

La cancérogénèse et les voies de signalisation



Julien Mazières,
Service de Pneumologie, CHU Toulouse
Université Paul Sabatier
INSERM UMR1037

JE SUIS

EN TERRASSE

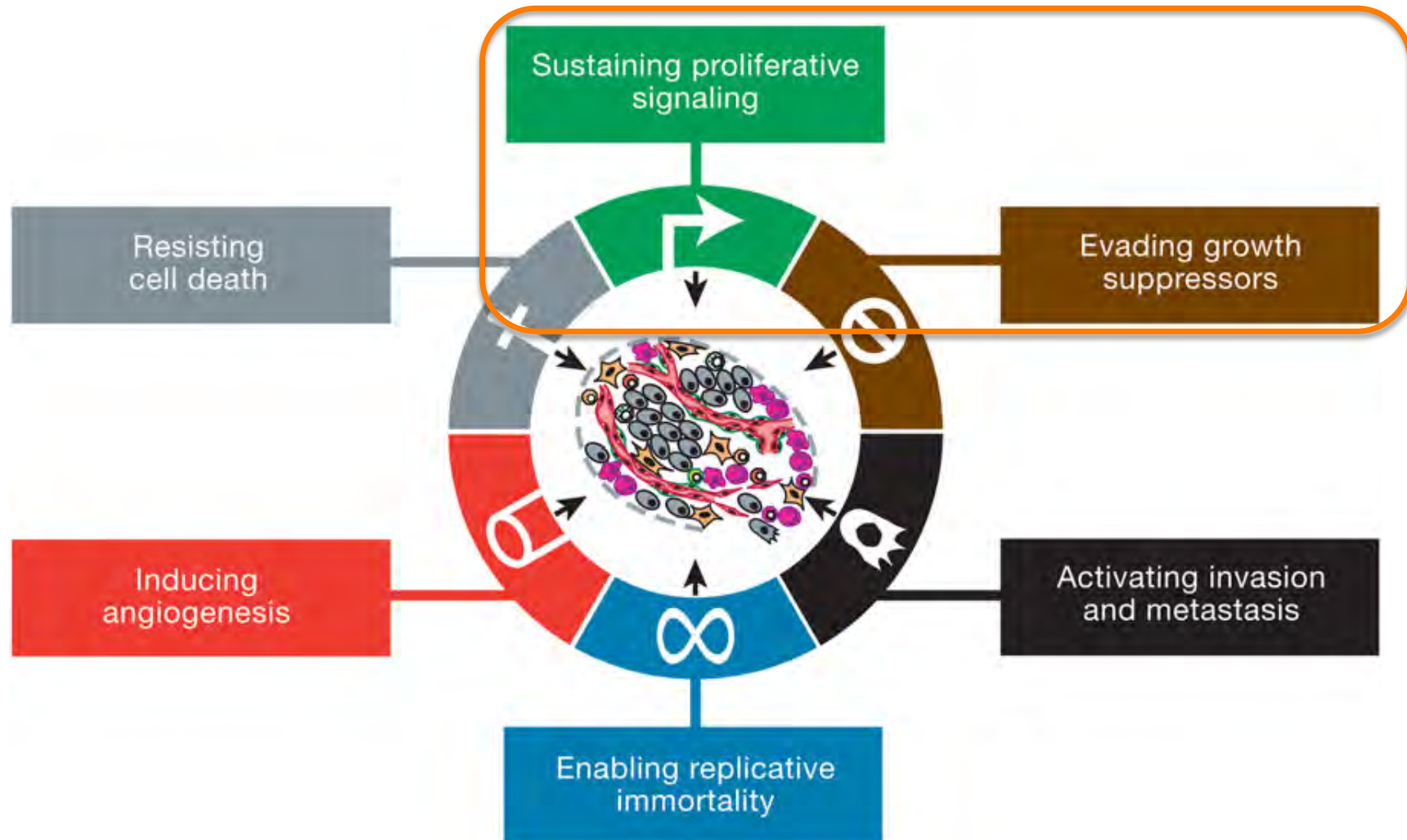
Objectifs

Connaitre les notions :

- **Oncogenèse pulmonaire**
- **Oncogène moteur**
- **Thérapie ciblée**
- **Addiction oncogénique**
- **Létalité synthétique**
- **Hétérogénéité tumorale**
- **Clones et sous-clones tumoraux**

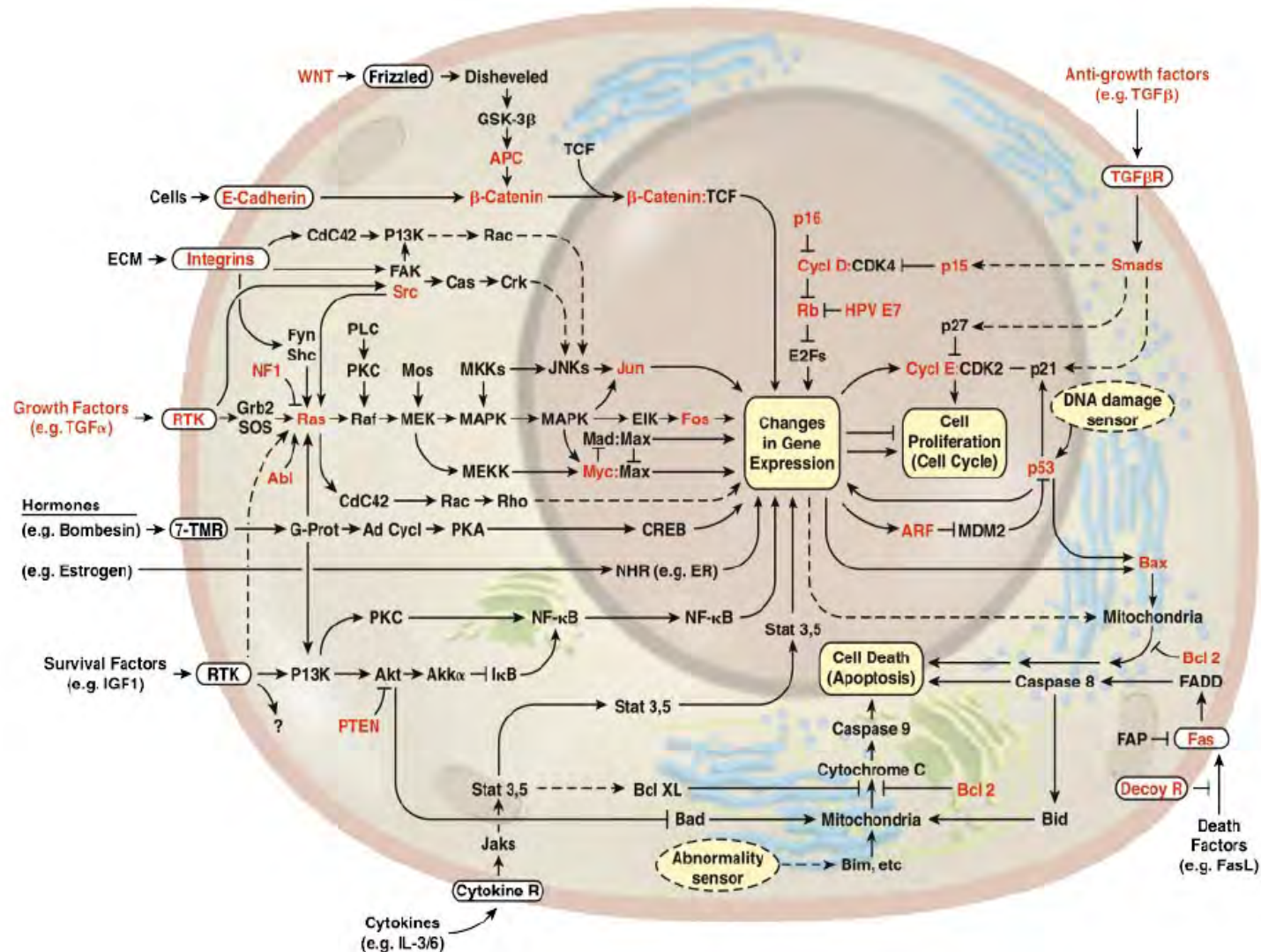
Bases de l'oncogénèse

The hallmarks of cancer (2000)



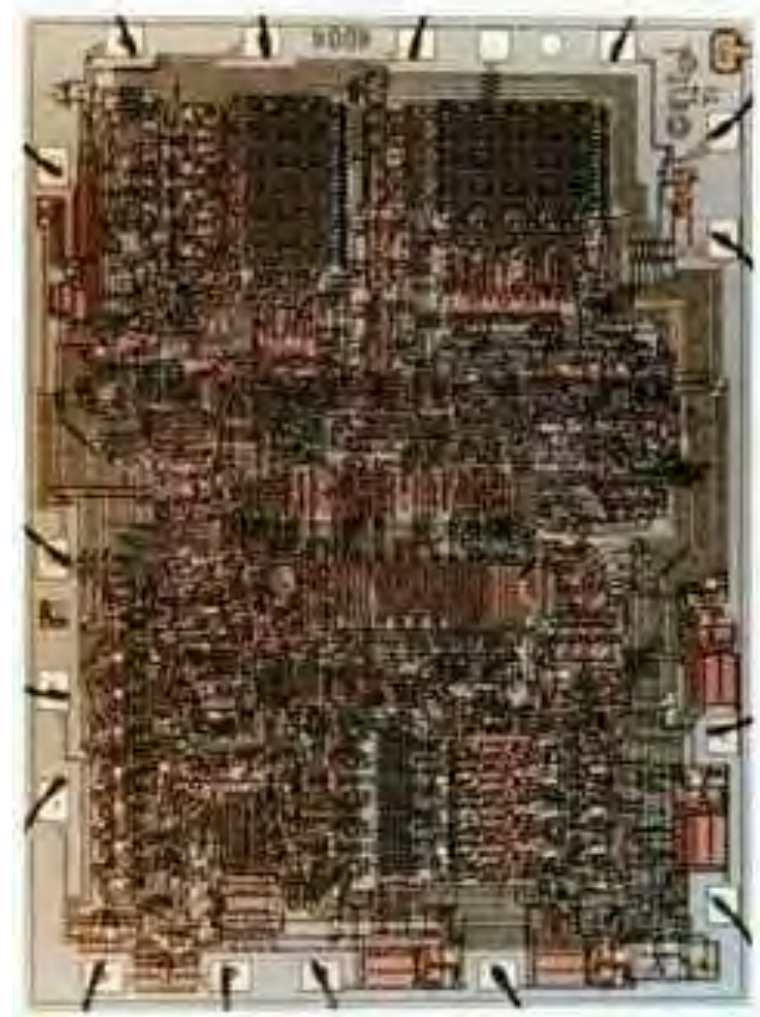
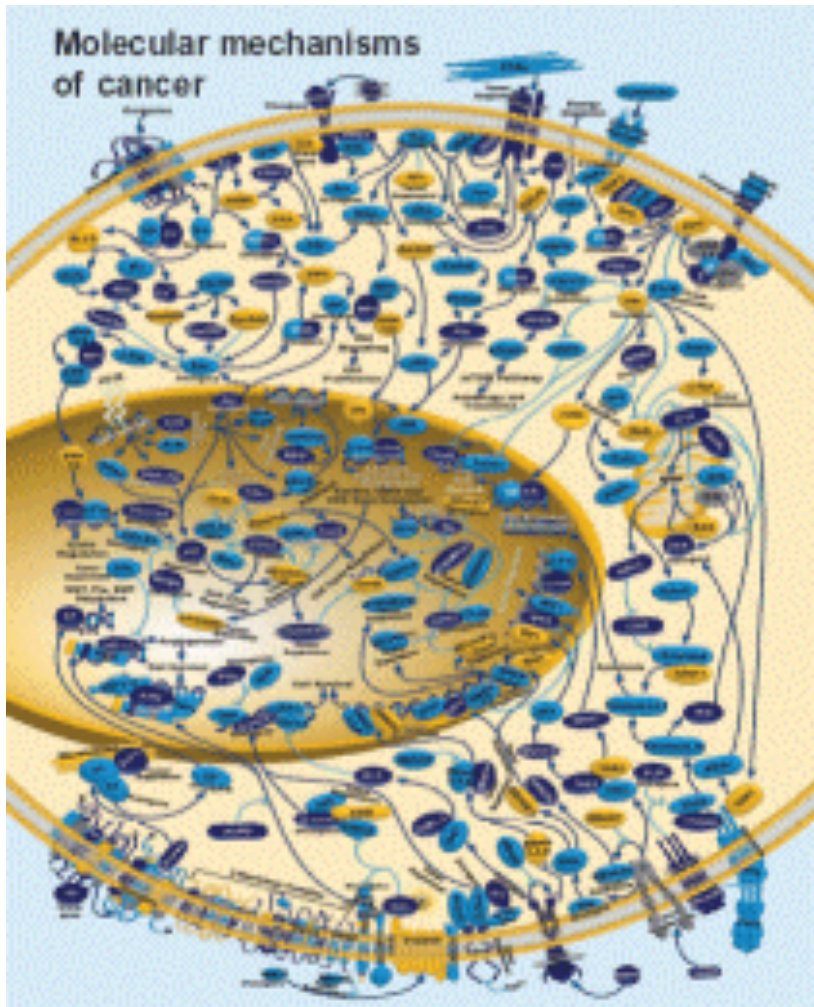
Les facteurs de croissance

- Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur



Les facteurs de croissance

- Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur



Les facteurs de croissance

Quelles sont les caractéristiques d'un oncogène moteur ?

- ***In vitro***: gène capable de conférer à une cellule son phénotype cancéreux:
 - Perte de l'inhibition de contact
 - Perte de la dépendance vis à vis de l'ancrage (croissance possible en agar mou)
 - Indépendance vis à vis des facteurs de croissance
 - Immortalité ou croissance cellulaire illimitée
- ***In vivo***
 - Anomalie d'expression ou moléculaire dans les tumeurs : surexpression (?), amplification, translocation, mutation
 - Oncogenèse dans un modèle murin immuno-tolérant

Les facteurs de croissance

Différence oncogène moteur et oncogène passager ?



