

La génomique des cancers et ses applications en médecine vétérinaire

Auteur : Briglia, Cédric

Promoteur(s) : Farnir, Frédéric

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2024-2025

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/23449>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.



La génomique des cancers et ses applications en médecine vétérinaire

Cancer genomics and its applications in veterinary
medicine

Cédric BRIGLIA

Travail de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du grade de Médecin Vétérinaire

ANNEE ACADEMIQUE 2024/2025

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur



La génomique des cancers et ses applications en médecine vétérinaire

Cancer genomics and its applications in veterinary medicine

Cédric BRIGLIA

Tuteur : Professeur Frédéric FARNIR

Travail de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du grade de Médecin Vétérinaire

ANNEE ACADEMIQUE 2024/2025

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur

La génomique des cancers et ses applications en médecine vétérinaire

OBJECTIF DU TRAVAIL

L'objectif de ce travail est de comparer la génomique des cancers en médecine humaine et vétérinaire ainsi que son importance dans le futur de l'oncologie canine.

RESUME

Le cancer représente aujourd'hui la principale cause de mortalité chez le chien. Pourtant, la médecine vétérinaire dispose encore de peu de moyens efficaces pour permettre une détection précoce de cette maladie. Depuis plusieurs années, oncologues et généticiens du monde entier collaborent afin de pallier ce manque. En médecine humaine, la génomique du cancer a profondément transformé la prise en charge des patients depuis plus d'une décennie, en enrichissant notre compréhension des processus tumoraux et en ouvrant la voie à des traitements innovants et ciblés. En revanche, l'étude génomique des cancers chez le chien reste à ses débuts et présente encore de nombreuses zones d'ombre. Ce travail vise à comparer les avancées en génomique des cancers entre la médecine humaine et vétérinaire, dans une optique d'enrichissement mutuel, tout en apportant une réflexion prospective sur l'avenir de l'oncologie canine. De nombreuses applications technologiques développées pour l'humain pourraient, en effet, bénéficier à la médecine vétérinaire, et inversement. Bien que la génomique canine accuse un certain retard par rapport à celle de l'humain, des études récentes ouvrent la voie à de nouvelles perspectives. Par exemple, l'analyse de biopsies liquides a permis de détecter des altérations génétiques associées à certains cancers chez le chien. Ces découvertes contribuent non seulement à étoffer les bases de données génétiques canines, mais elles posent également les fondements d'applications cliniques prometteuses en oncologie vétérinaire. La détection d'ADN tumoral circulant (ADNct) dans ces biopsies pourrait, à l'instar de la médecine humaine, permettre une détection plus précoce des processus tumoraux, ainsi qu'un suivi post-thérapeutique plus précis, qu'il soit chirurgical ou médical. Ces avancées rendent envisageable le développement d'une médecine vétérinaire de précision, intégrant le profil génétique tumoral du patient dans les décisions thérapeutiques. Enfin, les similitudes entre certains cancers canins et humains au niveau génomique soulèvent l'hypothèse que le chien pourrait constituer un modèle pertinent pour la recherche en oncologie humaine. Les échanges de connaissances et de technologies entre médecine humaine et vétérinaire pourraient aboutir à des bénéfices croisés pour les deux espèces. L'objectif final de ce travail est donc de proposer une vision prospective sur l'intégration croissante de la génomique dans l'oncologie vétérinaire et de mettre en lumière le rôle clé que le chien pourrait jouer dans les avancées futures de la recherche oncogénomique.

Cancer genomics and its applications in veterinary medicine

AIM OF THE WORK

The objective of this work is to compare cancer genomics in human and veterinary medicine, and to highlight the significance of veterinary genomics in shaping the future of canine oncology

RESUME

Cancer is currently the leading cause of death in dogs. Yet, veterinary medicine still lacks effective tools for the early detection of this disease. For several years, oncologists and geneticists from around the world have been working together to address this gap. In human medicine, cancer genomics has profoundly transformed patient care over the past decade, enhancing our understanding of tumor biology and enabling the development of innovative, targeted therapies. In contrast, cancer genomics in dogs is still in its early stages and presents many gaps that remain to be filled. This work aims to compare advances in cancer genomics between human and veterinary medicine, with the goal of fostering mutual enrichment while providing a forward-looking perspective on the future of canine oncology. Many technological applications developed for humans could indeed benefit veterinary medicine—and vice versa. Although canine genomics currently lags behind human genomics by roughly a decade, recent studies are opening up promising new perspectives. For instance, the analysis of liquid biopsies has made it possible to detect genetic alterations associated with certain types of cancer in dogs. These discoveries contribute not only to expanding canine genetic databases, but also to laying the groundwork for promising clinical applications in veterinary oncology. The detection of circulating tumor DNA (ctDNA) in these liquid biopsies could, as in human medicine, enable earlier identification of tumor processes, as well as more accurate post-treatment monitoring, whether surgical or pharmacological. These advances pave the way for the development of precision veterinary medicine, incorporating the tumor's genetic profile into clinical decision-making. Finally, genomic similarities between certain canine and human cancers suggest that the dog could serve as a valuable model for human oncology research. The exchange of knowledge and technologies between human and veterinary medicine could lead to mutual benefits for both species. The ultimate goal of this work is to provide a prospective outlook on the growing integration of genomics in veterinary oncology and to highlight the key role that dogs could play in the future of cancer genomics research.

Remerciements

Je souhaite exprimer ma plus grande gratitude à l'égard de toutes les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours universitaire. Je remercie tout d'abord mes professeurs qui m'ont donné la soif d'apprendre et de toujours aller plus loin dans mes connaissances.

Je souhaite également remercier tout particulièrement mon promoteur, Professeur Frédérique Farnir, pour son encadrement et le temps qu'il m'a consacré pour la réalisation de mon travail de fin d'étude.

Je suis également reconnaissant du soutien de mes proches dans mes nombreuses périodes de doutes que j'ai pu avoir tout au long de mon parcours universitaire. Particulièrement, mes parents qui ont fait tout leur possible pour m'apporter les meilleures conditions, tout au long de mon cursus, afin de contribuer à ma réussite ainsi que ma copine qui était toujours là même dans les moments de doutes.

Je tiens également à remercier le Doctorant Rafaël Bernardes avec qui j'ai eu l'honneur de réaliser un bout de recherche.

Table des matières

1. Introduction	6
2. La génomique des cancers en médecine humaine : fondements, enjeux et perspectives cliniques	
2.1 Introduction	8
2.2 Une vision moléculaire du cancer	8
2.3 L'essor des biopsies liquides : ADN tumoral circulant et surveillance non invasive	9
2.4 Obstacles actuels et limites de la mise en œuvre	10
2.5 Vers une médecine prédictive et préventive	11
2.6 Conclusion	11
3. Vers une médecine de précision fondée sur le profil génomique	12
4. Importance de la détection prématurée dans le traitement des cancers	13
5. Génomique des cancers médecine vétérinaire	14
6. Utilisation pratique actuelle en médecine vétérinaire	19
7. Discussion	
7.1 Médecine humaine vs vétérinaire	23
7.2 Le chien comme modèle dans la compréhension des cancers humains ?	24
7.3 L'avenir de l'oncogénétique en médecine vétérinaire	25
7.4 Financement	25
8. Conclusion	25
9. Matériel supplémentaire	26

1) Introduction

Les cancers constituent la première cause de mortalité en médecine vétérinaire. Pourtant, ces derniers sont trop souvent diagnostiqués à des stades avancés rendant la mise en place d'un traitement optimal difficile. En effet, les premières suspicions de cancer chez le chien apparaîtront lors de la mise en évidence de signes cliniques.

Ce travail sert à mettre en lumière les prouesses scientifiques de ces dernières années concernant la détection prématuée des cancers dans les fluides corporels en passant par une connaissance approfondie de la génomique de ceux-ci.

La médecine humaine possède actuellement une base de données déjà plus avancée que la médecine vétérinaire concernant la génomique des cancers. Et pourtant, un pronostic plus sombre que chez l'Homme est souvent donné aux animaux de compagnie suite à la détection tardive des cancers (J.Chibuk et al., 2021). On voit donc un intérêt majeur à une détection prématuée, que ça soit dans l'amélioration du pronostic ou dans la diminution des symptômes liés à ces fléaux. Les méthodes actuelles de détection prématuée en médecine humaine consistent en des biopsies liquides permettant de faire un screening de différents cancers par le biais d'une simple prise de sang, voire d'une prise d'urine. Ces tests non invasifs ont pour but de détecter dans le sang des cellules d'ADN libre montrant des mutations associées à certains cancers.

La médecine humaine, comme la médecine vétérinaire, est en train de développer des bases de données relatant toutes les mutations somatiques ayant été découvertes lors d'études approfondies. Cependant, la médecine humaine ayant commencé la recherche autour de la génomique des cancers plus tôt que la médecine vétérinaire, elle présente pour l'instant des bases de données beaucoup plus importantes, ce qui a permis la mise en place de techniques novatrices concernant la prise en charge des patients atteints d'un cancer (M.K. Stein et al., 2021).

Grâce à ces bases de données, les progrès actuels de la médecine humaine vont fort probablement pouvoir se diffuser vers la médecine vétérinaire. Les biopsies liquides

ont pour but d'être un atout majeur dans la détection prématuée ou dans l'aide au diagnostic des cancers, mais pas seulement. En médecine humaine, elles sont déjà utilisées afin de développer des traitements spécifiques au profil génomique d'un cancer mais aussi au suivi post-chirurgical lors du retrait d'une masse tumorale. Le suivi des taux d'ADN tumoral circulant après une chirurgie donne des indications quant aux marges prises lors du retrait d'une tumeur ou encore quant à des potentielles métastases présentes. Ce suivi peut également être utilisé pour évaluer une réponse à un traitement médicamenteux car une diminution du taux d'ADN tumoral circulant indique une bonne réponse au traitement mis en place voire une rémission totale si le taux est nul.

