

Marqueurs Moléculaires de Réponse aux Traitements Anti-cancéreux

Jean Pierre Delord
Unité de Recherche Clinique
et Laboratoire de Pharmacologie

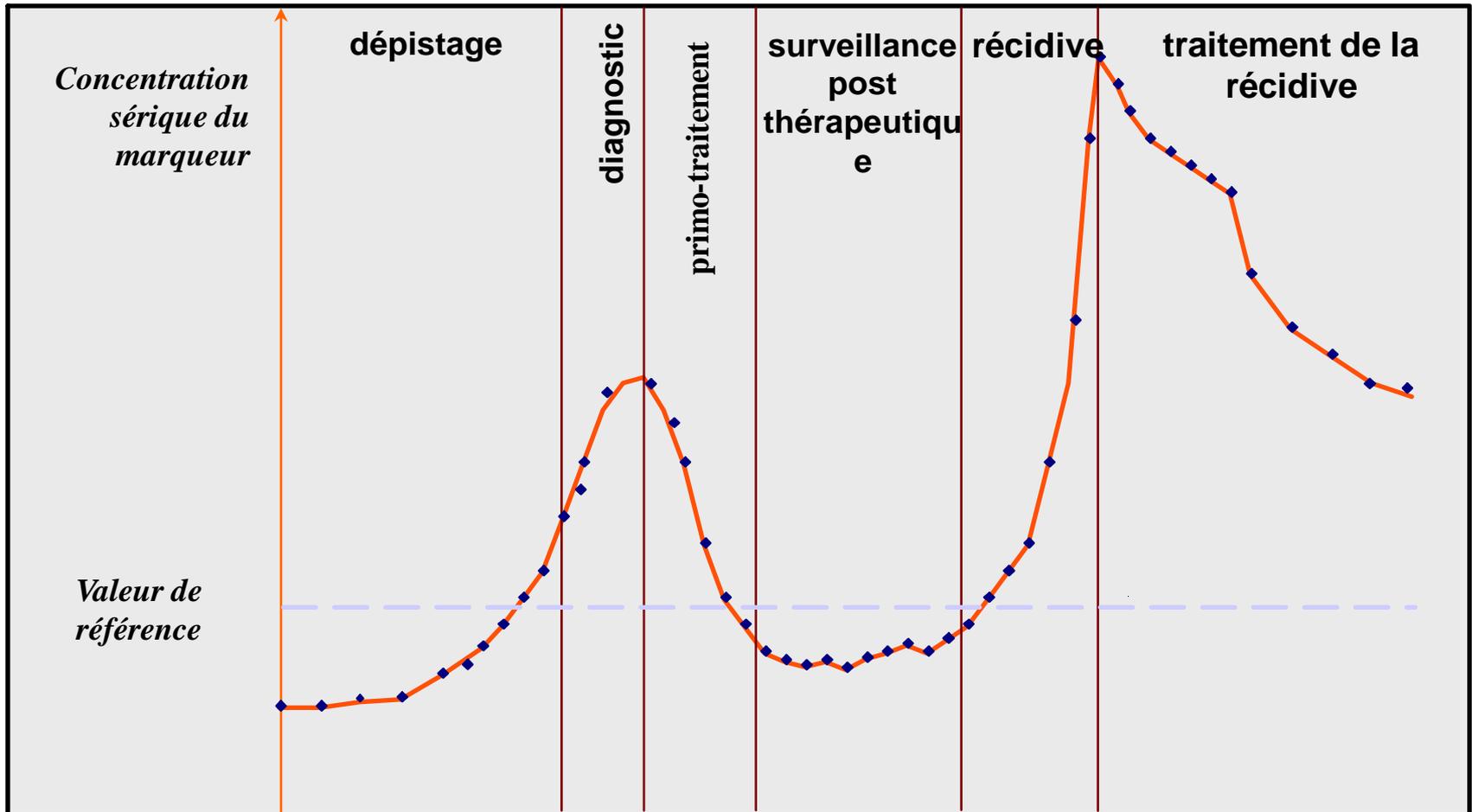
UNIVERSITE
PAUL
SABATIER



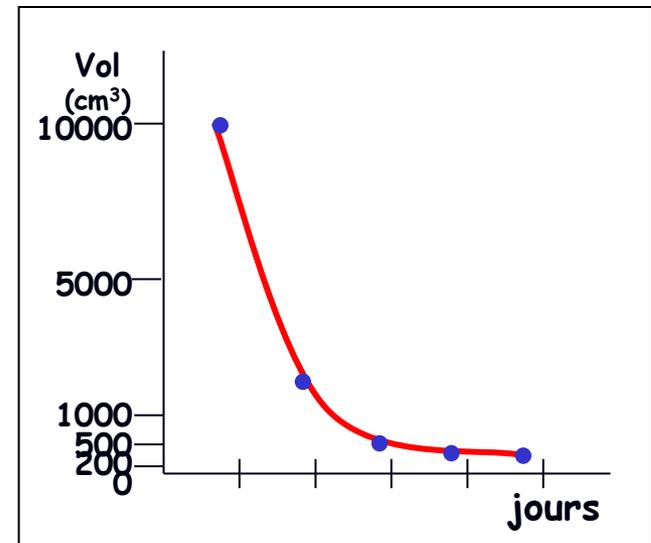
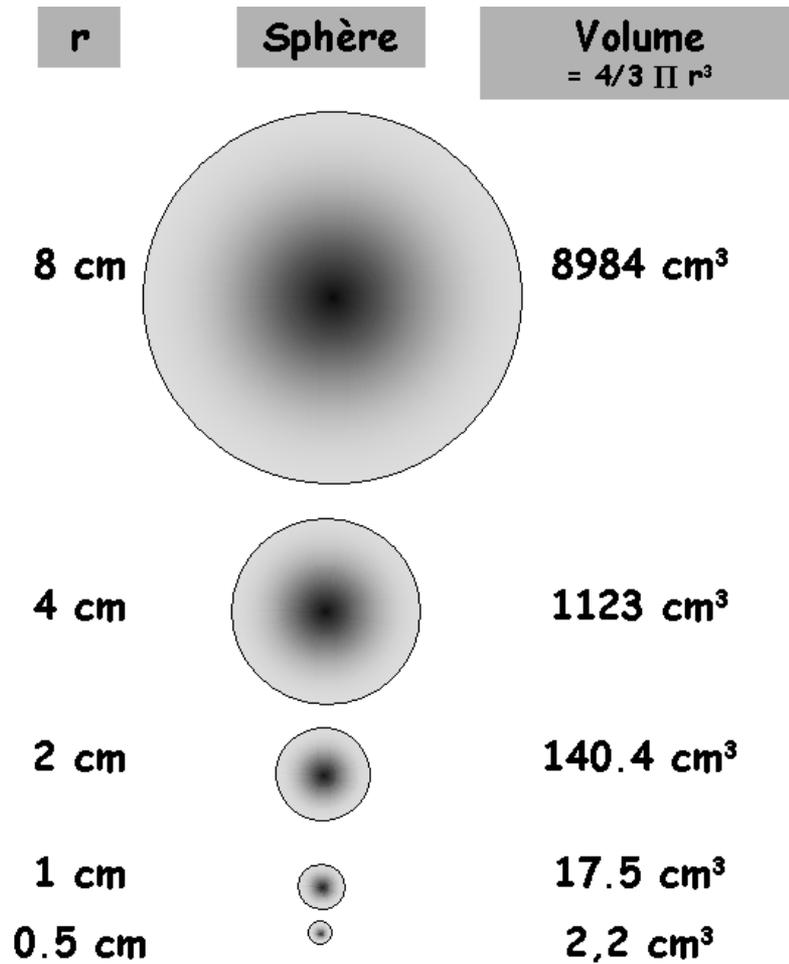
TOULOUSE III



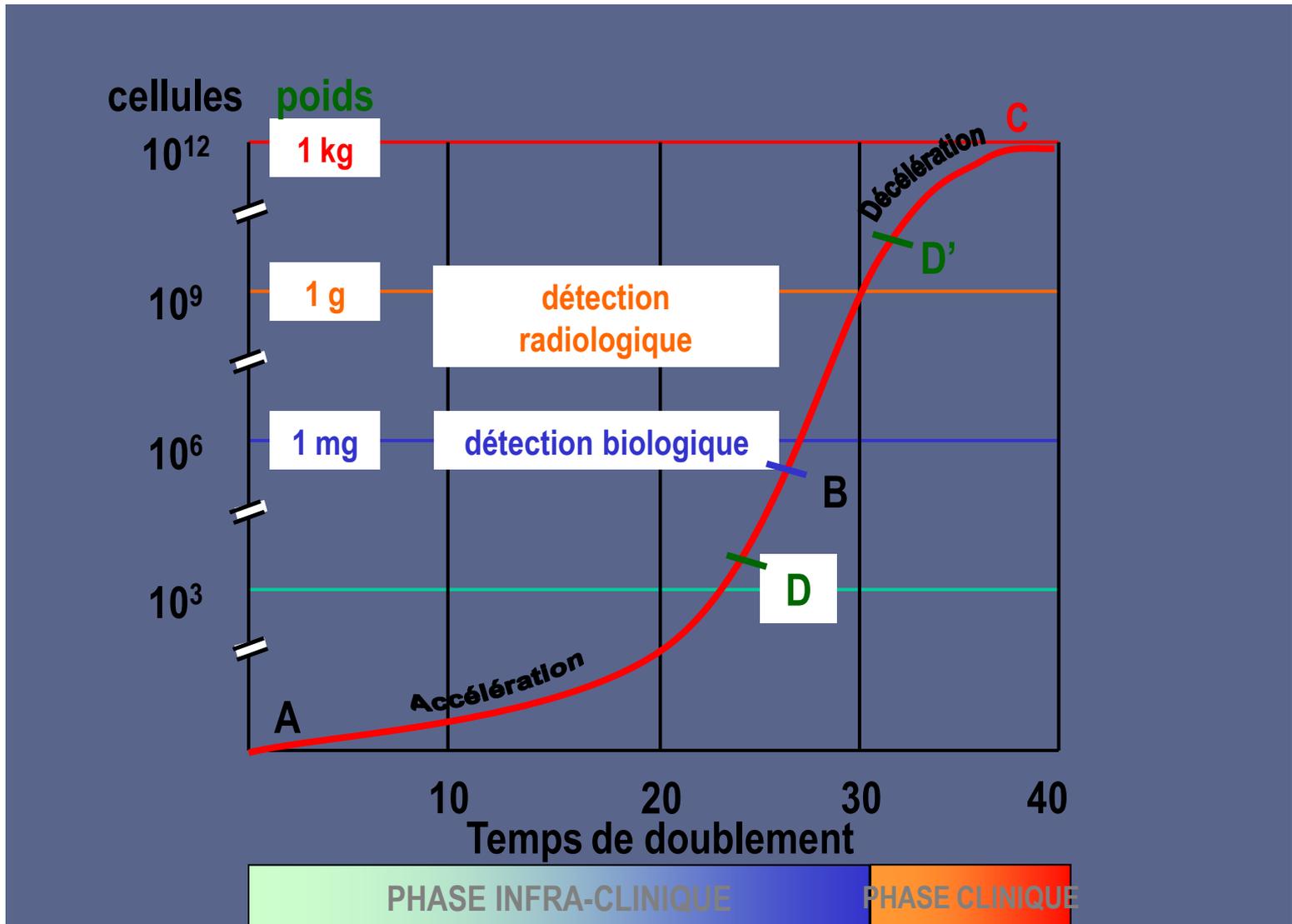
Un marqueur tumoral est le témoin biologique de la présence d'une tumeur et de son évolution