Les facteurs de croissance : EGFR

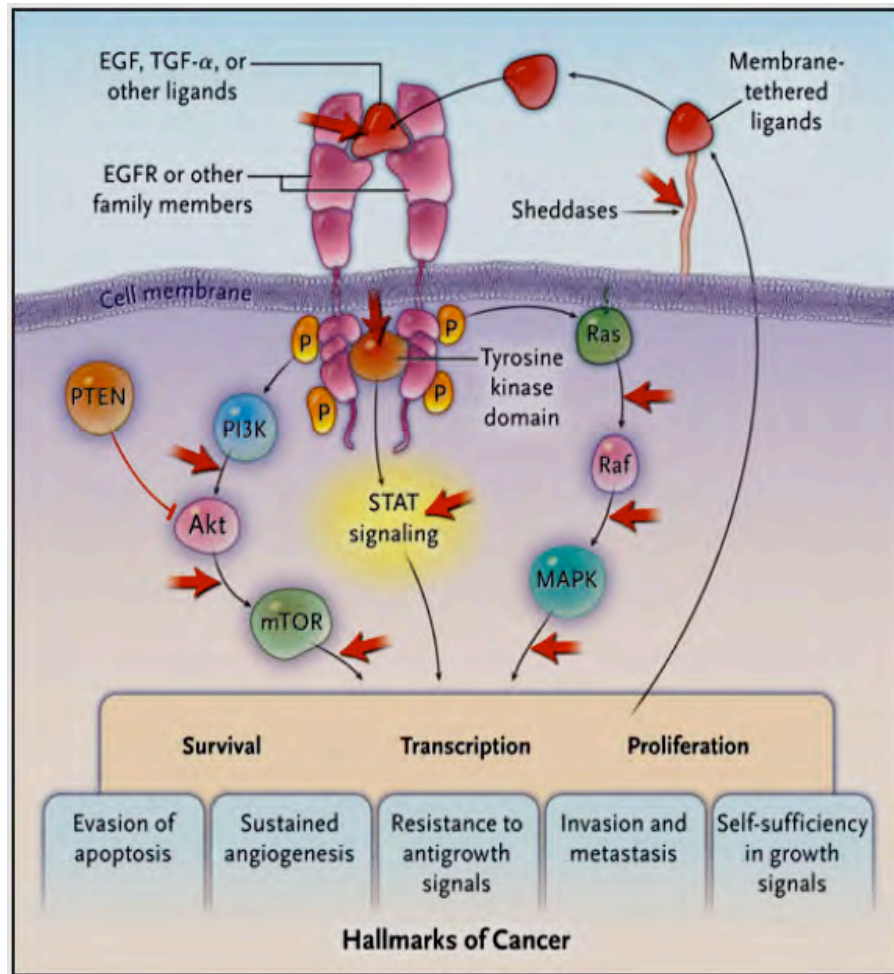
Caractéristiques d'un oncogène moteur ?

EGFR

- *In vitro*: gène capable de conférer à une cellule son phénotype cancéreux:
 - Perte de l'inhibition de contact
 - Perte de la dépendance vis à vis de l'ancrage (croissance possible en agar mou)
 - Indépendance vis à vis des facteurs de croissance
 - Immortalité ou croissance cellulaire illimitée
- *In vivo*
 - Anomalie d'expression ou moléculaire dans les tumeurs : surexpression, amplification, mutation
 - Oncogenèse dans un modèle murin immuno-tolérant



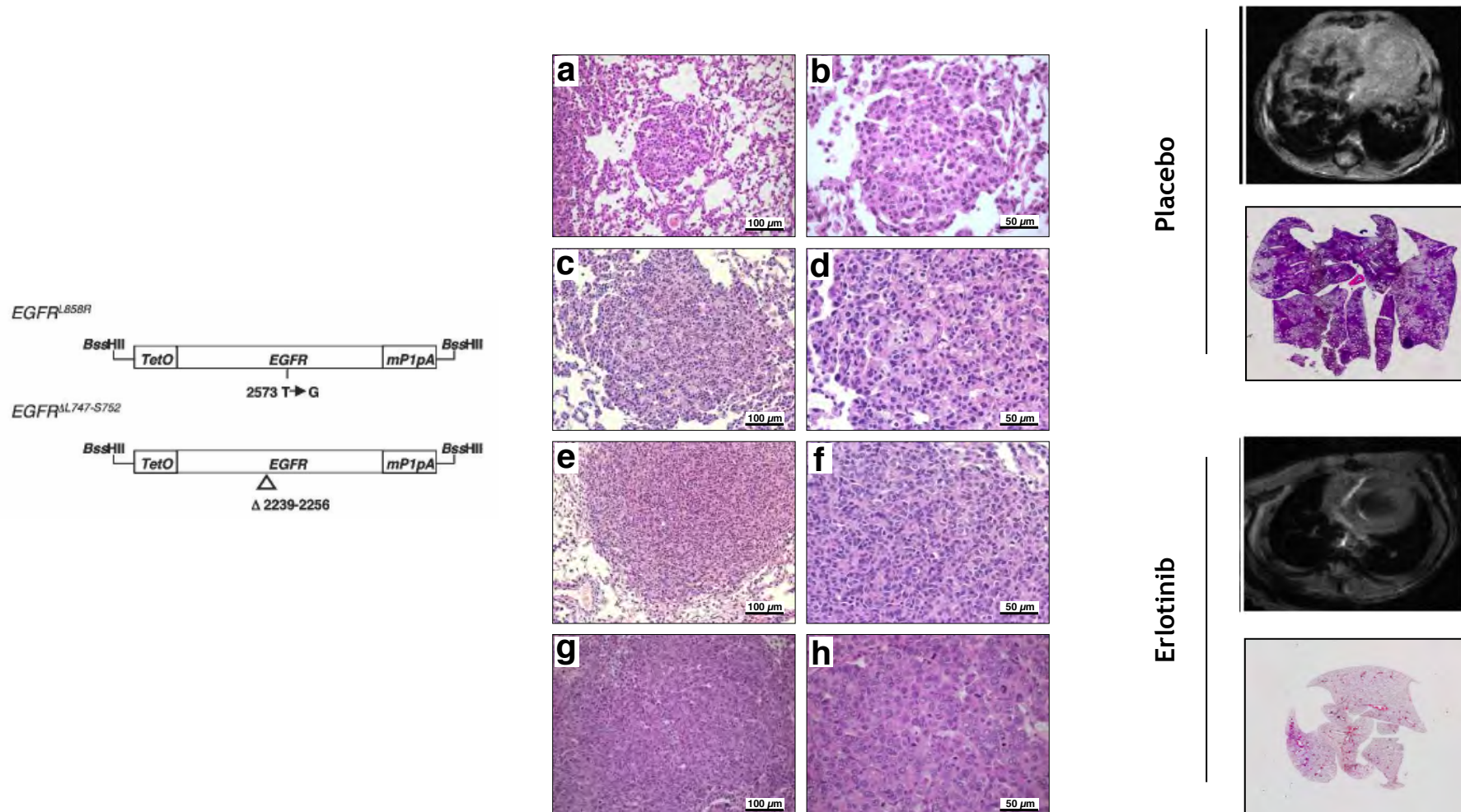
Les facteurs de croissance : EGFR



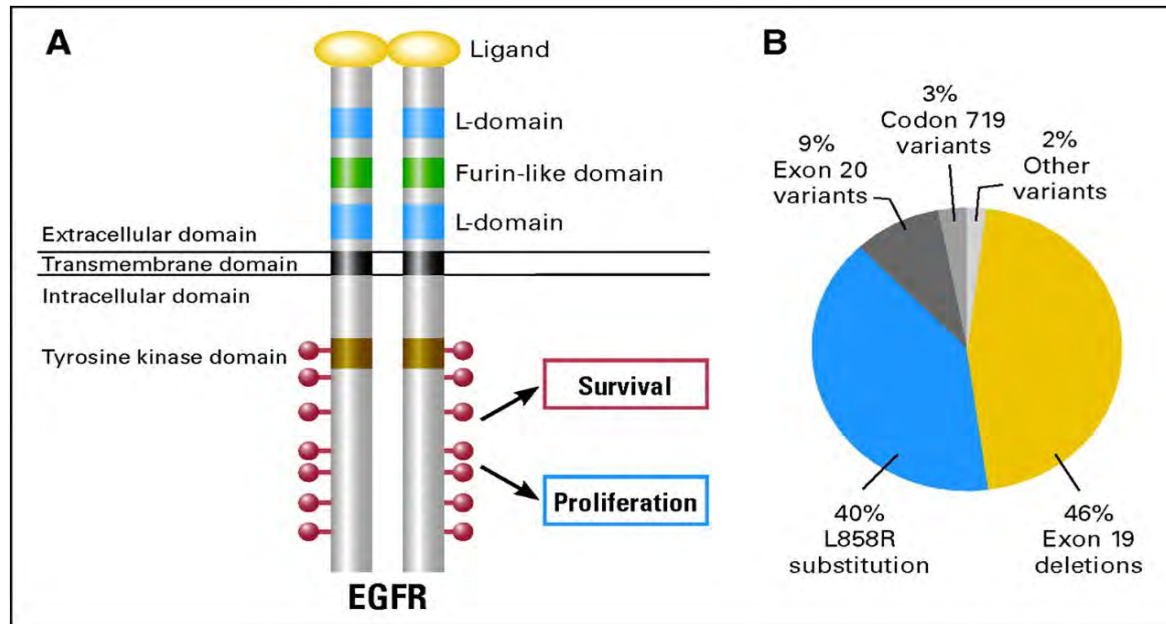
1. Echappement à l'apoptose
2. Angiogenèse
3. Résistance aux signaux d'arrêt de croissance
4. Invasion et métastases
5. Auto-suffisance en facteurs de croissance

Les facteurs de croissance : EGFR

Lung adenocarcinoma induced by L858R mutated EGFR in a transgenic mouse model. Response to EGFR-TKI.



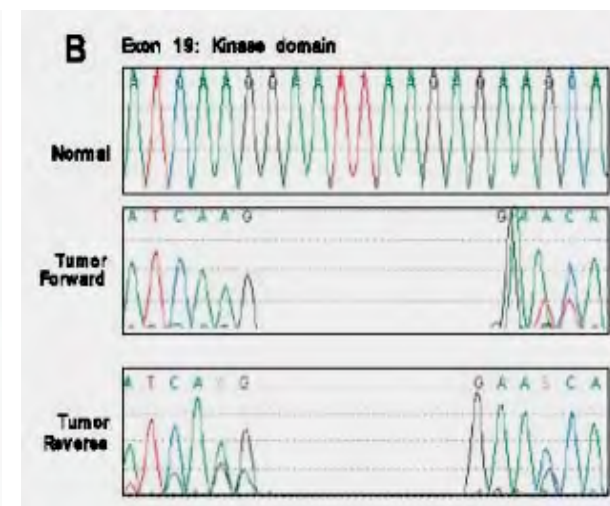
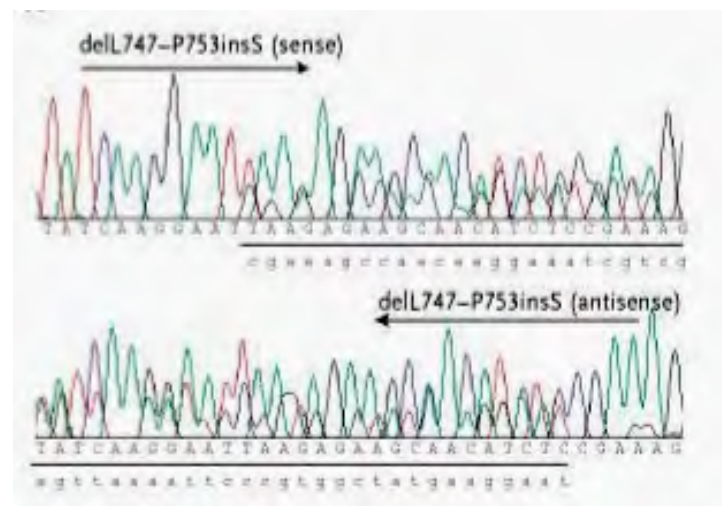
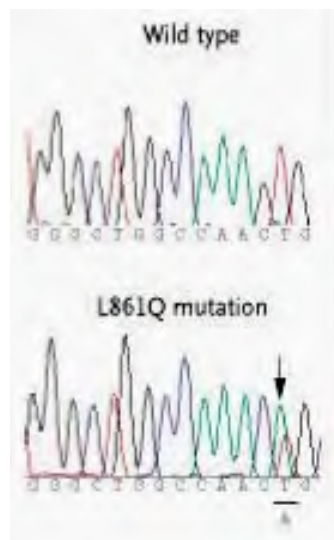
Les facteurs de croissance : EGFR



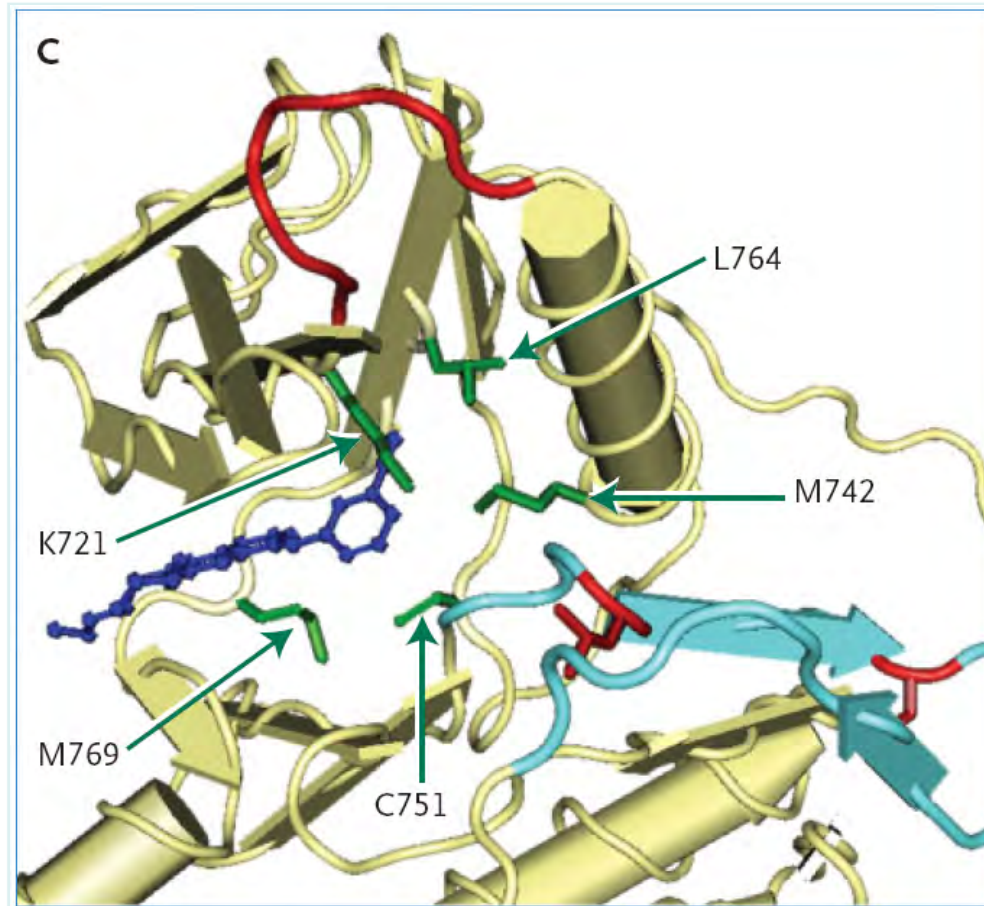
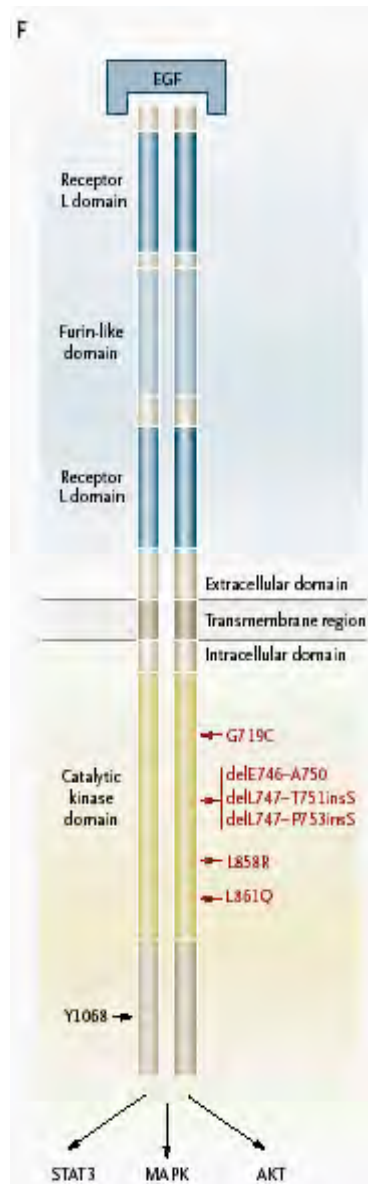
Mutation ponctuelle