2) La génomique des cancers en médecine humaine : fondements, enjeux et perspectives cliniques

2.1. Introduction

L'avènement des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) a profondément transformé le paysage de l'oncologie au cours des deux dernières décennies. Ces technologies permettent une exploration exhaustive des altérations génétiques présentes dans les tumeurs, offrant ainsi une compréhension inédite des mécanismes moléculaires à l'origine des cancers. Cette révolution technologique a conduit à l'émergence d'une médecine de précision, qui vise à adapter le traitement en fonction du profil moléculaire spécifique de chaque tumeur. La littérature scientifique récente témoigne de cette transformation, mettant en lumière l'impact du NGS sur la classification des tumeurs, la surveillance non invasive et le développement de thérapies ciblées (K.M. Wong et al., 2011).

2.2. Une vision moléculaire du cancer

Le cancer résulte de l'accumulation progressive d'altérations génétiques affectant des voies cellulaires clés telles que la prolifération, l'apoptose, l'angiogenèse ou la réparation de l'ADN. Grâce à des projets de séquençage à grande échelle tels que The Cancer Genome Atlas (TCGA) et l'International Cancer Genome Consortium (ICGC),

il a été possible d'identifier les mutations les plus fréquentes dans chaque type de tumeur. Ces mutations "conductrices" sont responsables de l'initiation et de la progression tumorale ; elles incluent des altérations bien connues comme KRAS, TP53, EGFR, BRAF V600E ou encore PIK3CA (I.M. Løes et al., 2016) (C. Jing et al., 2018).

Il est aujourd'hui établi que les tumeurs présentent une hétérogénéité génétique importante, à la fois entre patients (inter-tumorale) et à l'intérieur d'une même tumeur (intra-tumorale). Cette complexité explique les phénomènes de résistance thérapeutique, de récidive et de variabilité dans la réponse aux traitements (K.M. Wong et al., 2011). La classification moléculaire des tumeurs est ainsi devenue un outil déterminant pour guider les choix thérapeutiques.

Des analyses approfondies ont révélé la présence de plus de 700 gènes mutés répartis dans un total de 33 types de cancers. Par exemple, dans les leucémies myéloïdes et lymphatiques, plus de 5000 cas ont été étudiés, identifiant 707 gènes mutés avec un total de 3229 mutations somatiques. Concernant les tumeurs pulmonaires, telles que les adénomes et adénocarcinomes, 715 gènes mutés ont été mis en évidence, avec TP53 comme gène le plus fréquemment altéré, totalisant plus de 17 000 mutations somatiques. Pour le cancer du sein, 713 gènes mutés ont été rapportés, correspondant à un total de 8784 mutations somatiques (The Cancer Genome Atlas).

Ces données soulignent la complexité des phénomènes tumoraux et la variabilité des mutations d'un individu à l'autre, rendant la recherche en génomique des cancers particulièrement dynamique mais aussi complexe.

2.3. L'essor des biopsies liquides : ADN tumoral circulant et surveillance non invasive

Parallèlement à l'étude du génome tumoral par biopsie solide, l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNct) dans le sang s'est imposée comme un outil innovant. Cette approche, qualifiée de "biopsie liquide", permet de détecter des fragments d'ADN libérés dans la circulation par les cellules tumorales apoptotiques ou nécrotiques mais également par des cellules saines. L'un des principaux avantages de cette méthode est

son caractère non invasif, rendant possible un suivi en temps réel de la dynamique tumorale.

Les techniques actuellement utilisées incluent la PCR digitale (droplet digital PCR, ddPCR), extrêmement sensible pour des mutations spécifiques, et les méthodes de séquençage ciblé (S. Roychowdhury & A.M. Chinnaiyan, 2014). Ces outils permettent aujourd'hui de nombreuses applications cliniques, telles que le suivi de l'évolution clonale de la tumeur sous traitement, la détection de mutations de résistance émergentes (par exemple, T790M dans EGFR), l'identification précoce d'une récidive, bien avant l'imagerie conventionnelle, et la réalisation d'un diagnostic moléculaire chez les patients inéligibles à la biopsie tissulaire.

Des études ont démontré l'efficacité de la biopsie liquide dans la détection de mutations spécifiques dans divers types de cancers, notamment le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). Par exemple, dans le NSCLC, la biopsie liquide a montré une capacité à détecter des mutations telles que EGFR, KRAS, ALK, MET, BRAF, ROS1, RET et NTRK, offrant ainsi une approche non invasive pour le profilage génomique et la médecine de précision (M.M. Jahani et al., 2025)

2.4. Obstacles actuels et limites de la mise en œuvre

Malgré les avancées significatives de la génomique en oncologie, son intégration en pratique courante reste freinée par plusieurs éléments. Les coûts associés aux plateformes de séquençage haut débit demeurent élevés, bien que tendant à diminuer (K. Schwarze, et al., 2019). L'analyse bioinformatique des données nécessite des compétences techniques pointues et une infrastructure robuste (T.C. Carter, et al., 2016). L'interprétation des variants reste également complexe : tous ne sont pas "actionnables", c'est-à-dire susceptibles de déboucher sur un traitement ciblé (S.W. Jahn et al. 2022).

D'autre part, la standardisation des tests, leur reproductibilité et l'interopérabilité des bases de données restent des défis importants. Enfin, l'accès aux tests et aux

thérapies reste inégal entre régions et systèmes de santé, bien que des initiatives soient en cours pour améliorer cette situation (O. Ginsburg, et al., 2020)

2.5. Vers une médecine prédictive et préventive

Outre le traitement, la génomique ouvre des perspectives en matière de dépistage et de prévention personnalisée. Les études en population générale cherchent à identifier les porteurs de variants de prédisposition (par exemple, BRCA1/2, TP53, MLH1), qui pourraient bénéficier d'un suivi renforcé, voire de mesures prophylactiques. La recherche actuelle explore également la possibilité d'utiliser l'ADNct pour un dépistage précoce chez les patients asymptomatiques, avec des tests multi-cancers tels que Galleri™ (Colombe et al., 2022)

L'essor de la bioinformatique, de l'intelligence artificielle et de l'intégration multi-omique (génomique, transcriptomique, épigénomique, protéomique, ...) permet d'envisager des outils prédictifs complexes, capables d'anticiper la réponse thérapeutique ou le risque de rechute (Y. Ozaki et al., 2024)

2.6. Conclusion

L'oncologie humaine est entrée dans une ère où la compréhension génétique et moléculaire des tumeurs est devenue un pilier fondamental de la décision clinique. Grâce aux technologies de séquençage, aux biomarqueurs circulants et aux bases de données partagées, les approches thérapeutiques sont désormais plus personnalisées, plus précises et potentiellement plus efficaces. Les perspectives ouvertes par la génomique sont immenses, bien que des défis techniques, économiques et éthiques subsistent.

Ce modèle constitue une référence précieuse pour le développement de la médecine vétérinaire de précision. L'adaptation de ces outils à l'animal, la structuration de banques de données génomiques vétérinaires et la validation de biomarqueurs spécifiques sont autant de pistes à suivre pour réduire l'écart entre médecine humaine et animale dans le domaine du cancer.

3) Vers une médecine de précision fondée sur le profil génomique

L'intégration du profil génétique tumoral dans la prise en charge clinique a conduit à l'émergence de la médecine de précision. Celle-ci repose sur le postulat que les altérations moléculaires sont des cibles thérapeutiques spécifiques. Plusieurs médicaments ciblés sont aujourd'hui disponibles et prescrits en fonction d'un profil génomique déterminé. On peut citer :

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) dans les cancers du poumon avec mutations EGFR (J.A. Marcin-Acevedo et al., 2023);
- Les inhibiteurs de BRAF dans le mélanome porteur de V600E (P.B. Chapman et al., 2011);
- Les inhibiteurs de PARP chez les patients porteurs de mutations BRCA (C.J. Lord et al., 2017);
- L'immunothérapie pour les tumeurs présentant une instabilité des microsatellites (MSI-high) ou une forte charge mutationnelle (TMB) (B.H. Alsaafeen et al., 2025).

Des essais cliniques innovants dits « basket trials » (ex : NCI-MATCH) explorent ces approches basées sur le profil moléculaire plutôt que sur le site tumoral. Ainsi, une même thérapie ciblée peut être testée sur des patients présentant une mutation commune, indépendamment de l'organe d'origine du cancer (L. Wang et al., 2014).

Actuellement, la médecine humaine connaît un essor marqué du “Targeted Treatment Selection”. Cette technique consiste en l'utilisation de thérapies prenant en compte le profil génomique d'un cancer afin d'en développer des traitements ciblés spécifiques. Il existe déjà plus de 200 médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement du cancer et 50 d'entre eux qui sont spécifiques et donc qui ciblent des altérations génomiques spécifiques d'une tumeur. Plein d'autres sont en cours de développement et de validation. Chez le chien, seulement 2 médicaments pour le traitement du cancer ont été acceptés par la FDA : le toceranib

(Palladia™) et le tigilanol tiglate (Stelfonta®). En Europe, l'Agence Européenne de Médecine a également autorisé le mastinib mesylate (Masivet®) (J. Chibuk et al., 2021).

L'essor des biopsies liquides apporte également de nouvelles approches à la gestion des patients atteints d'un cancer. Cette pratique non-invasive peut servir dans le cadre d'une détection prématuée, d'une aide au diagnostic, d'une médecine de précision mais peut également servir dans le suivi post-opératoire, post-traitement ou même pendant un traitement. La détection d'ADNct après une chirurgie de retrait de masse est un indicateur d'une rémanence de la masse que ce soit dans la zone de chirurgie ou ailleurs dans le corps par des processus de malignité. Une diminution de la détection d'ADNct apporte en revanche des informations quant à la réponse à un traitement. Si l'ADNct diminue ou bien n'est même plus détectable, c'est que le patient répond correctement ou même complètement au traitement mis en place (J. Chibuk et al., 2021).

