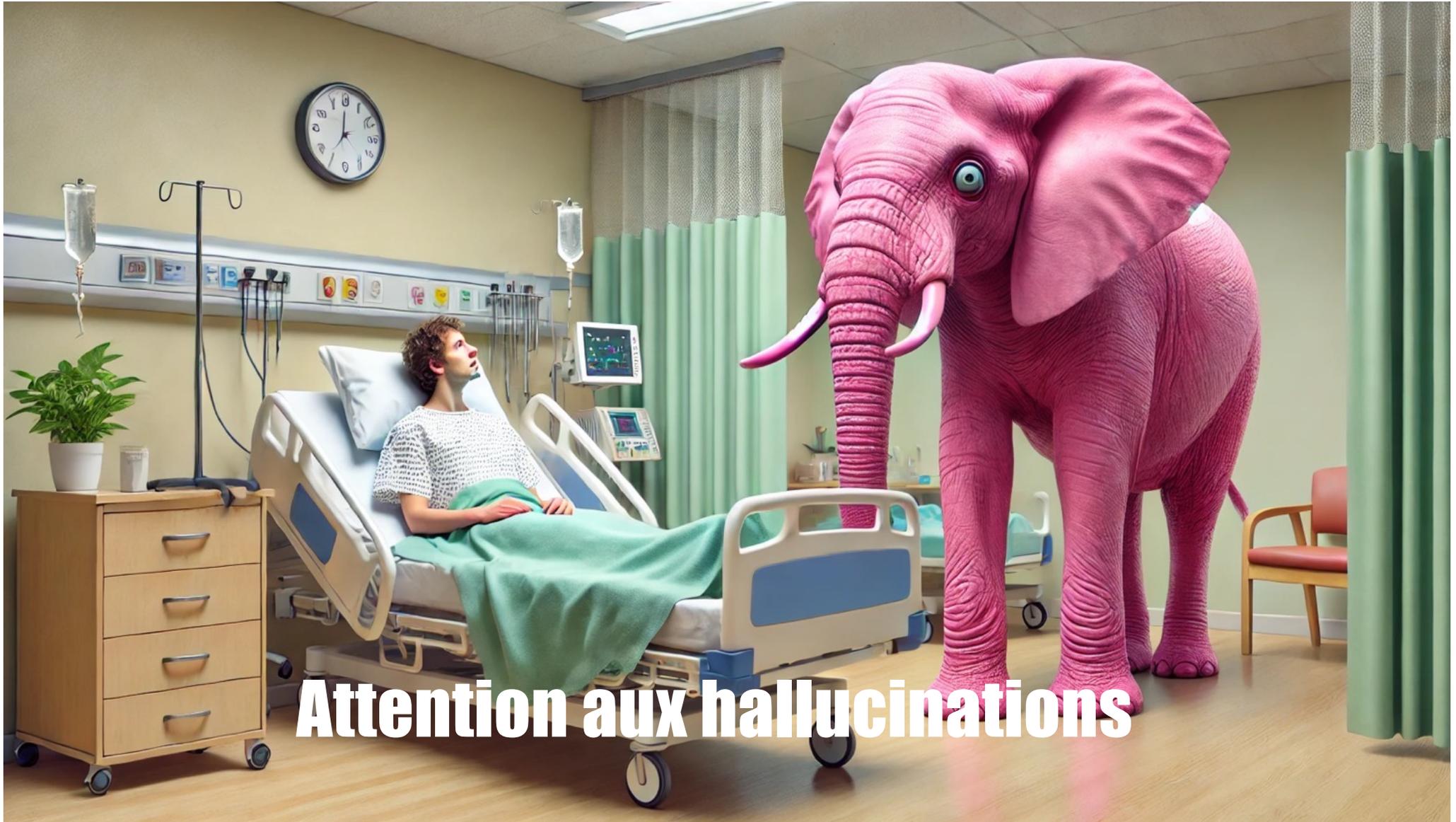
ANNALS OF ONCOLOGY
driving innovation in oncology

ORIGINAL ARTICLE

Development and validation of AI-assisted transcriptomic signatures to personalize adjuvant chemotherapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

N. Fraunhoffer^{1,2}, P. Hammel³, T. Conroy^{4,5}, R. Nicolle⁶, J.-B. Bachet⁷, A. Harlé⁸, V. Rebours^{6,9}, A. Turpin^{10,11}, M. Ben Abdelghani¹², E. Mitry^{1,13}, J. Biagi¹⁴, B. Chanez^{1,13}, M. Bigonnet¹⁵, A. Lopez¹⁶, L. Evesque¹⁷, T. Lecomte¹⁸, E. Assenat¹⁹, O. Bouché²⁰, D. J. Renouf^{21,22}, A. Lambert^{4,5}, L. Monard²³, M. Mauduit²⁴, J. Cros^{4,25}, J. Iovanna^{1,26,27} & N. Dusetti^{1*}





Attention aux hallucinations

Prudence tout de même ...