Mutation anti-sens

Délétion



Les facteurs de croissance : EGFR

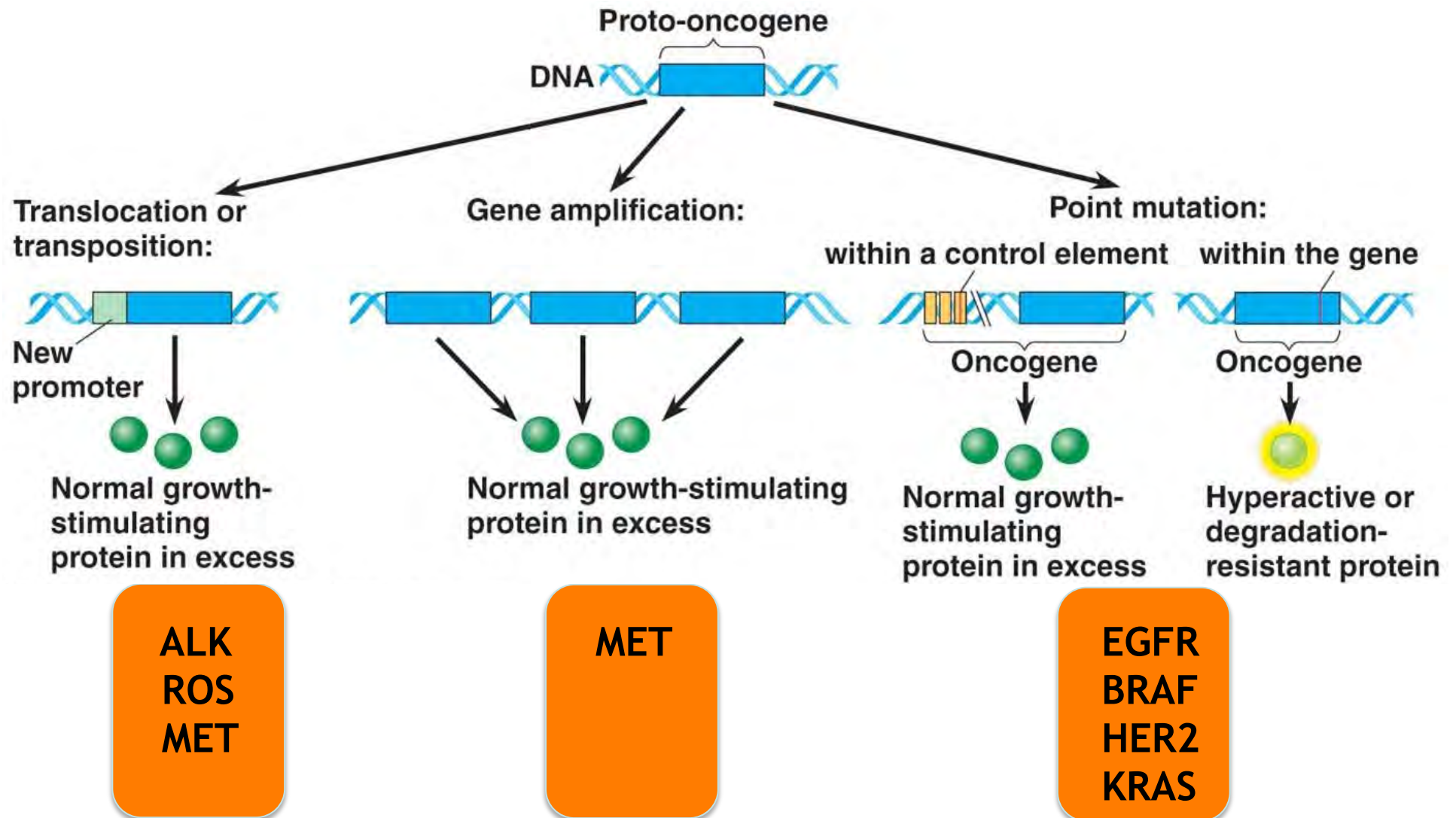


- Modification de la conformation de la poche ATP du fait des mutations/délétions (en rouge)
- Création de liaisons hydrogènes avec des résidus aminés (en vert)
- Stabilisation de l'interaction avec les EGFR-TKI

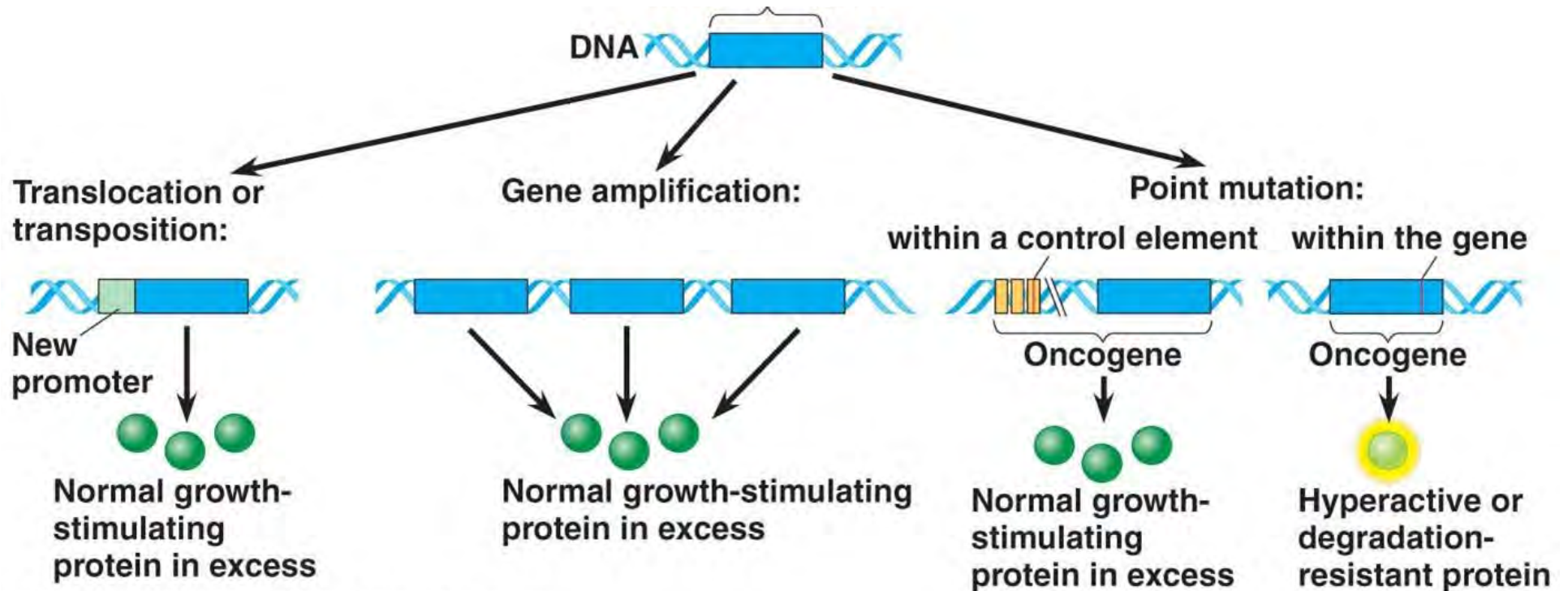
Lynch T et al., NEJM 2004

Les facteurs de croissance : EGFR

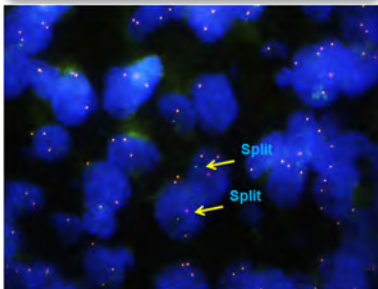
Les principales anomalies moléculaires



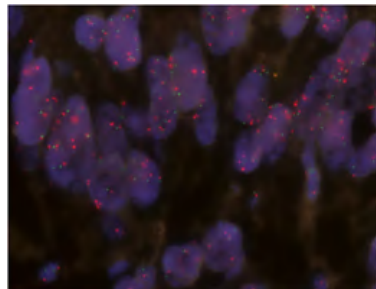
Les facteurs de croissance : EGFR



FISH, PCR



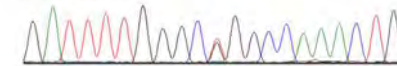
FISH, CISH



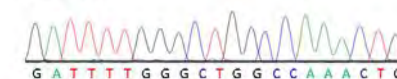
Séquençage

Sanger Sequence of Locus Specific PCR

EGFR (L858R/+)



EGFR (+/+)

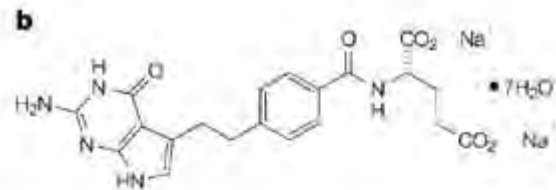


Next Generation Sequencing

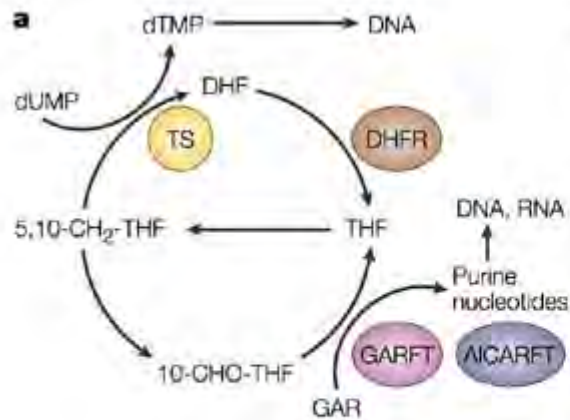
Les facteurs de croissance : EGFR

Qu'est ce qu'une thérapie ciblée ?

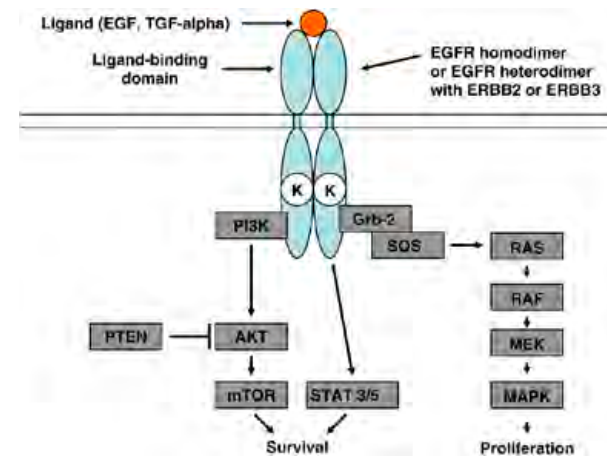
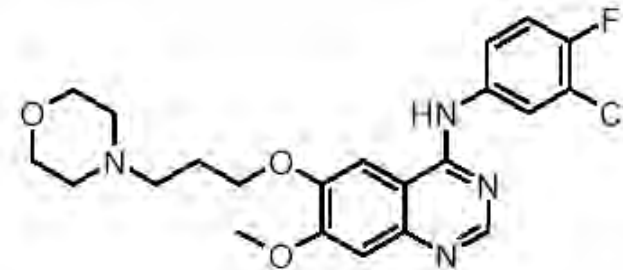
Pemetrexed et Thymidilate-synthase



Pemetrexed disodium heptahydrate

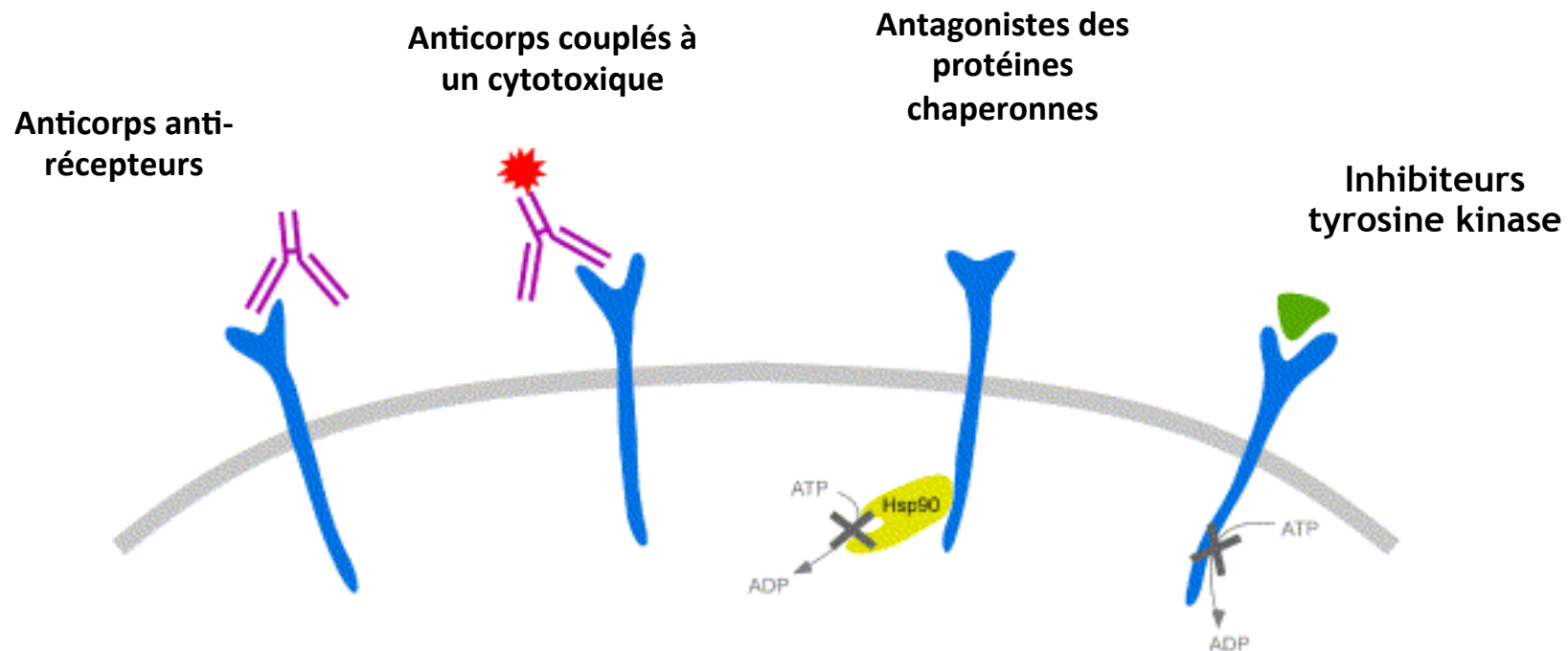


EGFR-TKI et EGFR



Les facteurs de croissance : EGFR

- Les récepteurs HER sont facilement accessibles et constituent des cibles thérapeutiques attractives



Tebbutt N, Pedersen MW, Johns TG. Targeting the ERBB family in cancer: couples therapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13(9):663-73 .