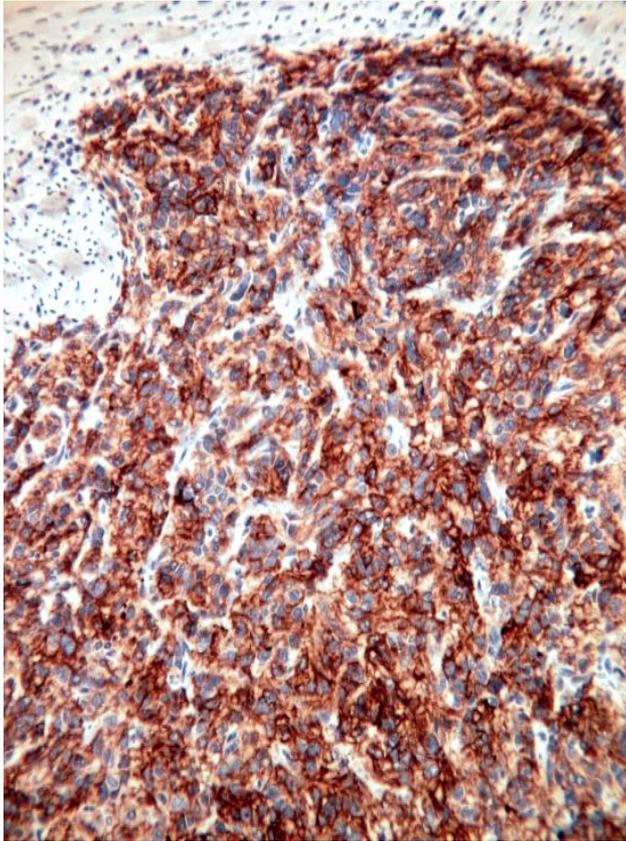
Un marqueur tumoral doit être « robuste »...



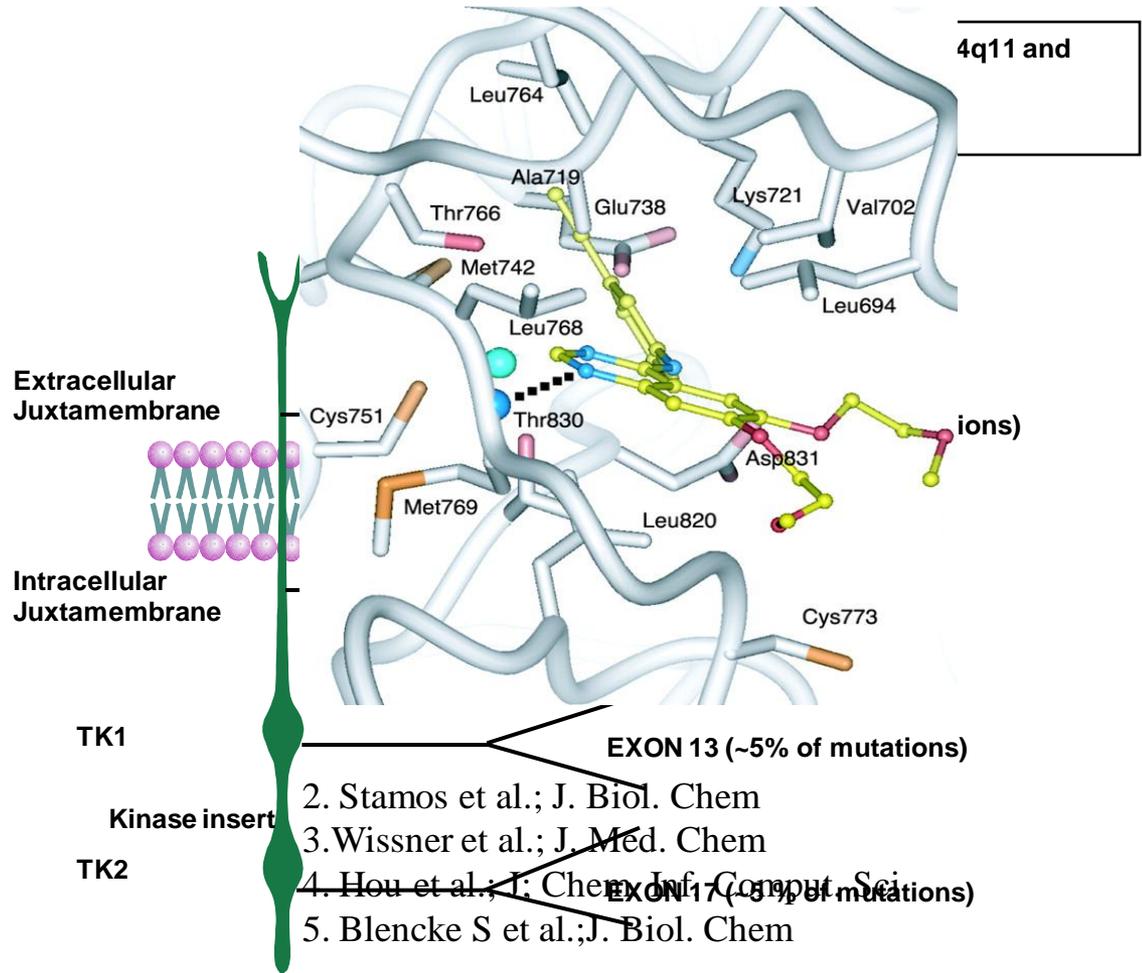
Un marqueur tumoral doit être utile dans l'infra-visible



Mais l'évidence est que nous avons changé d'époque...

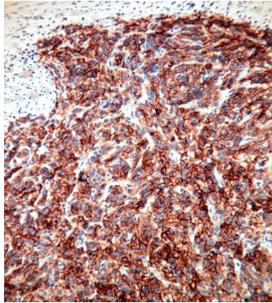


CD117 (c-Kit)–positive staining GIST



Les acquis du développement "ciblé"

T Stromale



CD117 (c-Kit)-positive staining GIST

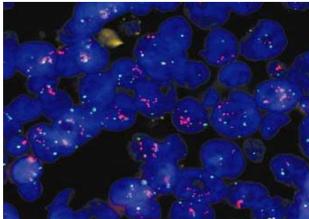
Tumeur rare

Oncogénèse « pauci génique »



Succès

Cancer Sein



Mise en évidence de l'amplification du gène HER2

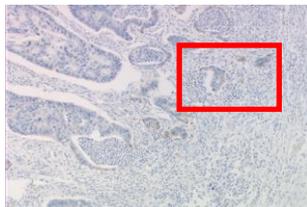
Sous groupe identifié

Facteur pronostique « fort »



Succès

Autres...



Expression de HER1

Pas de sous groupe

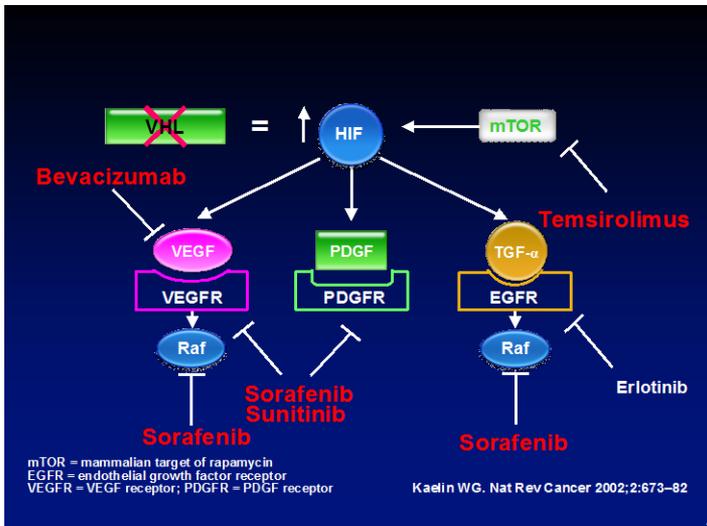
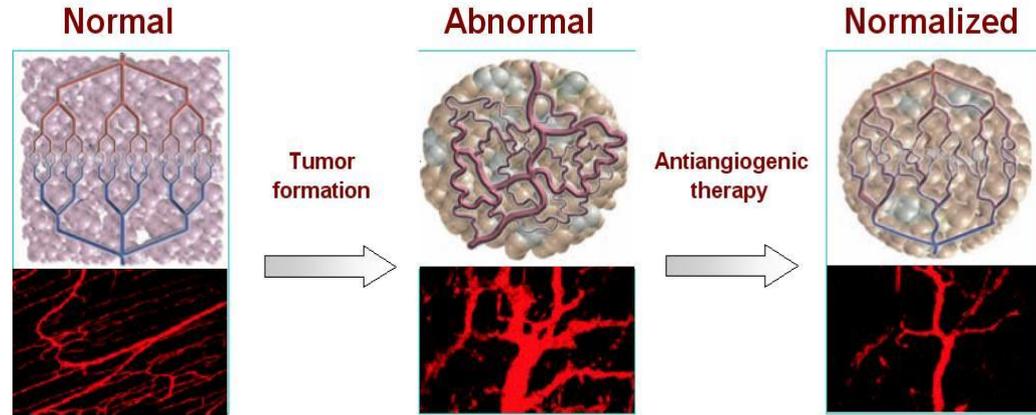
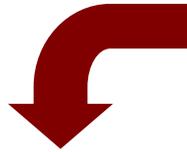
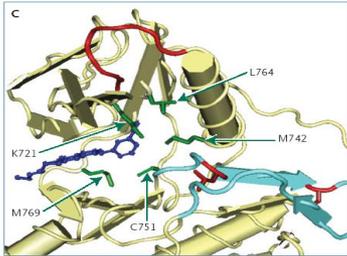
Facteur pronostique?

Facteur prédictif?



« Complexe »

Comprendre les mécanismes généraux...