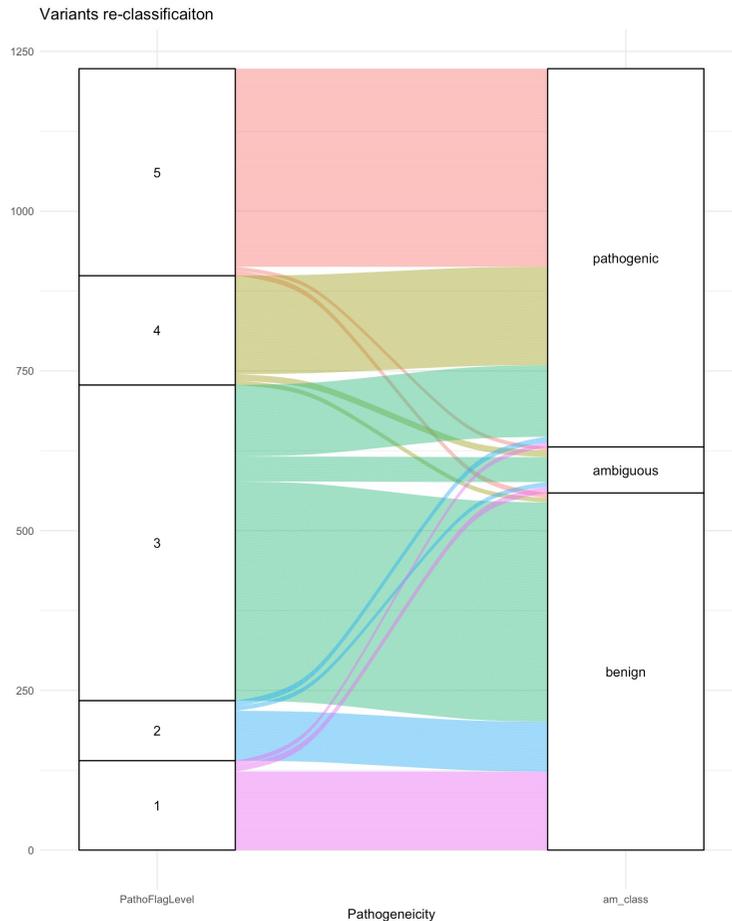
Unmet needs

- Pas de base de données accessible pour les résultats d'examens
- Pas d'alerte dès qu'un patient avec mutation actionnable est détecté
- Alimentation manuelle et archaïque des RCP moléculaires
- Pas de faisabilité automatique des essais cliniques

Différents outils d'IA disponibles pour les biologistes

- **Mobidetails**
- **Alphamissense**
- **VarChat**
- **ChatGPT**

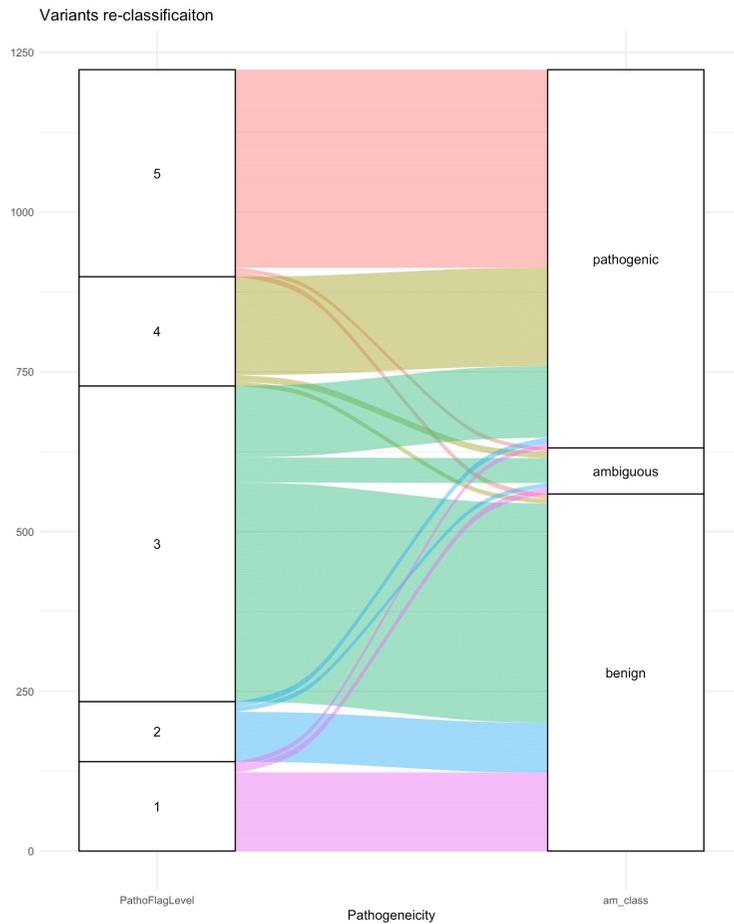
Quel intérêt dans le classement des variants ?