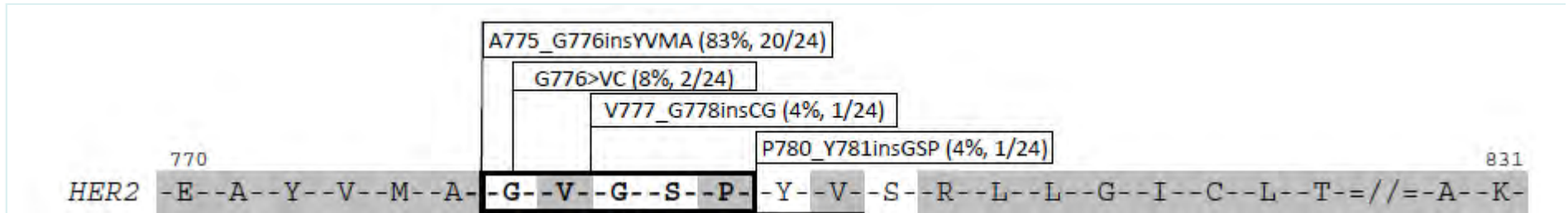
Mosesson Y, Yarden Y. Oncogenic growth factor receptors: implications for signal transduction therapy. *Semin Cancer Biol* 2004;14(4):262-70.

Les facteurs de croissance : EGFR-TKIs

	Exon 18	Exon 19	Exon 20	Exon 21
classique		Del E746-T750 TKI-1G/2G		L858R TKI 1G/2G
rare	G719X TKI-2G		T790M TKI-3G	L861Q TKI 1G/2G
exceptionnelle	E709X V700D G720P	D761Y	insertion	G863D N826S A839T
			V769X N771T	
	Mutations complexes			

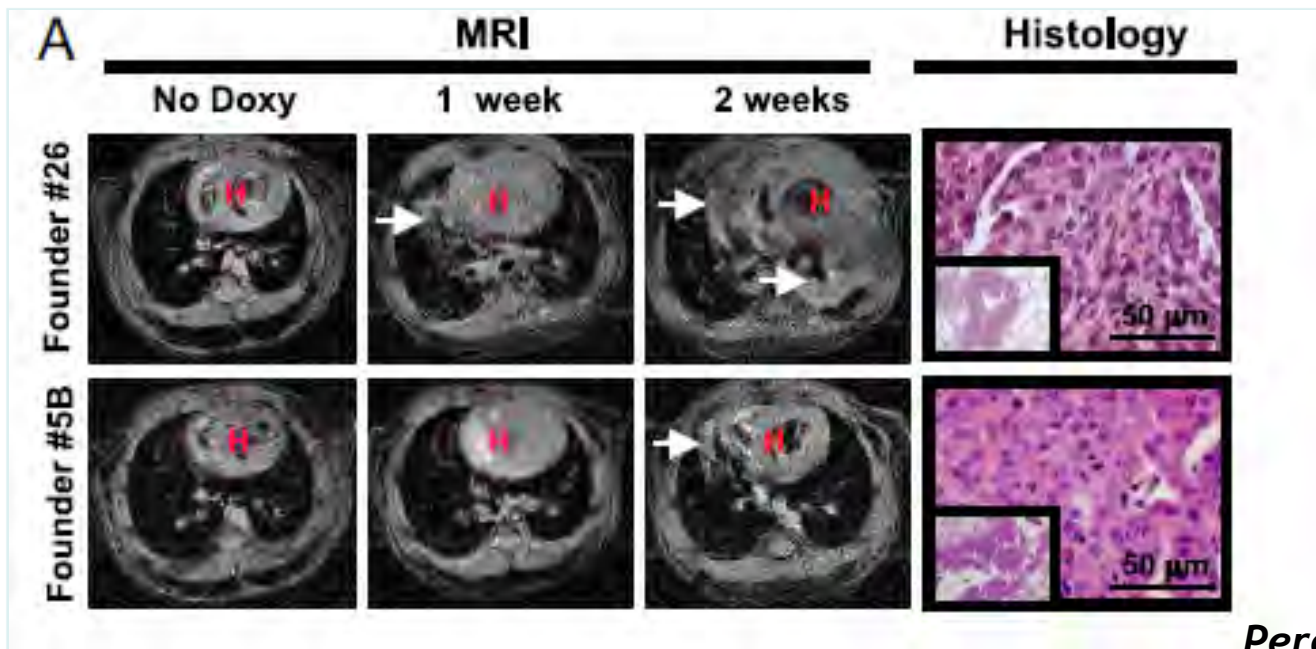
Les facteurs de croissance : HER2

- Une anomalie génétique (insertion exon 20 HER2)



Arcila ME, CCR 2012

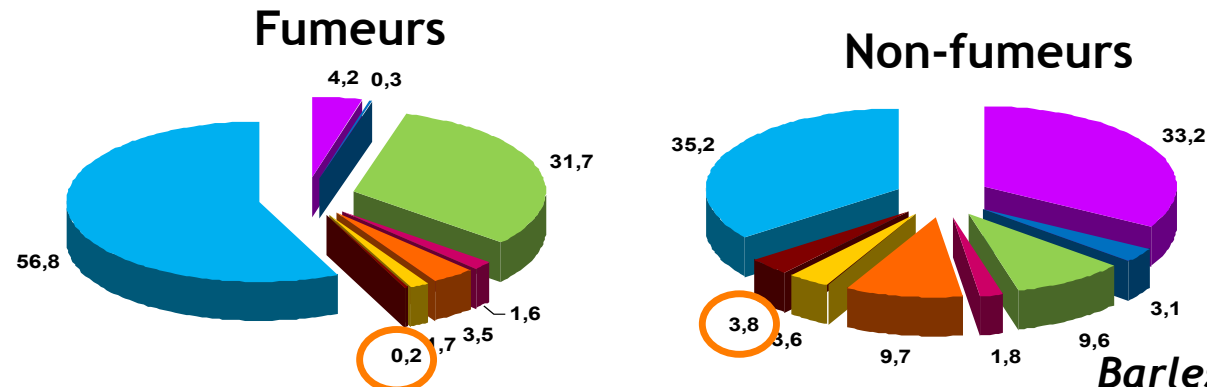
- Oncogène moteur sur modèle murin



Perera SA, PNAS 2008

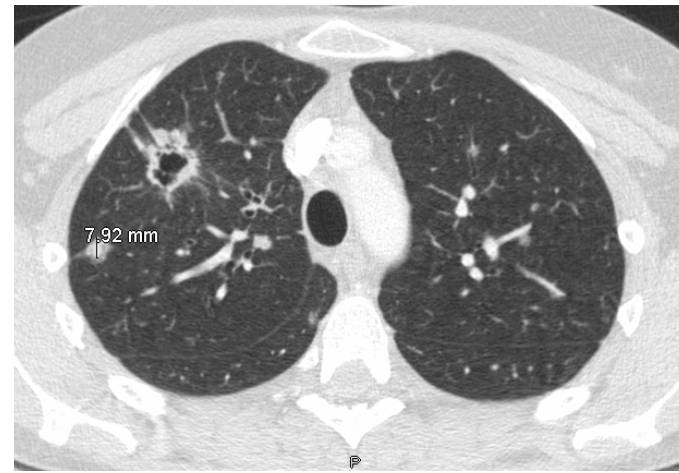
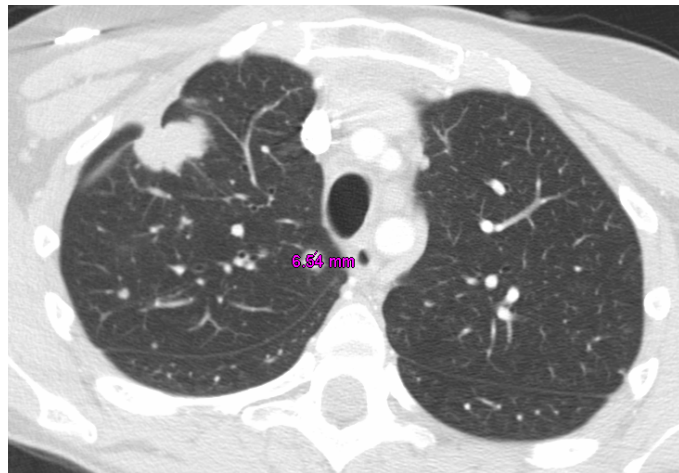
Les facteurs de croissance : HER2

- Retrouvé dans les cancers bronchiques



Barlesi, Lancet 2015

- Molécules potentiellement efficaces (trastuzumab, T-DM1, HER2-TKI)

