

# La cellule cancéreuse pour les nul(le)s

Quels médicaments pour quelles cibles ?

*Pr Jean-Emmanuel Kurtz*

*Département d'Hématologie et d'Oncologie*

*Hôpitaux Universitaires de Strasbourg*

*Institut Régional du Cancer*

# Préambule:

Avant c'était simple,

mais c'était avant.

# Hippocrate et Galien

- 4ème siècle avant JC
  - **Hippocrate**: squirrhe: tumeur dure, non inflammatoire, avec tendance à la récurrence et à la généralisation, amenant une issue fatale
- 1er siècle après JC:
  - **Galien**: l'étiologie du cancer à un déséquilibre de la bile noire, qui constitue avec le sang, la bile jaune, et le phlegme, les quatre humeurs du corps humain



# Fin 19<sup>ème</sup> et 1<sup>ère</sup> moitié du 20<sup>ème</sup> siècle

- **Théorie embryonnaire**: des reliquats de tissu embryonnaire qui reprendraient leur «énergie prolifératrice» après une phase de latence
- **Théorie irritative**: (Virchow): doctrine de «l'irritation conduisant au cancer»; (Lumière): «une maladie des cicatrices»

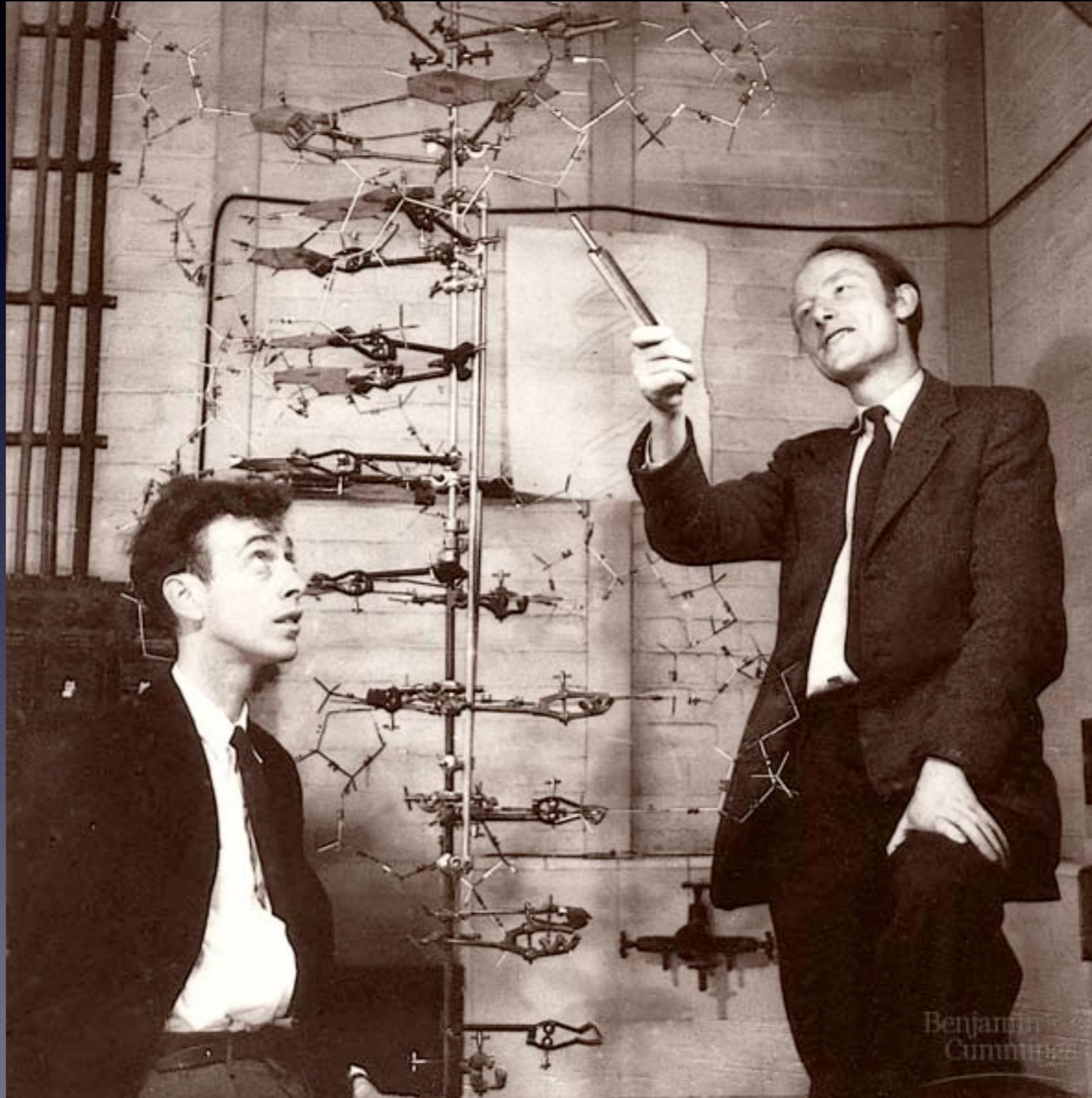
# Fin 19<sup>ème</sup> et 1<sup>ère</sup> moitié du 20<sup>ème</sup> siècle

- **Théorie infectieuse:**
  - **Bactérienne:** très en vogue au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Plusieurs micro-organismes découverts «le microbe du cancer !» Rapin (1896), Scheurlen (1887), Doyen (1902), etc...
  - **Virale:** Borrel (1906), Bittner (1936): un facteur cancérigène «viral» transmis par le lait de certaines souris à leur descendance !  
(pourtant on admet à cette époque que le cancer n'est pas contagieux)