4) Importance de la détection prématuée dans le traitement des cancers

On pourrait se demander si la génomique des cancers aurait une réelle utilité en médecine vétérinaire. Il est bon de rappeler que l'incidence annuelle de cancers chez le chien est 10 fois plus importante que chez l'humain étant donné son espérance de vie plus basse. Le cancer est la première cause de décès chez le chien et bien trop souvent parce que ces derniers sont malheureusement détectés à des stades trop avancés et donc symptomatiques (J. Chibuk et al., 2021). Plusieurs études se sont penchées sur l'utilité de détecter les cancers à des stades précoces et l'impact que cela aurait sur le pronostic à court et long terme. En effet, détecter un cancer avant qu'il ne provoque des signes cliniques est un avantage indéniable. Un hémangiosarcome qui se rompt va avoir des conséquences désastreuses sur le patient, de même qu'une masse nasale qui provoquerait de l'épistaxis, des crises d'épilepsie dues à une tumeur au niveau du cerveau ou encore des troubles respiratoires liés à un cancer localisé aux poumons.

L'avantage majeur de cette détection prématuée chez le chien est une meilleure prise en charge du patient et donc de meilleurs résultats liés au traitement. Le traitement de différents cancers tel que le lymphome, l'hémangiosarcome, l'ostéosarcome, le mastocytome, le carcinome des tissus mous, le mélanome malin, le carcinome des glandes mammaires ou encore le carcinome des glandes anales, est bien plus efficace lorsque la prise en charge est faite à un stade précoce de la maladie (A. Flory et al., 2022).

D'un point de vue financier, il est bon de rappeler qu'une détection précoce va réduire les coûts par une prise en charge qui n'est pas aussi urgente qu'un hémangiosarcome qui saigne par exemple. Et d'un point de vue thérapeutique, cela permettra de diminuer la dure charge physique qu'un traitement contre le cancer implique. Un animal présentant déjà des signes cliniques va devoir dans certains cas être stabilisé et les signes cliniques devront être diminués ou résolus avant d'envisager un traitement thérapeutique optimal. Ce dernier peut déjà être lourd dans certains cas de cancers, et donc la possibilité de proposer ce traitement avant l'apparition de signes cliniques serait un avantage certain pour l'animal.

Pour le propriétaire cela est également un avantage psychologique car parfois la présence de signes cliniques peut signifier que l'animal n'en a plus pour longtemps ou même que l'animal est sur une mort imminente. La possibilité de détecter un cancer à un stade pré-clinique permettrait au propriétaire d'éviter ce stress lié à des signes cliniques parfois impressionnantes, de prendre le temps de la réflexion concernant le traitement optimal ou non pour son animal et de réduire la charge financière que cela représente par rapport à celle correspondant à des cas de cancers à un stade avancé.

5) Génomique des cancers médecine vétérinaire

La génomique des cancers en médecine vétérinaire est encore peu développée. En effet, il n'existe encore que trop peu d'études mettant en évidence l'utilité d'allier génomique et oncologie dans notre pratique courante. Une étude sur 1000 chiens montre que l'utilisation de la génomique pour confirmer ou infirmer un diagnostic tumoral pourrait avoir un réel atout (A. Flory et al., 2022). En se penchant sur différents types de cancers, plus spécifiquement les 3 plus agressifs (l'hémangiosarcome, le

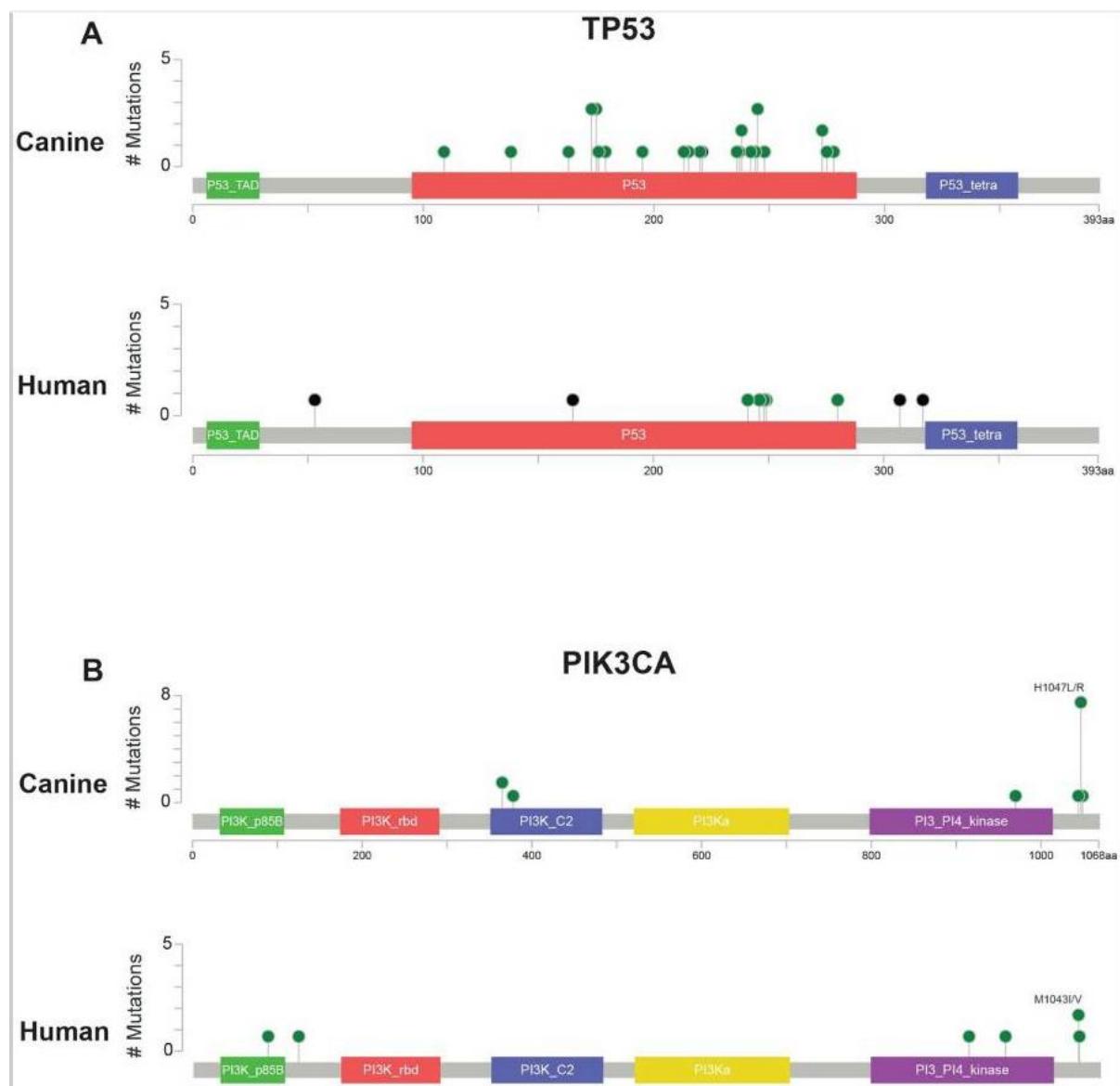
lymphome et l'ostéosarcome), les chercheurs ont pu constater que ces 3 derniers montrent des mutations assez semblables et un taux de détection assez élevé de 85.4% (95% CI: 78.4–90.9%). Cependant, dans le cadre des 8 cancers les plus communs, (lymphome, hémangiosarcome, ostéosarcome, carcinome des tissus mous, mastocytome, carcinome des glandes mammaires, adénocarcinome des glandes anales, mélanome malin), le taux de détection chute à 61.9% (95% CI: 55.3–68.1%). Ils montrent par la suite que la détection prématuée de cancers chez les animaux asymptomatiques est assez incertaine et surtout dure à évaluer. En effet, contrairement à l'étude de A-L. O'Kellet et al. (2023), cette étude se base sur de la détection pure à un temps précis. Ils ne vont pas suivre les animaux sur du long terme pour voir si les animaux présumés sains mais ayant reçu un signal de "cancer détecté" sont réellement porteurs, ils les classent donc dans les faux positifs. Sur les 524 chiens présumés sains, ils ont rapporté 1 seul cas clinique ayant mis en évidence des signes de cancer quelques mois après le test. Il est cependant parfois dur de dire si des mutations étaient bel et bien apparues au moment des tests ou si celles-ci sont apparues à posteriori.

Dans l'étude de A-L. O'Kellet al. (2023), il a été démontré chez 21 patients sur 286 que des signes de cancers ont été mis en évidence chez des chiens uniquement présents pour un check-up de routine.

Pour l'instant, les études se sont principalement penchées sur les 8 cancers les plus fréquents, dont 3 les plus agressifs. On se trouve donc encore loin de la trentaine de cancers étudiés en médecine humaine mais les gènes actuellement rencontrés sont forts similaires. Car en effet, les types de mutations restent les mêmes, d'autant plus que certains cancers en médecine vétérinaire sont assez proches de cancers en médecine humaine. Une étude a pu mettre en évidence des mutations somatiques apparaissant d'une part dans l'hémangiosarcome canin et également dans l'angiosarcome humain (K. Megquier et al., 2019). Ces deux cancers partageant une étiologie génomique similaire, la mise en évidence de mutations somatiques communes est une avancée majeure dans la compréhension et l'étude des mécanismes qui entourent ces deux cancers. Le chien pourrait donc être un modèle pour la recherche liée à l'hémangiosarcome et cela pourrait bénéficier à l'Homme comme à l'espèce canine.