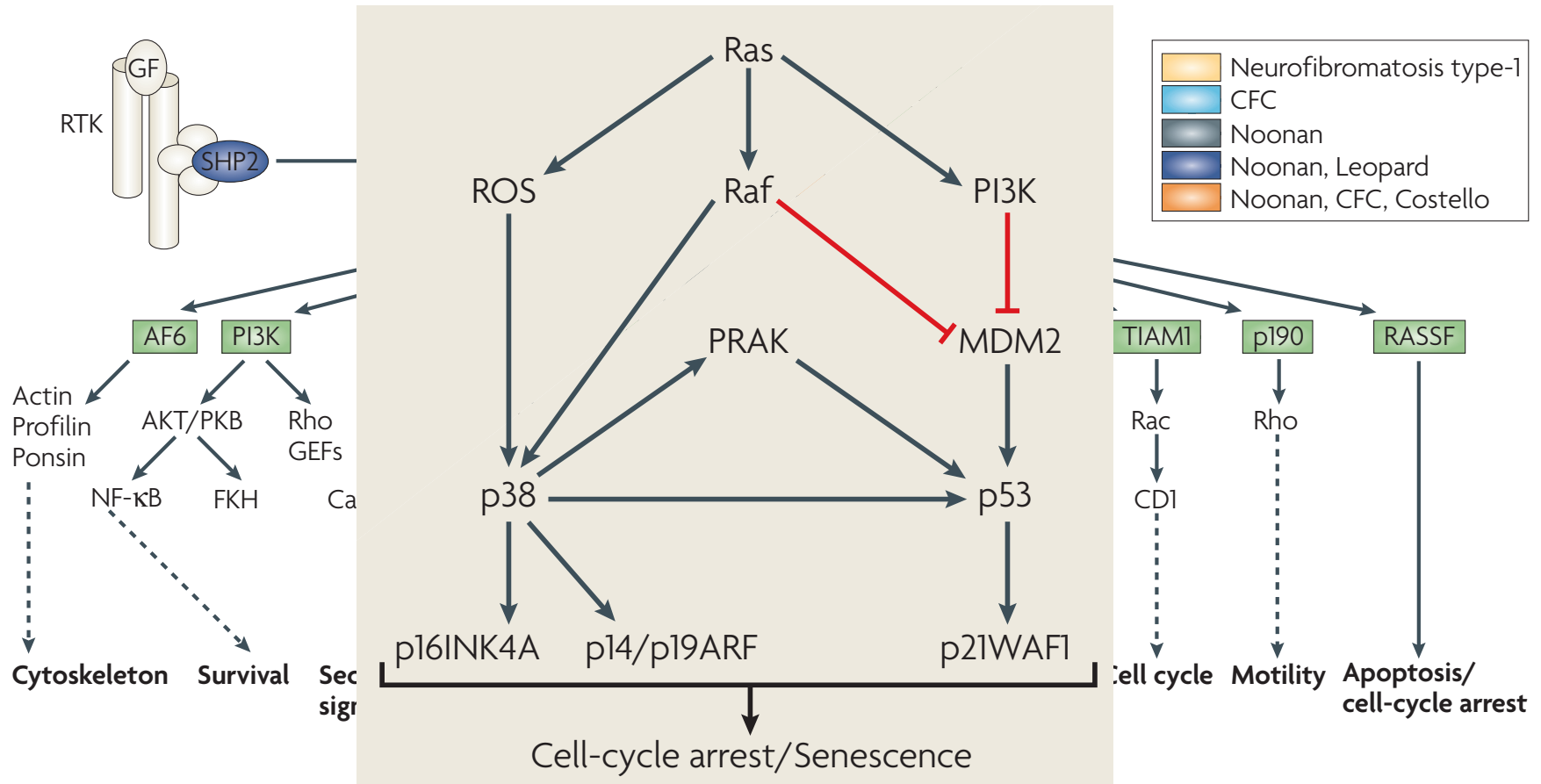


Cappuzzo NEJM 2004, Mazieres JCO 2013, Mazieres Annals of Oncology 2015

Le cas particulier de KRAS

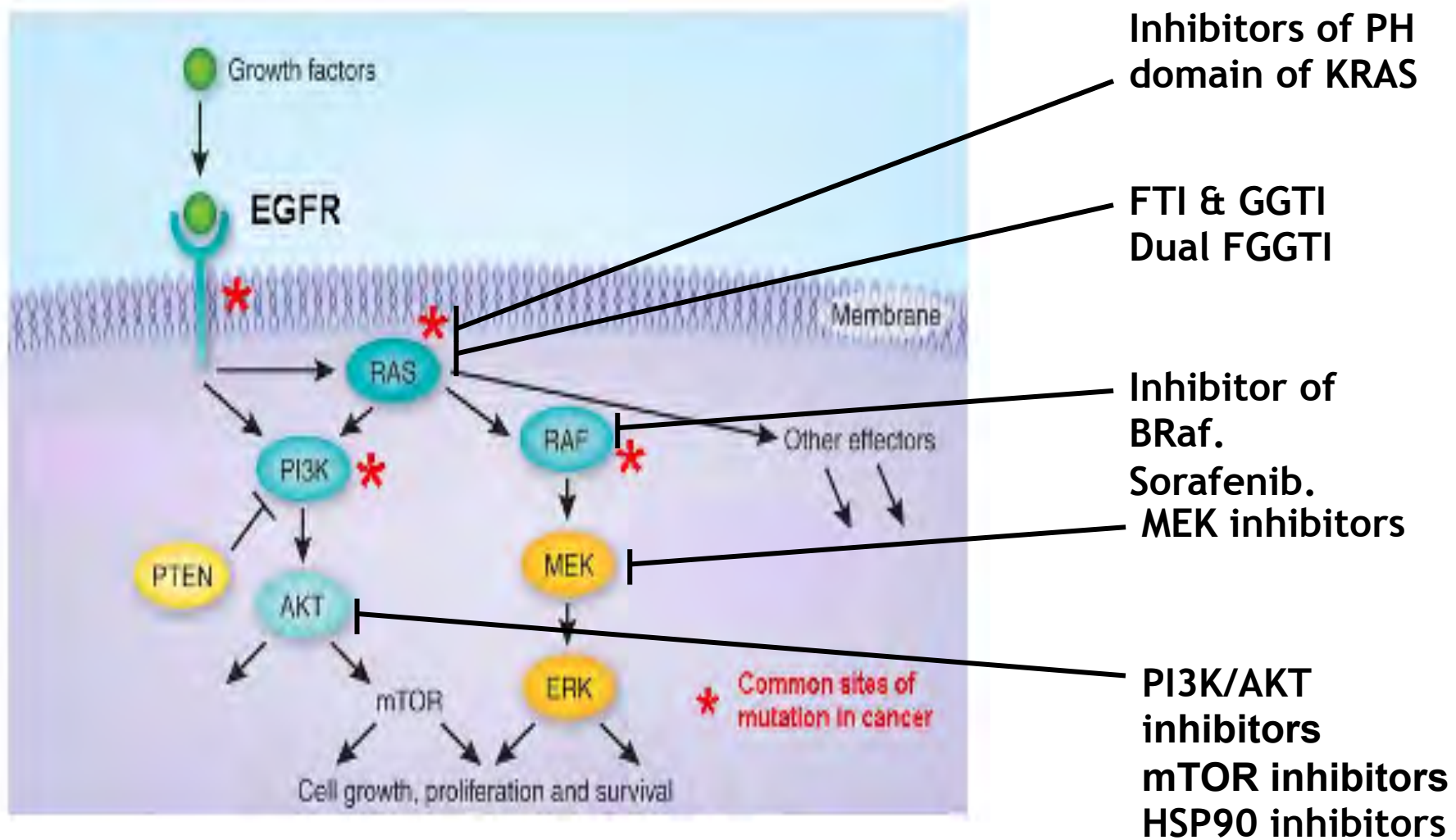
Ras oncogenes: split personalities

Antoine E. Karnoub and Robert A. Weinberg



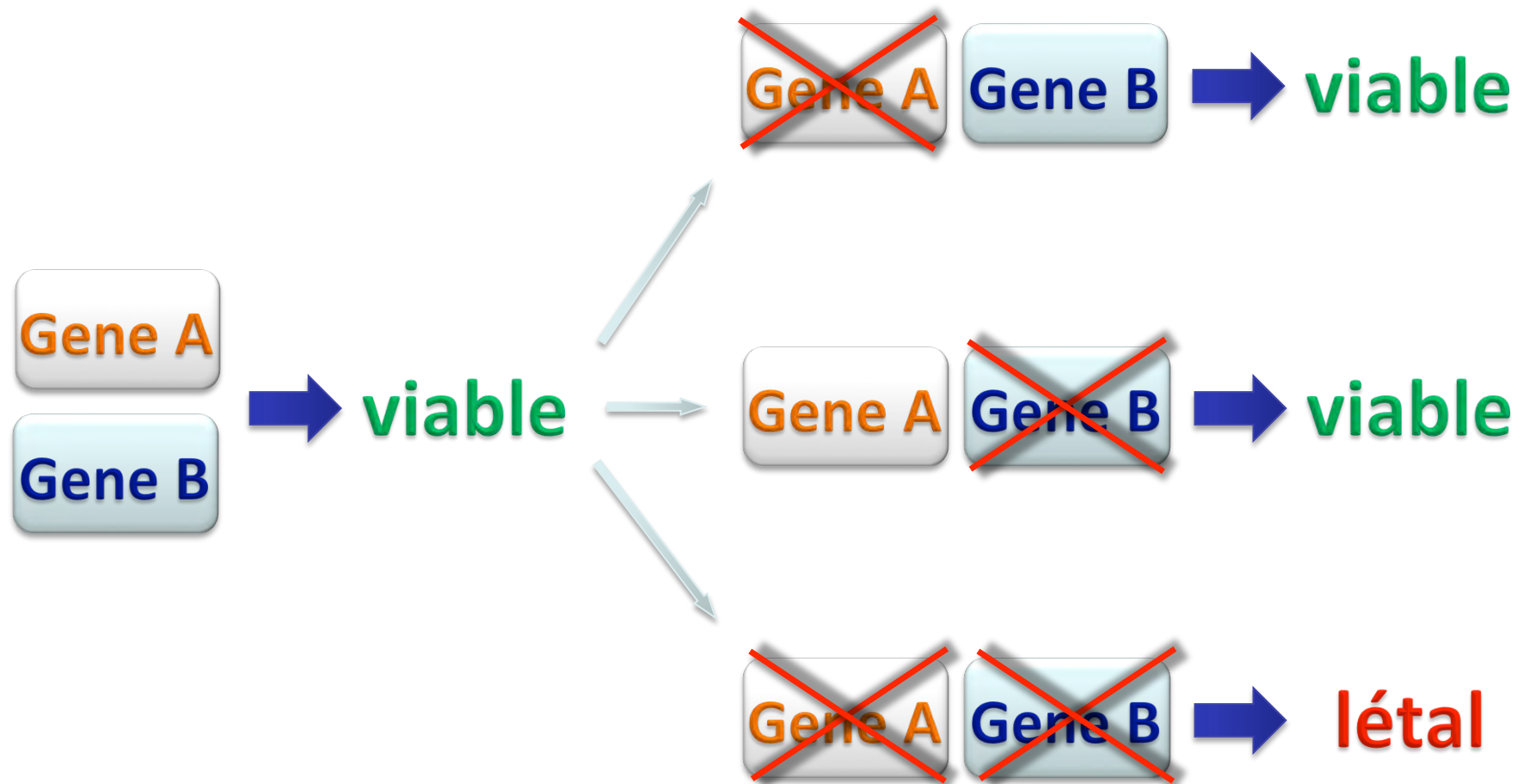
Le cas particulier de KRAS

Stratégies d'inhibition de KRas muté

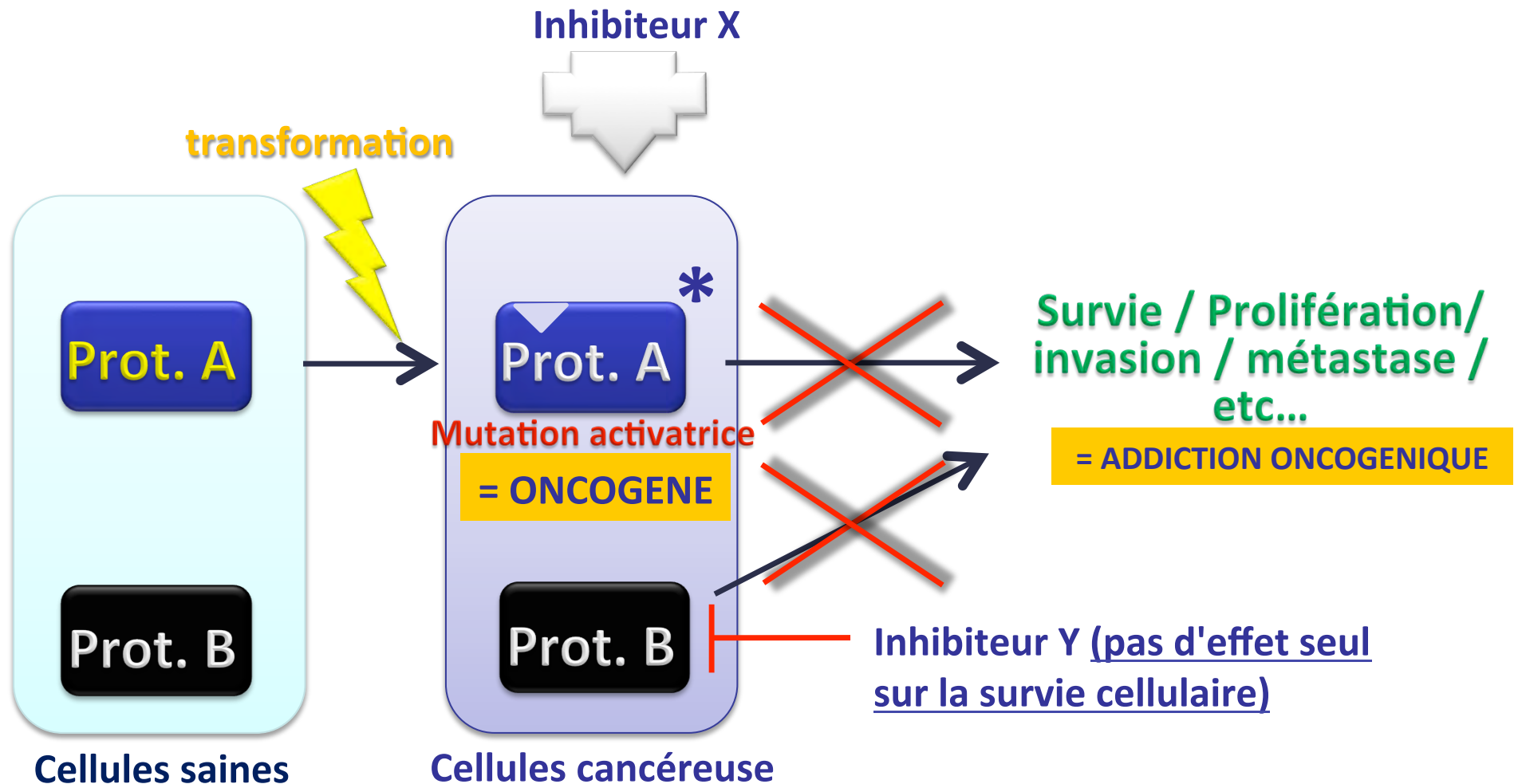


Létalité synthétique: principe général

"Induction de la mort cellulaire liée à deux événements simultanés, et qui séparément n'auraient pas eu cet effet"



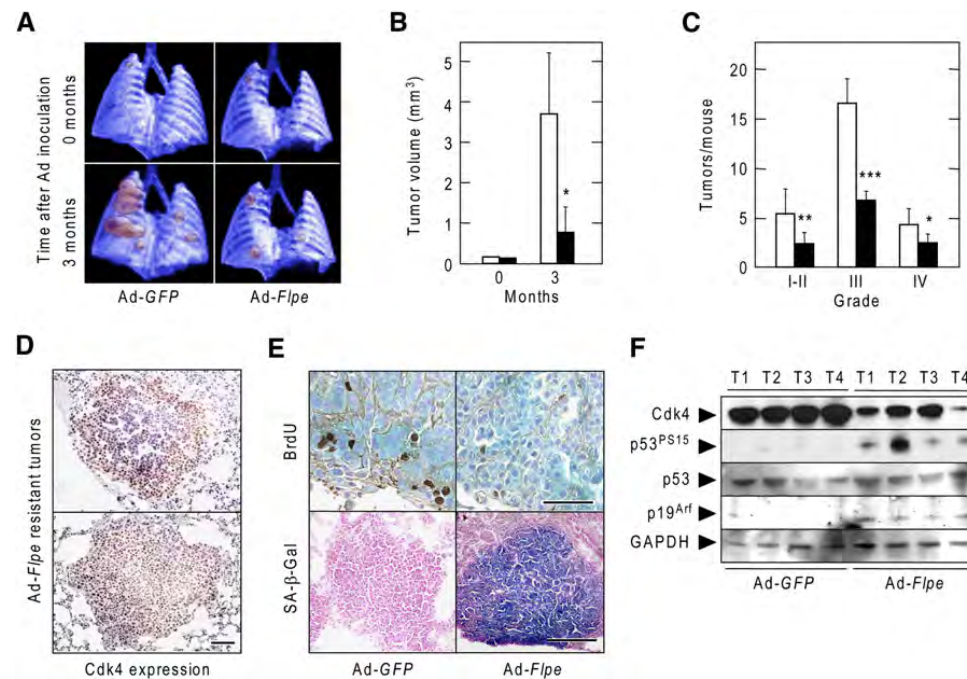
Létalité synthétique: principe général



Létalité synthétique: exemple

- Un exemple de létalité synthétique

A Synthetic Lethal Interaction between K-Ras Oncogenes and Cdk4 Unveils a Therapeutic Strategy for Non-small Cell Lung Carcinoma

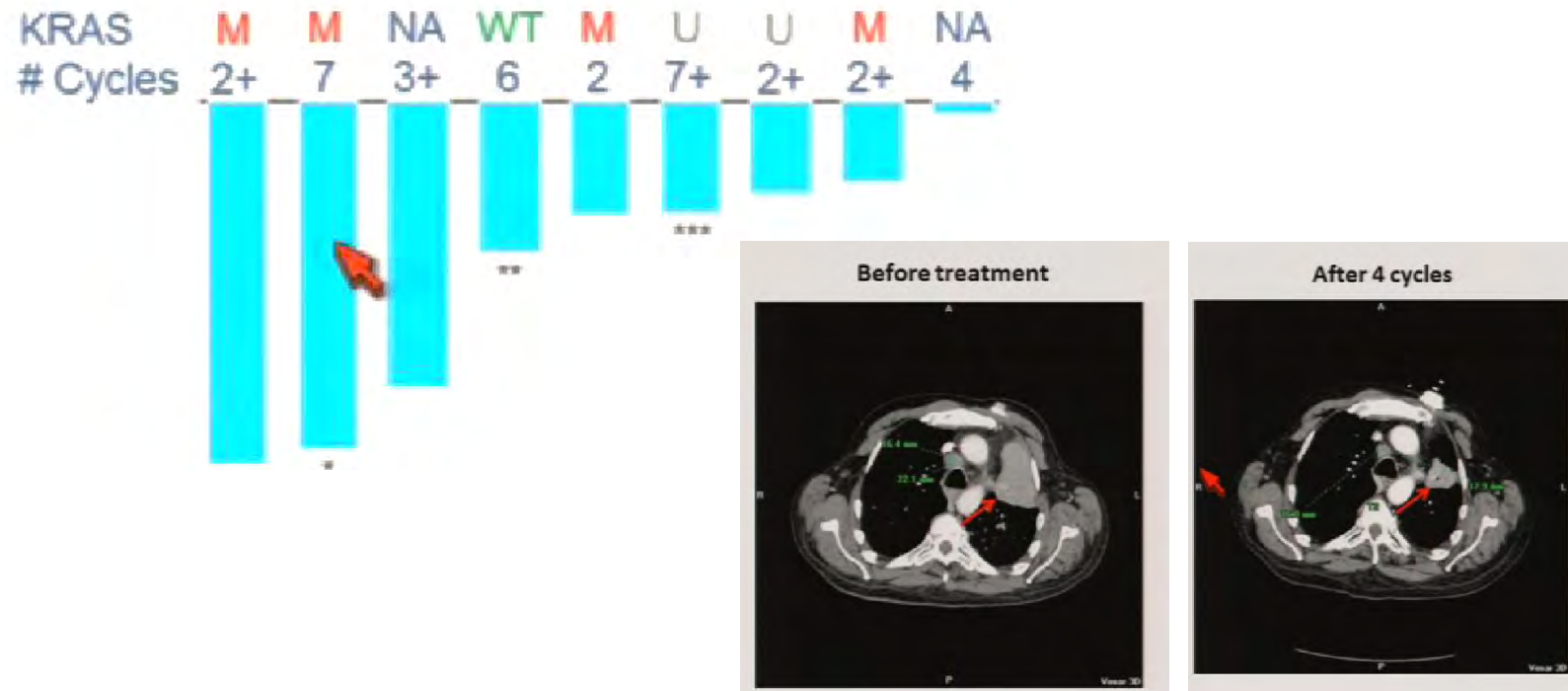


- L'inhibition de CDK4 par si ou inhibiteur pharmacologique inhibe la croissance de tumeur guidée par KRAS G12V

Létalité synthétique: exemple

- Un exemple de létalité synthétique en clinique

A first-in-human phase 1 study of the CDK4/6 inhibitor, LY2835219 for patients with advanced cancer.