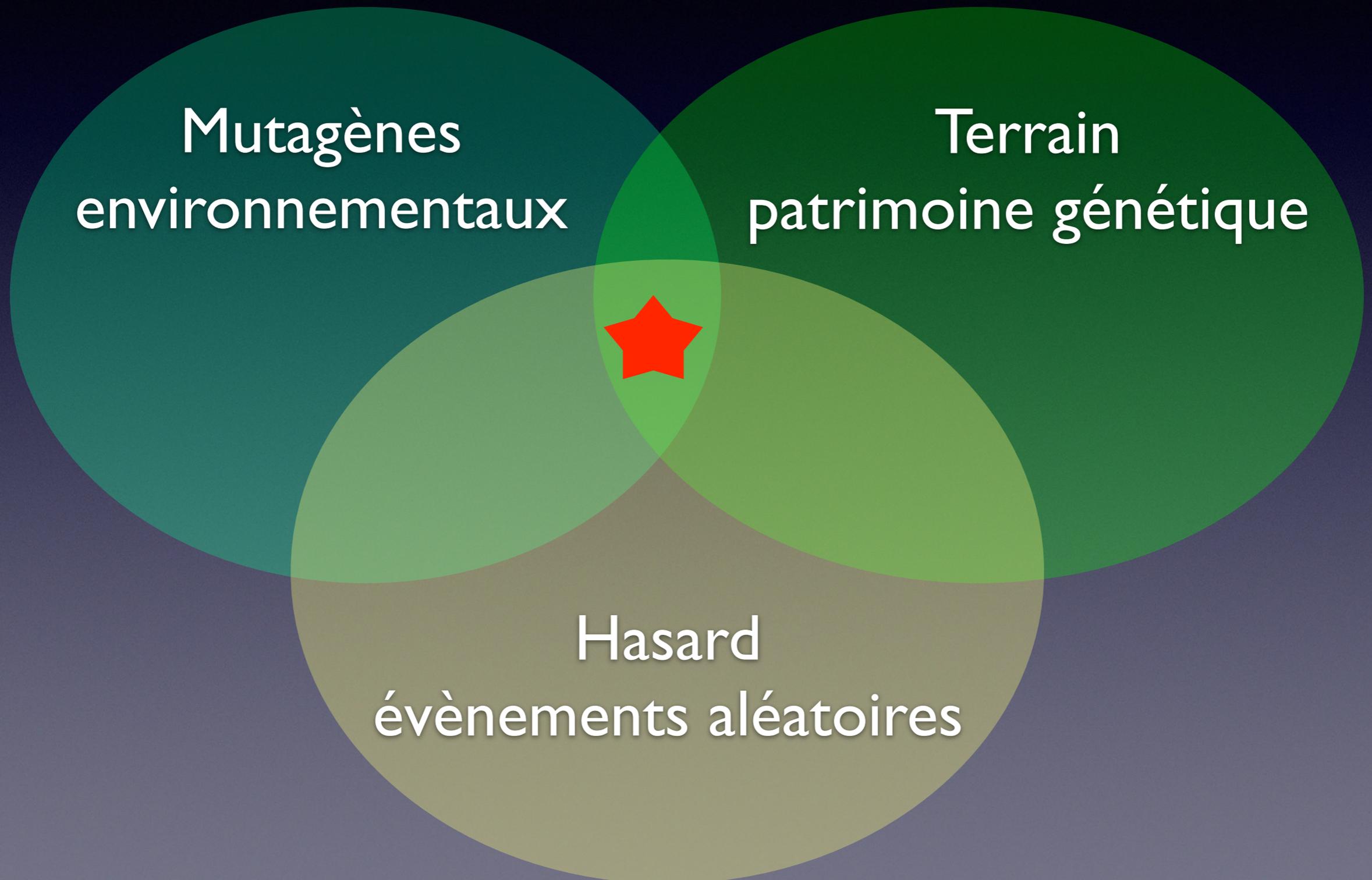
# L'ébauche de l'explication

- **Théorie de la mutation:**
- Envisagée dès 1914 (Boveri) «altération du complexe chromosomal des cellules somatiques»  
«Destruction de substances chimiques nécessaires au fonctionnement normal des cellules» (Laborde 1951)  
Pourtant Charles Oberling (partisan de la théorie virulente): «les mutations sont rares chez les mammifères et n'affectent que les caractères secondaires»
- En 1951 «Il n'existe aucune preuve expérimentale de la théorie mutationniste du cancer» (Laborde)

# Fiat lux !



# L'origine du **cancer**



# Le rayonnement UV



pas bien ?



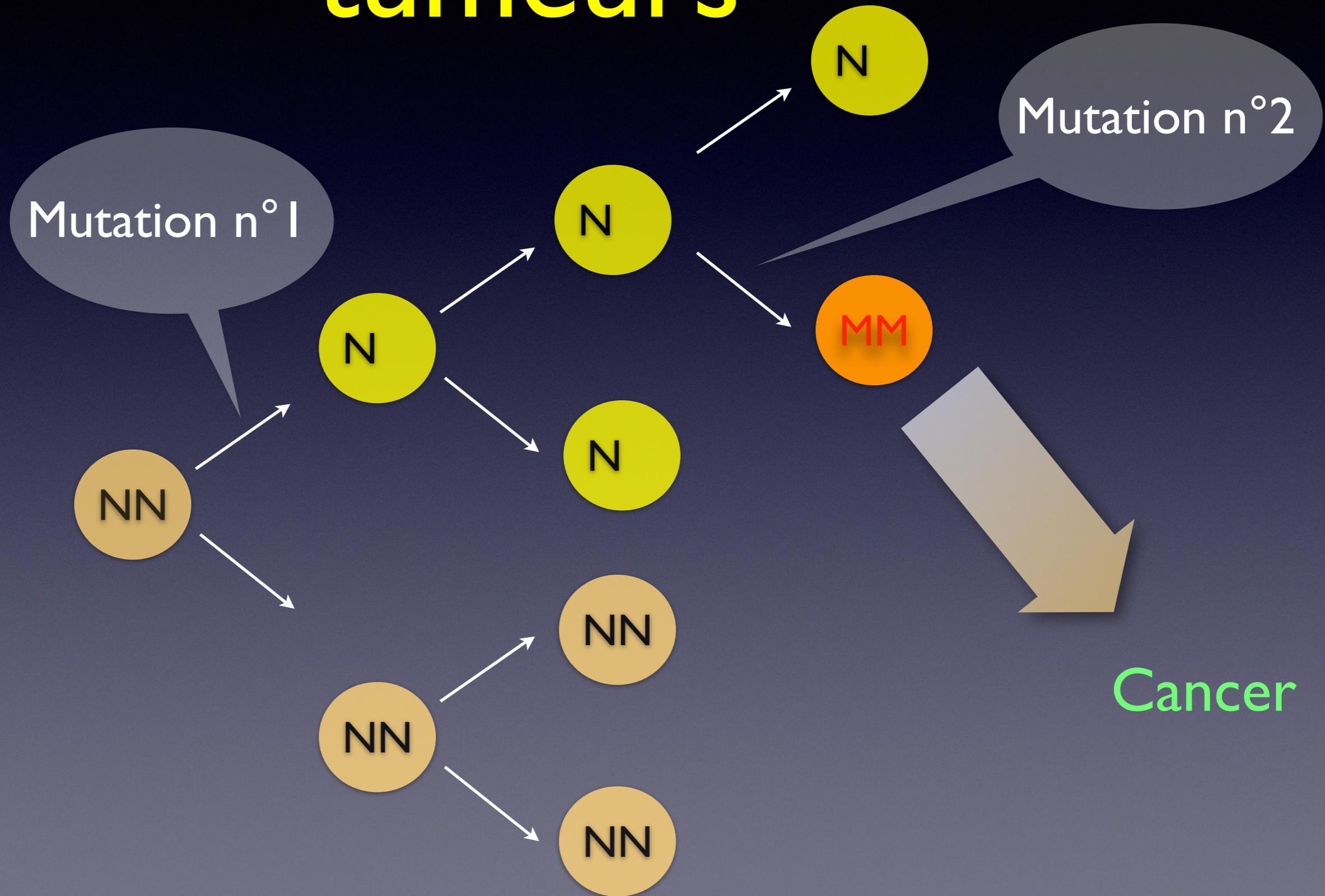
bien ?

# La cellule **cancéreuse**

- Un **proto-oncogène** est un gène, qui normalement activé régule positivement la croissance cellulaire. Sous l'effet d'une altération, il devient trop activé, et se transforme en oncogène
- Un **oncogène** : est un gène anormalement régulé/ exprimé qui stimule en permanence la croissance cellulaire
- Un **gène suppresseur de tumeurs** (ou anti-oncogène) est un gène dont le rôle physiologique est de freiner la croissance cellulaire