8 Variants pathogéniques (5) > bénins

RET	NM_020630	c.1921G>T	p.(Ala641Ser)
BRCA2	NM_000059	c.7007G>A	p.(Arg2336His)
BRCA1	NM_007294	c.4868C>G	p.(Ala1623Gly)
TP53	NM_000546	c.329G>T	p.(Arg110Leu)
TP53	NM_000546	c.328C>T	p.(Arg110Cys)
TP53	NM_001126112	c.80C>T	p.(Pro27Leu)
PIK3CA	NM_006218	c.3139C>T	p.(His1047Tyr)
FGFR3	NM_000142	c.1118A>G	p.(Tyr373Cys)

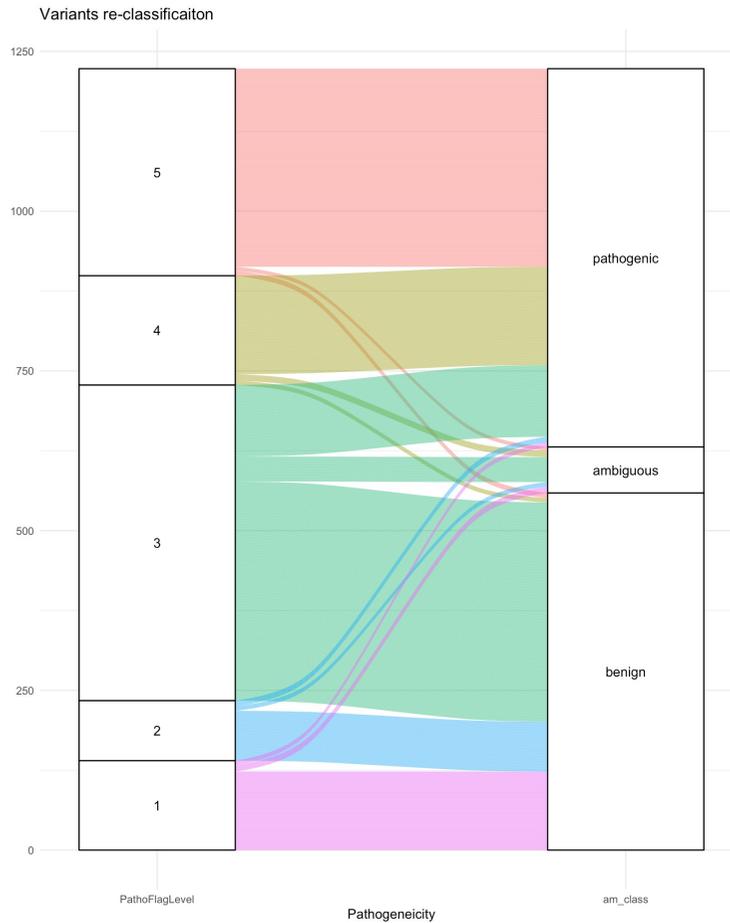
Quel intérêt dans le classement des variants ?