Cette même étude a permis d'identifier chez le chien des gènes mutés dans le cas d'hémangiosarcome et les ont comparés avec les gènes mutés que l'on peut retrouver chez l'humain lors d'angiosarcomes. Ils se sont rendu compte que des similitudes existaient car les gènes “TP53” et “PI3K” étaient mutés dans de nombreux cas d'hémangiosarcomes canins ainsi que dans des cas d'angiosarcomes humains. Pour réaliser cela, ils ont récupéré 47 échantillons d'hémangiosarcomes, en ont extrait de l'ADN et l'ont ensuite séquencé. Une fois l'ADN séquencé, ils ont détecté les différents variants rencontrés et les ont comparés aux variants rencontrés dans des cas d'angiosarcomes humains. Pour les angiosarcomes humains, ils ont utilisé les données fournies par “The Angiosarcome Project”. Il est important de constater que parmi les 194 gènes mutés identifiés chez l'homme, 50 sont des gènes mutés que l'on retrouvera également parmi les 88 gènes mutés chez le chien. Ces gènes appartenant à 7 familles de gènes différents, à savoir, les “Phosphatidyl-inositol signaling”, les “Phospholipase C”, les “Protein tyrosine phosphatase”, les “LDL receptor related proteins”, les “Histone methyltransferase/demethylase activity”, les “MAPK signaling pathway” et les “Protein tyrosine kinase activity”. (Voir Annexe1)

Comme dis précédemment, “TP53”, un gène suppresseur de tumeur, et “PI3K”, un oncogène, sont les deux gènes les plus fréquemment mutés dans les cas d'hémangiosarcomes canins. Les chercheurs ont voulu donc comparer les mutations somatiques occurrentes dans ces 2 gènes afin de voir si celles-ci étaient également présentes dans des cas d'angiosarcomes humains. (Voir Figure 1)



Les boules de couleurs représentent les mutations occurrentes dans ces gènes. En vert, les mutations faux-sens et en noir, les mutations tronquées.

On remarque donc que les gènes “TP53” et “PIK3” sont tous deux mutés, que ça soit dans les cas d’hémangiosarcomes canins ou d’angiosarcomes humains. Ces mutations n’apparaissent cependant pas toujours à la même localisation ou bien, elles ne sont pas du même genre.

Il en va de même quand on parle du cancer du sein chez la femme qui montre de nombreuses similitudes avec les tumeurs mammaires chez la chienne. En effet, la détection de mutations somatiques telles que la méthylation de LINE-1 retrouvée dans de l’ADN circulant chez des chiennes atteintes ainsi que lors de cancers du sein chez la femme, permettent d’envisager l’étude de nouveaux marqueurs chez la chienne.

permettant de développer des tests de biopsie liquide utilisables dans ces deux espèces (K.H. Lee et al., 2019).

Comme en médecine humaine où nous parlions du “The Cancer Genome Atlas”, qui est le site de référence où sont répertoriées toutes les mutations les plus fréquemment rencontrées lors de processus tumoraux, il existe en médecine vétérinaire un équivalent pour le chien : « Canine Cancer Genome Atlas ». Ce portail rassemble toutes les études en matière d’identification de mutations génomiques liés à un cancer qui ont été publiquement dévoilées et autorisées à apparaître sur ce site. On y recense actuellement 49 études sur 13 cancers différents. Chacune des études met en lumière les différentes mutations rencontrées ainsi que la fréquence d’apparition parmi la multitude d’échantillons récoltés. Cela est cependant à nuancer. En effet, le nombre d’échantillons par type de cancer est encore assez faible. Nous avons, par exemple, pour 105 échantillons concernant le lymphome à cellules B, un nombre de mutations par génome analysé allant de 1 à parfois jusqu’à 1189 mutations. Pour ce dernier cas, nous manquons d’informations concernant le patient étudié donc ce nombre est à prendre avec des pincettes. Les mutations les plus fréquemment rencontrées lors de lymphome à cellules B sont sur les gènes “TRAF3”, “ENSCAFG0000004677” et “ENSCAFG00000030258” (D. Giannuzzi et al., 2022). Chaque mutation rencontrée est classée par ordre de fréquence, ce qui nous permet donc d’imaginer un test où en fonction des mutations rencontrées, on pourrait identifier un diagnostic différentiel des tumeurs probables. En effet, des tumeurs différentes peuvent montrer des mutations occurrentes sur des gènes similaires comme c’est le cas du carcinome mammaire qui va montrer “PIK3CA”, “KRAS” et “TP53” comme gènes les plus fréquemment atteints alors que l’hémangiosarcome montrera “TP53”, “PIK3CA” et “TTN” (Canine cancer genome atlas). Identifier un pool de gènes mutés par cancer est donc primordial dans la détection prématuée ou bien encore dans l’aide au diagnostic car cela permettrait par une simple biopsie liquide et le séquençage de l’ADN circulant de détecter précocement des processus tumoraux. Il faut donc continuer à développer la recherche dans ce domaine-là afin d’étoffer la base de données actuelle pour être de plus en plus efficace dans le diagnostic de cancers.

Afin de pouvoir étoffer cette base de données génomiques et identifier les différents gènes pouvant être responsables de l'apparition de tumeurs, il faut d'abord savoir isoler l'ADN lié à ces tumeurs ainsi que de l'ADN de tissu sain. Cette manipulation se base sur un protocole très strict qui va permettre une individualisation de l'ADN ou de l'ARN de l'échantillon d'une masse ou d'un tissu sain tout en évitant une quelconque contamination extérieure.

6) Utilisation pratique actuelle en médecine vétérinaire

Actuellement, les utilisations en oncologie canine de la génomique sont encore restreintes. Deux études récentes, de A-L. O'Kell (2023) et al. et A. Flory et al. (2022) ont réalisé des tests internationaux sur des cohortes de 1500 et 1000 chiens respectivement et ont montré des résultats assez similaires. La première a réuni 1500 échantillons de biopsies liquides contenant entre 14 et 17 ml de sang provenant de 1401 chiens différents présentant ou non une suspicion ou un historique de cancer. Ces échantillons ont tous été envoyés dans des laboratoires afin de les traiter pour en extraire l'ADN circulant ainsi que l'ADN génomique lié aux globules blancs. Ces ADN ont ensuite été séquencés (NovaSeq 6000; Illumina Inc) afin d'identifier les différentes mutations somatiques qu'on pourrait y retrouver. Ces tests étant réalisés avec comme seule indication : “Screening” pour les animaux sans suspicion de cancer, “Aid in diagnosis” pour les patients montrant une suspicion de cancer et ensuite “Postdiagnosis” pour les patients présentant déjà un diagnostic précis et qui avaient déjà reçu un traitement chirurgical ou médicamenteux. Certains étaient fournis sans aucune information et étaient donc classé comme “Not provided”. Les résultats post traitement des échantillons étaient eux aussi classés sous 3 réponses et transmis au vétérinaire. Un résultat positif signifiait un *Cancer signal Detected (CSD)*, un résultat négatif signifiait un *Cancer signal not detected (CSND)* et certains montraient un résultat incertain et étaient donc classés comme “Indeterminate” et recevaient donc la possibilité d'effectuer une nouvelle analyse. Certains patients ayant reçu un “*cancer signal detected*” montraient également des traces de malignité hématologique, ces patients ont donc reçu une prédition de l'origine du cancer. Il est pour l'instant difficile de fournir une prédition pour chaque résultat étant donné que tous les cancers n'ont pas encore d'altération

génomique spécifique. Ces patients positifs étaient ensuite classés en deux catégories (vrai positif ou faux positif) suites à une batterie de tests permettant de confirmer ou infirmer le diagnostic. Les patients ayant reçu un résultat “cancer signal not detected” ont ensuite été classés comme faux négatifs ou vrai négatifs à la suite de tests réalisés chez leur vétérinaire et d'un suivi particulier.

Table 2—Distribution of liquid biopsy results (ie, CSD [positive], CSND [negative], and Indeterminate) and positivity rates for the 1,419 reportable samples originating from a subset of the 1,401 patients described in Table 1, stratified by the indicated purpose for testing: screening, aid in diagnosis, postdiagnosis, and not provided.

Indication	Overall	Screening	Aid in diagnosis	Postdiagnosis	Not provided
Number of reportable samples	1,419	910	366	48	95
CSD (positive)	156	41	93	8	14
CSO: hematologic malignancy	20 of 156	6 of 41	11 of 93	0 of 8	3 of 14
CSND (negative)	1,222	844	260	39	79
Indeterminate	41	25	13	1	2
Positivity rate ^a	11.0%	4.5%	25.4%	16.7%	14.7%

CSO = Cancer signal origin.

Reportable samples are those in which a CSD, CSND, or Indeterminate result was issued (excludes test failures).

^aPositivity rate = [positive results/(positive + negative + indeterminate results)] X 100.

A.L. O'Kell et al., 2023

Les résultats ont ensuite été classifiés à l'aide de quatre valeurs, la sensibilité ou le taux de vrai positifs parmi tous les positifs, la spécificité ou le taux de vrai négatifs parmi tous les négatifs, la valeur de prédiction positive (PPV) ou le taux de cancer diagnostiqué chez les patients ayant reçu un résultat positif et finalement, la valeur de prédiction négative (NPV) ou le taux de patient sain chez ceux ayant reçu un résultat négatif.

Table 3—Liquid biopsy test performance metrics based on available clinical outcome data for 428 of the 1,401 patients described in Table 1 with samples submitted for any test indication (ie, screening, aid in diagnosis, postdiagnosis, and not provided). An additional 37 cases (20 negative, 9 positive, 5 indeterminate, 3 failure) had outcome data provided but could not be assigned to the 2 X 2 table. For the cases with positive or negative results, these included situations where confirmatory cancer evaluations were incomplete or in progress and cases that were lost to follow-up (or euthanized) with limited or no workup performed.

Liquid biopsy result	Cancer status		Relative observed PPV, 89.3% (95% CI, 79.5%-95.0%)
	Present (n = 109)	Absent (n = 319)	
CSD (n = 75)	TP, ^a 67	FP, 8	Relative observed PPV, 89.3% (95% CI, 79.5%-95.0%)
CSND (n = 353)	FN, ^b 42	TN, ^c 311	Relative observed NPV, 88.1% (95% CI, 84.2%-91.2%)
	Relative observed sensitivity, ^d 61.5% (95% CI, 51.6%-70.5%)	Relative observed specificity, ^e 97.5% (95% CI, 94.9%-98.8%)	

FN = False negative. FP = False positive. NPV = Negative predictive value. PPV = Positive predictive value. TN = True negative. TP = True positive.