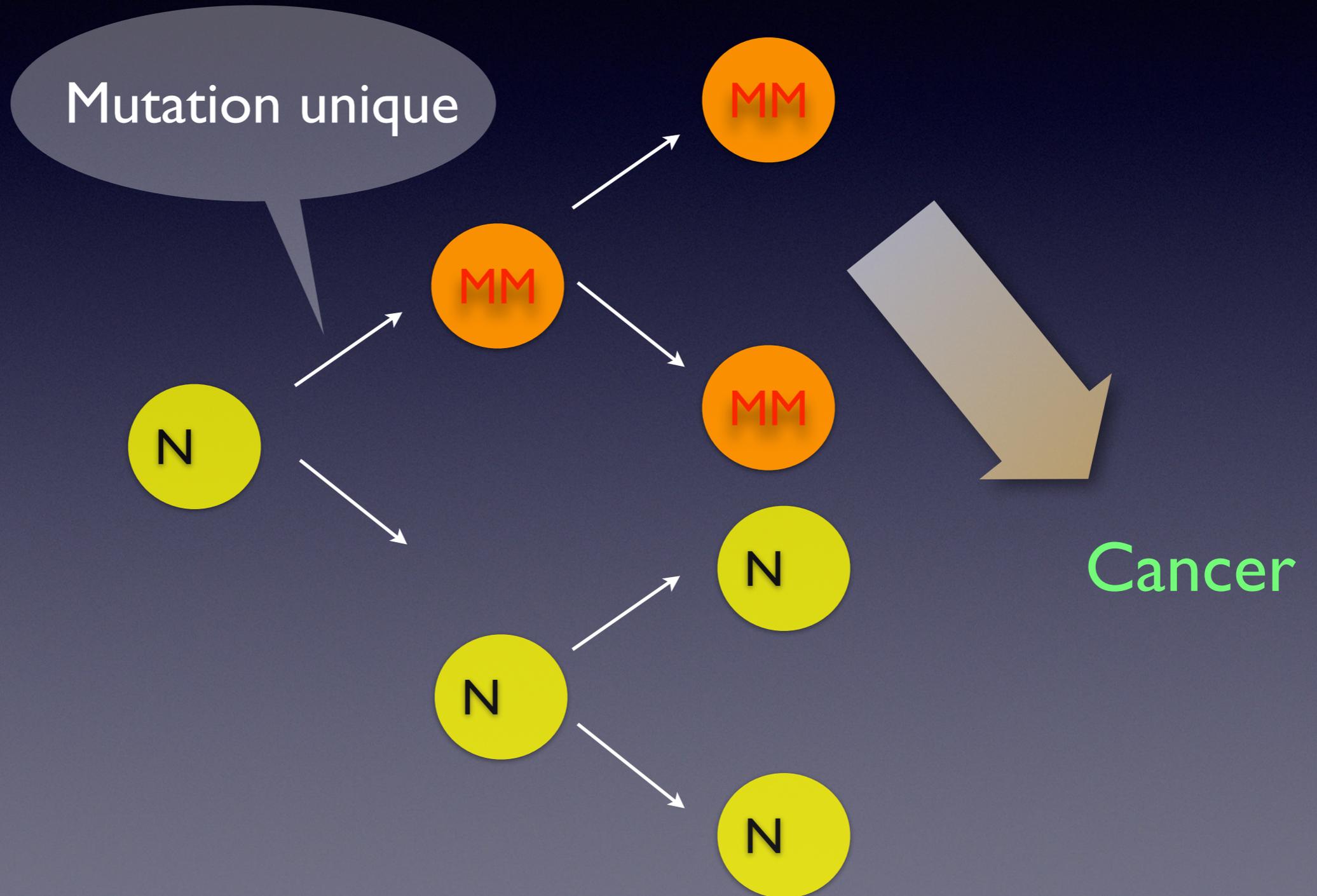
# Gènes suppresseurs de tumeurs

S  
P  
O  
R  
A  
D  
I  
Q  
U  
E



# Gènes suppresseurs de tumeurs

F A M I L I A L



# La cellule **cancéreuse**

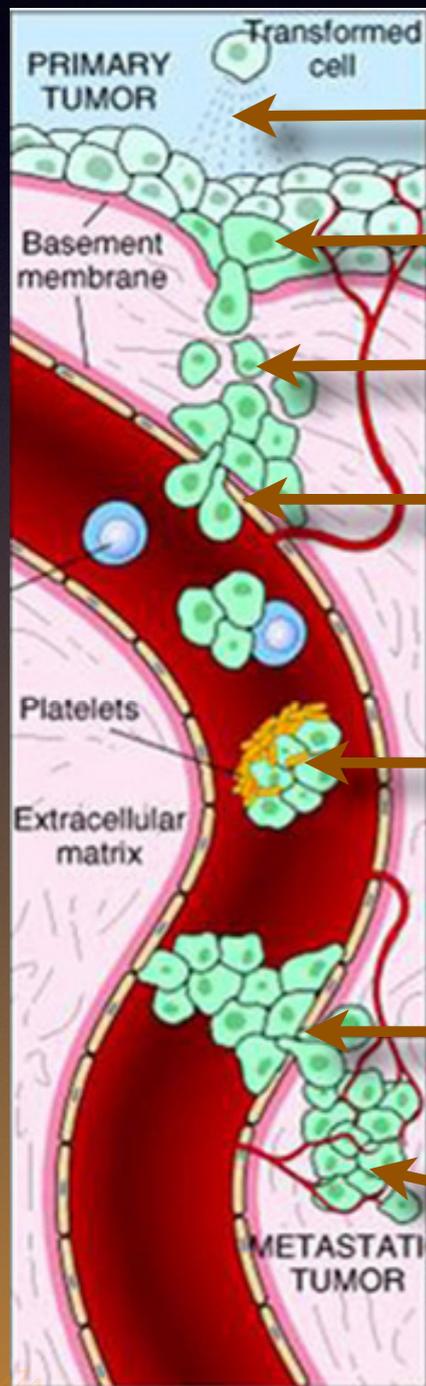
- **Croissance** stimulée de façon non physiologique
- **Perte du contrôle** de la prolifération cellulaire
- **Echappement à l'apoptose** (mort cellulaire programmée)
- Capacité de se diviser de façon illimitée
- Induction de la néo-angiogenèse
- **Invasion** et **métastases**

# Histoire naturelle (et moléculaire) du cancer

- Comment comprendre qu'une cellule tumorale puisse tuer un individu ?
- Le cancer n'est pas uniforme dans le temps ni dans l'espace
- Une maladie à plusieurs étapes: moléculaires et cliniques, qui évoluent en même temps
- Lésions « précancéreuses » et cancer
- Maladie locale, locorégionale et générale

# Histoire naturelle du cancer

## Maladie locale



Expansion clonale, angiogénèse

Sous clone « métastatique »

Invasion de la membrane basale et de la matrice extracellulaire

Intravasation

Emboles de cellules tumorales

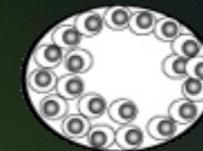
Adhésion à et franchissement de la membrane basale

Dépôt métastatique

Angiogénèse et croissance



Epithélium "normal"



