Projet MORETON
Modélisation de la vulnérabilité à la bascule neuroendocrine du cancer de la prostate

Sujet de stage :

Le projet MORETON, qui réunit l'Institut Gustave Roussy et le laboratoire IBISC, vise à construire un modèle de la transdifférenciation neuroendocrine capable d'intégrer la complexité des interactions moléculaires et de proposer des stratégies de reprogrammation cellulaire contre la résistance thérapeutique. En combinant modélisation, analyse de contrôlabilité et validation expérimentale, il ambitionne d'ouvrir la voie à une compréhension systémique de la plasticité tumorale.

La transdifférenciation neuroendocrine (TNE) est un processus par lequel des cellules épithéliales acquièrent des caractéristiques neuroendocrines sous l'effet d'un stress, notamment les traitements anticancéreux. Observée dans les cancers de la prostate et du poumon, elle est associée à des phénotypes agressifs et à une résistance thérapeutique accrue. La complexité des réseaux de régulation et l'hétérogénéité tumorale laissent ses mécanismes mal compris : les approches expérimentales en identifient des marqueurs et des voies de signalisation, sans en saisir la dynamique globale ni prédire les conditions qui la favorisent.

Dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC), environ 25 % des patients résistent d'emblée aux inhibiteurs de la voie du récepteur aux androgènes (ARPi), et les autres développent une résistance acquise. Dans 15 à 20 % des cas, cette résistance s'accompagne d'une TNE : l'adénocarcinome luminal (ADK) évolue vers un cancer neuroendocrine (NEPC). Le NEPC compte parmi les formes les plus agressives et les plus létales de la maladie : facteur de très mauvais pronostic, il progresse rapidement et laisse les patients presque sans recours thérapeutique. Face à la complexité des mécanismes impliqués, la modélisation est une étape essentielle pour comprendre cette transition et identifier des stratégies thérapeutiques. L'enjeu clinique est de découvrir des traitements capables d'empêcher ou de reverser la TNE.

Nous avons construit un réseau booléen de 36 gènes modélisant la TNE. Puis, une analyse de contrôlabilité, qui recherche les interventions minimales (le gel de gènes à 0 ou à 1) conduisant le réseau vers un phénotype cible, a permis de prédire des cibles thérapeutiques capables de reprogrammer le NEPC en ADK, dans les voies Wnt/β-caténine, EGFR et NF-κB.

L'objectif du stage est double. Il s'agira d'abord de valider la construction du réseau et les prédictions qui en découlent, en vérifiant que le réseau reproduit les effets de perturbations établies expérimentalement et les profils d'expression observés chez les patients. Cette première étape permettra à l'étudiant·e de s'approprier le modèle, ses fondements biologiques et les outils d'analyse, avant d'aborder la question de la vulnérabilité.

Le second volet porte sur la vulnérabilité de l'état ADK, c'est-à-dire sa propension à basculer vers le NEPC. Cette vulnérabilité est immanente au réseau, mais elle ne se manifeste que sous l'effet de perturbations extrinsèques, comme la pression thérapeutique. Le stage en identifiera les conditions : quelles perturbations amènent la bascule, combien et dans quel ordre. Il en mesurera les composantes : la fragilité de l'état ADK, par le nombre minimal de perturbations qui le font basculer ; sa résilience,

par sa capacité à y revenir ; et le seuil d'irréversibilité, au-delà duquel la bascule ne peut plus être évitée. Ce seuil délimite la fenêtre d'intervention thérapeutique : tant qu'il n'est pas franchi, un traitement peut encore maintenir la tumeur à l'état d'adénocarcinome ou l'y ramener. Les états qui le précèdent fourniraient des signatures d'alerte, permettant d'adapter la thérapie avant que le NEPC ne s'installe. L'enjeu n'est plus de contrer la bascule une fois le NEPC installé, mais de la prévenir.

Nous recherchons un·e étudiant·e de M2 en bio-informatique, intéressé·e par la modélisation des systèmes biologiques. Une bonne pratique de Python est attendue ; une connaissance de Mathematica est un plus.

Ce stage offre une formation à l'interface de l'informatique et de la cancérologie, où la modélisation formelle débouche sur des hypothèses thérapeutiques testées en laboratoire. L'étudiant·e sera encadré·e à IBISC par des spécialistes en bio-informatique et en modélisation informatique, et travaillera en lien direct avec les oncologues et biologistes de Gustave Roussy.

Lieu : Institut Gustave Roussy (Villejuif) et laboratoire IBISC (Évry).

English version

Modelling the vulnerability of prostate cancer to the neuroendocrine switch

The MORETON project, a collaboration between Institut Gustave Roussy and the IBISC laboratory, aims to build a model of neuroendocrine trans differentiation that captures the complexity of molecular interactions and proposes cell reprogramming strategies against therapeutic resistance. By combining modelling, controllability analysis and experimental validation, it seeks to pave the way for a systemic understanding of tumour plasticity.