7 Variants probablement pathogéniques (4) > bénins

RET	NM_020975	c.1946C>T	p.(Ser649Leu)
ERBB2	XM_047435590	c.1988G>A	p.(Arg663Gln)
TP53	NM_000546	c.284C>G	p.(Ser95Cys)
CHEK2	NM_007194	c.470T>C	p.(Ile157Thr)
MET	NM_000245	c.3028G>A	p.(Asp1010Asn)
EGFR	NM_005228	c.2527G>A	p.(Val843Ile)
FGFR1	NM_001174063	c.1631A>G	p.(Asn544Ser)

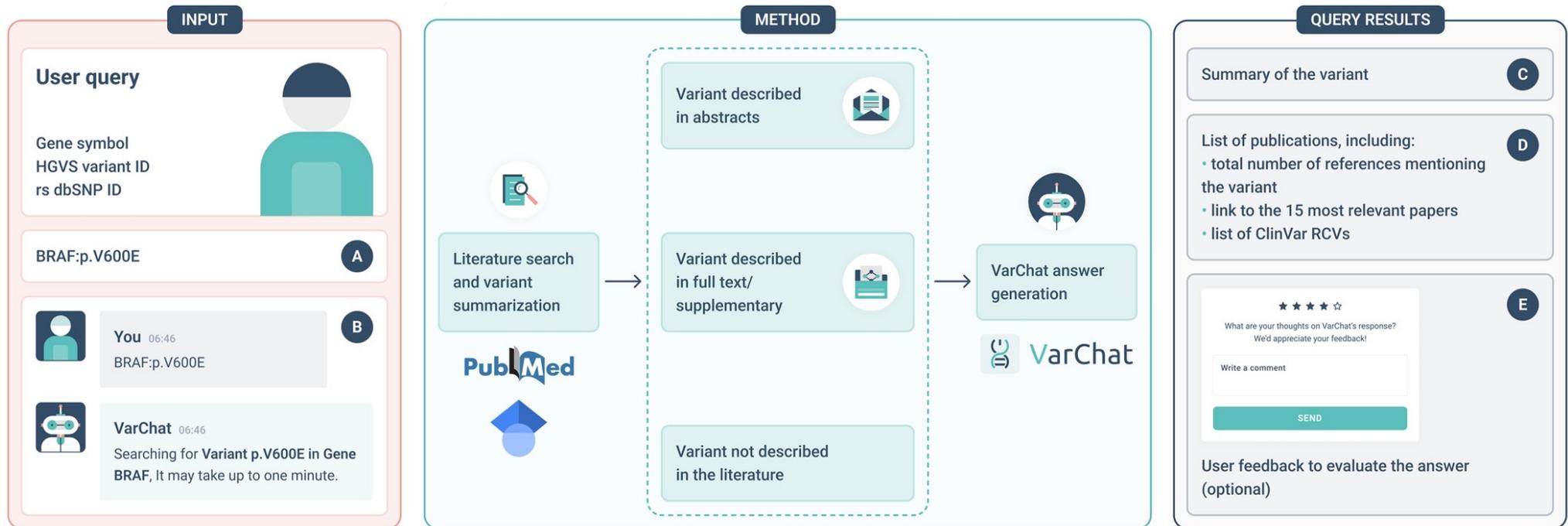
Quel intérêt dans le classement des variants ?



7 Variants bénins (1) > pathogéniques

FGFR2	NM_000141	c.755C>T	p.(Ser252Leu)
BRCA2	NM_000059	c.4570T>G	p.(Phe1524Val)
BRCA2	NM_000059	c.4585G>A	p.(Gly1529Arg)
BRCA2	NM_000059	c.7994A>G	p.(Asp2665Gly)
BRCA2	NM_000059	c.10045A>G	p.(Thr3349Ala)
BRCA1	NM_007294	c.397C>T	p.(Arg133Cys)
MET	NM_000245	c.2975C>T	p.(Thr992Ile)

VarChat



FGFR2 NM_000141 c.755C>T p.(Ser252Leu)



VarChat 17:54



TRANSLATE TO

La variante génomique c.755C>T p.Ser252Leu rs79184941 est située dans le gène FGFR2, qui code pour le récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes, une protéine qui joue un rôle crucial dans la signalisation, la croissance et la différenciation cellulaires. Cette variante entraîne la substitution d'un résidu de sérine par une leucine à la position 252 de la protéine. Le gène FGFR2 est essentiel pour la transmission des signaux extracellulaires vers le compartiment intracellulaire, médiant la signalisation des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) dans la cellule, ce qui est essentiel pour la reconnaissance cellulaire et l'interaction avec les cellules voisines et les structures extracellulaires [3].