Hyperplasie atypique



CCIS



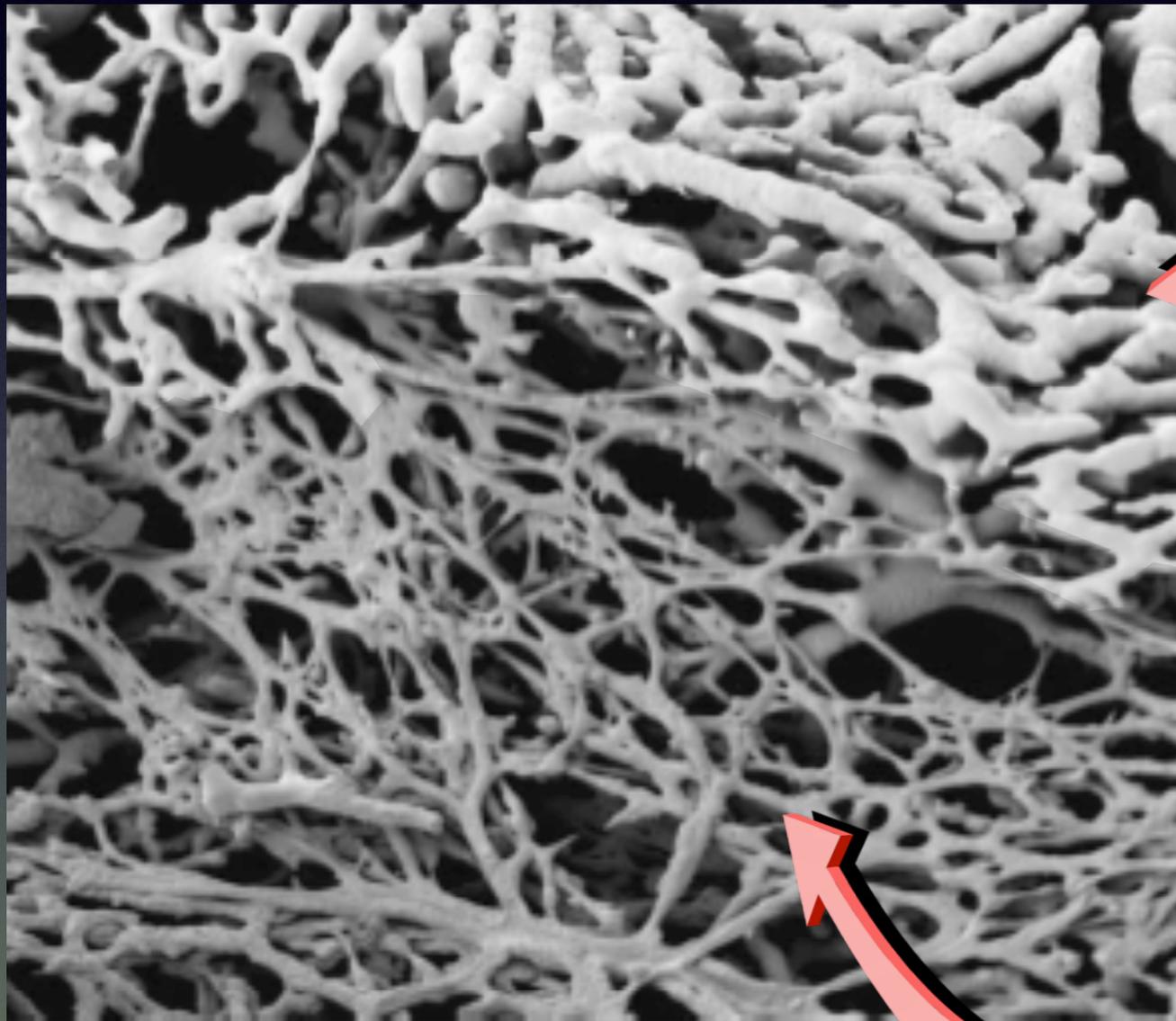
Carcinome invasif

## Maladie générale

# Angiogenèse/micro-environnement

Foie normal

Vascularisation normale



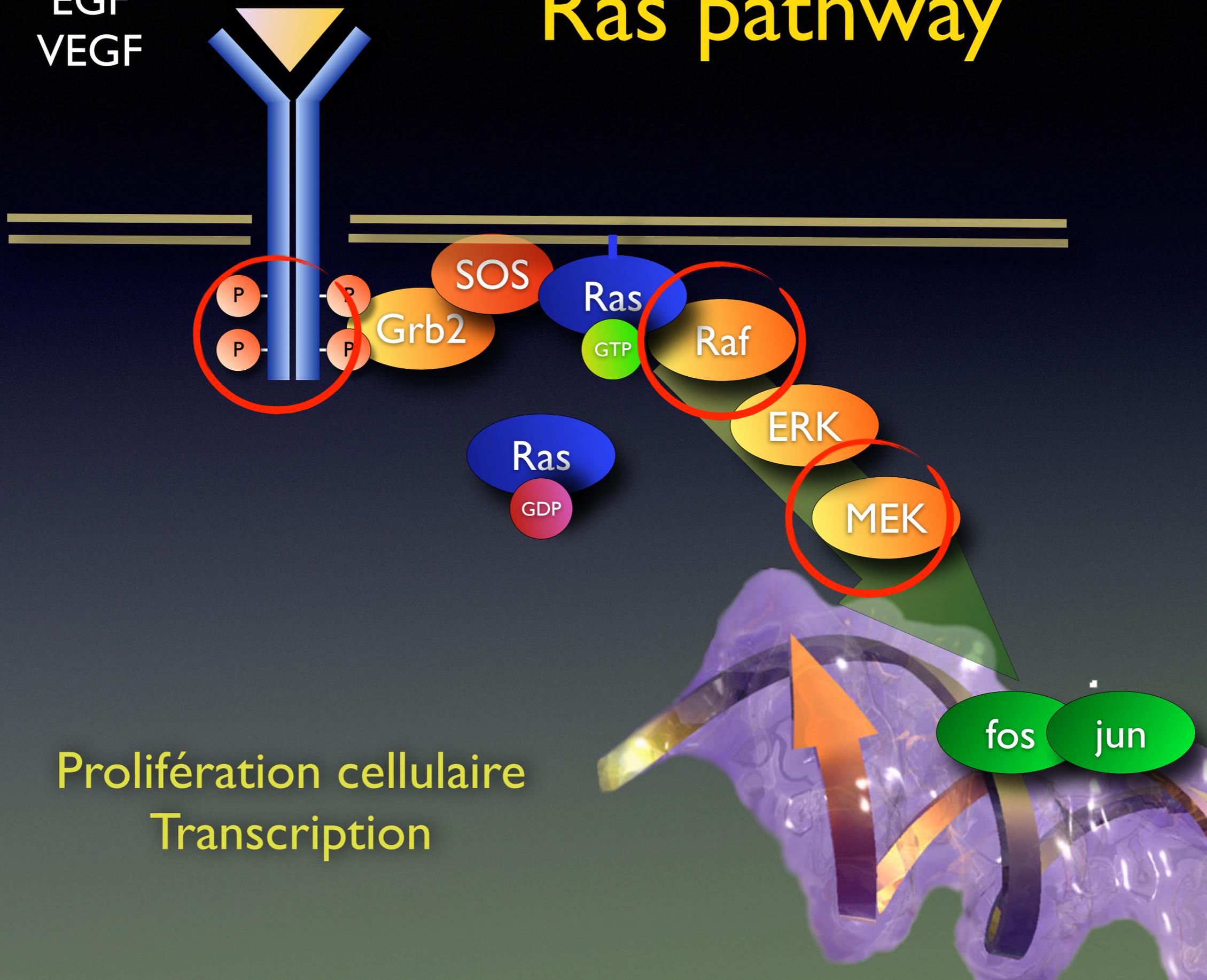
Vascularisation tumorale  
(diamètre irrégulier,  
branchements anormaux)