^aTP = 39 presumptive, 28 definitive. ^bFN = 16 presumptive, 26 definitive. ^cAssumed TNs based on available data at the time study outcome collection closed. ^dThe sensitivity observed in the clinical validation study for the test (CANcer Detection in Dogs [CANDiD] study) was 54.7% (95% CI, 49.3% to 60.0%).³ ^eThe specificity observed in the clinical validation study for the test (CANDiD study) was 98.5% (95% CI, 97.0% to 99.3%).³

Relative observed sensitivity = TP/[TP + FN]. Relative observed specificity = TN/[TN + FP]. Relative observed PPV = TP/[TP + FP]. Relative observed NPV = TN/[TN + FN].

A.L. O'Kell et al., 2023

Pour que les résultats soient les plus corrects possible, ils n'ont retenu pour ces derniers que les animaux pour lesquels un suivi clinique précis avait eu lieu. Cela a réduit la cohorte de 1401 individu à 428. La sensibilité dans cette cohorte réduite est de 61.5% (67/109 ; 95% CI, 51.6% to 70.5%) et la spécificité de 97.5% (311/319 ; 95% CI, 94.9% to 98.8%). Pour ce qui est de la PPV, celle-ci était de 89.3% (95% CI, 79.5%-95%) et la NPV montrait une valeur assez similaire, de 88.1% (95% CI, 84.2%-91.2%).

Il est cependant intéressant ici de redécouper la cohorte selon les indications reçues avec les biopsies liquides. Parmi les 428 individus exposés plus haut, 286 d'entre eux font partie de la catégorie “Screening”. 10% de cette cohorte (28 individus) ont reçu la classification CSD et 21 ont été finalement classés comme vrais positifs. Il faut cependant ajouter que 15 patients ont été classés comme faux négatifs, sur les 258 individus ayant reçu le signal CSND.

Table 4—Liquid biopsy test performance metrics for a subset of 286 patients with clinical outcome data that had samples submitted for cancer screening. These 286 patients represent a subset of the 428 patients described in Table 3. An additional 13 cases (6 negative, 3 positive, 2 indeterminate, 2 failure) had outcome data provided but could not be assigned to the 2 X 2 table. For the cases with positive or negative results, these included situations where confirmatory cancer evaluations were incomplete or in progress and cases that were lost to follow-up (or euthanized) with limited or no workup performed.

Cancer status			
Liquid biopsy result	Present (n = 36)	Absent (n = 250)	
CSD (n = 28)	TP, ^a 21	FP, 7	Relative observed PPV, ^d 75.0% (95% CI, 54.8%–88.6%)
CSND (n = 258)	FN, ^b 15	TN, ^c 243	Relative observed NPV, ^e 94.2% (95% CI, 90.4%–96.6%)
	Relative observed sensitivity, 58.3% (95% CI, 40.9%–74.0%)	Relative observed specificity, 97.2% (95% CI, 94.1%–98.8%)	

^aTP = 12 presumptive, 9 definitive. ^bFN = 7 presumptive, 8 definitive. ^cAssumed TNs based on available data at the time study outcome collection closed. ^dThe PPV estimate made in the clinical validation study for the test (CANDiD study) was 76% to 80%.³

^eThe NPV estimate made in the clinical validation study for the test (CANDiD study) was 95% to 96%.³

A.L. O'Kell et al., 2023

Il convient donc de mettre ces résultats en perspective. Avec une sensibilité de 58,3%, on remarque que ces tests sont effectivement capables de détecter des signaux de cancers chez des animaux venus pour “Screening”. La sensibilité est cependant encore assez faible, avec seulement un peu plus de la moitié des animaux atteint détectés. Du point de vue de la spécificité, en revanche, les résultats sont assez satisfaisants avec un pourcentage de 97.2%, ce qui montre que presque tous les animaux sains ont bel et bien été détectés comme tels.

Pour ce qui est des autres utilisations de ces biomarqueurs génomiques, une étude évalue le potentiel des petits vésicules extracellulaires enrichis en exosomes (SEVs) isolés du sérum comme biomarqueurs pour prédire la réponse à la chimiothérapie chez les chiens atteints de lymphome multicentrique (T.K. Garcia et al., 2020). Les SEVs jouent un rôle clé dans le cancer en facilitant la communication entre cellules tumorales et leur environnement, et en transportant des molécules comme des microsARN (miARN) impliqués dans la progression, la résistance aux traitements et le développement de métastases. Les mi-ARN sont de petites molécules d'ARN non codantes qui régulent l'expression des gènes après la transcription. Dans le contexte du cancer, ils peuvent agir comme oncogènes (favorisant la croissance tumorale) ou comme suppresseurs de tumeurs, selon les gènes qu'ils ciblent. Transportés par les exosomes (contenus dans les SEVs), certains mi-ARN peuvent influencer des processus clés comme la prolifération des cellules cancéreuses, la résistance à la chimiothérapie, la métastase, ou encore l'évasion du système immunitaire (T.K. Garcia et al., 2020). Dans cette étude, un total de 19 chiens malades ont été traités avec le protocole CHOP

et comparés à 30 chiens sains servant de témoins. Le protocole CHOP est un traitement de chimiothérapie couramment utilisé chez les chiens (et aussi chez les humains) atteints de lymphome. Il combine quatre médicaments cytotoxiques dont les initiales forment l'acronyme CHOP : le cyclophosphamide, l'hydroxydaunorubicin (Doxorubicine), l'oncovin (Vincristine) et la prednisolone.

Les analyses de cette étude ont montré que les chiens présentant une maladie progressive avaient des concentrations sériques de SEVs significativement plus élevées au moment du diagnostic que ceux ayant eu une réponse complète à la chimiothérapie. Une concentration supérieure à $2,48 \times 10^{10}$ particules/ml était associée à une réduction marquée de la survie. Les résultats montrent également que la taille des SEVs n'a pas de valeur prédictive, alors que leur concentration, combinée à l'âge et au sous-stade clinique, permet de prédire efficacement la réponse au traitement. Le profil des miARNs associés au cancer, ou oncomiRs, contenus dans les SEVs, révèle des signatures spécifiques entre les groupes répondeurs et non-répondeurs. Notamment, les miR-205 et miR-222 étaient plus fréquents chez les chiens ayant bien répondu au traitement, ce qui suggère un rôle fonctionnel dans la modulation de la réponse thérapeutique. En conclusion, la concentration des SEVs dans le sérum et leur contenu en microARNs pourraient servir de biomarqueurs non invasifs pour le pronostic et l'adaptation personnalisée du traitement chez les chiens atteints de lymphome.

La troisième application majeure alliant génomique et l'oncologie est le “Targeted Treatment Selection”, qui existe déjà beaucoup en médecine humaine mais est encore peu développé en médecine vétérinaire. Comme dit précédemment, en médecine humaine, il existe actuellement plus de 50 médicaments ciblant des mutations génomiques spécifiques à certaines tumeurs sur les plus de 200 médicaments existants déjà. Chez le chien, par contre, il n'existe seulement que 2 médicaments ciblant des mutations génomiques spécifiques : le toceranib (PalladiaTM) et le mastinib mesylate (Masivet[®]). Cependant, beaucoup de médicaments ciblés à usage humain sont actuellement utilisés chez le chien, car ces derniers sont souvent utilisés lors de la dernière phase de test d'un traitement (J. Chibuk et al., 2021). Les biopsies liquides montreraient tout leur intérêt pour cette application-ci car identifier le profil génomique d'une tumeur grâce à l'ADN tumoral circulant permettrait de rapidement mettre en place

un traitement ciblé si celui est disponible en médecine humaine ou bien s'il est en cours de développement en médecine vétérinaire.

La dernière application actuellement utilisée en médecine humaine et qui pourrait être bénéfique à la médecine vétérinaire est l'utilisation de la biopsie liquide dans le suivi post-opératoire, dans le monitoring de la réponse à un traitement ou encore comme suivi après une disparition complète d'une tumeur. En effet, la détection d'ADN tumoral circulant lors de biopsies liquides pourrait être un indicateur de malignité non observable grâce aux moyens actuels. Dans le cas des mastocytomes par exemple, cela nous permettrait d'être sûr que les marges prise lors de l'excision de celui sont suffisamment larges. Dans une même optique, un taux d'ADN tumoral circulant diminuant lors d'un traitement contre le cancer serait un bon indicateur de réponse ou non au traitement ainsi qu'en post traitement. Un animal n'ayant plus de trace d'ADN tumoral circulant dans les biopsies liquides pourrait être classifié comme ayant eu une réponse complète au traitement. Pour le suivi plusieurs mois après un traitement, cela aurait aussi un intérêt car même si les biopsies liquides post-traitement montraient un taux d'ADN tumoral circulant nul, la possibilité de récurrence reste une préoccupation majeure (J. Chibuk et al., 2021).

7) Discussion

7.1. Médecine humaine vs vétérinaire

La médecine vétérinaire est actuellement en retard par rapport à la médecine humaine dans ce domaine de l'oncogénétique. On a observé une dynamique de recherche autour de la génomique des cancers qui ne cesse de croître depuis une dizaine d'années. En effet, les cancers ayant une place importante dans la société actuelle, la course à la compréhension de leurs mécanismes est, pour beaucoup de chercheurs, urgent. On peut cependant observer une énorme différence entre les avancées en médecine humaine et en médecine vétérinaire. La médecine humaine s'est penchée sur ce sujet depuis déjà une grosse dizaine d'années alors que les premières études chez le chien datent d'il y a 7 ans. Ces différentes études ont néanmoins permis de mettre en évidence que les résultats de leurs recherches étaient très prometteurs

lorsqu'ils se sont intéressés à la détection d'ADN circulant dans les fluides corporels. Cette technique est donc en cours d'exploration chez le chien mais nous manquons encore de beaucoup d'informations quant à la reconnaissance et l'identification des mutations impliquées dans ces processus tumoraux. La médecine humaine possède une base de données génomiques explorant pour l'instant les mutations présentes dans 33 cancers avec plus de 700 gènes mutés mis en évidence. Les prémisses de la recherche en oncogénétique vétérinaire ne se penchent pour l'instant que sur seulement 13 cancers (Canine genome atlas). On remarque aussi que les cohortes dans les études humaines vont jusqu'à plusieurs dizaines de milliers d'individus contre maximum 115 en médecine vétérinaire lorsqu'il s'agit de séquençage de génome et jusqu'à 1500 individus lorsqu'il s'agit d'étude de détection sur le terrain.