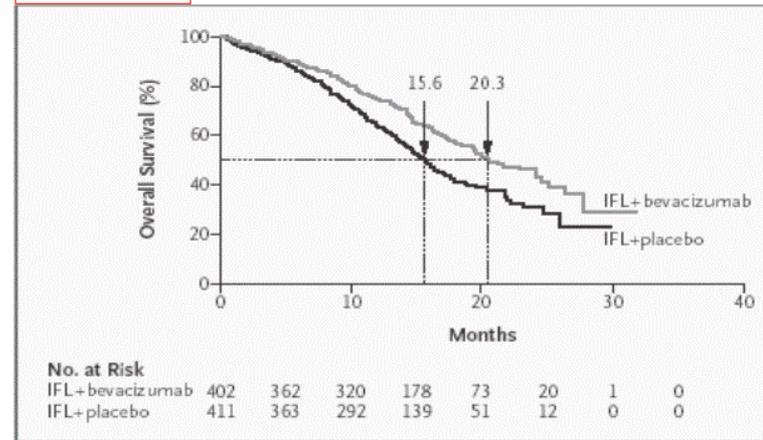


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 3, 2004 VOL. 350 NO. 23

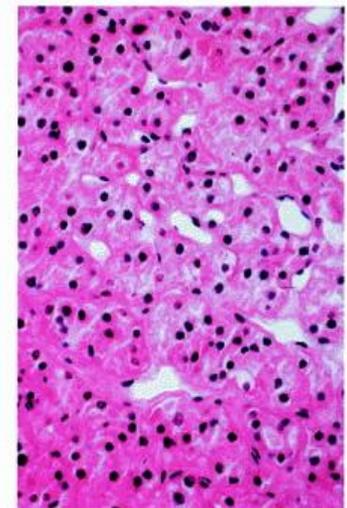
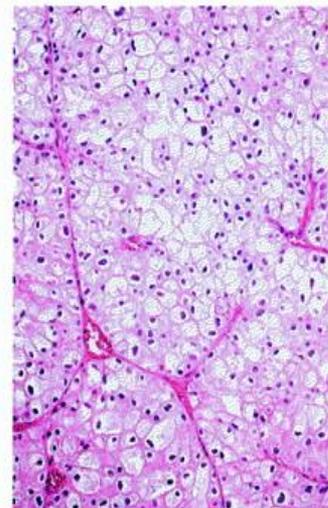
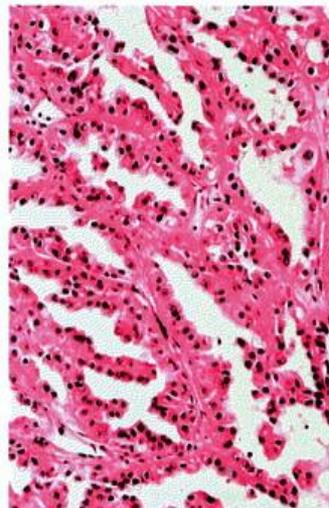
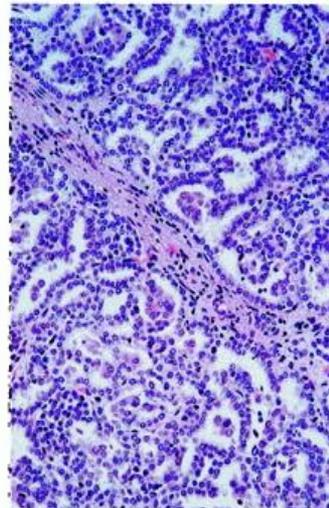
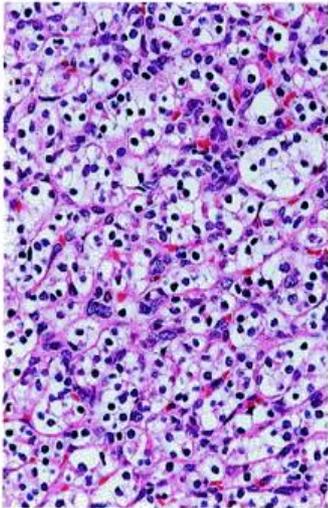
Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer

→ SG



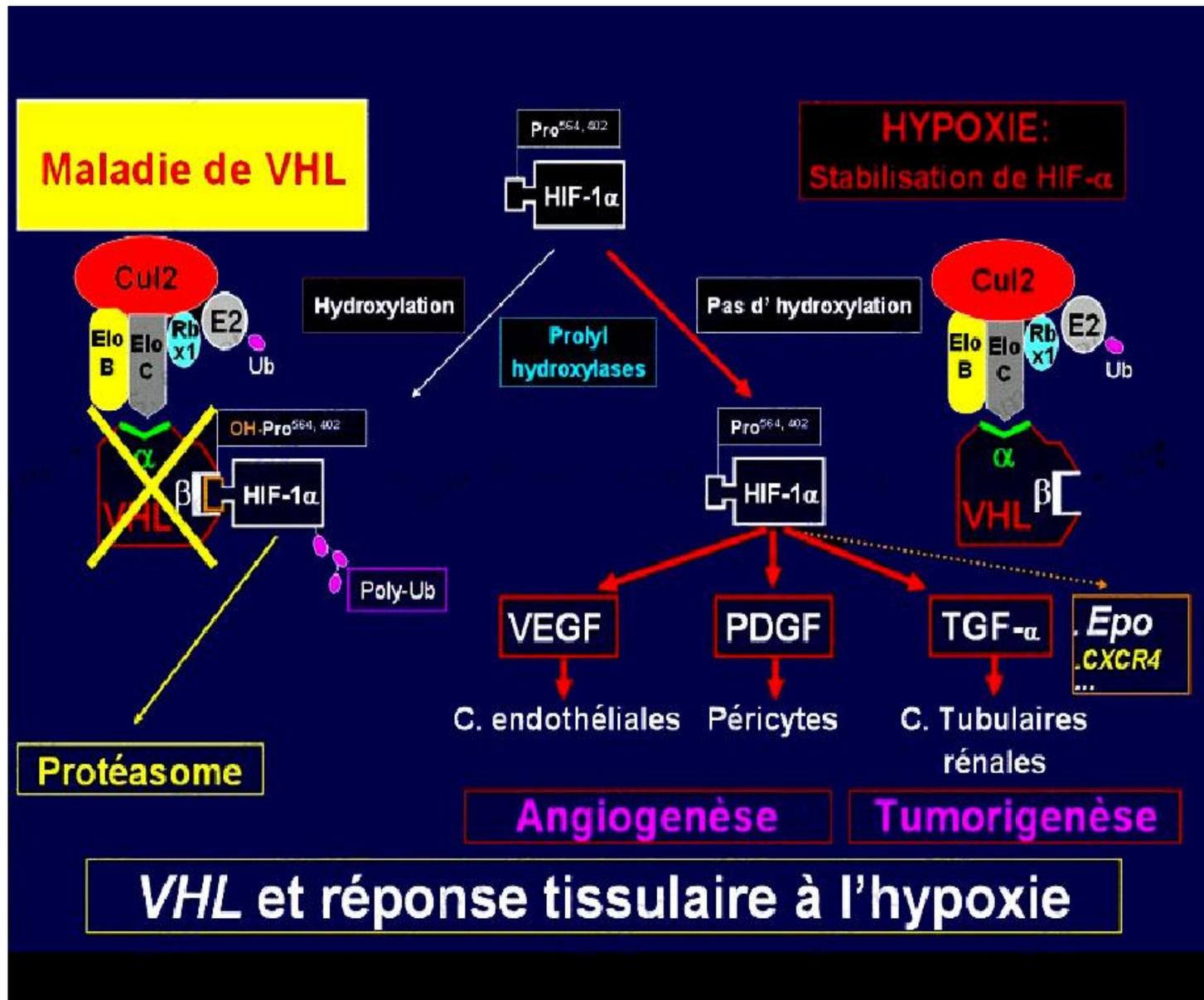
Comprendre les mécanismes généraux...y compris des cancers héréditaires

Human Renal Epithelial Neoplasms

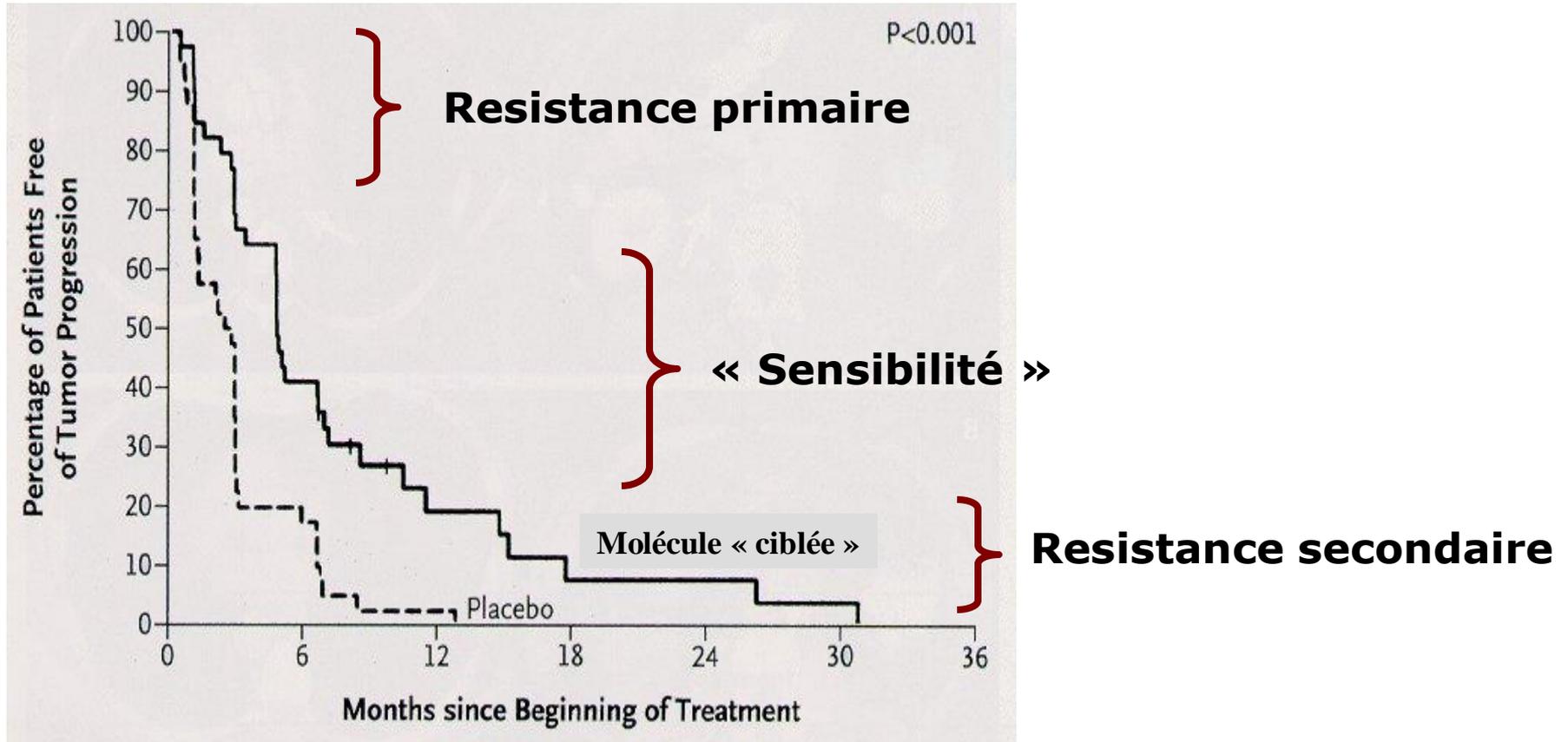


Type	Clear Cell 75%	Papillary Type 1 5%	Papillary Type 2 10%	Chromophobe 5%	Oncocytoma 5%
Gene	VHL	Met	FH	BHD	

Comprendre les mécanismes généraux...



Les “échecs” du développement “ciblé”...

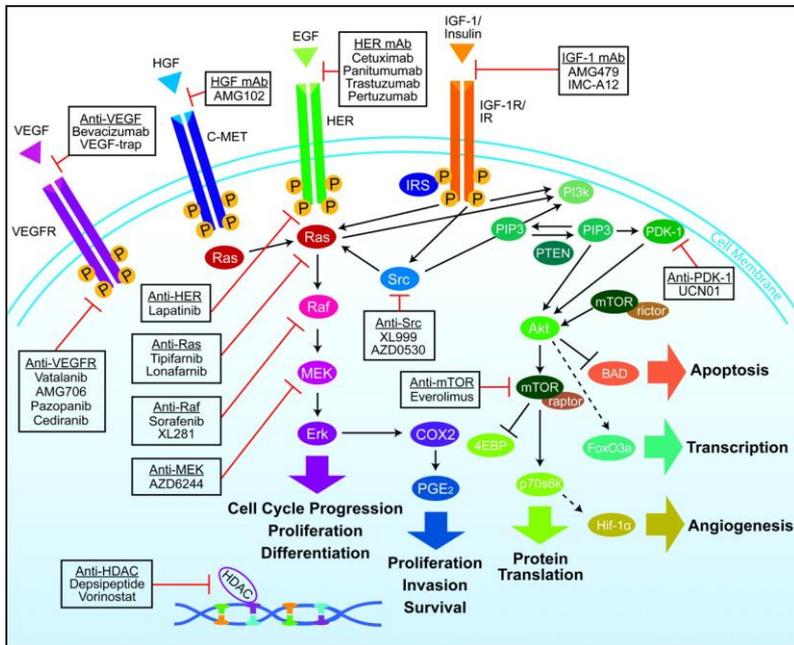


Comment améliorer l'évaluation moléculaire?