Hépatocarcinome

JE Kurtz  
2012

EGF  
VEGF

# Ras pathway

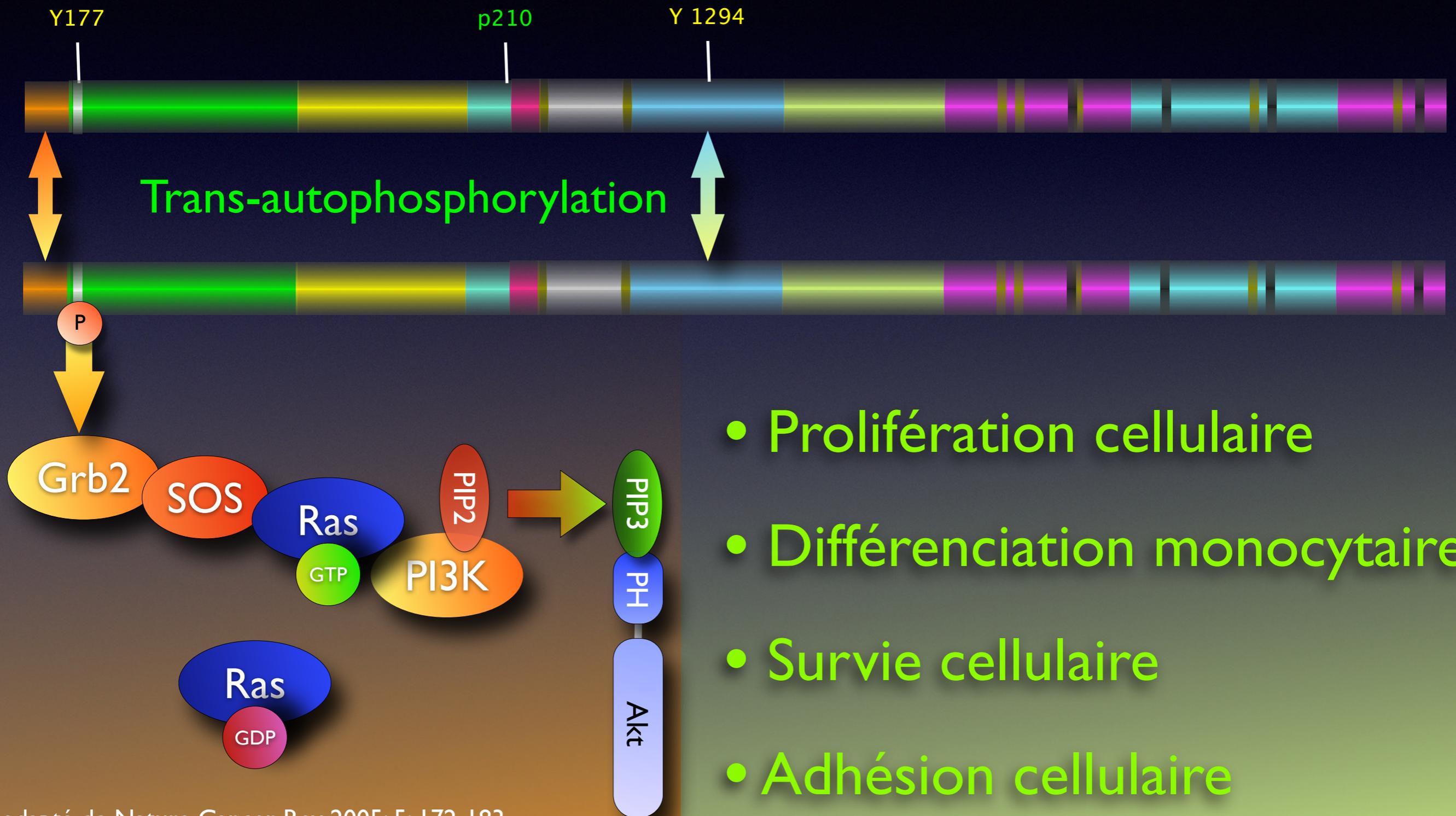


Prolifération cellulaire  
Transcription

# « Mutation Addiction »

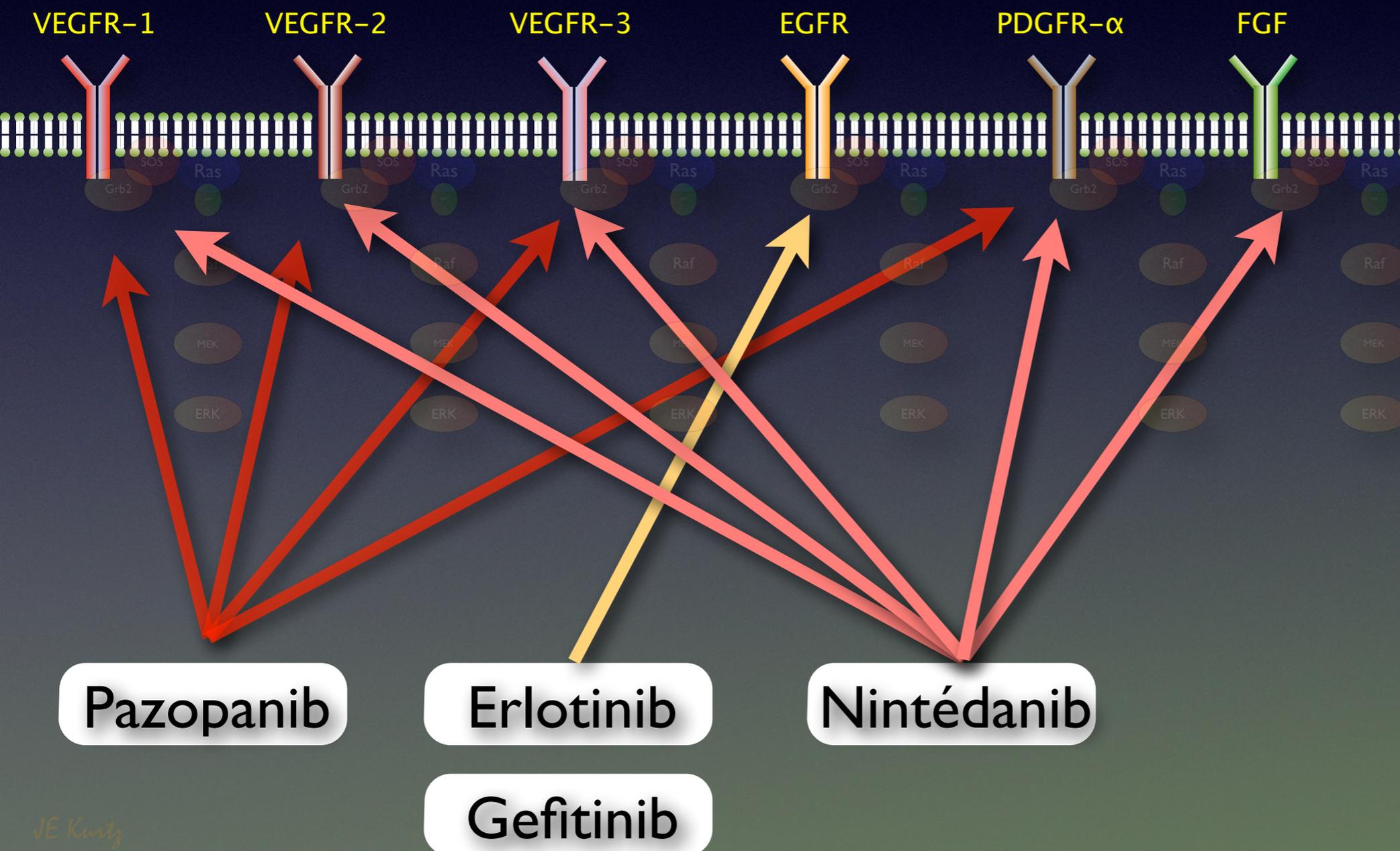
- La présence d'une mutation (ou anomalie génomique) est suffisante à l'apparition du phénotype cancéreux
- Le cancer n'est pas uniforme dans le temps ni dans l'espace
- Il y a des passagers clandestins d'autres mutations, silencieuses (ou pas !)

# L'exemple de la LMC



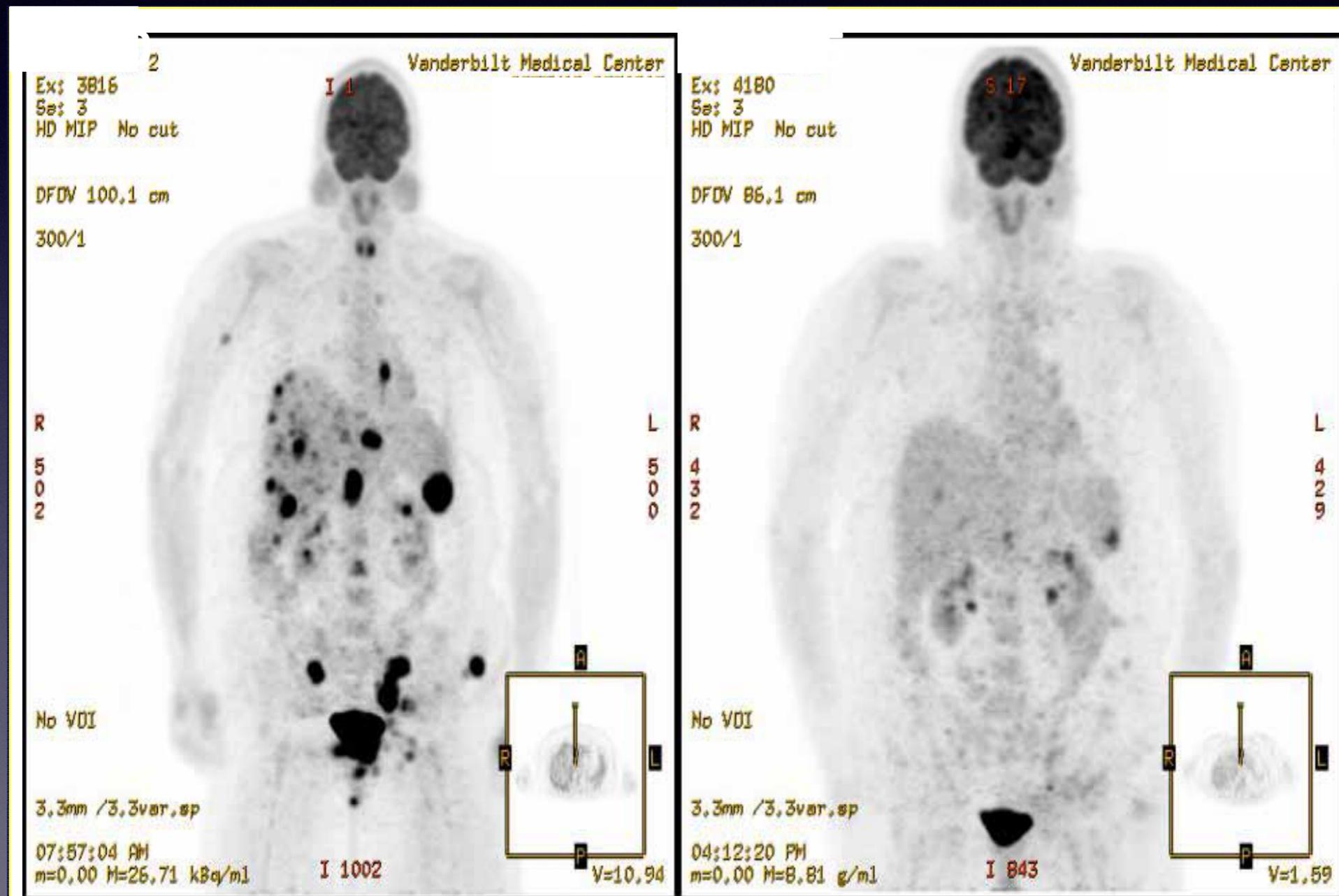
- Prolifération cellulaire
- Différenciation monocytaire
- Survie cellulaire
- Adhésion cellulaire