La variante c.755C>T p.Ser252Leu a été largement étudiée dans des modèles murins afin de comprendre ses effets phénotypiques. En particulier, la mutation S252W du FGFR2, qui est analogue au variant humain c.755C>T p.Ser252Leu, a été associée à une dysmorphologie palatine sévère dans ces modèles. La mutation entraîne des défauts palatins plus graves qu'une autre mutation, P253R, dans le même gène, ce qui confirme les observations faites chez les humains atteints du syndrome d'Apert. La mutation S252W entraîne une série de variations de la forme du palais et de dysmorphologies plus intenses que celles observées dans la mutation P253R [2].

En outre, il a été démontré que la mutation S252W entraîne une signalisation excessive du FGFR2 et de nouvelles voies de signalisation anormales dans la cellule. Cette signalisation aberrante est due au fait que la mutation entraîne une perte de la spécificité de ligand normale de l'isoforme pour la plupart des ligands, ce qui conduit à de nouveaux circuits de signalisation qui activent différents réseaux de régulation génique. La mutation affecte également l'expression de gènes importants pour le développement et le maintien du système nerveux central (SNC), suggérant un rôle potentiel dans les dysmorphologies du SNC observées dans le syndrome d'Apert [3].

Dans les modèles murins, le génotype Fgfr2+/S252W a été généré à l'aide d'une méthode de knock-in médiée par Cre, et les conséquences phénotypiques ont été étudiées à l'aide de diverses analyses, notamment le génotypage par PCR, les études micro-CT et les analyses immunohistochimiques. Ces études ont permis de mieux comprendre les processus moléculaires et cellulaires à l'origine des caractéristiques palatines différentielles et des anomalies craniofaciales associées à la mutation [1][4].

En résumé, le variant c.755C>T p.Ser252Leu rs79184941 du gène FGFR2 est une mutation faux-sens qui a été associée à des effets phénotypiques significatifs, en particulier dans le contexte du syndrome d'Apert. Le variant entraîne une altération de la signalisation du FGFR2 et a été associé à de graves dysmorphologies craniofaciales et palatines, ainsi qu'à des implications potentielles pour le développement du SNC. La variante a été largement caractérisée dans des modèles de souris, ce qui a permis d'obtenir des informations précieuses sur ses effets pathogènes.

REFERENCES (459 FOUND)

READ MORE

CLINVAR (18 RCVs FOUND)

READ MORE

FGFR2 NM_000141 c.755C>T p.(Ser252Leu)

Contexte biologique

- Cette mutation dans *FGFR2* est connue pour être pathogène et est associée à plusieurs maladies génétiques comme le syndrome d'Apert, qui est une craniosynostose syndromique. La mutation p.(Ser252Leu) modifie la fonction du récepteur FGFR2, entraînant une activation anormale.

Si tu veux en savoir plus :

1. **ClinVar** : Recherche cette mutation dans la base de données ClinVar pour des informations sur sa pathogénicité.
2. **OncoKB ou COSMIC** : Si cette mutation est liée au cancer, tu peux consulter ces bases pour des implications cliniques.
3. **Littérature scientifique** : Une recherche dans PubMed pourrait t'apporter des détails sur les conséquences biologiques et les études associées.

Si tu as une tâche spécifique avec cette mutation, comme l'annotation ou une interprétation clinique, je peux t'aider à formuler la requête ou à interpréter les résultats.

ChatGPT

et 755 G>A



Recherche terminée dans 4 sites ▾

La mutation **c.755G>A (p.Ser252Asn)** dans le gène FGFR2 est bien documentée et associée à des syndromes de craniosynostose tels que le syndrome d'Apert. Cette mutation remplace un sérine par une asparagine en position 252 de la protéine. Elle est classée comme pathogénique et cause un gain de fonction du récepteur FGFR2, menant à des activations anormales des voies de signalisation [NCBI](#) [NCBI](#) .

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter les bases de données comme ClinVar ou des articles scientifiques décrivant son impact fonctionnel. Si vous travaillez sur des échantillons ou des cas cliniques impliquant cette mutation, son rôle dans les maladies pourrait être significatif.



quel est le 755 nucléotide sur la séquence de référence ?



Dans la séquence de référence de *FGFR2* (NM_000141), le nucléotide en position 755 est une **cytosine (C)**. Cela correspond au codon dans lequel des mutations pathogéniques sont connues, comme **c.755C>G** (p.Ser252Trp) ou **c.755C>T** (p.Ser252Leu), qui entraînent des modifications dans l'acide aminé codé en position 252 de la protéine FGFR2.