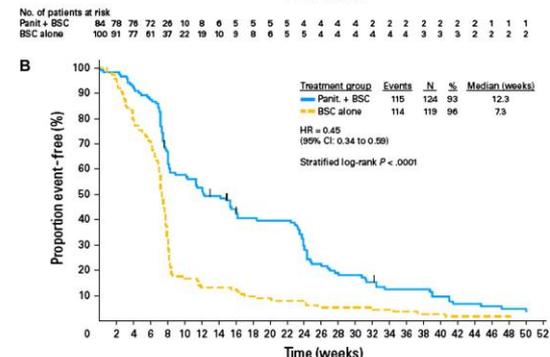
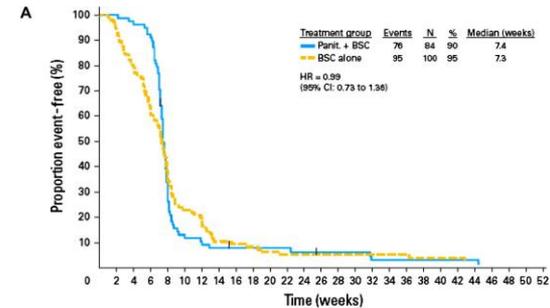
Eviter les résistances primaires...

Resistance primaire

Sélectionner les tumeurs sensibles



Sélectionner les tumeurs résistantes



No. of patients at risk

Time (weeks)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
Panit + BSC	84	78	76	72	26	10	8	6	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
BSC alone	100	91	77	61	37	22	19	10	9	8	6	5	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2

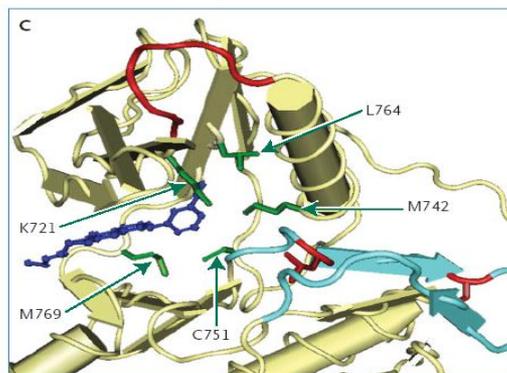
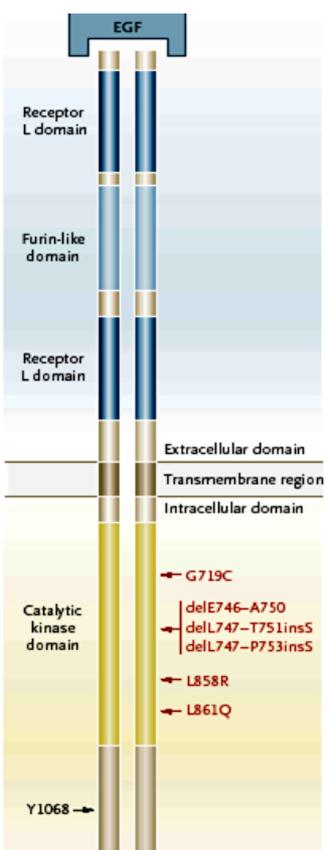
Siena, S. et al. J. Natl. Cancer Inst. 2009 101:1308-1324

Exemple du cancer du Colon

Evaluer la sensibilité...