# De nombreux inhibiteurs de RTK



Tous les 'ibs'  
ne sont pas  
équivalents  
ni en  
efficacité ni  
en toxicité

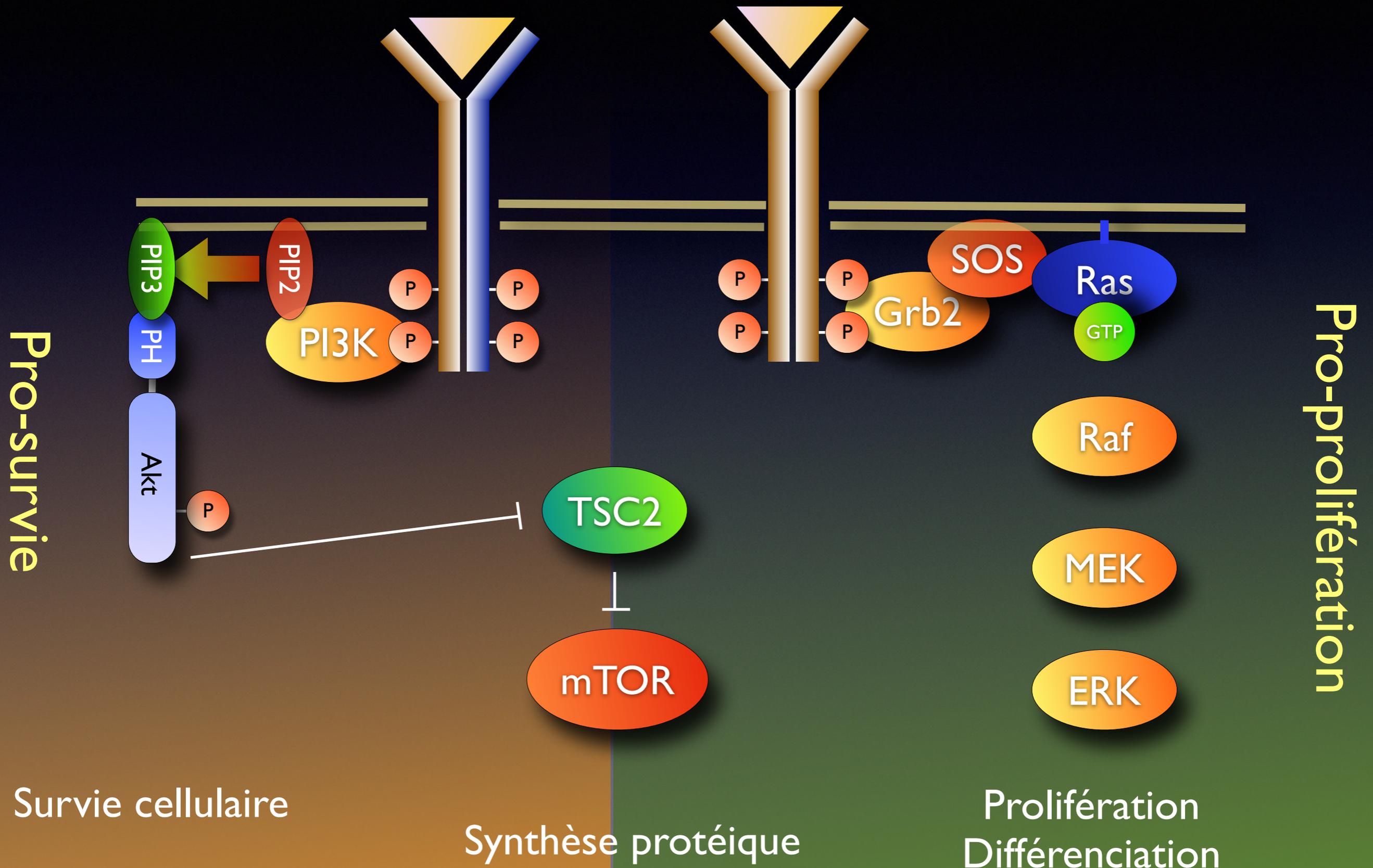
# BRAF<sup>V600E</sup> après 15j de PLX4032 720mg