Neuroendocrine trans differentiation is a process by which epithelial cells acquire neuroendocrine features under stress, notably anticancer treatments. Observed in prostate and lung cancers, it is associated with aggressive phenotypes and increased therapeutic resistance. The complexity of regulatory networks and tumour heterogeneity leave its mechanisms poorly understood experimental approaches identify the markers and signalling pathways involved, but neither capture its overall dynamics nor predict the conditions that favour it.

In metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), about 25% of patients are primarily resistant to androgen receptor pathway inhibitors (ARPi), and the others develop acquired resistance. In 15–20% of cases, resistance is accompanied by neuroendocrine trans differentiation: luminal adenocarcinoma (ADK) evolves into neuroendocrine prostate cancer (NEPC) through a double-negative intermediate state (DNPC). NEPC is among the most aggressive and lethal forms of the disease: a factor of very poor prognosis, it progresses rapidly and leaves patients with almost no therapeutic options. Given the complexity of the mechanisms involved, modelling is an essential step to understand this transition and identify therapeutic strategies. The clinical challenge is to find treatments able to prevent or reverse neuroendocrine trans differentiation.

We built a 36-gene Boolean network modelling neuroendocrine trans differentiation. A controllability analysis, which searches for the minimal interventions (freezing genes to 0 or 1) that drive the network towards a target phenotype, then predicted therapeutic targets able to reprogram NEPC into ADK, in the Wnt/β-catenin, EGFR and NF-κB pathways.

The internship has two objectives. The first is to validate the construction of the network and the predictions derived from it, by checking that the network reproduces the effects of experimentally established perturbations and the expression profiles observed in patients. This first step will allow the

student to become familiar with the model, its biological foundations and the analysis tools before addressing vulnerability.

The second objective concerns the vulnerability of the ADK state, that is, its propensity to switch to NEPC. This vulnerability is immanent to the network, but it only manifests itself under extrinsic perturbations, such as therapeutic pressure. The internship will identify its conditions: which perturbations trigger the switch, how many, and in what order. It will measure its components: the fragility of the ADK state, given by the minimal number of perturbations that make it switch; its resilience, given by its ability to return to that state; and the irreversibility threshold, beyond which the switch can no longer be avoided. This threshold defines the window for therapeutic intervention: if it has not been crossed, a treatment can still keep the tumour in the adenocarcinoma state or bring it back. The states preceding it would provide early warning signatures, allowing therapy to be adapted before NEPC sets in. The goal is no longer to counter the switch once NEPC is established, but to prevent it.

We are looking for an M2 student in bioinformatics with an interest in modelling biological systems. Good Python skills are expected; knowledge of Mathematica is a plus.

The internship offers training at the interface of computer science and oncology, where formal modelling leads to therapeutic hypotheses tested in the laboratory. The student will be supervised at IBISC by specialists in bioinformatics and computational modelling and will work closely with oncologists and biologists at Gustave Roussy.

Location: Institut Gustave Roussy (Villejuif) and IBISC laboratory (Évry).

Stipend: according to the statutory French rate.

Références bibliographiques :

Beltran, H., et al. (2016). *Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer*. Nature Medicine, 22(3), 298–305. DOI:10.1038/nm.4045

Bluemn, E. G., et al. (2017). *Androgen Receptor Pathway-Independent Prostate Cancer Is Sustained through FGF Signaling*. Cancer Cell, 32(4), 474-489. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.09.003

Zou, M., & Toivanen, R. (2022). *Plasticity and evolution in castration-resistant prostate cancer*. Nature Reviews Urology, 19, 303–320. DOI :10.1038/s41585-022-00597-6

Zhu, Y., et al. (2021). Emerging role of transcription factors in the plasticity of neuroendocrine prostate cancer. Frontiers in Oncology, 11, 658265. DOI:10.3389/fonc.2021.658265

Aggarwal, R., et al. (2018). Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. Journal of Clinical Oncology, 36(24), 2492-2503. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6880

Menssouri N, Poiraudeau L, Helissey C, et al. Genomic Profiling of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Samples Resistant to Androgen Receptor Pathway Inhibitors. Clin Cancer Res. 2023 ;29(21):4504-4517. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3736

Bigot L, Sabio J, Poiraudeau L, et al. Development of Novel Models of Aggressive Variants of Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol Oncol. 2024;7(3):527-536. doi: 10.1016/j.euo.2023.10.011

C. Biane and F. Delaplace, "Causal Reasoning on Boolean Control Networks Based on Abduction: Theory and Application to Cancer Drug Discovery," in IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, vol. 16, no. 5, pp. 1574-1585, 1 Sept.-Oct. 2019, doi: 10.1109/TCBB.2018.2889102.

J. Pardo, S. Ivanov, F. Delaplace*, Sequential reprogramming of biological network fate, Theoretical Computer Science*, Volume 872, 2021, Pages 97-116, doi.org/10.1016/j.tcs.2021.03.013.

Encadrants

Merci de contacter Franck Delaplace

IGR

- Yohann Loriot PR Yohann.LORIOT@gustaveroussy.fr
- Loïc Poiraudeau Post-Doc Loic.POIRAUDEAU@gustaveroussy.fr

IBISC

- Franck Delaplace PR franck.delaplace@univ-evry.fr