On remarque donc qu'il est compliqué d'avoir des cohortes d'animaux suffisamment grandes que pour réaliser des études à grande échelle. Et surtout, il est bien plus ardu d'obtenir des financements en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine.

Dans le domaine de la médecine de précision que prône de plus en plus la médecine humaine, l'utilisation des traitements peut aller dans les deux sens lorsque les mutations génomiques entre le chien et l'Homme sont semblables. Il y a donc un réel intérêt de développer la recherche dans ce domaine en médecine vétérinaire, pour d'un côté développer des traitements spécifiques aux mutations génomiques que rencontre le chien et d'un autre côté potentiellement faire des découvertes qui pourraient être bénéfiques à la médecine humaine.

7.2. Le chien comme modèle dans la compréhension des cancers humains ?

Le chien peut parfois être utilisé comme modèle pour l'Homme dans l'étude de certains cancers. L'hémangiosarcome en est un bon exemple, car comprendre le fonctionnement de celui-ci chez le chien permettrait de mieux comprendre les mécanismes de l'angiosarcome chez l'être humain. Il en va de même dans la compréhension du carcinome mammaire chez la chienne et du cancer du sein chez la femme. En effet, dans tous ces types de cancers, on retrouve actuellement des

mutations similaires telles que la méthylation de LINE-1 pour le carcinome mammaire ou encore des mutations dans les gènes “TP53” et “PI3K” pour l’hémangiosarcome et l’angiosarcome (K. Megquier et al., 2019).

Des études supplémentaires pourraient apporter de nouvelles découvertes concernant les similitudes inter-espèces en termes de mutations somatiques et d’apparition de cancers.

7.3. L’avenir de l’oncogénétique en médecine vétérinaire

Comme décrit précédemment, les biopsies liquides associées à un approfondissement de la base de données génomiques vont jouer un rôle majeur dans la détection et le suivi des patients. Que ça soit par un rôle de détection prématuée lors des contrôles de routine, par une aide au diagnostic lors de suspicion de cancer, par un outil de contrôle post chirurgical ou encore par un suivi pendant et après un traitement médicamenteux, l’usage des biopsies liquides paraît inévitable dans un futur proche. Il ne faut cependant pas oublier l’importance de l’impact du coût sur cette pratique. Des coûts élevés pourraient freiner les propriétaires dans leur démarche. Il serait donc judicieux d’intégrer un maximum ces biopsies liquides aux contrôles de routine afin de faire diminuer le prix grâce à une demande importante.

7.4. Financement

La question du financement est souvent abordée en recherche et, après en avoir discuté avec des acteurs du milieu, il a été mis en évidence que le financement dans le domaine de la recherche vétérinaire est souvent difficile à obtenir. Prouver que le chien peut avoir un intérêt dans la recherche contre le cancer en médecine humaine serait un atout majeur dans l’obtention de financement.

8) Conclusion

La génomique appliquée à l’oncologie vétérinaire constitue un domaine en pleine expansion, porteur de nombreux espoirs. L’intégration progressive des outils de séquençage, l’essor des biopsies liquides et la structuration de bases de données génétiques propres aux espèces animales ouvrent la voie à une médecine vétérinaire de précision, mieux adaptée aux spécificités individuelles des patients.

Toutefois, cette évolution soulève encore de nombreuses interrogations. Quels seront, à terme, les apports concrets de ces nouvelles technologies en matière de rapidité de prise en charge, de qualité de vie ou de pertinence des décisions thérapeutiques ? Comment garantir la fiabilité, la reproductibilité et l'accessibilité de ces outils dans un contexte clinique quotidien ? Et dans quelle mesure le chien, en tant que modèle, pourra-t-il réellement contribuer à une meilleure compréhension des cancers humains ?

Ces perspectives, bien que prometteuses, nécessitent des validations supplémentaires et une structuration rigoureuse des connaissances. L'enjeu sera de parvenir à concilier les avancées technologiques avec les réalités économiques et pratiques de la médecine vétérinaire. En ce sens, le développement de l'oncogénétique vétérinaire se situe aujourd'hui à un carrefour : celui d'une médecine encore en construction, mais déjà porteuse de nouvelles orientations diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

L'avenir de cette discipline dépendra donc de notre capacité collective à en approfondir les fondements, à en questionner les limites et à en explorer, avec rigueur, les nombreuses possibilités encore inexplorées.

9) Matériel supplémentaire

J'ai eu l'occasion de participer à l'extraction d'ARN venant de 1 hémangiosarcome et 2 mastocytomes ainsi que les 3 tissus sains correspondants.

Objectif : Extraire l'ARN provenant de différentes tumeurs afin d'en détecter les altérations génomiques présentes tout en les comparant à l'ARN présent dans le tissu sain et cela en éliminant efficacement l'ADN génomique sans traitement à la DNase

Matériel : 2 échantillons de mastocytome et 1 échantillon d'hémangiosarcome provenant de 3 animaux passés en chirurgie à la Clinique vétérinaire universitaire de Liège. 1 RNeasy Plus Universal Mini Kit, chloroforme, éthanol (70 % et 96–100 %), glace sèche ou azote liquide (pour conservation des tissus), homogénéisateur (TissueRuptor ou TissueLyser), microcentrifugeuse

Procédure :

1) Homogénéisation du tissu. Dans un tube contenant le tissu et une bille en acier inoxydable, on ajoute 1ml de QIAZol on ferme et on place dans le TIssueLyser II au programme 200Hz pendant 2 min puis 250Hz pendant 1min si le tissu n'a pas été totalement homogénéisé.

2) Extraction de l'ARN. On transfert à la pipette l'entièreté de la solution centrifugée dans un nouvel eppendorf de 2ml et on laisse reposer 5 minutes à température ambiante. Ensuite on rajoute 100µl de gDNA Eliminator et on agite, on ajoute à cela 180µl de chloroforme qu'on agite pendant 15 secondes et qu'on laisse à température ambiante pendant 2 minutes. On centrifuge ensuite à 12000g pendant 15 minutes à 4°C. On récupère la phase transparente/supérieur sans toucher la phase inférieure qu'on transvase dans un eppendorf. On y ajoute un volume égal d'éthanol 70% et on mélange à la pipette 10 fois.

3) Purification sur colonne. On charge 600µl du mélange de l'eppendorf dans la colonne prévue à cet effet. On centrifuge pendant 15 secondes à 8000g à température ambiante. On jette la partie/débit qui a traversé la membrane présente dans le tube rose et on recommence la centrifugation. Ensuite, on ajoute 700µl de buffer RWT qu'on centrifuge à 8000g pendant 15 secondes et on jette le débit. On recentrifuge en ayant ajouté 500µl de buffer RPE et on jette le débit. On répète la dernière étape mais en centrifugeant 2 minutes à 8000g et on place finalement la colonne dans un nouveau tube de 1.5ml.

4) Elution de l'ARN. On va venir décrocher l'ARN de la membrane présente dans les tubes roses. Pour ce faire, on ajoute 30µl d'eau RNase-free au centre de la colonne, on centrifuge 1 minute. On vient ensuite récupérer l'élution et on le repasse une deuxième fois sur la colonne et à la centrifugeuse. On récupère enfin l'élution contenant l'ARN qu'on conserve sur glace.

5) On analyse la qualité et la quantité d'ARN récolté.

Résultats : Pour ce qui est de la quantité d'ARN récolté, on peut voir que la quantité d'ARN pour l'échantillon de Kalou, un échantillon d'hémangiosarcome, est de 783,8ng/µl, ce qui est très satisfaisant. Pour les 2 échantillons de mastocytome, nous sommes aux alentours de 200-250 ng/µl alors que pour le tissu sain nous sommes seulement à 49-56 ng/µl.

Résultats

:

ID	Sample ID	User ID	Date	Time	ng/µl	A260	A280	260/280	260/230	Constant	Cursor Pos.	Cursor abs.	340 raw
Kalou HS	RB_1604_15	Default	16-04-25	15:42	783,8	19,595	9,525	2,06	1,29	40	230	0,786	
Kalou TS	RB_1604_16	Default	16-04-25	15:43	49,55	1,239	0,606	2,05	0,17	40	230	0,108	
Bonjouc Masto	RB_1604_17	Default	16-04-25	15:44	-3,78	-0,095	-0,082	1,15	0,48	40	230	-1,102	
Bonjouc Masto	RB_1604_17	Default	16-04-25	15:45	250,52	6,263	3,03	2,07	0,68	40	230	0,152	
Bonjouc TS	RB_1604_18	Default	16-04-25	15:45	56,92	1,423	0,728	1,95	0,28	40	230	0,112	
Lexa Masto	RB_1604_19	Default	16-04-25	15:46	222,1	5,552	2,706	2,05	1,86	40	230	0,088	
Lexa TS	RB_1604_20	Default	16-04-25	15:47	50,68	1,267	0,634	2	0,78	40	230	0,138	

Sample ID : Nom ou identifiant de l'échantillon. User ID : Nom de l'utilisateur ou profil ayant mesuré l'échantillon. Date : Date à laquelle la mesure a été faite. Time : Heure de la mesure. ng/µl : Concentration d'ADN ou ARN mesurée dans l'échantillon, en nanogrammes par microlitre (quantité de matériel). A260 : Absorbance à 260 nm, utilisée pour quantifier l'ADN ou ARN. A280 : Absorbance à 280 nm, utilisée pour détecter les protéines (indicateur de contamination). 260/280 :