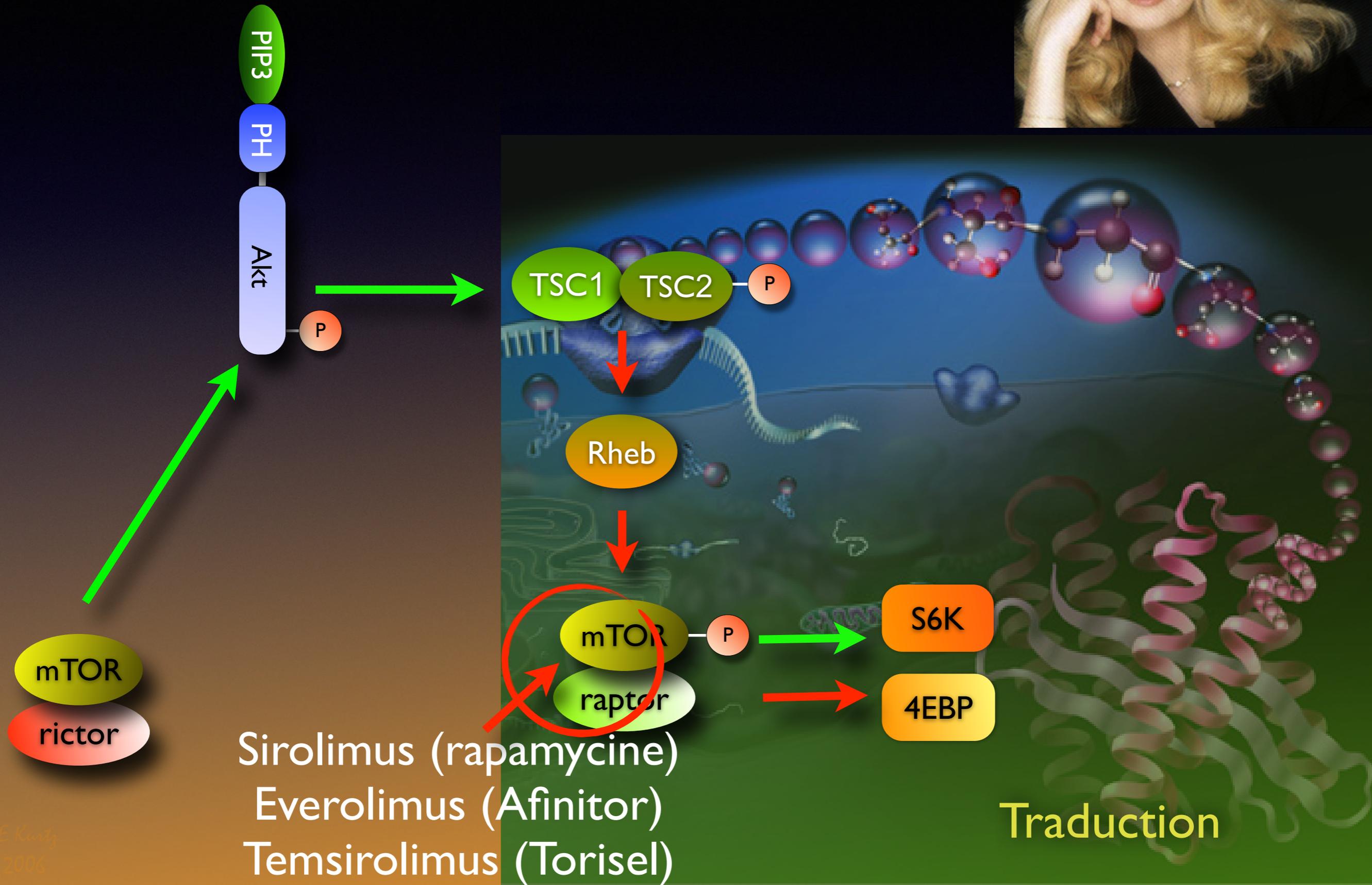
# BRAFV600E après 15j de PLX4032 720mg



# Voies d'activation ErbB

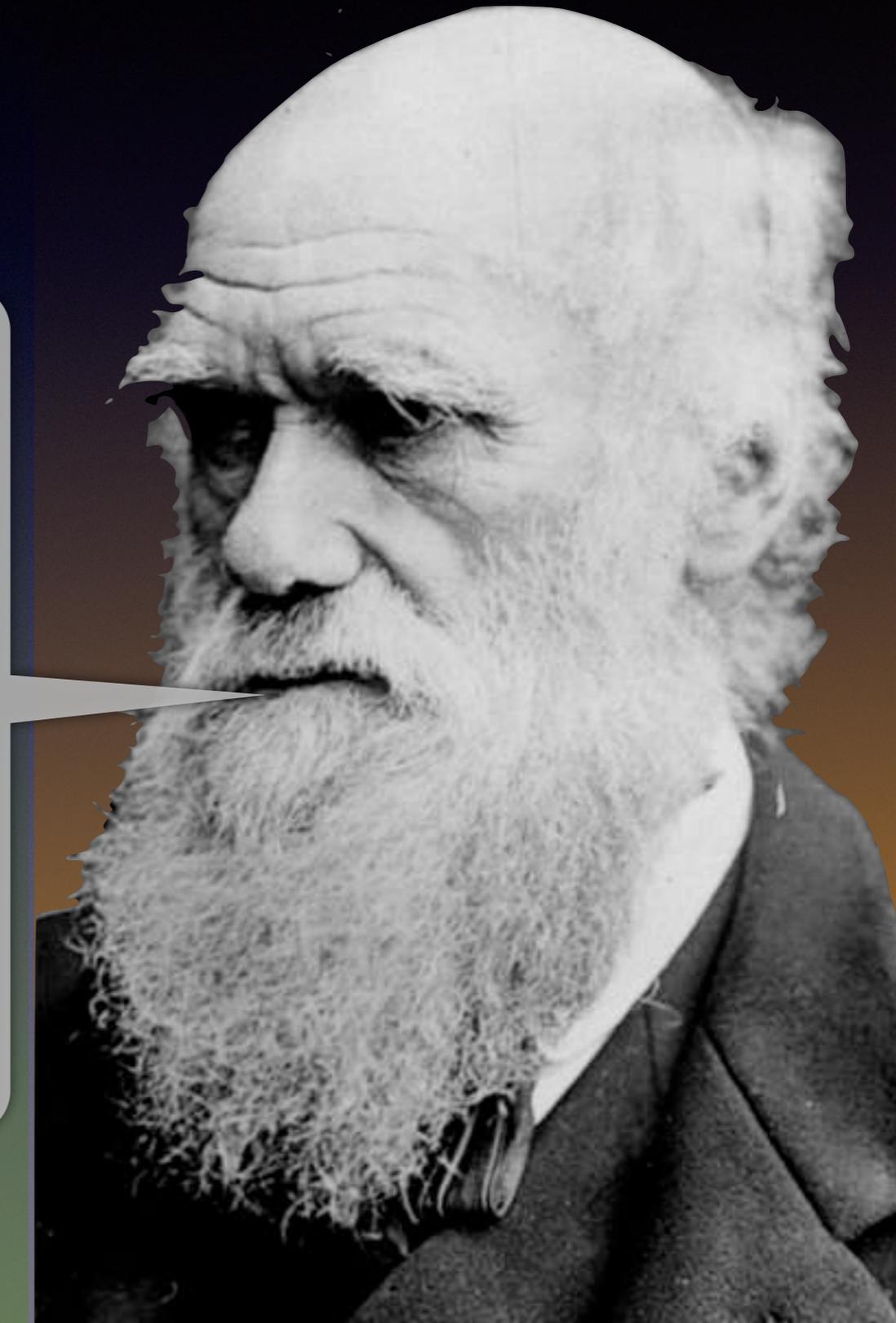


# Le rôle de mTOR

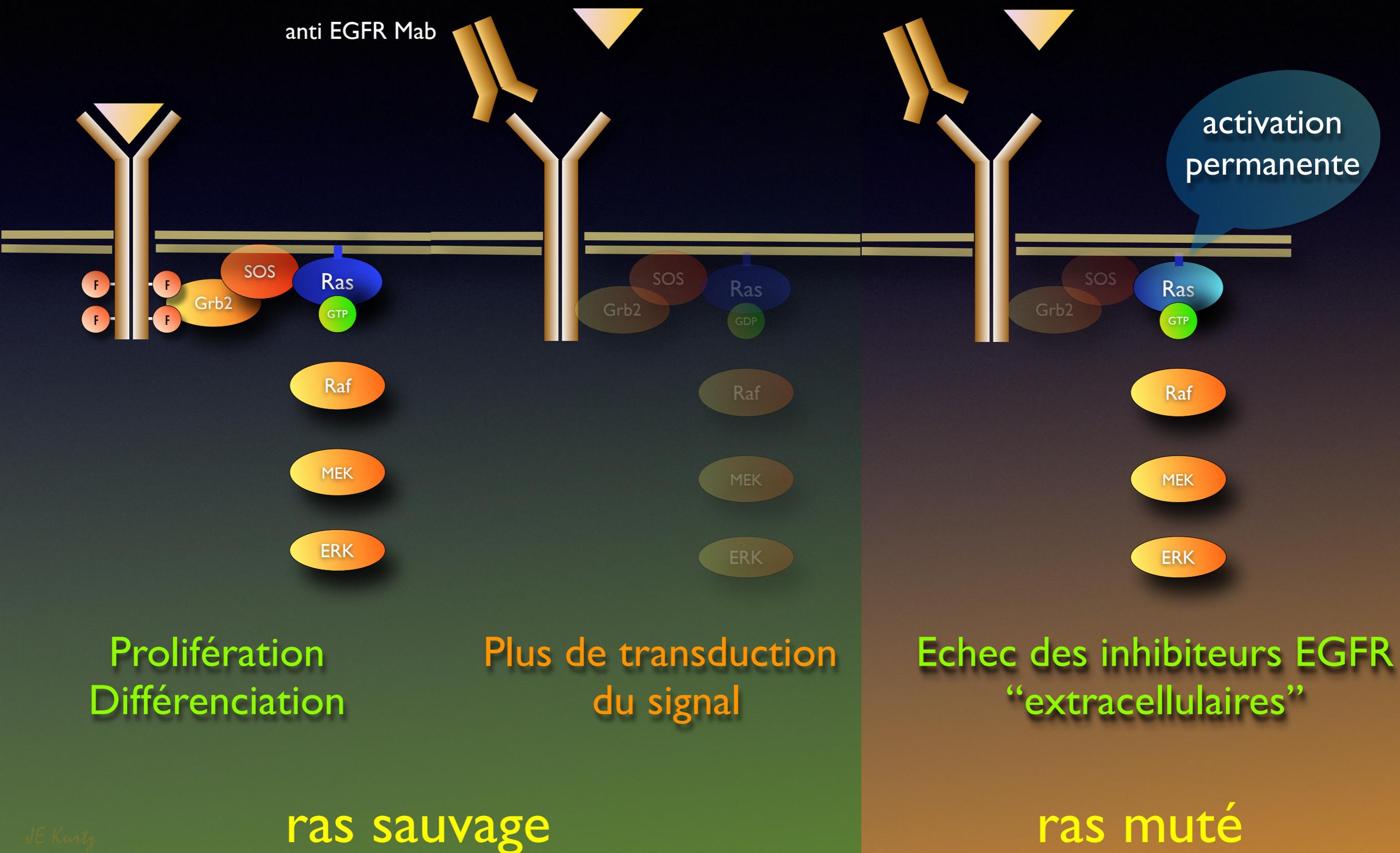


# Le darwinisme tumoral...

Que se passe-t-il dans la tumeur  
sous l'effet de la pression de  
sélection liée au traitement ?  
  
(et sous l'effet du hasard ?)

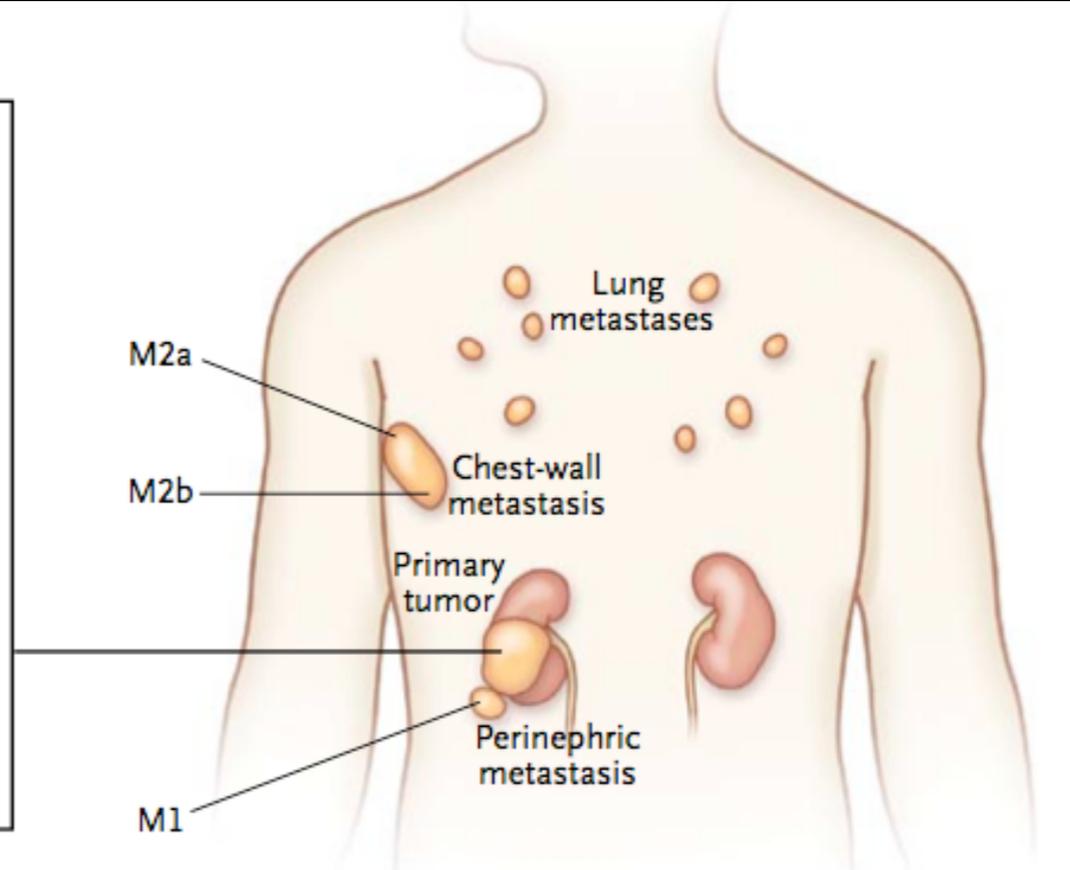
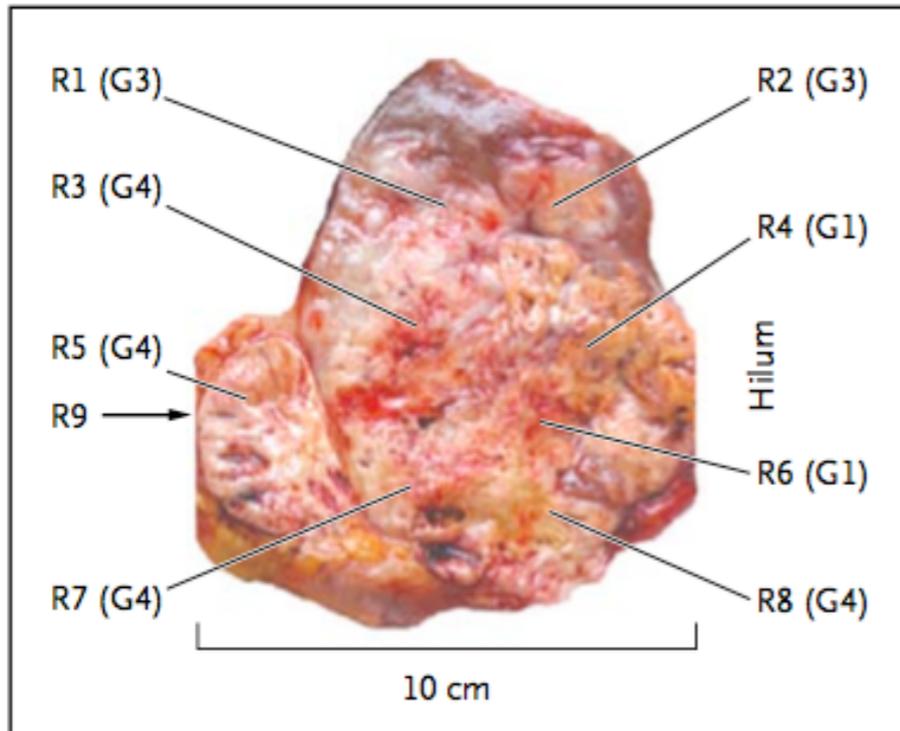