Resistance primaire

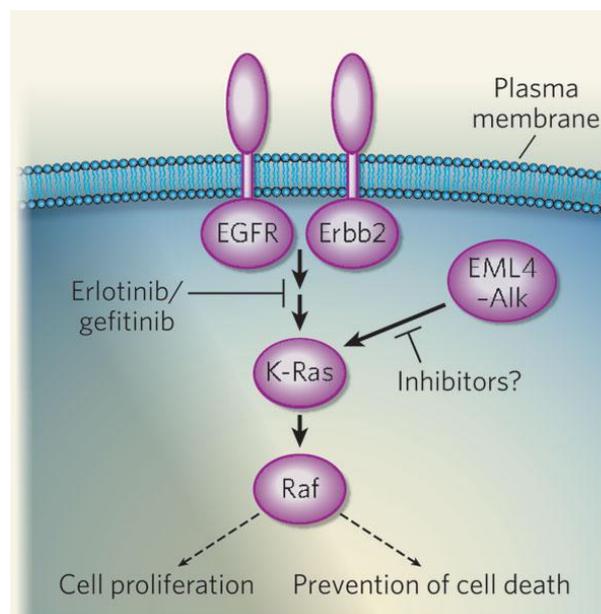
**Sélectionner
les tumeurs sensibles**



Lynch TJ, 2004, New England Journal of Medicine

8%

**Sélectionner
D'autres tumeurs sensibles**



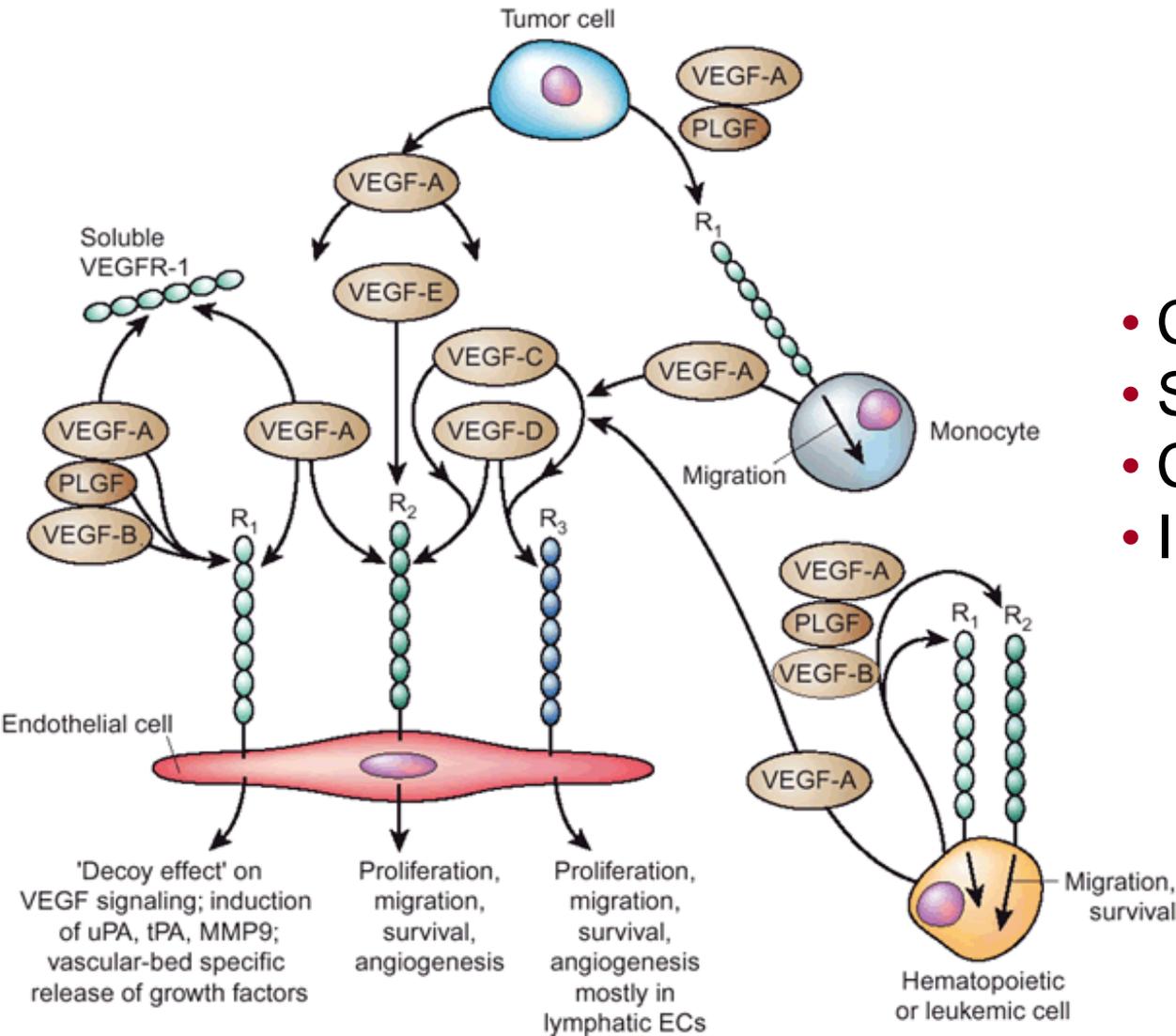
Meyerson M. Nature 2007

7,6%

Exemples de formes rares de cancer du poumon

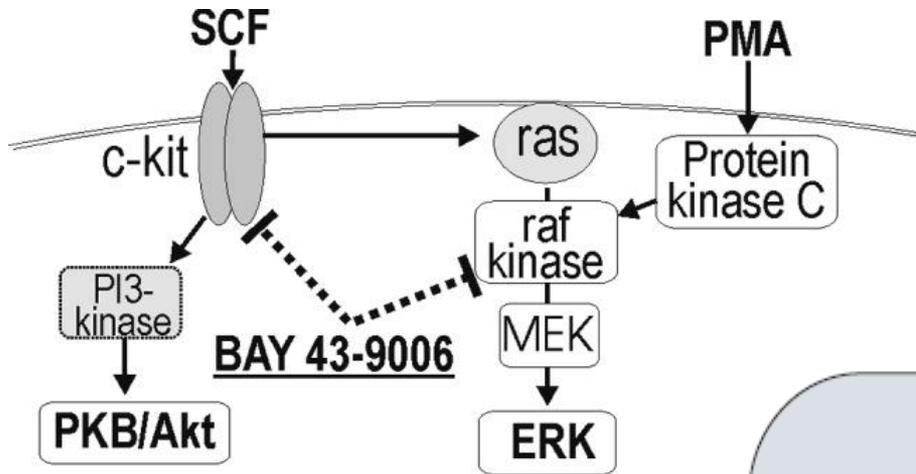
Mécanismes complexes

Debbie Maizels

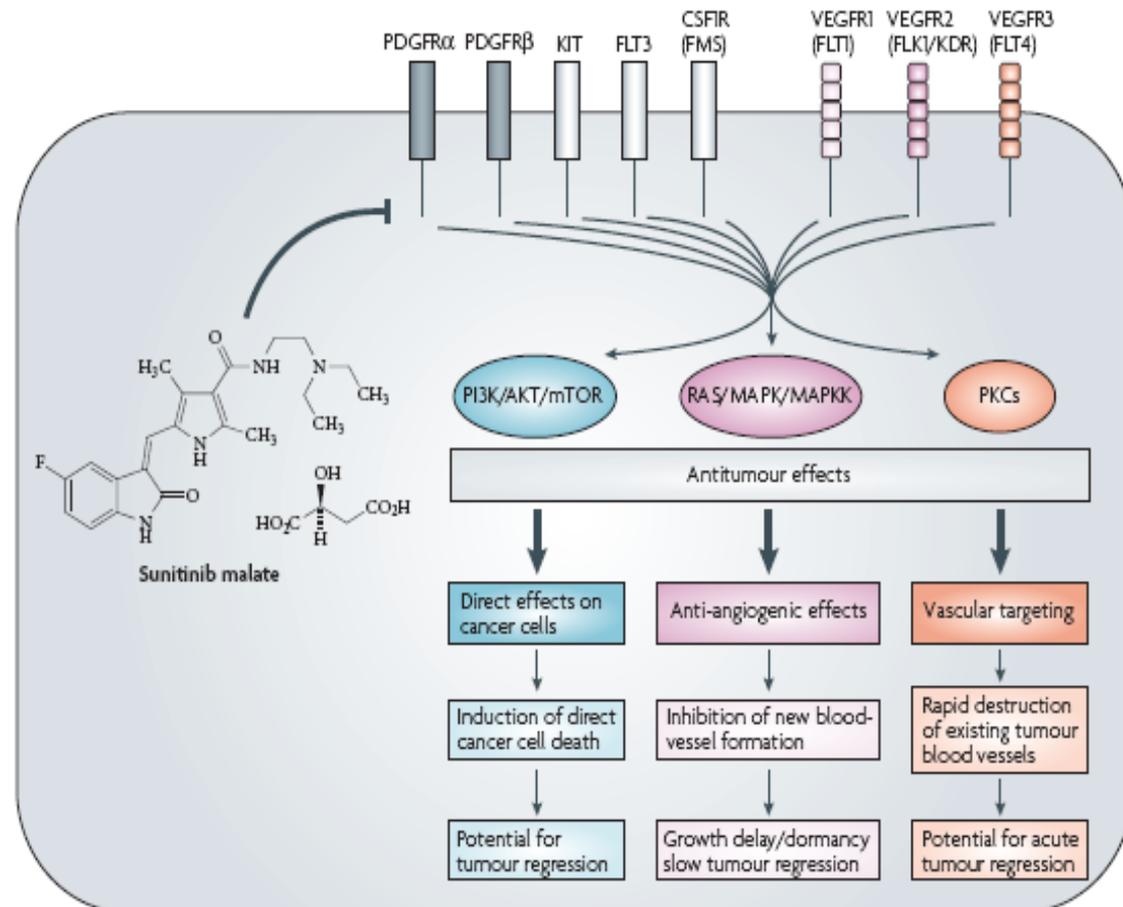


- Cellules cancéreuses
- Stroma
- Cellules endothéliales
- Immunité

Effets thérapeutiques plus complexes



L'effet anti-tumoral direct:

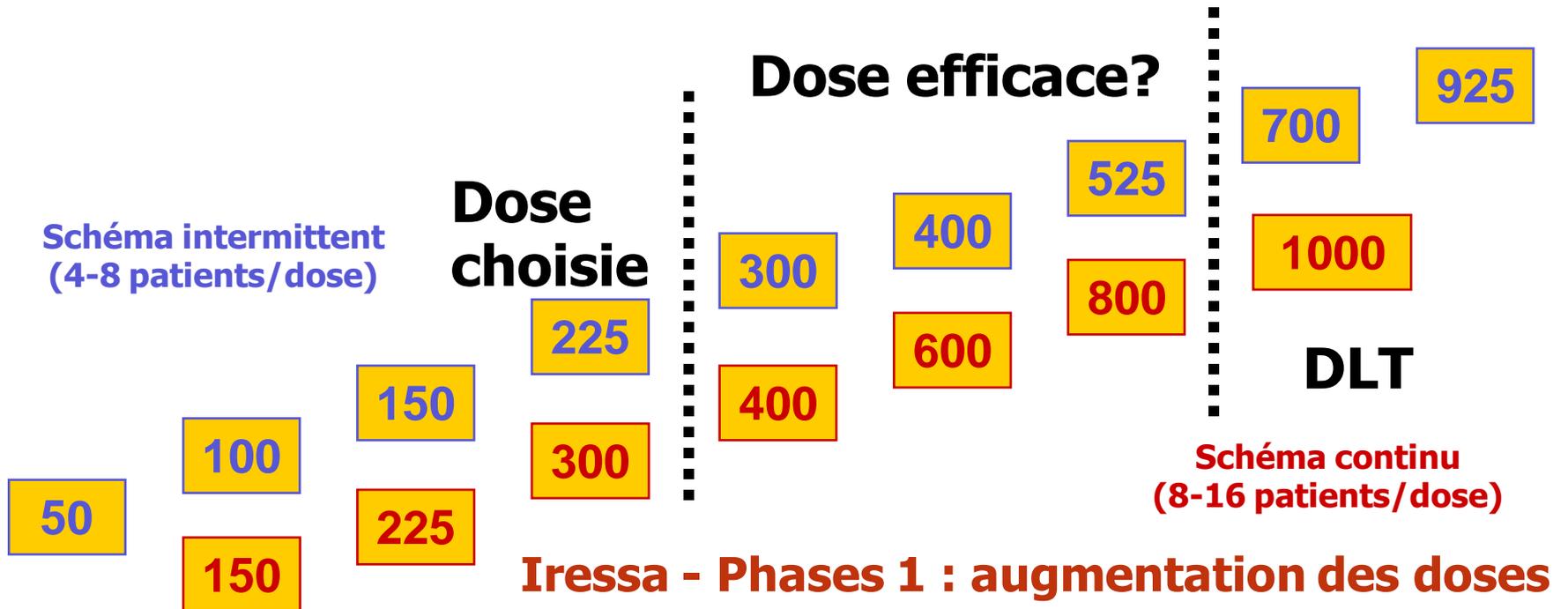


De plus, nous ne savons pas choisir les doses

Tumeurs solides : problème de l'accès et des prélèvements multiples

**Tissus de « substitution » : peau, cheveux, sang...
Quelle preuve que l'effet est identique dans la tumeur ?**

Quel niveau de preuve que l'effet biologique observé sera bien à l'origine de l'effet thérapeutique ?



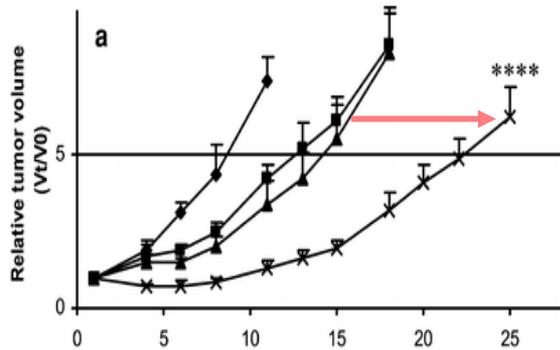
Axes de Recherche...

- **Comprendre comment les molécules sont efficaces**
- **S'assurer que les agents thérapeutiques sont efficaces**
 - **D'un point de vue biologique**
 - **D'un point de vue clinique**
- **Essayer de sélectionner les patients**

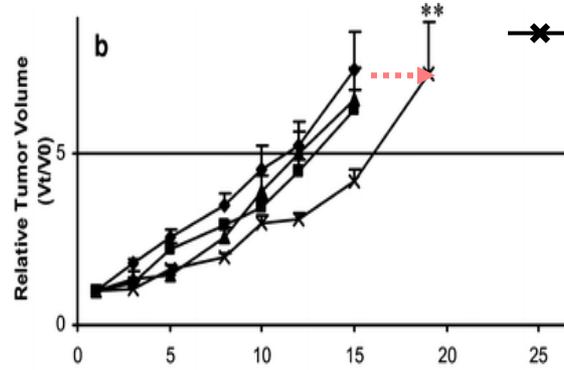
**Marqueurs Moléculaires de Réponse
aux Traitements Anti-cancéreux**

En pré-clinique...

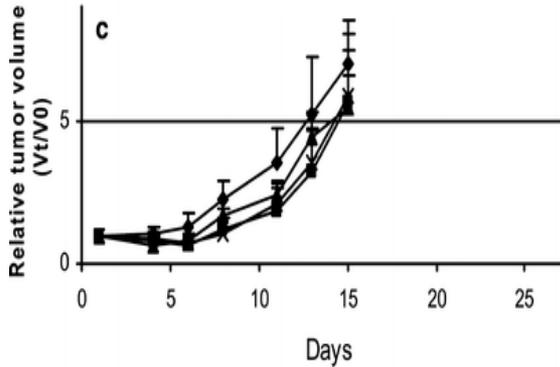
HCT-8



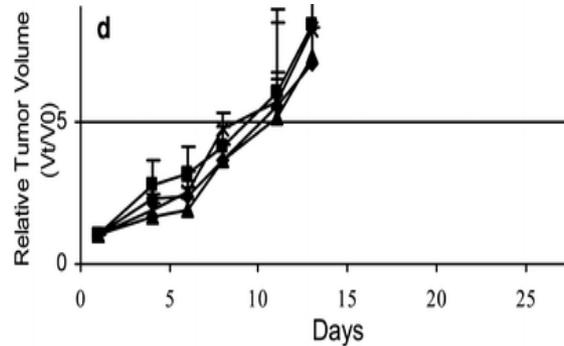
HT-29



HCT-116



SW-620



- ◆ controle
- cetuximab
- ▲ oxaliplatine
- ✕ association

Effet synergique de l'association LOHP/C225 sur le **retard de croissance tumorale** :

- ✓ **important** sur **HCT-8**
- ✓ **modéré** sur **HT-29**
- ✓ **non corré** avec EGFR
- ✓ **corrélé** au **niveau basal** de phosphorylation

Adduits Pt-ADN après 24h d'exposition à l'association vs oxaliplatine seul

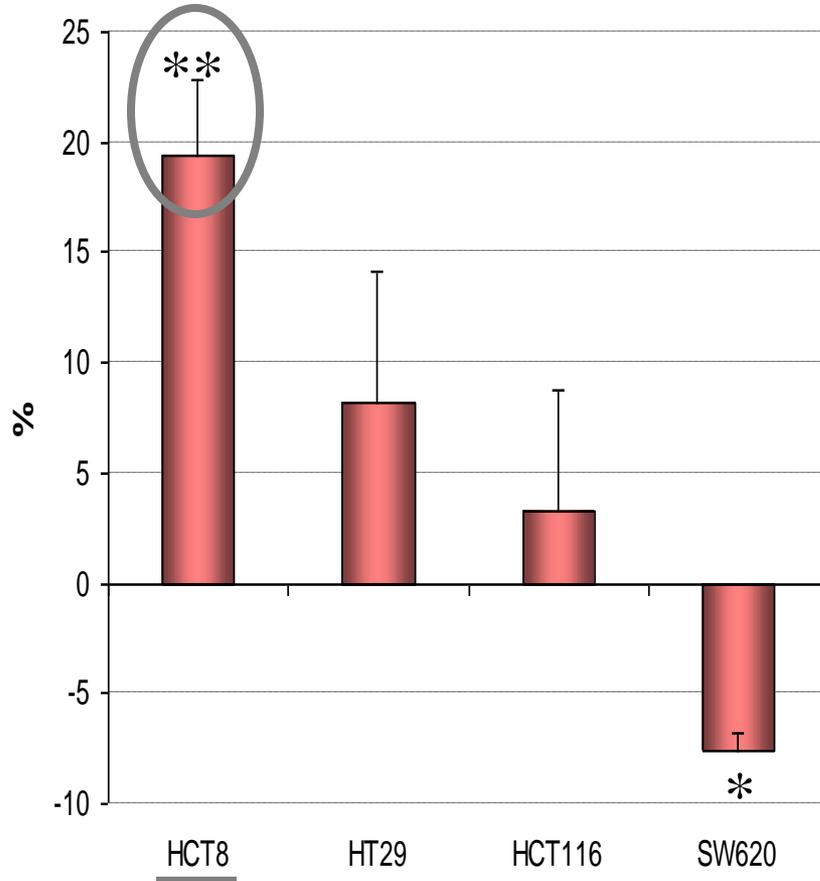


Schéma d'exposition

24h à 5 μ M oxaliplatine seul ou associé simultanément au cetuximab

Résultats

Le cetuximab **augmente** la formation d'**adduits Pt-ADN** sur **HCT-8** (20%).