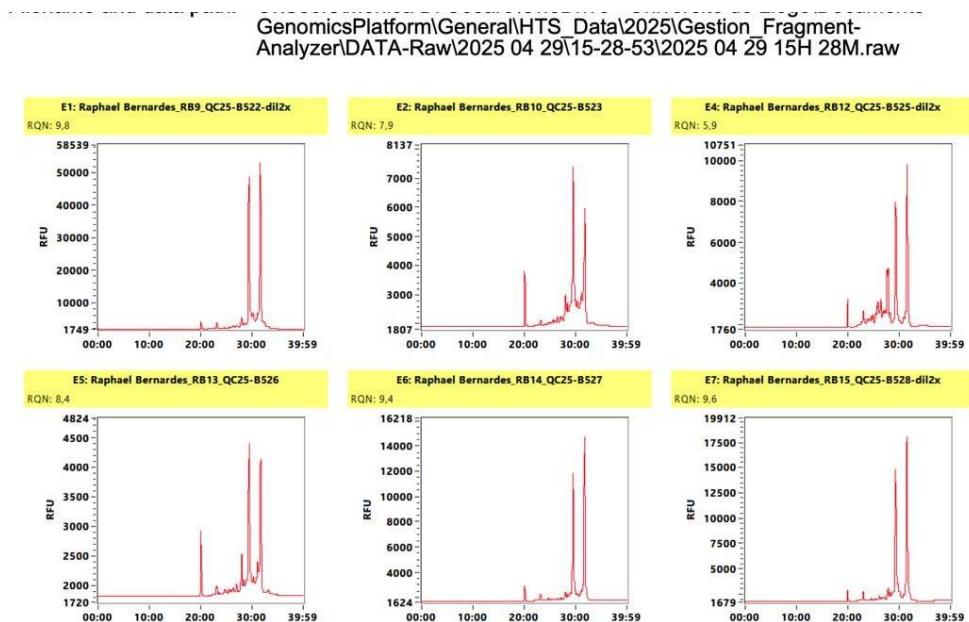
Ratio A260/A280 : indique la pureté de l'échantillon (Un bon ratio pour de l'ADN est ≈ 1.8–2.0) 260/230 : Autre ratio de pureté (absorbance à 230 nm) (des valeurs autour de 2.0 sont aussi bonnes. Un ratio bas peut indiquer des contaminants (sels, solvants, etc.)). Constant : Facteur utilisé dans le calcul de concentration. Ici, constant 40 = pour l'ARN (c'est un facteur de conversion standard). HS : Hémangiosarcome. Masto : Mastocytome. TS : Tissu Sain.

Commentaires : Ici nous avons utilisé une méthode d'extraction d'ARN et non d'ADN car l'ARN est plus fiable concernant l'apparition de mutations somatiques. L'ARN (en particulier l'ARN messager ou ARNm) est produit uniquement lorsque les gènes sont exprimés. Donc, si on veut savoir quels gènes sont actifs dans une cellule ou un tissu à un moment donné (par exemple, dans un cancer ou une inflammation), il faut analyser l'ARN. L'ADN étant identique dans toutes les cellules du même individu, il ne dit presque rien sur l'activité des gènes. Il est cependant important de nuancer car certaines mutations peuvent avoir lieu dans de l'ADN qui n'est pas localisé dans des régions codantes mais qui vont avoir un impact sur un phénotype, notamment via la régulation ou la dérégulation de gènes.

On remarque qu'il y a très peu d'ARN dans le tissu sain qui était de la peau dans ces échantillons-là. Peut-être serait-il plus judicieux d'aller chercher du tissu sain ailleurs comme dans du muscle ? Le muscle est préféré à la peau pour l'extraction d'ARN car il contient normalement moins de RNases (par rapport à la peau), ce qui permet une meilleure conservation de l'ARN. Le muscle est aussi plus homogène et moins contaminé par des substances comme la kératine ou la mélanine, qui peuvent nuire à la qualité de l'extraction et donner un résultat de meilleure qualité. Cela reste une

hypothèse car nous n'avons pas encore eu l'occasion de le démontrer par des extractions d'ARN sur du muscle lors de nos manipulations.

La quantité d'ARN récupéré dans ces échantillons peut-elle être faussée par des erreurs de manipulation tout au long de la chaîne de traitement des échantillons. De la biopsie post chirurgicale à la toute dernière étape décrite plus haut, de l'ARN étranger aurait pu venir contaminer nos échantillons. C'est pour cela qu'il est important de jeter un coup d'œil aux résultats d'analyse de qualité avant de tirer quelconques conclusions.



Voici ci-dessus les résultats d'analyses de qualité de nos échantillons. Le RQN (RNA Quality Number) est un indicateur de qualité de l'ARN extrait. Il est généré par un système Fragment Analyzer (Agilent ou équivalent), à partir des profils électrophorétiques. C'est une note de 1 à 10 : 10 = ARN intact, haute qualité (idéal pour RNA-seq, RT-qPCR...) ; < 7 = ARN dégradé ou partiellement dégradé ; < 5 = mauvaise qualité, généralement inutilisable pour des analyses sensibles

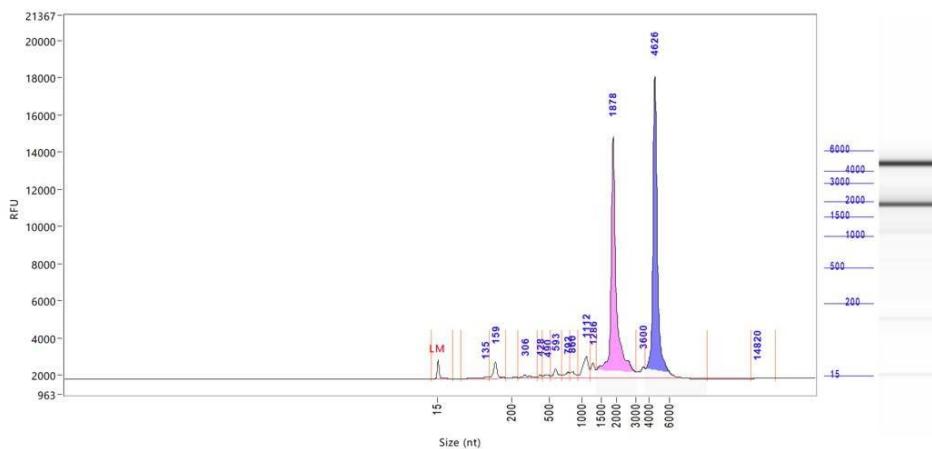
On peut voir ici que les échantillons 1, 6 et 7 sont proches des 10 de RQN et ces 3 graphiques sont fort similaires avec seulement 2 pics de RFU. Regardons de plus près l'échantillon 7 qui est l'échantillon de Kalou, l'hémangiosarcome.

Profil électrophorétique d'un ARN total extrait, analysé avec un Fragment Analyzer.

2025 04 29 15H 28M.raw

Page 14 of 24

Sample: Raphael Bernardes_RB15_QC25-B528-dil2x
Well location: E7
Created: Tuesday, April 29, 2025 3:48:46 PM



Axe horizontal (Size, nt) : taille des fragments d'ARN en nucléotides (nt). Axe vertical (RFU) : intensité de fluorescence (quantité d'ARN détecté). Les pics principaux à 1878 nt et 4626 nt correspondent aux sous-unités ribosomales 18S et 28S, typiques d'un ARN total intact.

Deux pics nets et bien définis = ARN de haute qualité. Le pic 28S (plus grand) est plus haut que le 18S → bon signe. Peu ou pas de "smear" (bruit de fond) avant ou après les pics → très peu de dégradation.

LM (Lower Marker) : repère interne de migration. Ladder de tailles : les pics numérotés (135, 159, 306, etc.) servent de calibrage. Gel virtuel à droite : bande nette = confirmation visuelle de la qualité.

Ce graphique montre donc un ARN intact d'excellente qualité comme confirmée par le RQN 9,6, ce qui confirme que l'échantillon est parfaitement utilisable pour un séquençage ARN, une RT-qPCR ou d'autres analyses sensibles.

Dans un ARN intact, les ribosomes sont conservés : on retrouve deux grands pics correspondant aux ARNr 28S et 18S. Un bon rapport 28S/18S (~2:1) indique que l'ARN n'a pas été dégradé. Si l'ARN est dégradé, le 28S est souvent plus touché, donc le rapport chute (< 1.5 voire < 1).

Un ARN dégradé donne des résultats biaisés ou inexacts en RNA-seq. Il peut fausser la quantification des transcrits (RT-qPCR) et réduire la couverture des gènes (RNA-seq).

Le rapport 28S/18S est un critère de validation souvent exigé dans les publications ou les plateformes de séquençage. Il complète des scores automatiques comme le RIN (Agilent) ou RQN (Fragment Analyzer), mais peut être vérifié visuellement sur l'électrophorégramme.

Déclaration d'utilisation de l'IA générative et des technologies assistées par l'IA dans le processus de rédaction : Chat GPT, utilisé à des fins de grammaires, d'orthographies, de syntaxes et de reformulations.

Bibliographie

- 1) Alsaafeen, B.H., B.R.Ali and E.Elkord, January 2025. Resistance mechanisms to immune checkpoint inhibitors: updated insights. Molecular Cancer.
DOI: [10.1186/s12943-024-02212-7](https://doi.org/10.1186/s12943-024-02212-7)
- 2) Carter, T.C. and M.M.He, April 2016. Challenges of Identifying Clinically Actionable Genetic Variants for Precision Medicine. Journal of Healthcare Engineering.
DOI: [10.1155/2016/3617572](https://doi.org/10.1155/2016/3617572)
- 3) Chapman, P.B., A.Hauschild, C.Robert et al., June 2011. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. The New England Journal of Medicine.
DOI: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782)
- 4) Chibuk, J., A.Flory, K.M.Kruglyak, et al., March 2021. Horizons in Veterinary Precision Oncology: Fundamentals of Cancer Genomics and Applications of Liquid Biopsy for the Detection, Characterization, and Management of Cancer in Dogs. Frontiers in Science.
DOI: [10.3389/fvets.2021.664718](https://doi.org/10.3389/fvets.2021.664718)
- 5) Canine Genome Atlas: <https://caninecancergenomeatlas.org/>
- 6) Flory, A., K-M.Kruglyak, J.A.Tynan, et al., April 2022. Clinical validation of a next-generation sequencing-based multi-cancer early detection “liquid biopsy” blood test in over 1,000 dogs using an independent testing set: The CANcer Detection in Dogs (CANDiD) study. Bauer Research Foundation.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266623>
- 7) Flory, A., L.McLennan, B.Peet, et al., December 2022. Cancer detection in clinical practice and using blood-based liquid biopsy: A retrospective audit of over 350 dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine.
DOI: [10.1111/jvim.16616](https://doi.org/10.1111/jvim.16616)