# Conséquences des mutations RAS

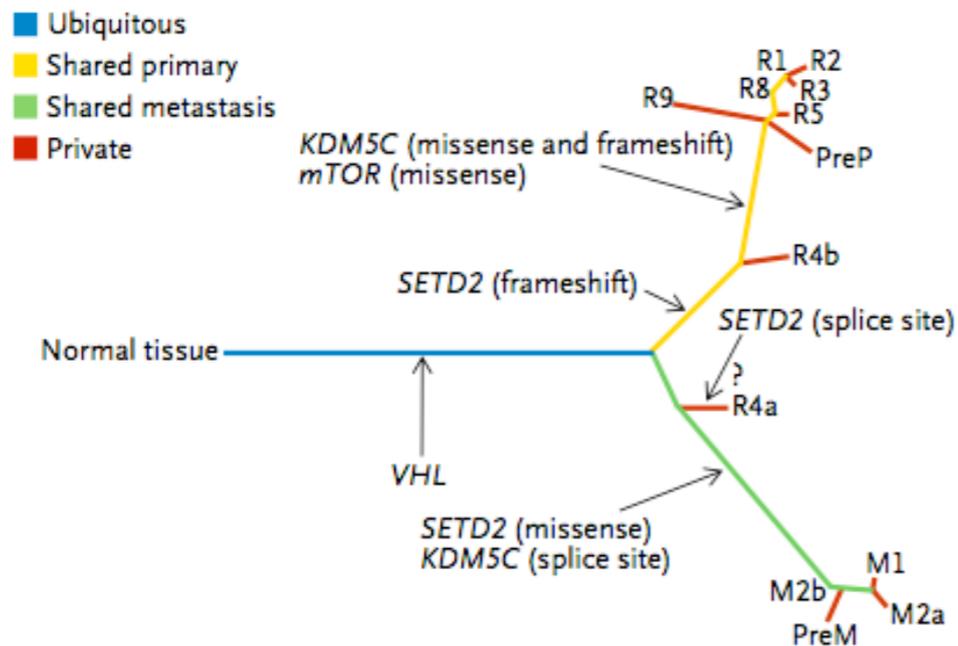


# Le « Darwinisme » tumoral

A Biopsy Sites



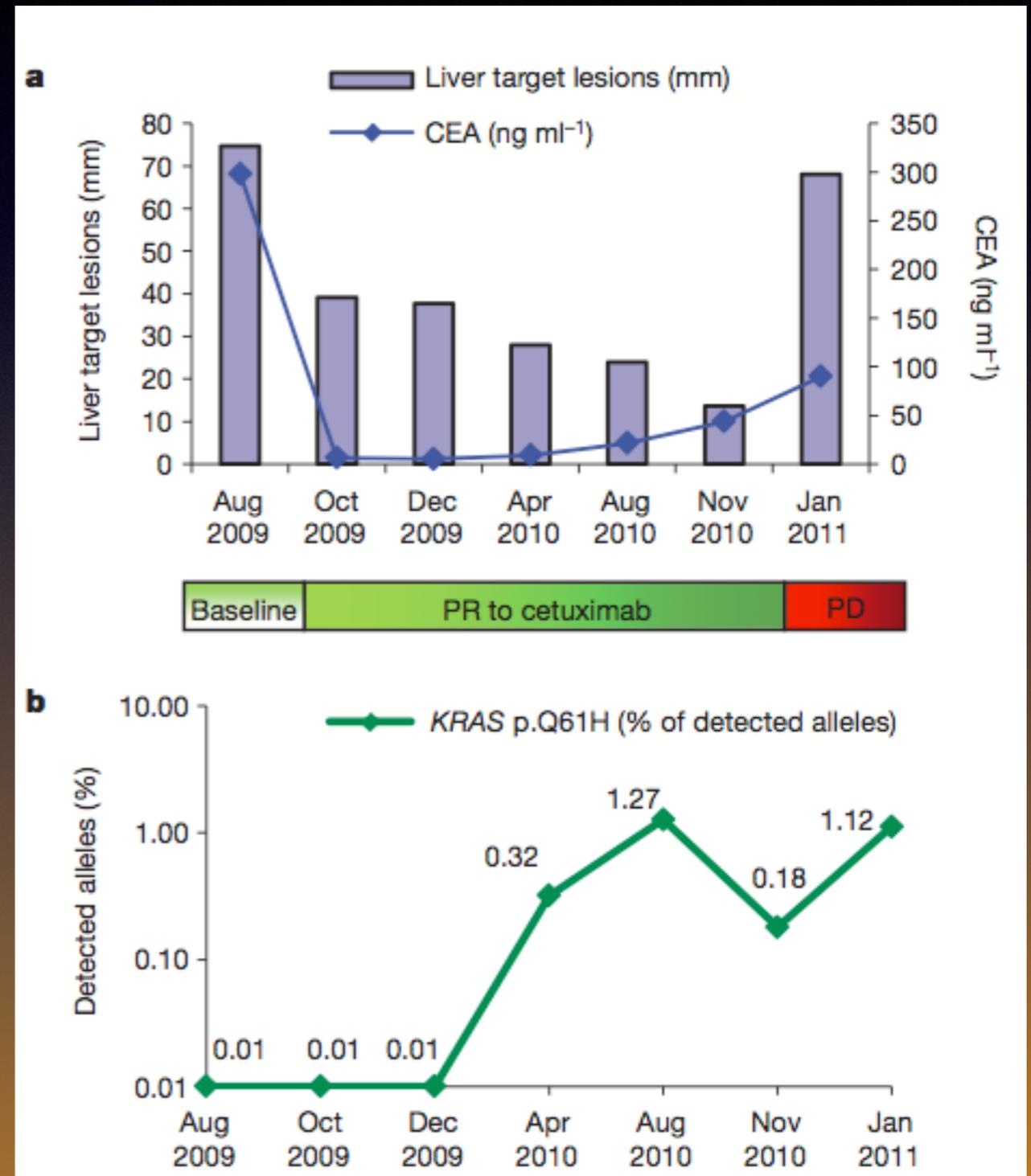
C Phylogenetic Relationships of Tumor Regions



Limites d'un traitement basé sur l'analyse moléculaire d'un seul fragment de la tumeur primitive !

# ... rentre en action

- Détection des allèles mutés dans le plasma par méthodes «sensibles»
- Apparition des allèles mutés avant la progression biologique (ACE) et radiologique !



# Conséquences pour le traitement

- Connaissance des mécanismes de cancérogenèse
- Valeur diagnostique et thérapeutique de l'analyse des profils mutationnels
- Choix des cibles = choix des armes ?
- Trouver toutes les cibles avec le NGS ?
- Et puis après ?

# Comprendre, c'est déjà apprendre

- Nouvelles thérapies en oncologie
- Voies de signalisation
- Effets secondaires liés aux conséquences du blocage de telle ou telle voie
- Attention aux comorbidités
- Rester humble