Hypothèses

- ✓ inhibition des systèmes de **détoxification** (GSH, GSTs)
- ✓ inhibition **réparation** de l'**ADN** (NER...)

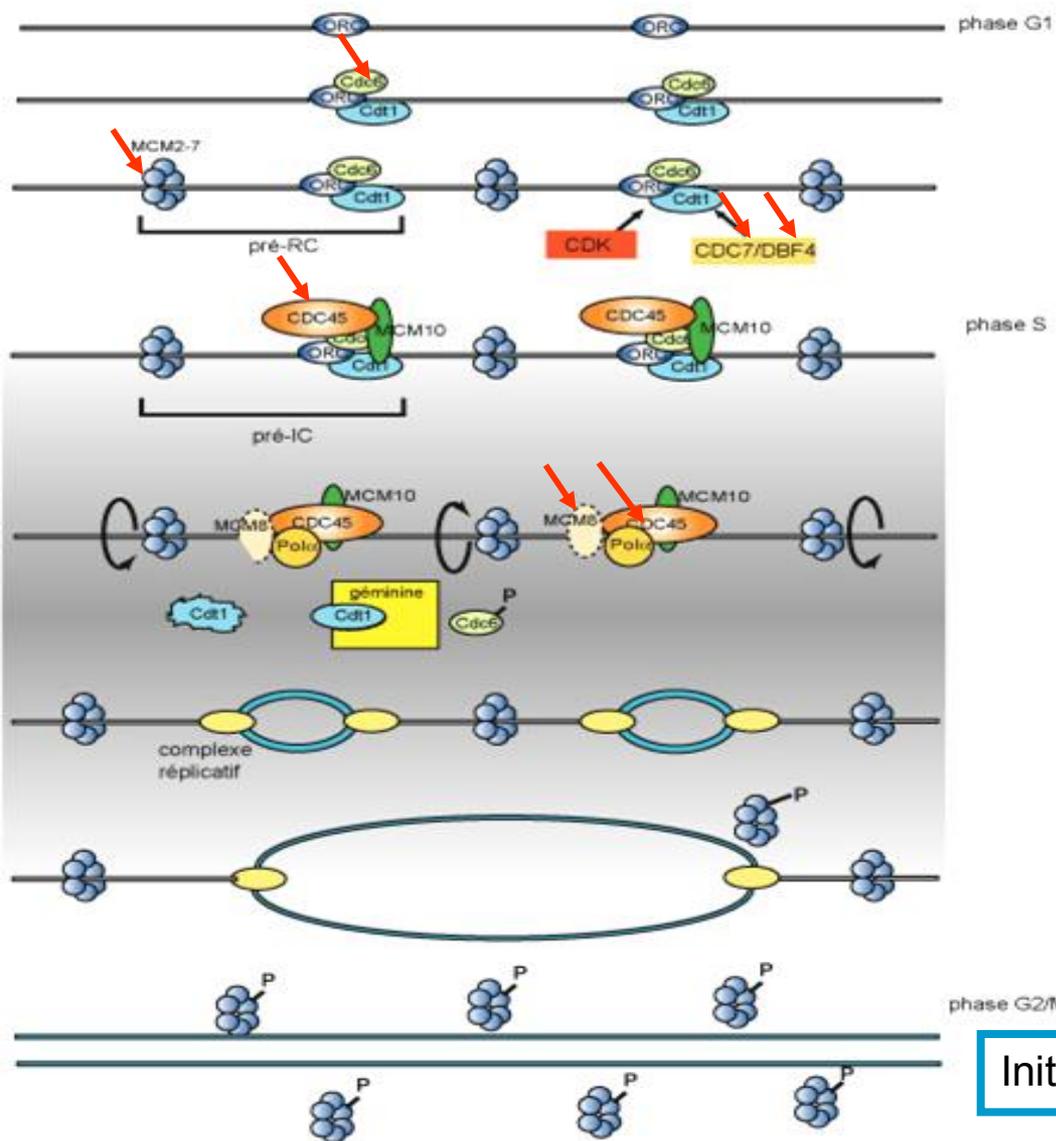
analyse SAA

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Profil de réponse à l'association oxaliplatine/cetuximab

Activation des origines et initiation de la réplication

(Gonzalez, Nat Rev Cancer 2005)



PCR quantitative à haut-débit sur 60 cibles de la réplication, réparation et recombinaison

HCT-116 Profil non répondeur
C225 L-OHP Combo

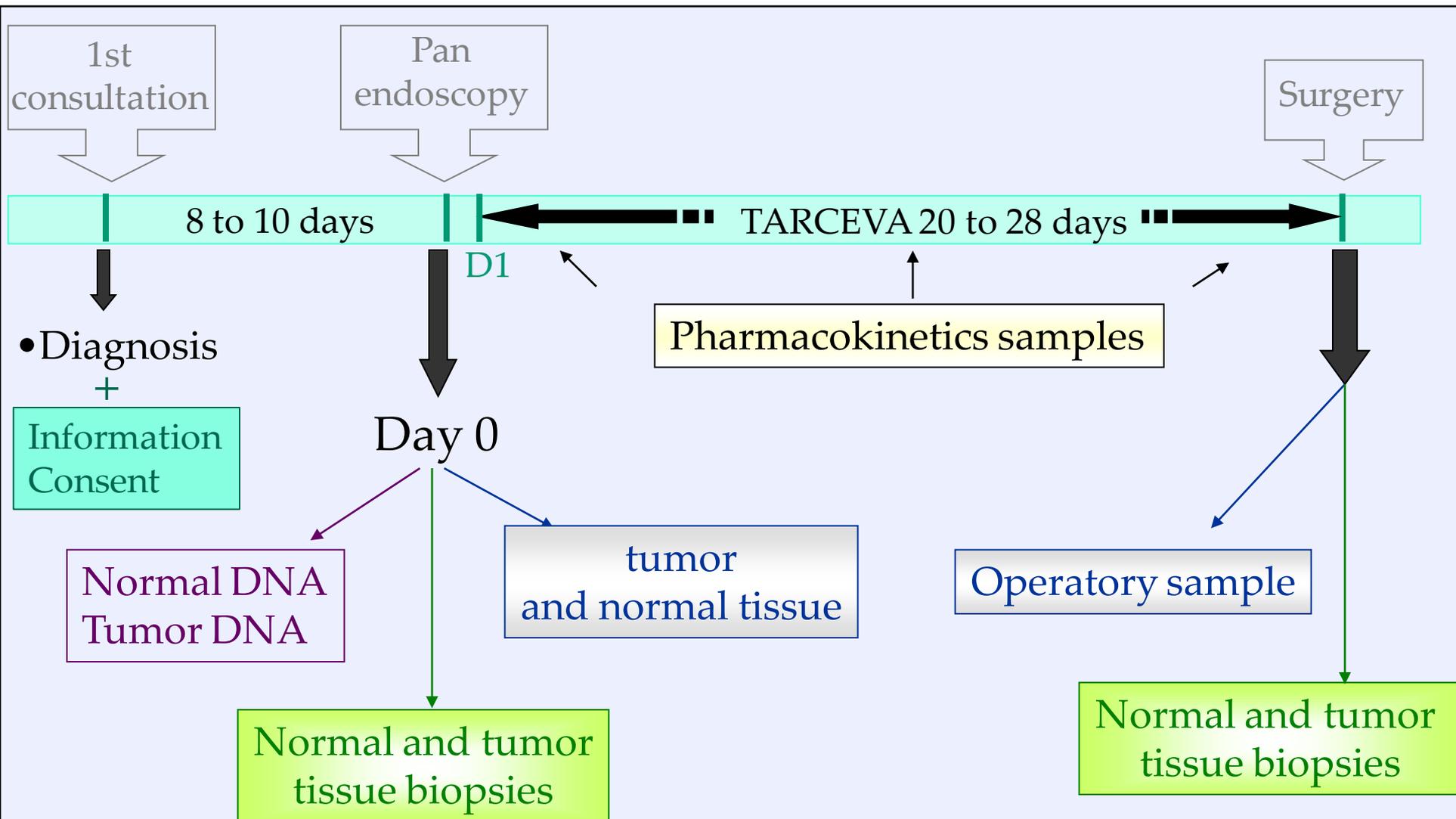
HCT-8 Profil répondeur
C225 L-OHP Combo

	HCT-116 Profil non répondeur		HCT-8 Profil répondeur	
	C225	L-OHP	Combo	Combo
MCM8				
POLA				
SLD5				
CDC45L				
CDC7				
CDC6				
ASK				
MCM7				
CHEK1				
CLSPN				
BRCA1				
DNMT1				
POLQ				

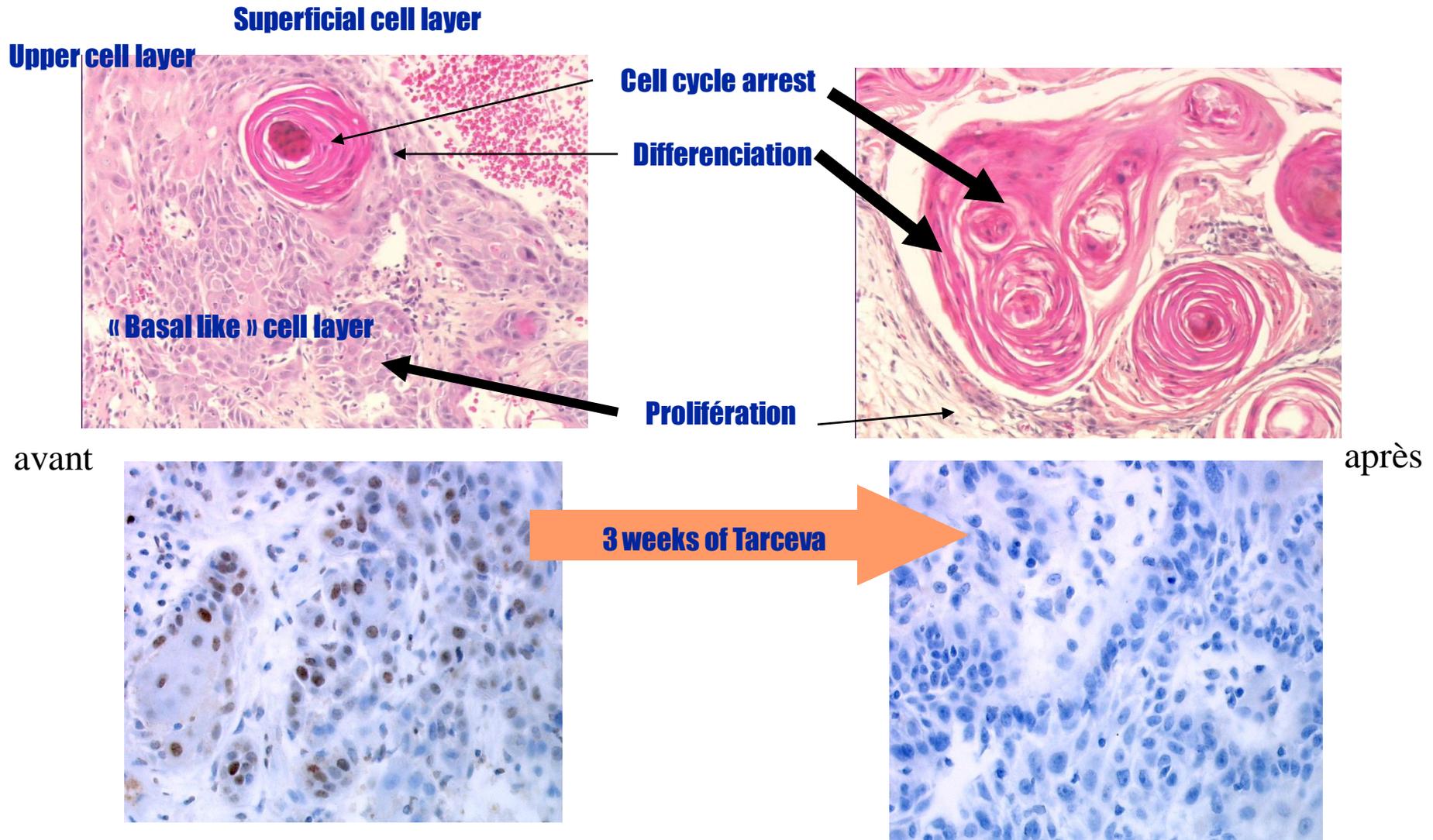
sous-régulation < 2
Effet associé > oxali seul