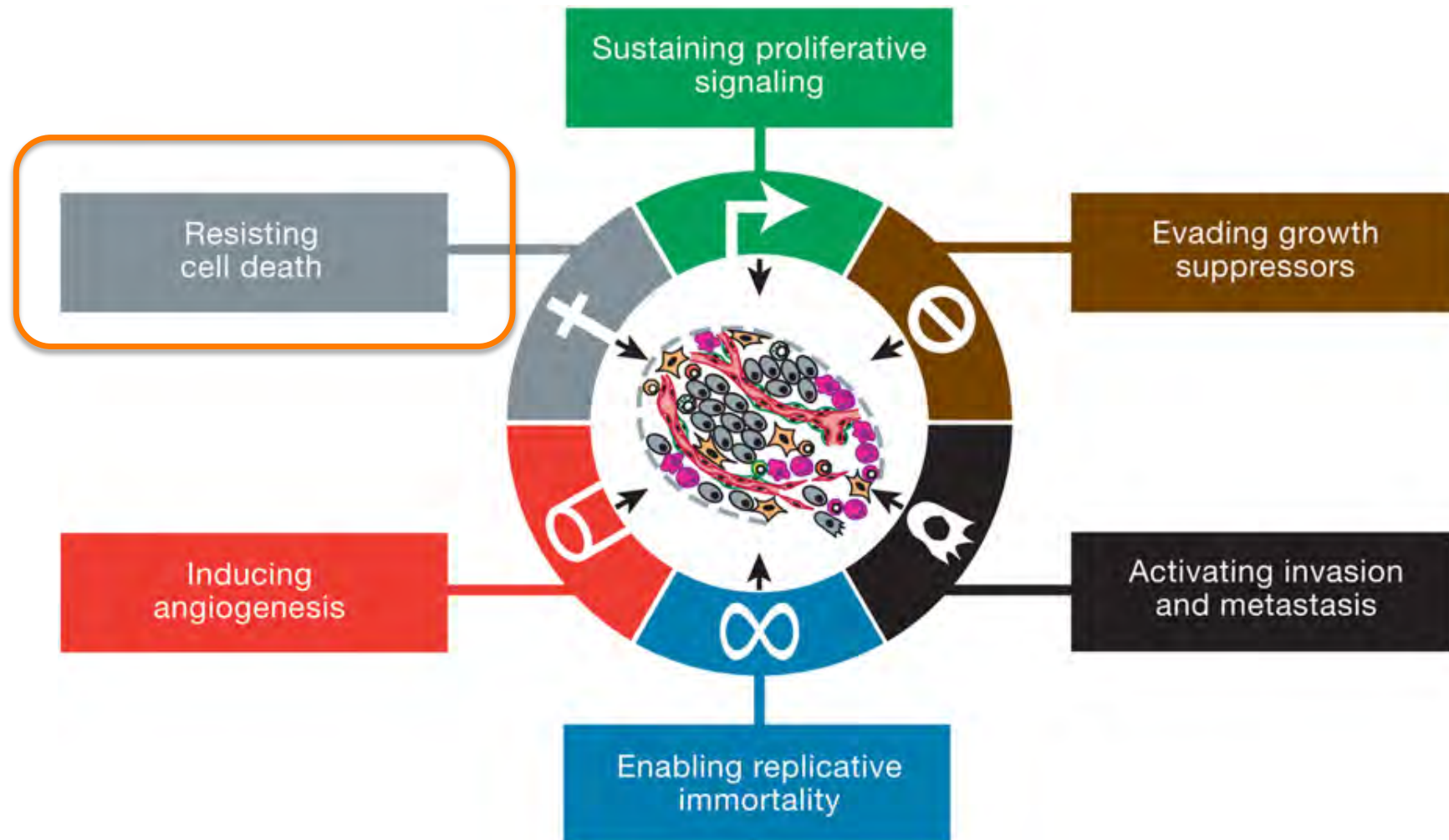


- Essai de phase 3 en cours

Shapiro GI, ASCO 2013

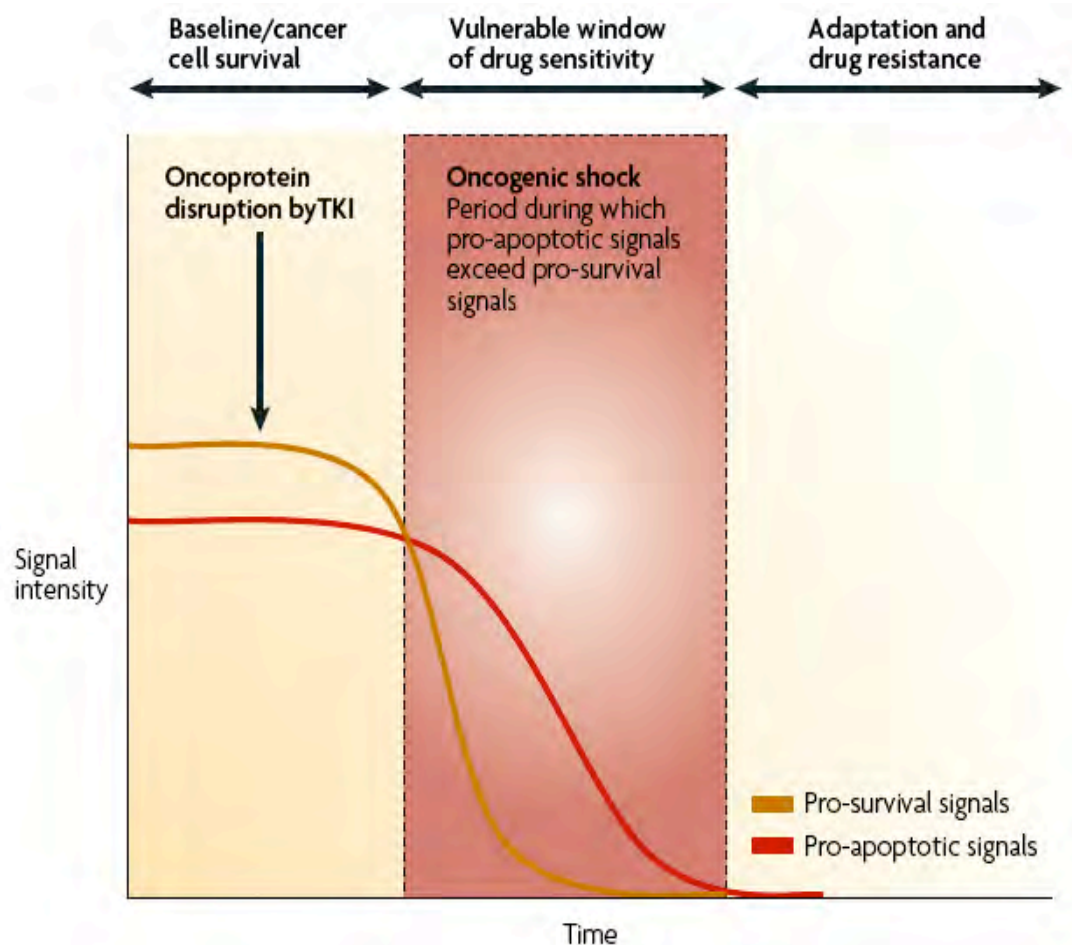
Bases de l'oncogenèse

The hallmarks of cancer (2000)



Les voies de survie et de mort cellulaire

- Le choc oncogénique



1. Effet anti-tumoral rapide
2. Association avec la chimiothérapie non optimale
3. Acquisition de la résistance par échappement au choc oncogénique (altération des signaux de survie)

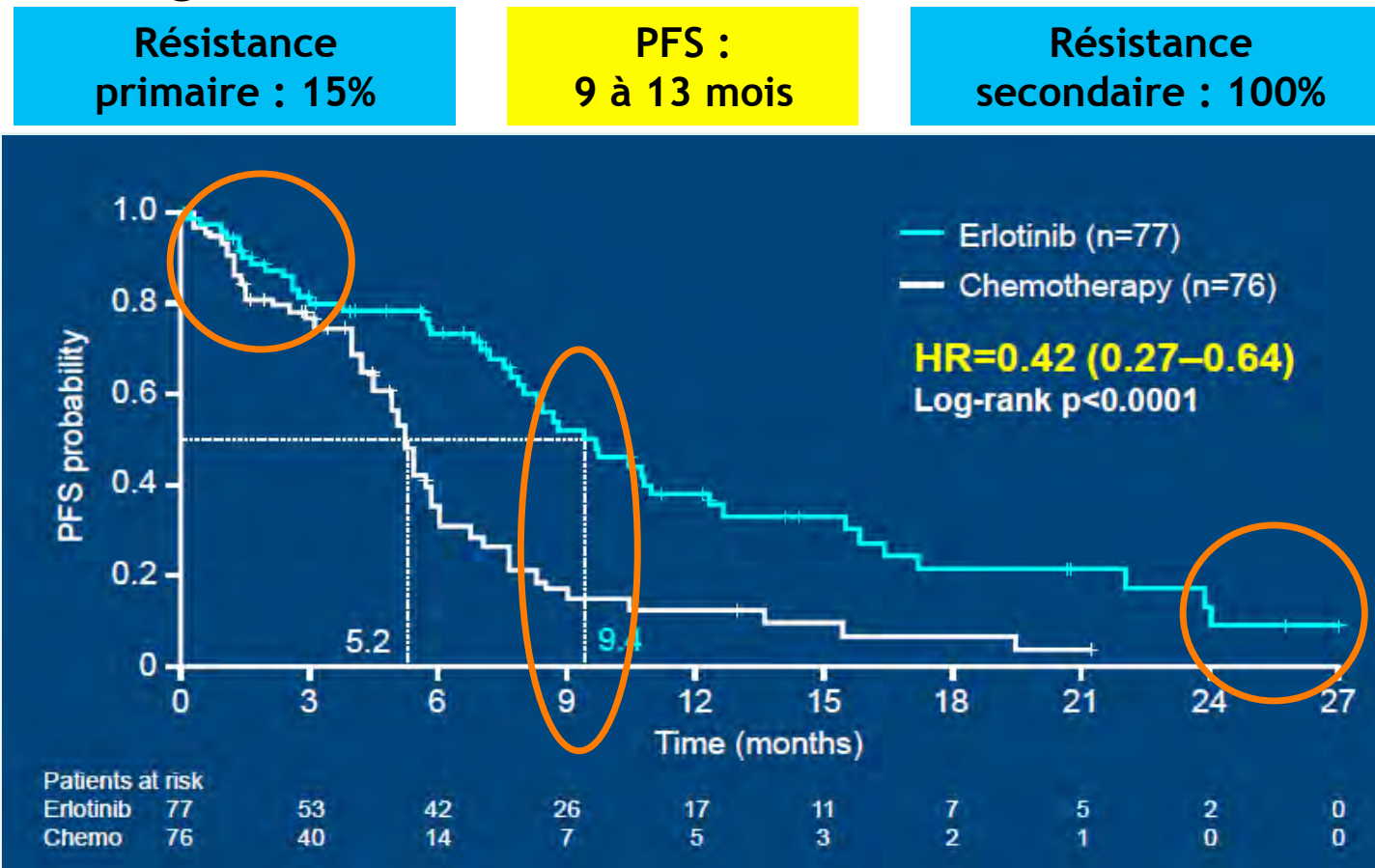
Les thérapies ciblées en 2015

Cibles	Anomalie	%age	Addiction	Molécules	
EGFR	Mutation	10%	Oui	EGFR-TKI 1G, 2G, 3G	Vert
ALK	Translocation	4%	Oui	ALK-TKI, HSP inh.	Vert
KRas	Mutation	25%	Oui ?	MEK-TKI, létalité synthétique, inh spécifiques	Orange
BRaf	Mutation	2%	Oui	BRAF-TKI. Association avec MEK inh	Vert
PI3K	Mutation	2%	Non	Inh PI3K / AKT / mTor	Orange
HER2	Mutation	1%	Oui	HER2-Mab et HER2-TKI	Orange
ROS1	Translocation	1%	Oui	ROS1-TKI	Vert
MET	Amplification mutation	2-5%	Oui	MET-TKI, MET-MAb	Orange
RET	Translocation	2%	Oui	RET-TKI	Rouge

Les résistances

Deux grandes limites au ciblage des voies de signalisation :

- Acquisition de mécanismes de résistance
- Hétérogénéité tumorale

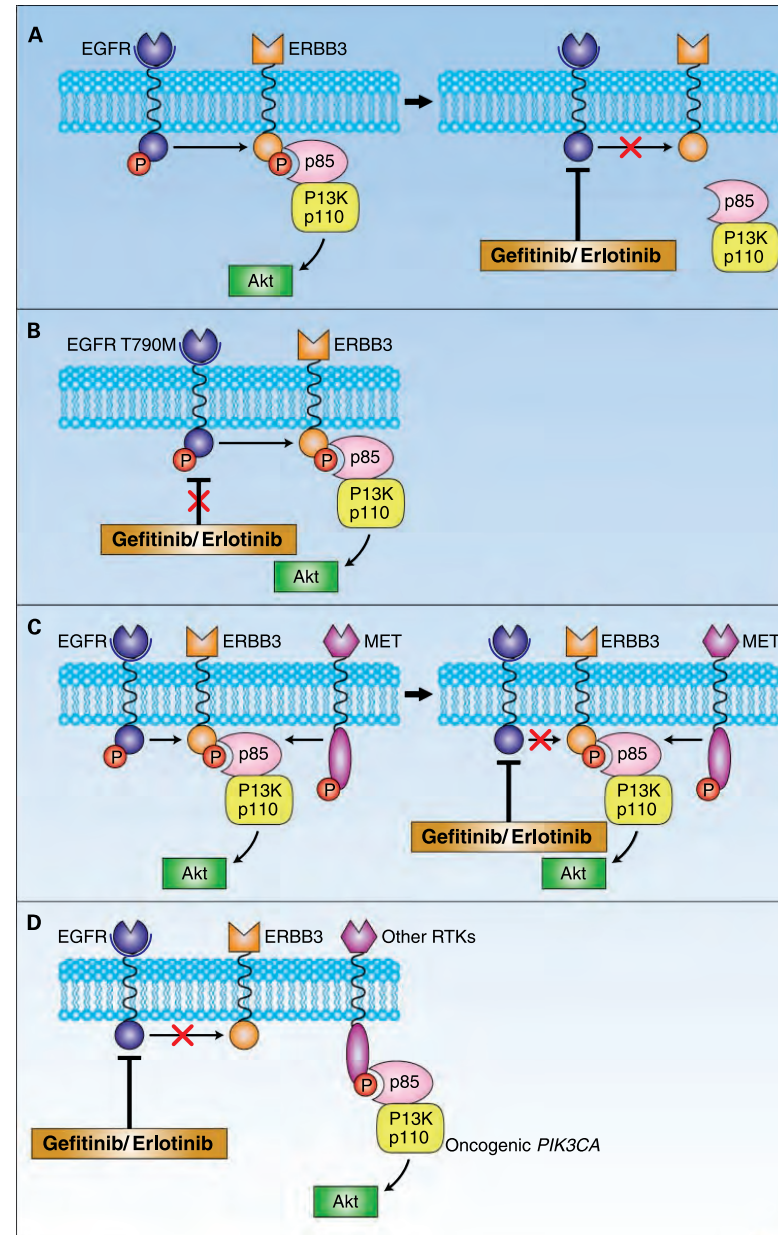


Les résistances

Résistance aux EGFR-TKI

- Importance de la dimérisation HER1/HER2,3,4
- Importance de la voie PI3K-AKT
- Importance des autres RTK dont cMET