- 8) Garcia, T.K., J.Lesbon, A.Avila, et al., 2020. Liquid biopsy based on small extracellular vesicles predicts chemotherapy response of canine multicentric lymphomas. *Scientific Reports*.
- DOI: [10.1038/s41598-020-77366-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-77366-7)
- 9) Giannuzzi, D., L.Marconato, A.Fanelli, et al., July 2022. The genomic landscape of canine diffuse large B-cell lymphoma identifies distinct subtypes with clinical and therapeutic implications. *Lab Animals*.
- DOI: [10.1038/s41684-022-00998-x](https://doi.org/10.1038/s41684-022-00998-x)
- 10) Ginsburg, O., P.Ashton-Prolla, A.Cantor, et al., September 2020. The Role of Genomics in Global Cancer Prevention. *Nature Reviews Clinical Oncology*.
- DOI: [10.1038/s41571-020-0428-5](https://doi.org/10.1038/s41571-020-0428-5)
- 11) Jahn, M.M., P.Mashayekhi, M.D.Omrani, A.A.Meibody, March 2025. Efficacy of liquid biopsy for genetic mutations determination in non-small cell lung cancer: a systematic review on literatures. *BMC Cancer*.
- DOI:[10.1186/s12885-025-13786-w](https://doi.org/10.1186/s12885-025-13786-w)
- 12) Jahn, S.W. and P.J.Jost, October 2022. Challenges in integrating molecular profiles into clinical cancer care. Springer Nature, Volume 15, p.303–306.
doi: [10.1038/s43018-021-00243-3](https://doi.org/10.1038/s43018-021-00243-3)
- 13) Jing, C., X.Mao, Z.Wang et al., June 2018. Next-generation sequencing-based detection of EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, Her-2 and TP53 mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Molecular Medicine Reports*.
- DOI:[10.1007/s12254-022-00838-1](https://doi.org/10.1007/s12254-022-00838-1)
- 14) K.Megquier, J.Turner-Maier, R.Swofford, et al., September 2019. Comparative Genomics Reveals Shared Mutational Landscape in Canine Hemangiosarcoma and Human Angiosarcoma. *Molecular Cancer Research*.
- DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-19-0221](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0221)
- 15) Lee, K.H., T.J.Shin, W.H.Kim, J.Y.Cho, January 2019. Methylation of LINE-1 in cellfree DNA serves as a liquid biopsy biomarker for human breast cancers and dog mammary tumors. *Scientific Reports*.
- DOI: [10.1038/s41598-019-53895-8](https://doi.org/10.1038/s41598-019-53895-8).

- 16) Lord, C.J. and A.Ashworth, March 2017. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*.
- DOI: [10.1126/science.aam7344](https://doi.org/10.1126/science.aam7344)
- 17) Løes, I.M., H.Immervoll, H.Sorbye, et al., April 2016. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *International Journal of Cancer*.
- DOI: [10.1002/ijc.30089](https://doi.org/10.1002/ijc.30089)
- 18) Marcin-Acevedo, J.A., B.Pellini, E.M.O Kimbrough, et al., January 2023. Treatment Strategies for Non-Small Cell Lung Cancer with Common EGFR Mutations: A Review of the History of EGFR TKIs Approval and Emerging Data. *Cancers (Basel)*.
- DOI: [10.3390/cancers15030629](https://doi.org/10.3390/cancers15030629)
- 19) O'Kell, A.L., K.M.Lytte, et al., February 2023. Clinical experience with next-generation sequencing-based liquid biopsy testing for cancer detection in dogs: a review of 1,500 consecutive clinical cases. *JAVMA*.
- DOI: [10.2460/javma.22.11.0526](https://doi.org/10.2460/javma.22.11.0526)
- 20) Ozaki, Y., P.Broughton, H.Abdollahi, et al., July 2024. Integrating Omics Data and AI for Cancer Diagnosis and Prognosis. *Cancers (Basel)*.
- DOI: [10.3390/cancers16132448](https://doi.org/10.3390/cancers16132448)
- 21) P.Colombe, J.Béguin, G.Benchekroun, D.Le Roux, July 2022. Blood biomarkers for canine cancer, from human to veterinary oncology. *Veterinary and Comparative Oncology*.
- DOI: [10.1111/vco.12848](https://doi.org/10.1111/vco.12848)
- 22) Roychowdhury, S. and A.M.Chinnaiyan, 2014. Translating Genomics for Precision Cancer Medicine. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15:395–415.
- DOI: [10.1146/annurev-genom-090413-025552](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025552)
- 23) Sahy, A., P.Nema, D.Rajak, et al., June 2025. Exploring AI tools and Multi-Omics for Precision Medicine in Lung Cancer therapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2025.06.001>

24) Schwarze, K., J.Buchanan, J.M.Fermont, et al., July 2019. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. *Genetics in Medicine*.

DOI: [10.1038/s41436-019-0618-7](https://doi.org/10.1038/s41436-019-0618-7)

25) Stein, M.K., O.Oluoha, K.Patel, A.VanderWalde, June 2021. Precision Medicine in Oncology: A Review of Multi-Tumor Actionable Molecular Targets with an Emphasis on Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Personalized Medicine*.

DOI: [10.3390/jpm11060518](https://doi.org/10.3390/jpm11060518)

26) The Cancer Genome Atlas: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>

27) Wang, L. and D.A.Wheeler, 2014. Genomic sequencing for cancer diagnosis and therapy. *Annual Review of Medicine*.

DOI: [10.1146/annurev-med-120811-171056](https://doi.org/10.1146/annurev-med-120811-171056)

28) Wong, K.M., T.J.Hudson, J.D.McPherson, 2011. Unraveling the Genetics of Cancer: Genome Sequencing and Beyond. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*.

DOI: [10.1146/annurev-med-120811-171056](https://doi.org/10.1146/annurev-med-120811-171056)

Annexes

Table 3.

Overlap of mutated genes between canine hemangiosarcoma and human angiosarcoma tumors in several gene families and pathways. Significantly mutated genes bolded.

Gene family	Human only	Shared	Canine only
Phosphatidylinositol signaling KEGG Pathway	<i>DGKB, DGKD, DGKQ, IMPA2, INPP4B, ITPR1, ITPR2, ITPR3, PI4KA, PIK3CG, PIK3R2, PIP5K1B, PLCB1, PRKCB</i>	<i>DGKI, PIK3C2G, PIK3CA, PLCB2, PLCB3, PLCG1, PLCG2, PTEN</i>	<i>DGKG, PIK3C3, PIK3CB, PIK3R1, PIK3R5, PLCB4, PLCE1</i>
Phospholipase C	<i>PLCB1, PLCH1, PLCD1, PLCD3</i>	<i>PLCB2, PLCB3, PLCG1, PLCG2</i>	<i>PLCB4, PLCE1</i>
Protein tyrosine phosphatase	<i>PTP4A2, PTPN7, PTPN9, PTPN13, PTPN23, PTPRA, PTPRB, PTPRC, PTPRH, PTPRO, PTPRQ, PTPRR, PTPRS, PTPRT</i>	<i>PTPN5, PTPN22, PTPRD, PTPRJ, PTPRK, PTPRZ1</i>	<i>PTP4A1, PTPDC1, PTPN4</i>
LDL receptor related proteins	<i>LRP3</i>	<i>LRP1, LRP1B, LRP2, LRP4</i>	
Histone methyltransferase/demethylase activity GO terms	<i>EHMT2, KDM4A, KDM4B, KDM4D, KDMSC, KDM6B, KMT2B, KMT2C, NSD1, PHF2, PRDM16, PRDM7, PRDM9, SETD2, SETDB1, SETDB2</i>	<i>KDM5A, KMT2D, MECOM</i>	<i>JMJD1C, KDM3A, KMT2A, PRMT2</i>
MAPK signaling pathway KEGG Pathway	<i>AKT3, ARRB1, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1G, CACNA1I, CACNA1S, CACNA2D1, CACNA2D2, CACNA2D3, CACNB1, CACNB3, CACNG3, CH2P2, CHUK, DUSP4, EGF, FGFR7, FGF12, FGFR2, FLNC, GRB2, HRAS, HSP90AA1, MAP2K3, MAP3K4, MAP3K5, MAP3K11, MAP4K1, MAP4K3, MAP4K4, MAPK10, MAPK11P3, MOS, MYC, NF1, NTRK1, NTRK2, PAK2, PDGFRA, PDGFRA, PPP3CA, PRKCB, PTPN7, PTPRR, RAF1, RAPGEF2, RASGRF2, RASGRF3, RPS6KA1, RPS6KA5, RPS6KA6, TAO1, TGFB2</i>	<i>BRAF, CACNA1D, CACNA1E, CACNA1H, CACNB2, FGFR3, MECOM, NRAS, PLA2G4A, PTPN5, RASA1, SOS2, TP53</i>	<i>CACNA1C, IL1B, MAP3K6, MAP3K13, NFATC4, PLA2G4E, PPM1B, RASGRF1, RASGRF1, RPS6KA3, SOS1, STK4</i>
Protein tyrosine kinase activity GO terms	<i>ALK, BLK, CLK2, CLK3, DDR1, DDR2, DSTYK, EGF, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA6, EPHB4, EPHB6, ERBB2, ERBB3, FGFR7, FGFR2, FLT4, FRK, HSP90AA1, KIT, MAP2K3, MATK, MERTK, NTRK1, NTRK2, PDGFRA, PDGFRA, PKDCC, PTK2B, RET, ROR2, ROS1, SGK223, SRMS, STYK1, SYK, TEC, TTK, TYRO3, ZAP70</i>	<i>EPHA5, EPHA7, ERBB4, FGFR3, FLT3, IGF1R, JAK1, KDR, NTRK3, PTK2, TIE1, TTN</i>	<i>CDC37, EPNB3, EPHB2, FYN, IL3RA, NRG1, NRP1, STAT5A, TEK, TYK2</i>

Feedback