Initiation de la réplication = signature de l'effet

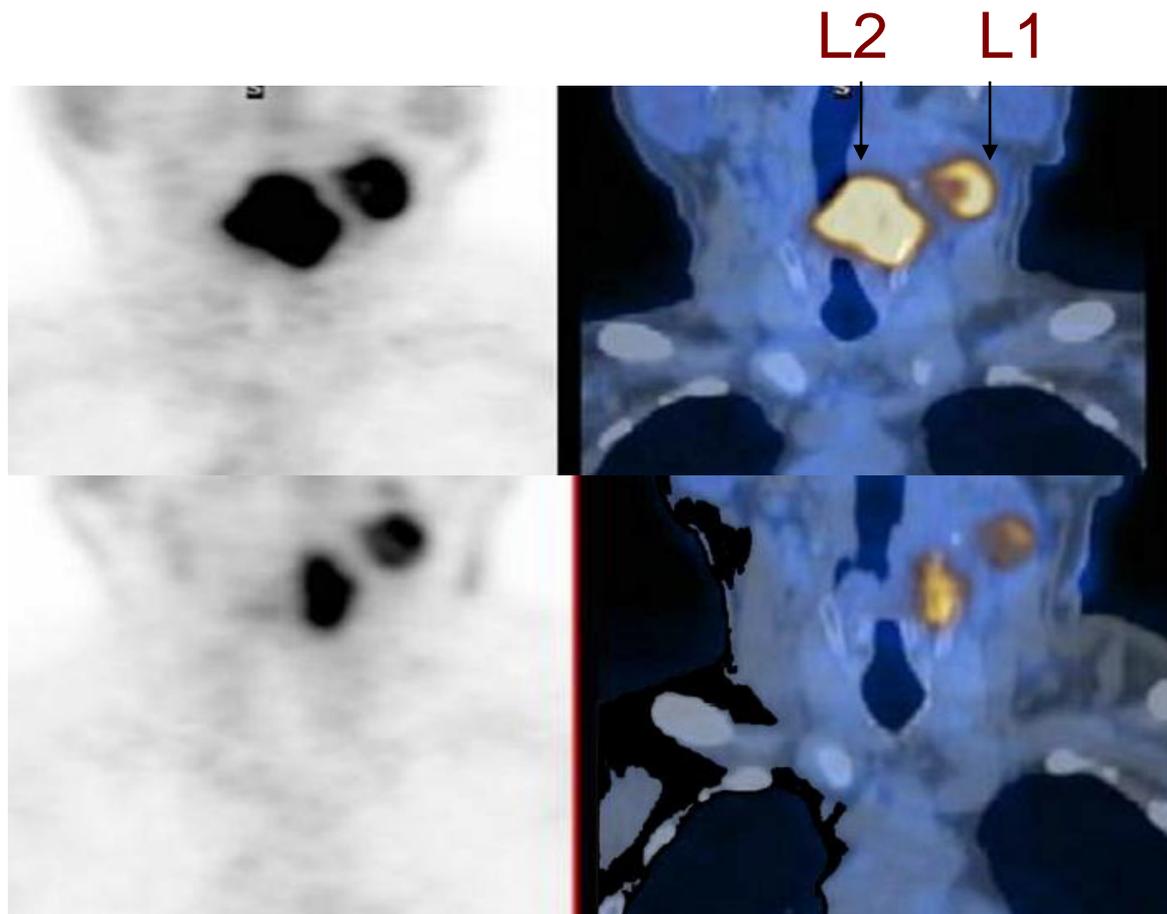
Changer d'études cliniques...



Evaluer l'effet des molécules...



Vérifier l'effet anti-tumoral



L2

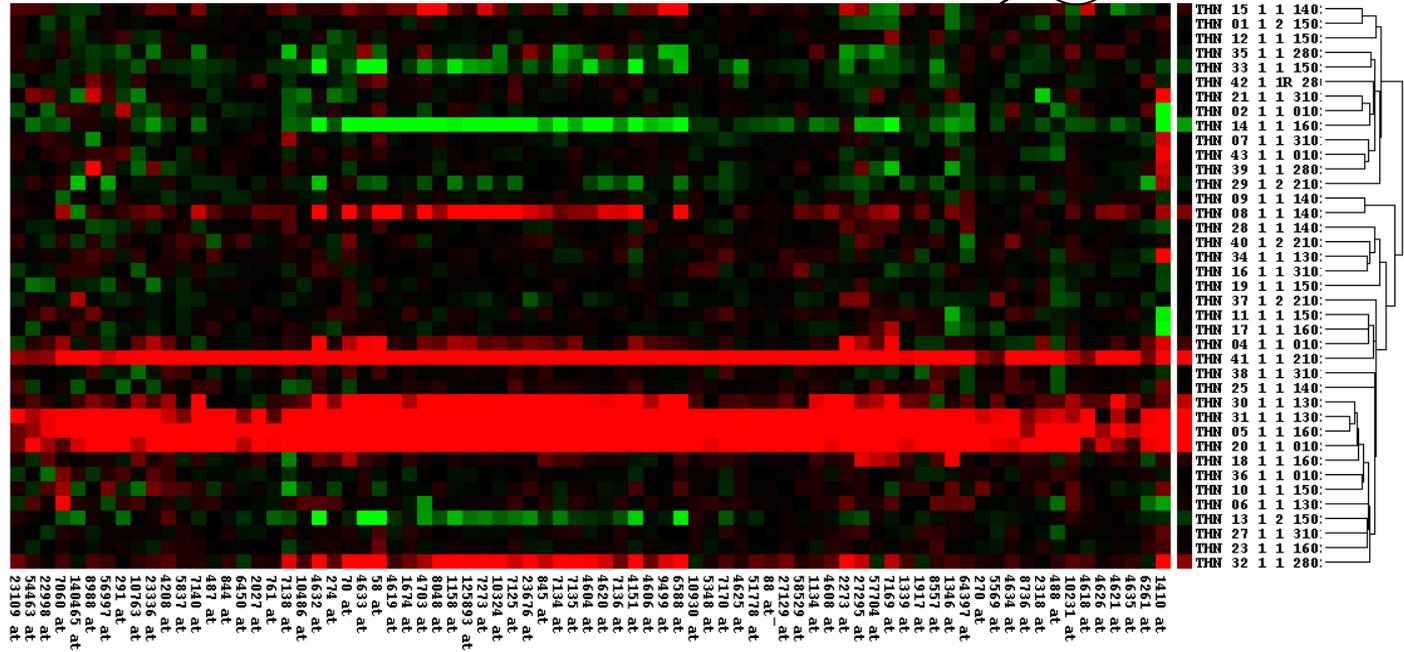
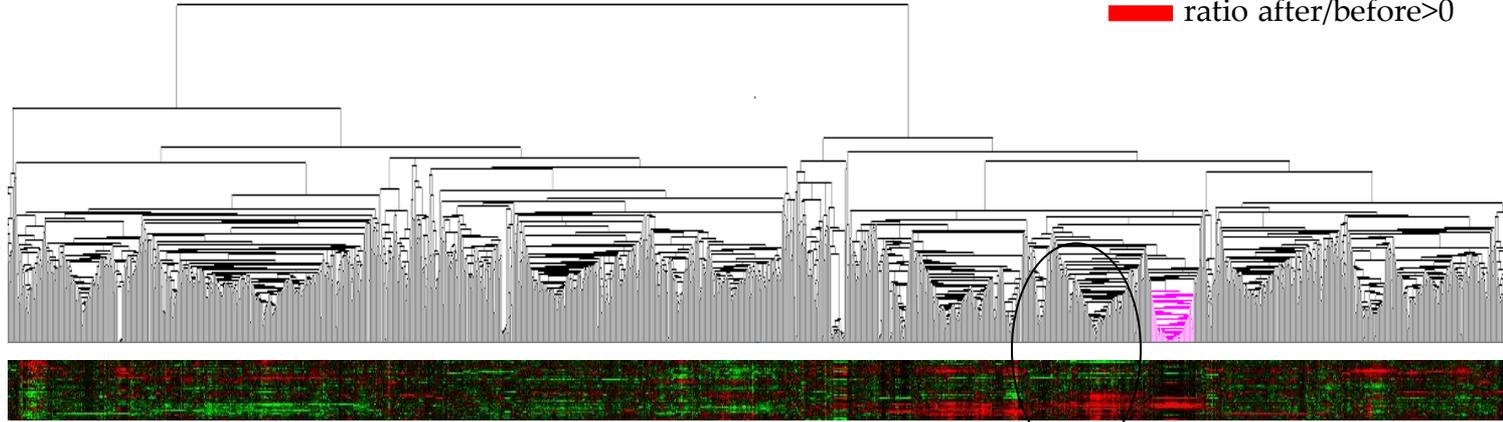
$$\Delta \text{SUV}_{\text{max}} = -25\%$$
$$\Delta \text{Vol}_{35\%} = -30\%$$