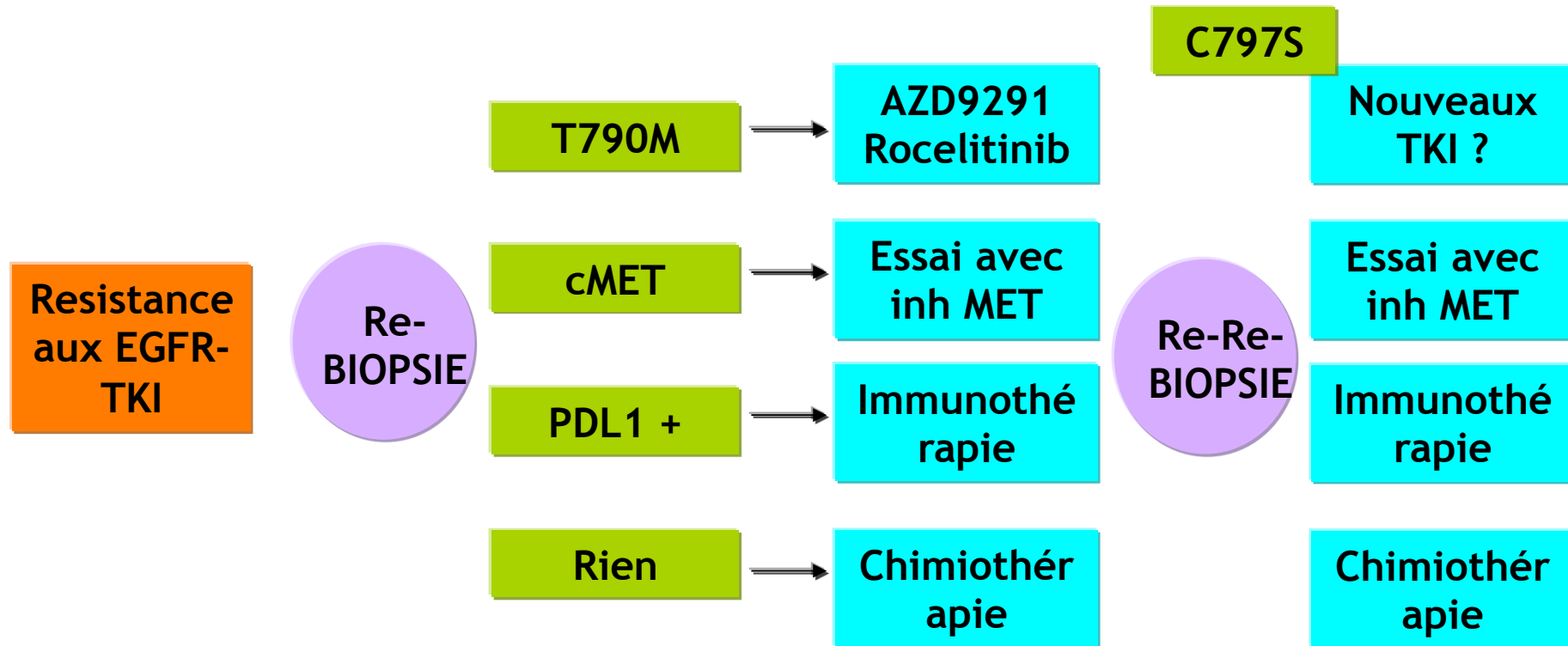
Janne P, CCR 2009



Mécanismes de résistance aux TKIs

	EGFR-TKI	ALK-TKI	CAT
PFS	9-13 mois	8-10 mois	
Résistance primaire	15%	15%	
Mutation de résistance	40%	50-60%	Place des nouveaux anti-ALK
Nouveaux oncogènes	10%	20% (KRas, EGFR, ALK)	Intérêt de nouvelles inhibitions
Amplification de la cible	Rare	10%	Augmentation de la dose ? Anti-HSP90
Négativation	0	5-10%	Chimiothérapie
Transformation	5%	0	

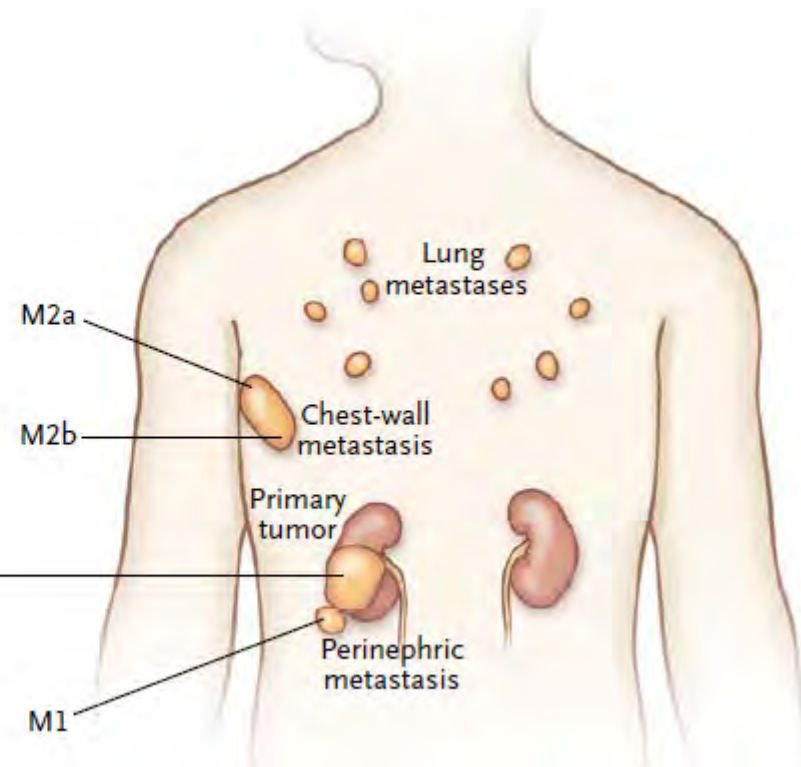
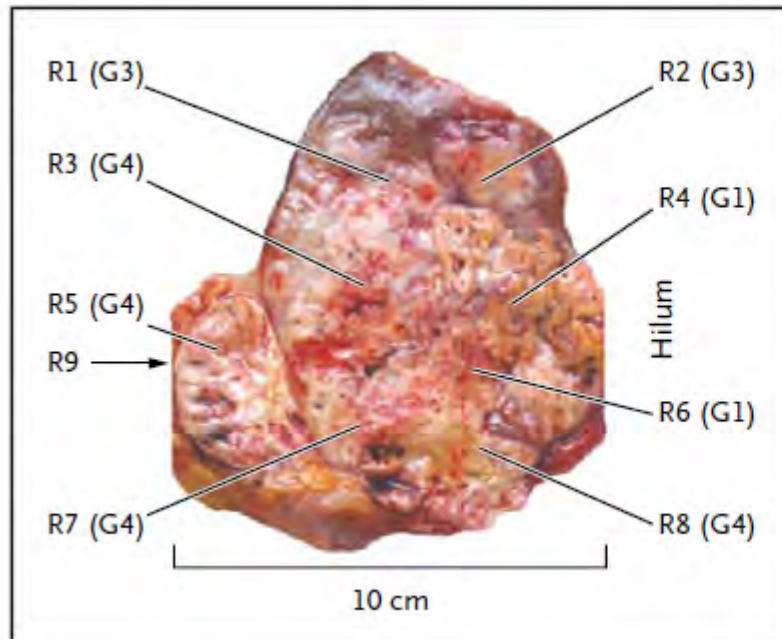
Mécanismes de résistance aux TKIs