Cette information est issue des bases de données comme RefSeq et ClinVar, qui fournissent les séquences de référence et les annotations des mutations génétiques. Si tu as besoin de valider cette information, des outils comme le **Genome Browser** d'UCSC ou des requêtes dans ClinVar permettent de confirmer les séquences exactes.

donc ta réponse sur 755G>A n'est pas bonne



Tu as raison, et je vais clarifier les choses.

Dans la séquence de référence pour *FGFR2* (NM_000141), le nucléotide 755 est une cytosine (C). Par conséquent, une mutation décrite comme 755G>A serait incorrecte dans ce contexte, car elle supposerait que le nucléotide de départ est une guanine (G), ce qui n'est pas le cas ici.

Les mutations bien documentées autour de cette position incluent notamment :

- **c.755C>G** : Remplace une cytosine (C) par une guanine (G), entraînant une substitution de sérine par un tryptophane (p.Ser252Trp).
- **c.755C>T** : Remplace une cytosine (C) par une thymine (T), entraînant une substitution de sérine par une leucine (p.Ser252Leu).

Ces mutations, particulièrement **c.755C>G**, sont fréquemment associées à des maladies comme le syndrome d'Apert.

Si une mutation spécifique comme **755G>A** t'intéresse, elle nécessiterait une vérification rigoureuse, car elle pourrait résulter d'une erreur de transcription ou d'un alignement incorrect de la séquence.



alors pourquoi tu as répondu n'importe quoi la première fois



Tu as tout à fait fait raison de relever cela, et je m'excuse pour l'erreur initiale. Cela semble venir d'une confusion dans ma recherche de données et dans mon interprétation des mutations listées dans les bases de données, où plusieurs positions et types de mutations similaires étaient mentionnés.

Voici pourquoi cela a pu arriver :

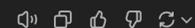
1. **Erreurs de contexte** : La mutation c.755C>G, bien connue et associée au syndrome d'Apert, est souvent mentionnée à côté de positions et de notations voisines. Une erreur peut survenir si l'on transpose incorrectement un contexte entre ces variantes.
2. **Mauvaise reformulation** : En essayant de répondre rapidement, j'ai mal interprété une recherche sur une mutation voisine comme étant pertinente pour le contexte spécifique demandé (755G>A), qui n'est pas valide ici.

Réponse corrigée :

La base en position 755 de la séquence de référence **FGFR2 NM_000141** est une **cytosine (C)**. Une mutation 755G>A ne serait donc pas pertinente pour cette position spécifique. Les mutations connues impliquant cette base sont :

- **c.755C>G** (p.Ser252Trp),
- **c.755C>T** (p.Ser252Leu).

Merci de m'avoir fait remarquer cette incohérence. Je ferai attention à m'assurer que les réponses sont claires et bien alignées avec les données exactes dans le futur ! Si tu as d'autres questions ou besoins d'éclaircissements, n'hésite pas.



Le match - Biologistes Vs IA

Patient de 72 ans, présentant un adénocarcinome pulmonaire pour lequel on envisage une chirurgie (stade clinique IIIA). Le séquençage de la biopsie met en évidence un variant sur le gène *EGFR* (NM_005228) : c.2126A>C p.(Glu709Ala) à une fréquence allélique de 15 %.

Le match - Biologistes Vs IA

Patiente de 74 ans, présentant un adénocarcinome pulmonaire métastatique. Le séquençage de la lésion biopsiée met en évidence un variant de *BRAF* (NM_004333) : c.1801A>G, p.(Lys601Glu).

Le match - Biologistes Vs IA

Une patiente âgée de 64 ans est atteinte d'une tumeur stromale gastrointestinale. Une évaluation sur une biopsie tissulaire fait apparaître une mutation c.2525A>T p.(Asp842Val) du gène *PDGFRA*.

Le match - Biologistes Vs IA

Un patient est atteint d'un carcinome prostatique. On retrouve une mutation K3326* (c.9976A>T p.(Lys3326Ter)) du gène *BRCA2* à 43 % de fréquence allélique.

Le match - Biologistes Vs IA

Une biopsie liquide est réalisée chez un patient qui est atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules traité par un inhibiteur de ALK (alectinib) depuis 19 mois. On retrouve une mutation c.3604G>A (p.Gly1202Arg) du gène *ALK* à 1,4 % de fréquence allélique.

En synthèse

- Outils disponibles
- Aide importante dans notre discipline
- Attention quand même...

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Avec la participation
scientifique du



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Avec la participation
scientifique du