L1

$$\Delta \text{SUV}_{\text{max}} = -38\%$$
$$\Delta \text{Vol}_{35\%} = -354\%$$

Max-min>2
 → 2704 genes

ratio after/before<0
 ratio after/before=0
 ratio after/before>0

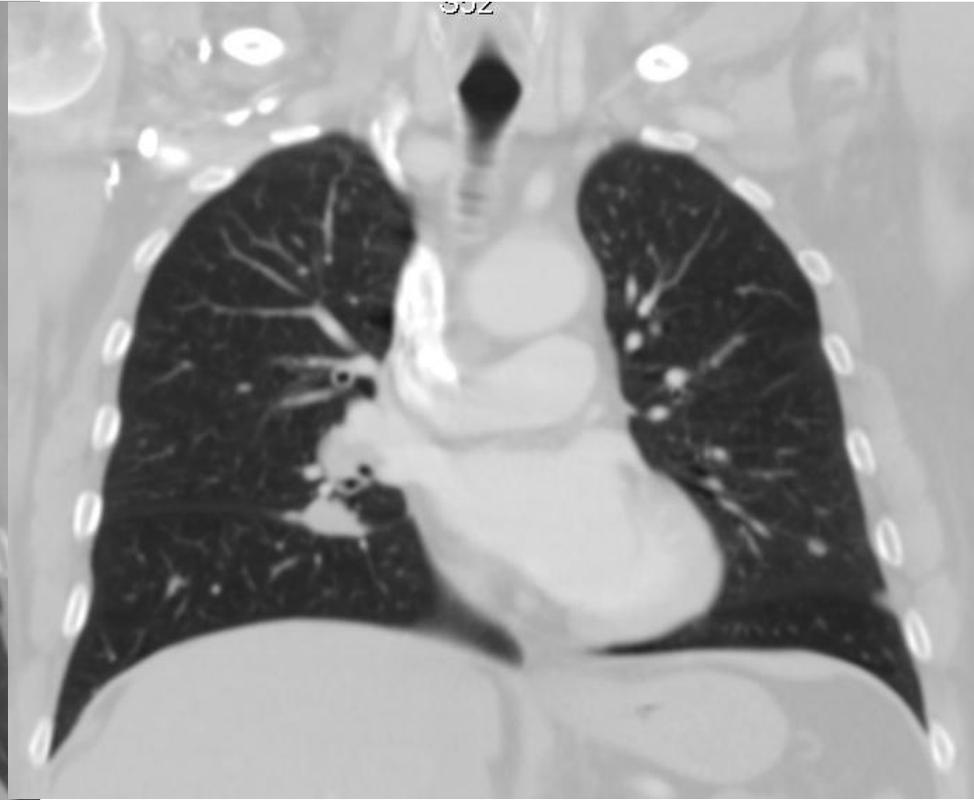


3 patents

Parfois c'est simple

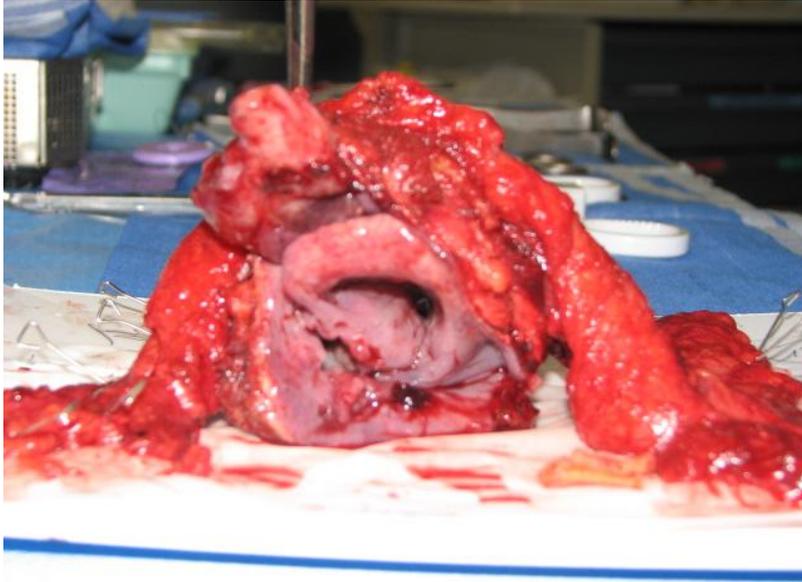


Jul 09 2009



Jul 24 2009

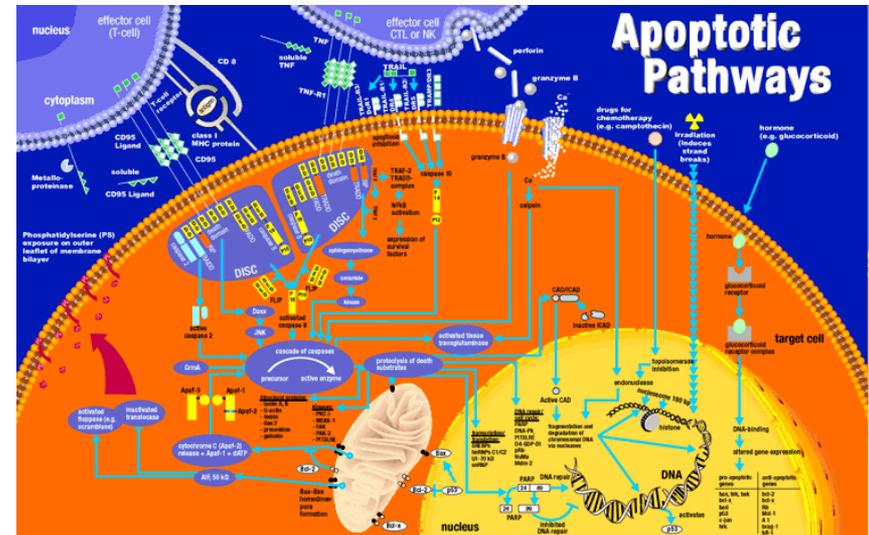
Vaincre la grande difficulté.



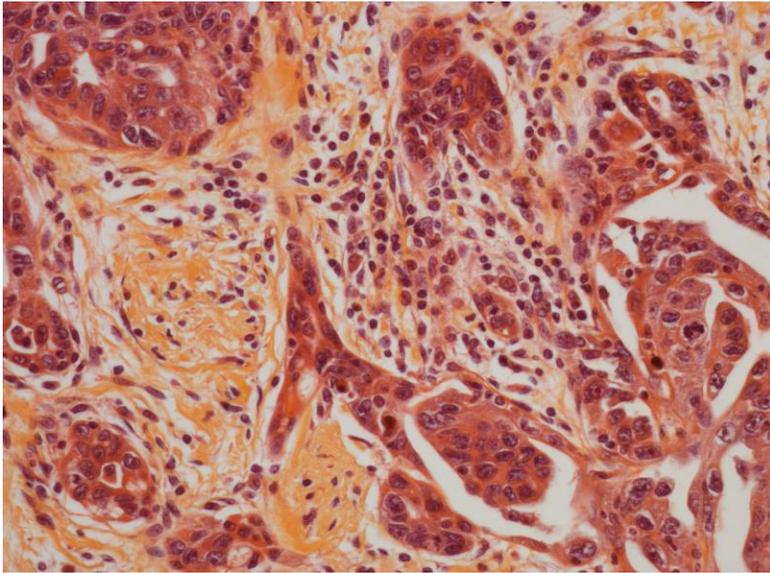
Tumeur morte



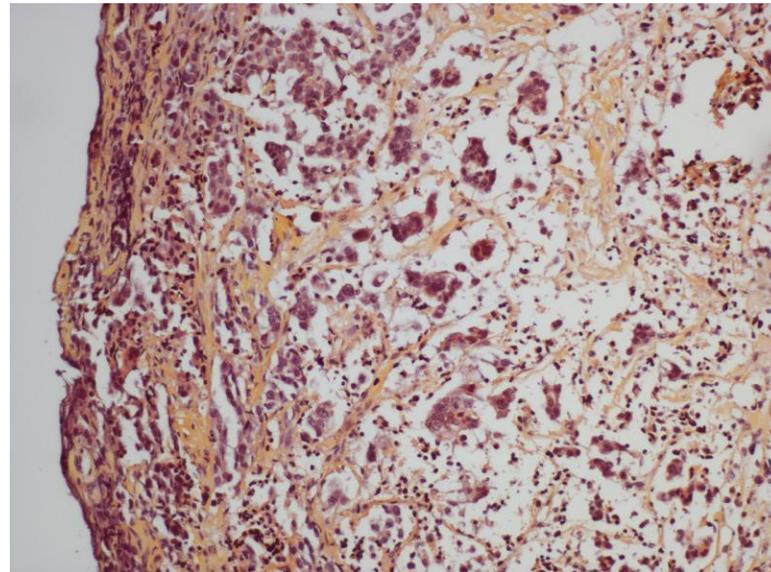
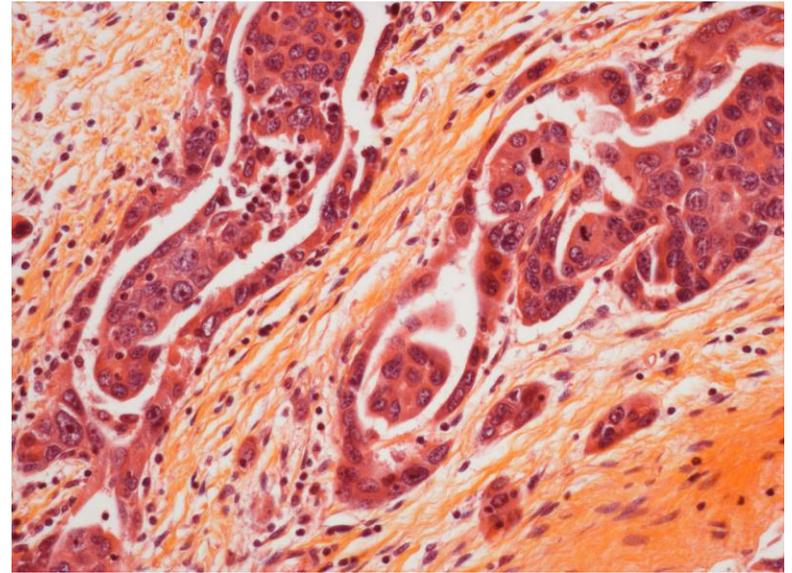
Chercheurs



Culture ex vivo, H+6



**Culture ex vivo, H24
Procédé « T »**

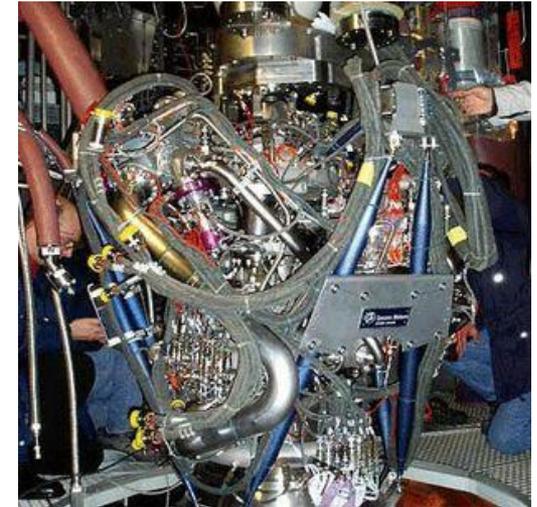


**Culture ex vivo, H+6
+TKI « X »**

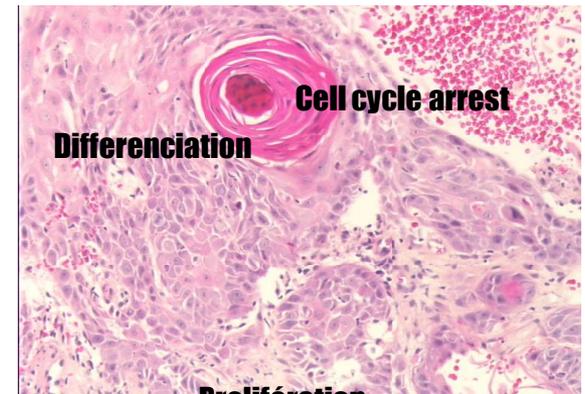
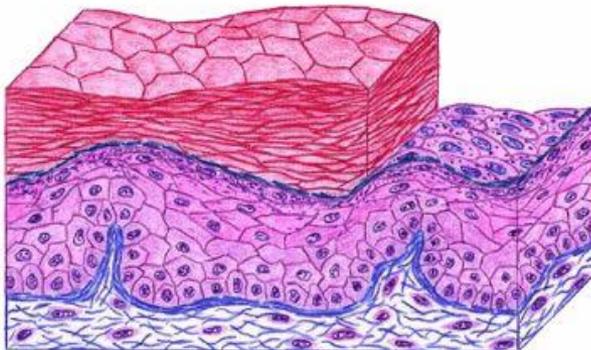
Conclusion : changer de façon de faire



Tissu normal



Cancer



Prolifération