Mécanismes de résistance

L'hétérogénéité tumorale

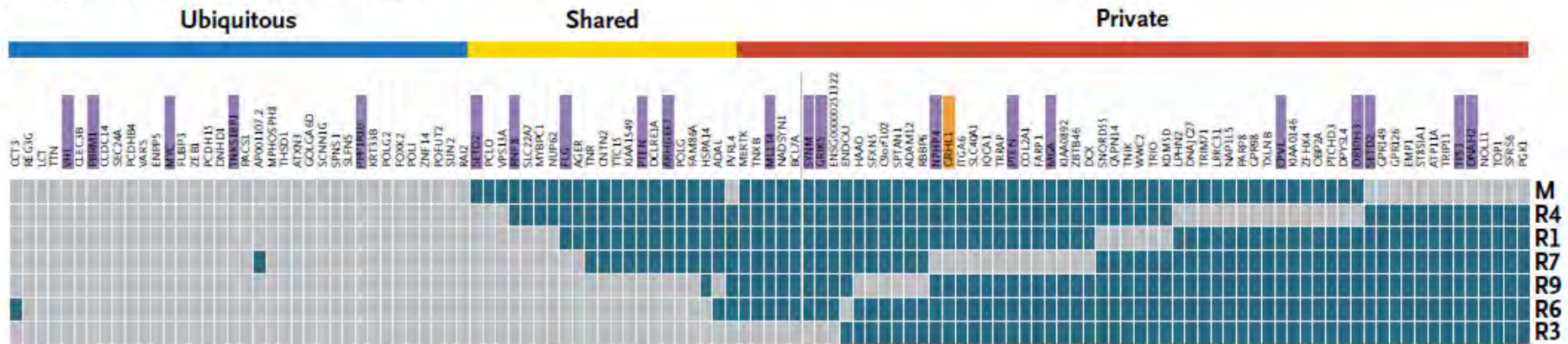
A Biopsy Sites



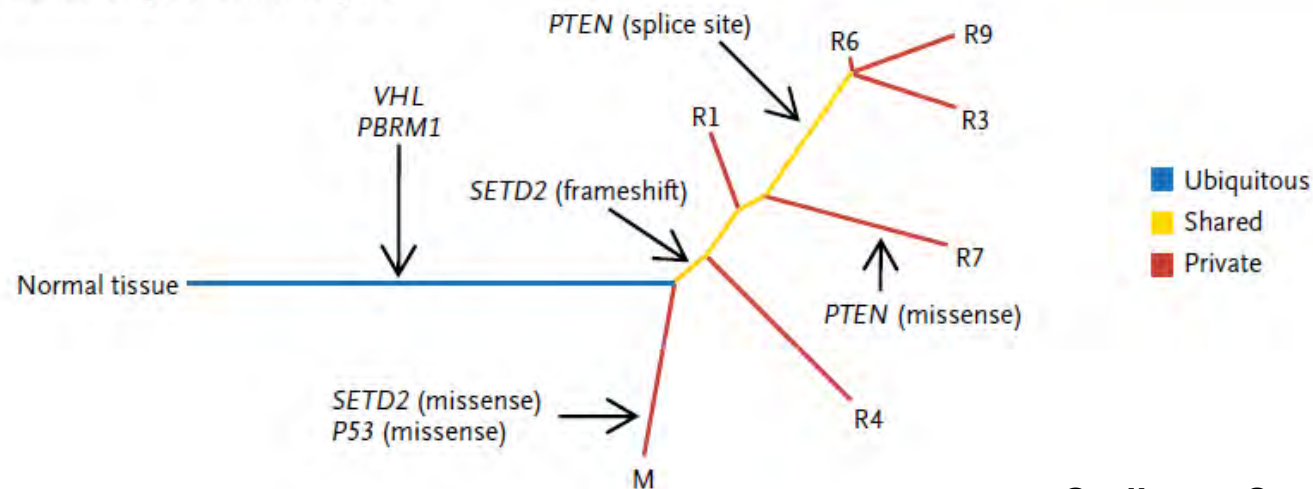
Résistance

Hétérogénéité tumorale et évolution branchée

A Regional Distribution of Mutations

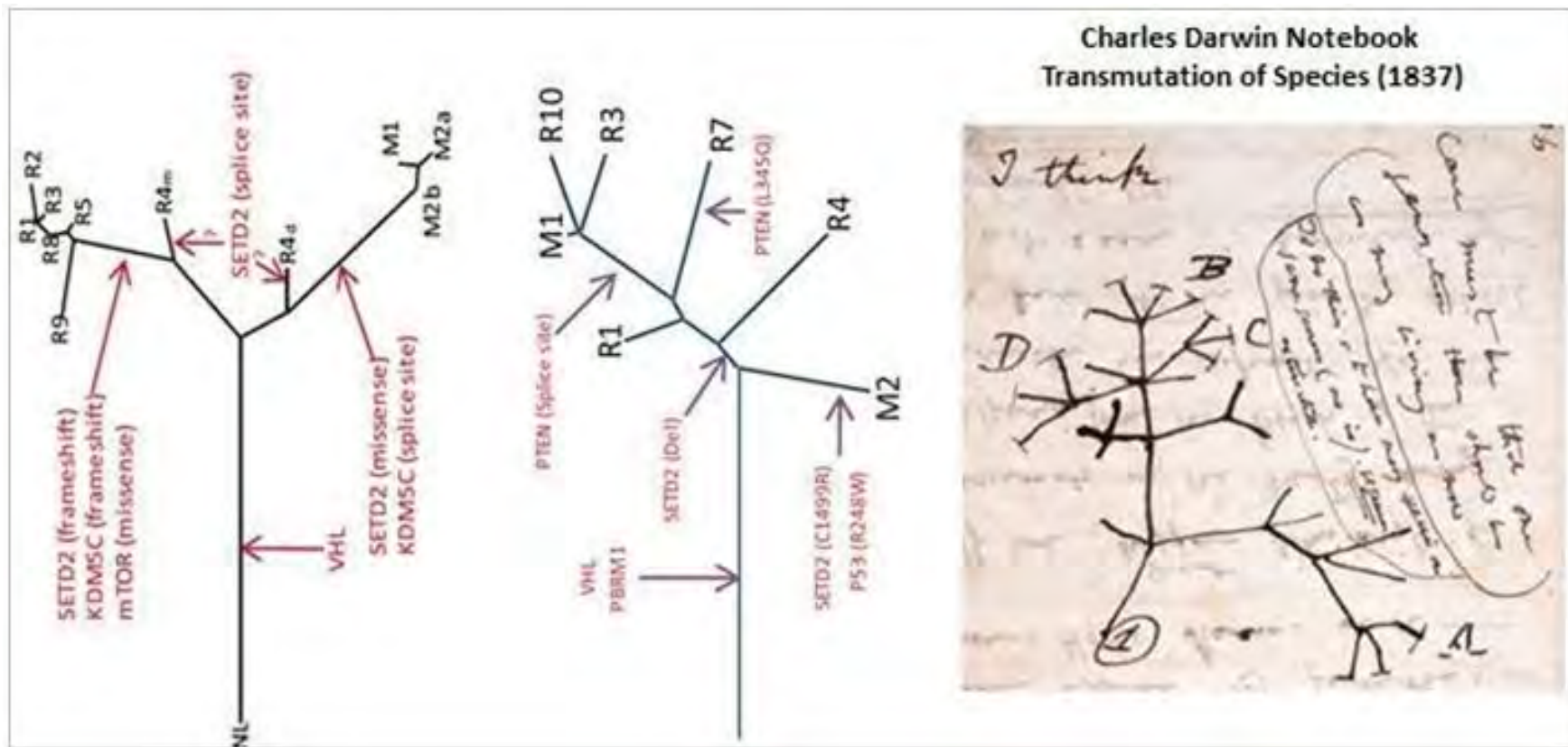


B Phylogenetic Relationships of Tumor Regions



Mécanismes de résistance aux TKIs

L'hétérogénéité tumorale et la dominance clonale



Résistance

L'hétérogénéité tumorale et la dominance clonale

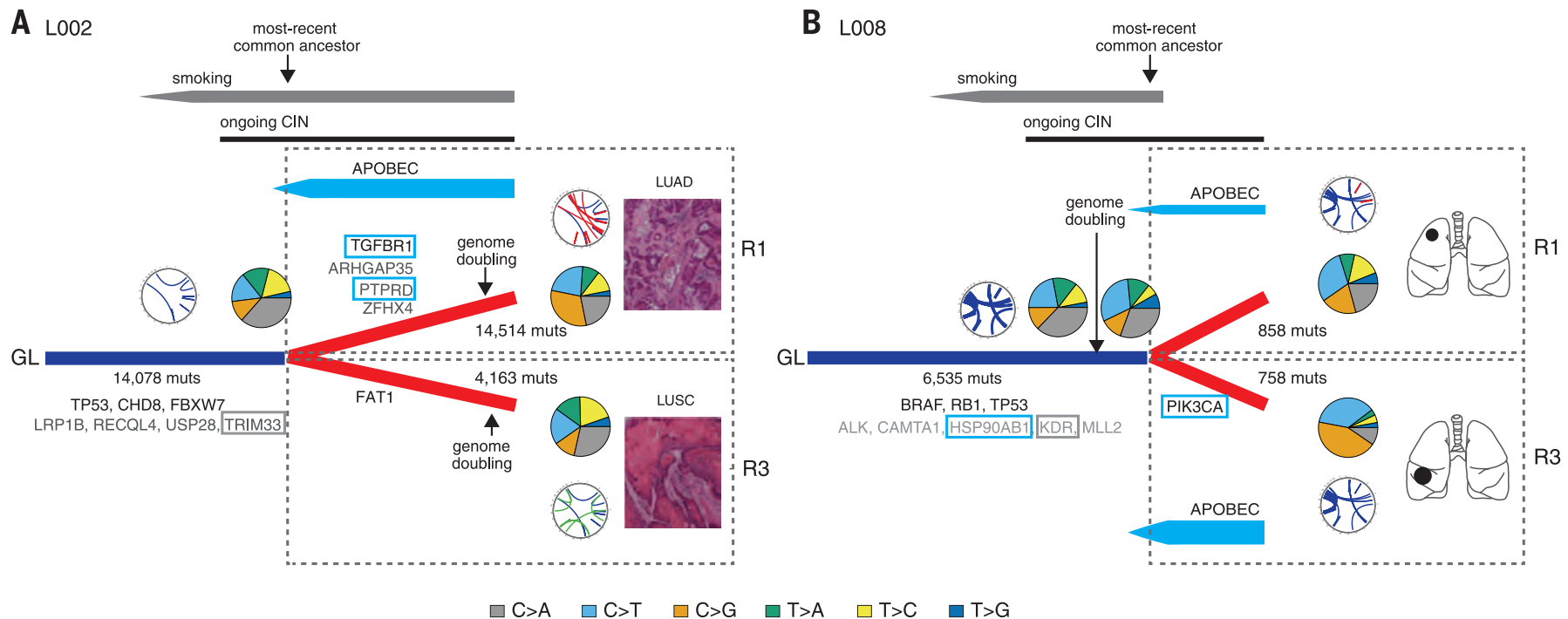


Risque d'échec du traitement

Résistance

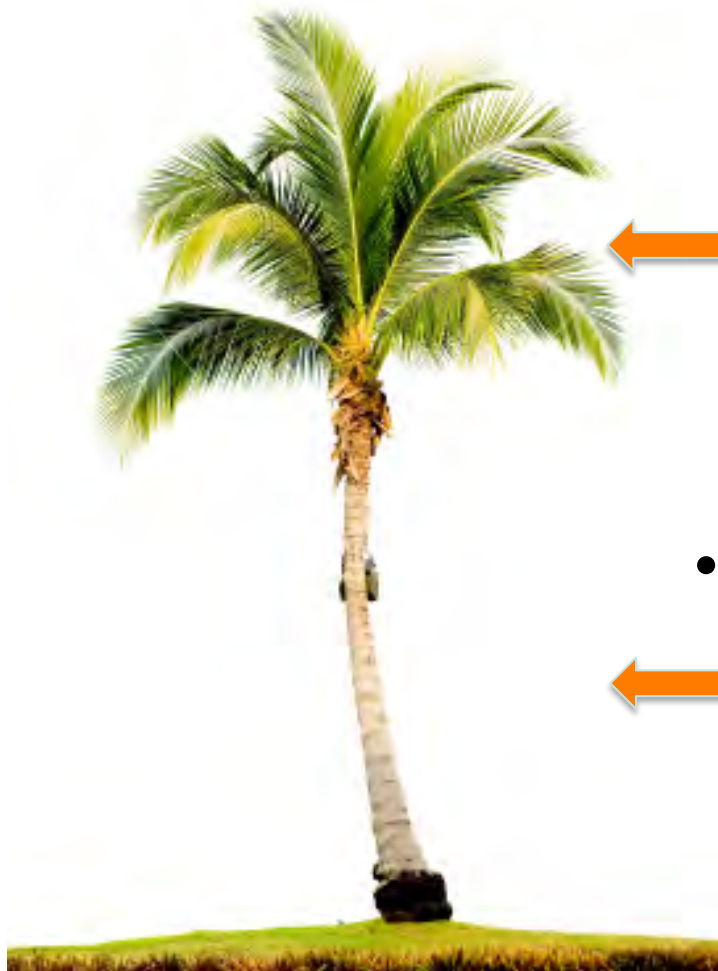
L'hétérogénéité tumorale et la dominance clonale

Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution



Résistance

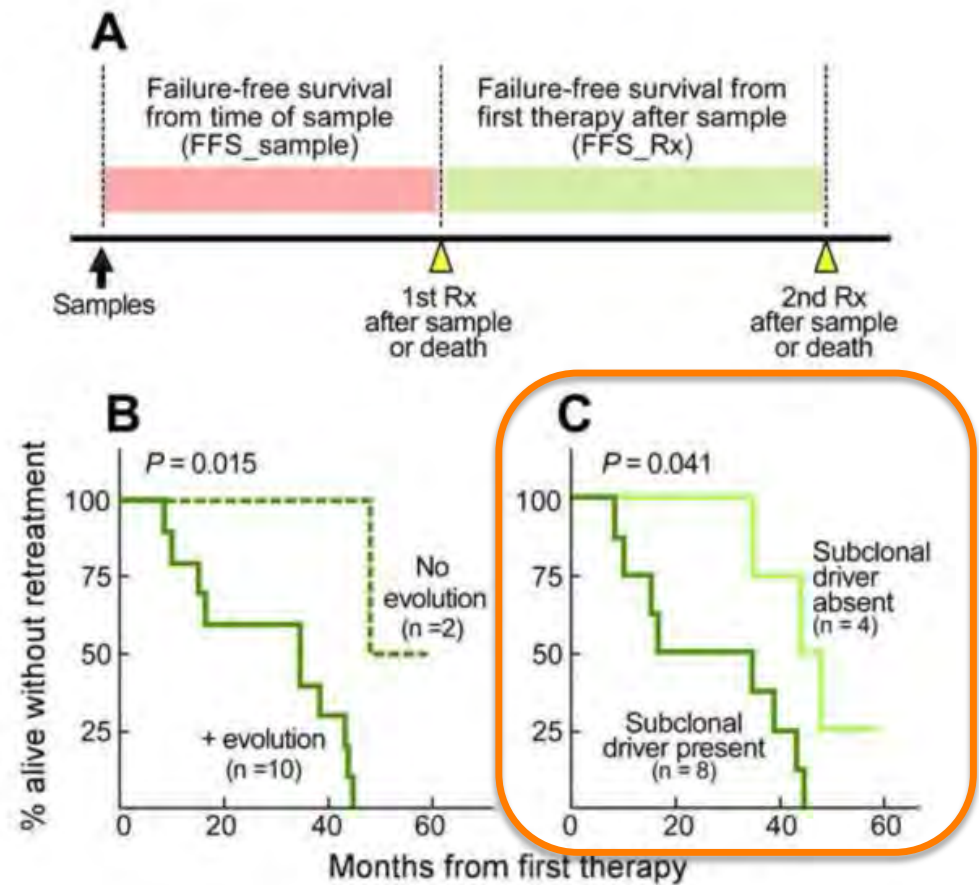
Conséquences thérapeutiques



- **Evénements génétiques « branchés »**
 - présents dans certaines cellules cancéreuses
 - dynamique dans le temps
- **Evénements génétiques « du tronc »**
 - présents dans toutes les cellules cancéreuses
 - définit les « trunk drivers »

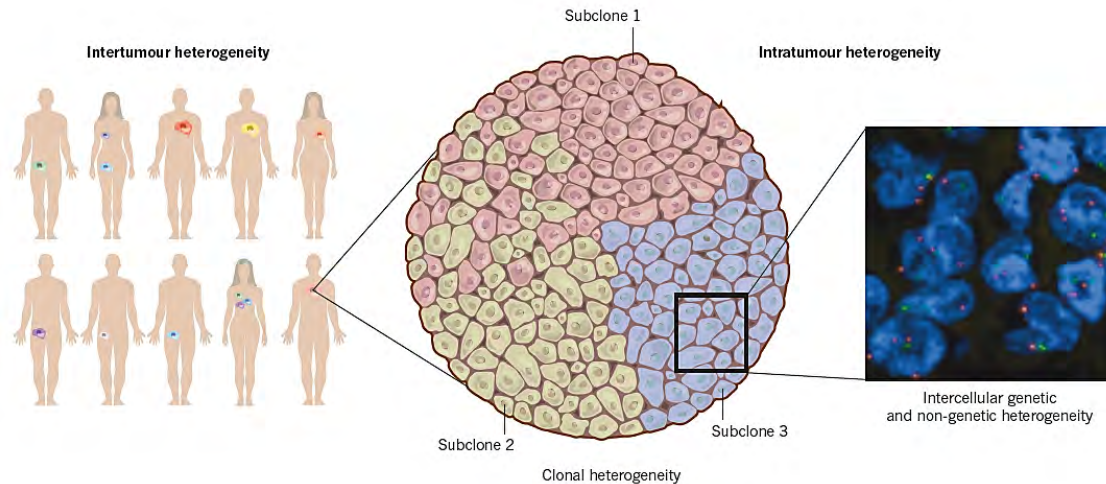
Résistance

Conséquences thérapeutiques



Résistance

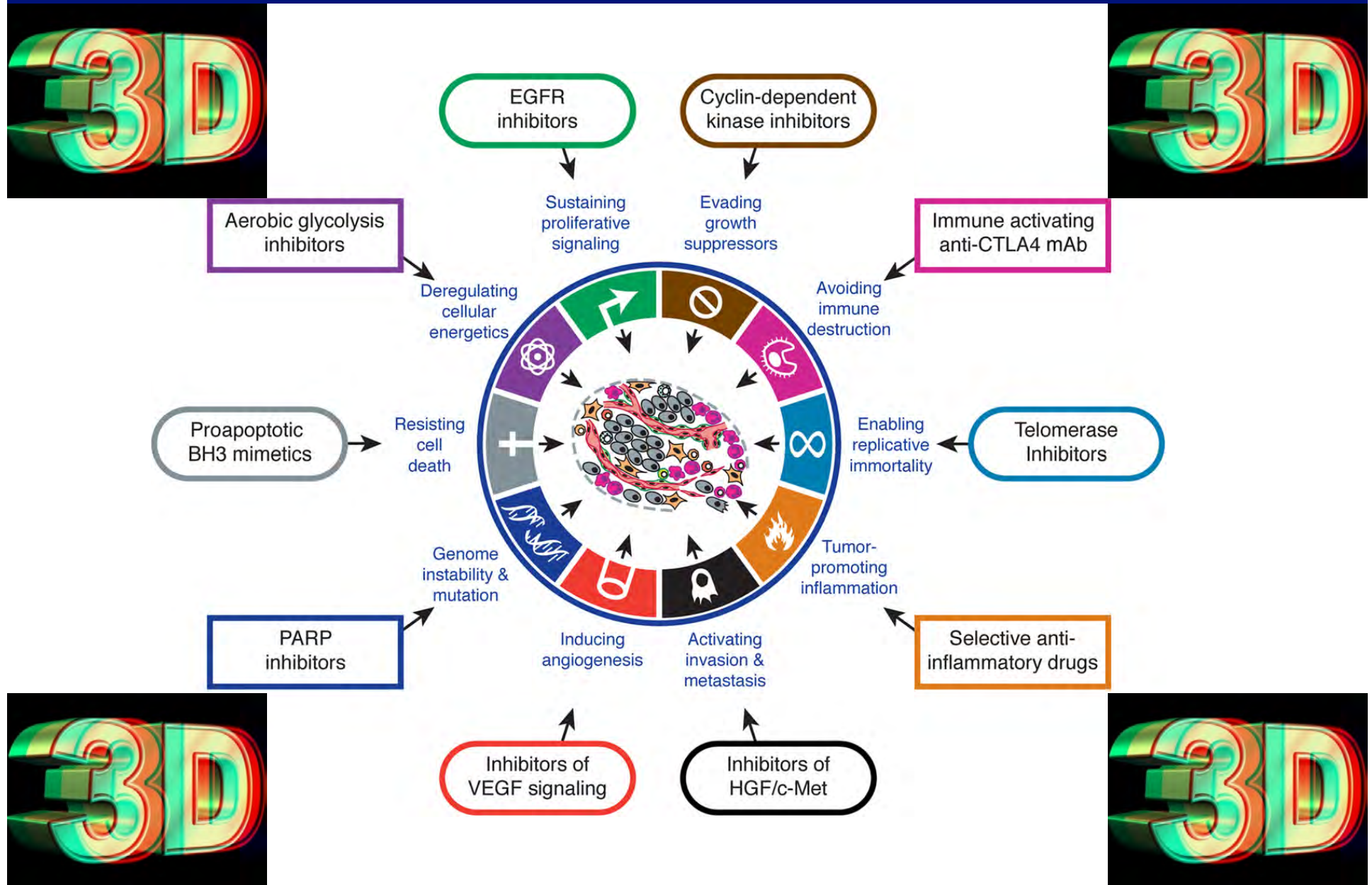
L'hétérogénéité tumorale et la dominance clonale



- **Conséquences**

- Des clones différents peuvent coexister dans une tumeur avec des pouvoirs métastatiques différents.
- Ces clones ne sont néanmoins pas totalement indépendants et obéissent à la loi de la dominance clonale
- L'hétérogénéité existe mais elle n'est pas anarchique
- Les sous-clone tumoraux peuvent justifier des traitements ciblés combinés entre eux ou avec de l'immunothérapie.

Conclusion



Conclusion (en pratique)

- Identifier les oncogènes moteurs dès le diagnostic (6 BM « standards » et NGS).
- Anticiper les mécanismes de résistance primaire et secondaire
- Monitorer les biomarqueurs dans le temps et l'espace (intérêt de la rebiopsie et du sang circulant)
- Avoir une approche dynamique de la maladie
- Avoir accès à un panel d'essais cliniques couvrant les principales anomalies + RCP moléculaire.
- Place des traitements séquentiels et combinés (thérapies ciblées entre elles et immunothérapie)
- Continuer à chercher....