

Les 6 processus de dérégulation dans la cancérisation cellulaire

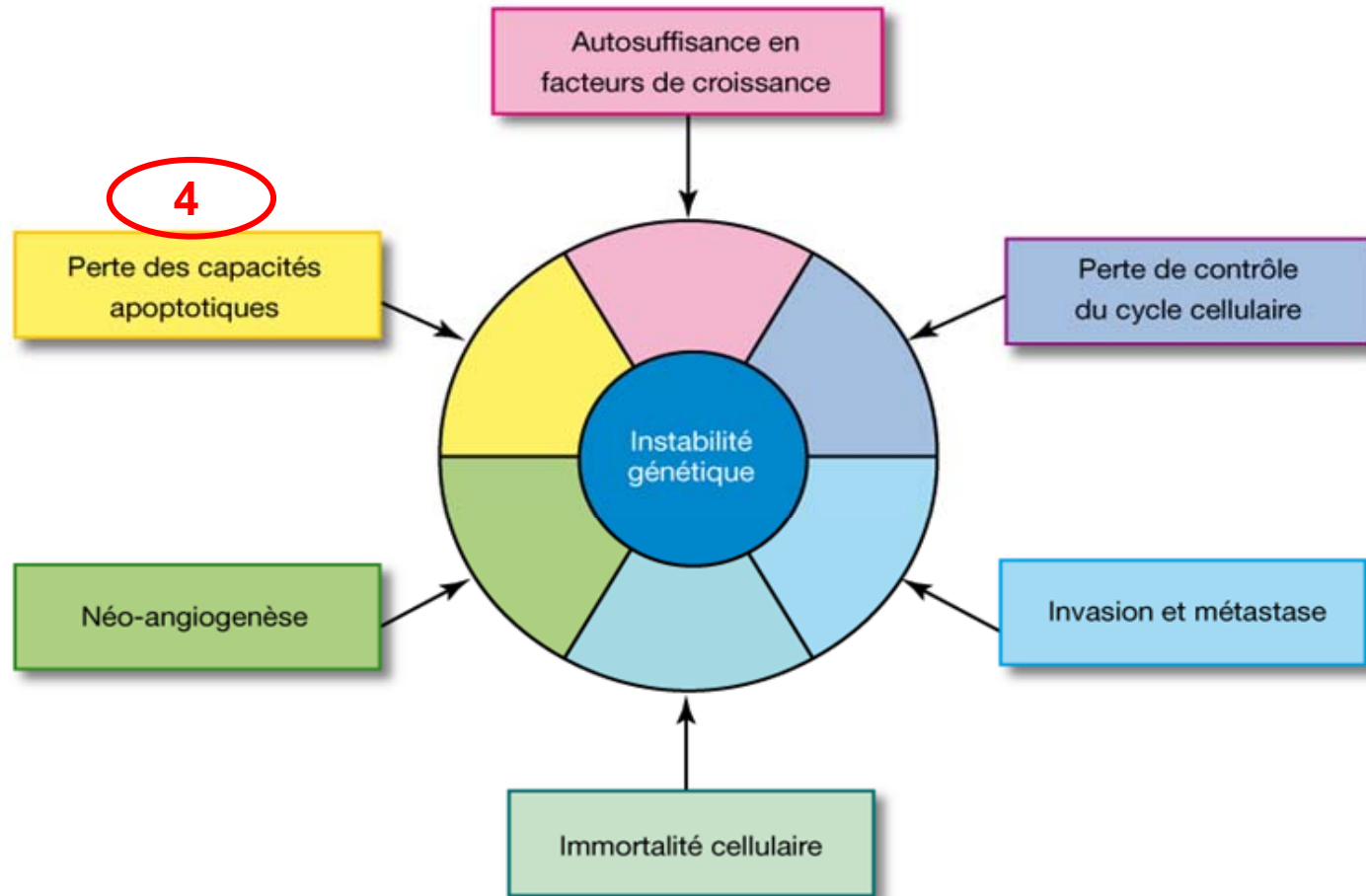
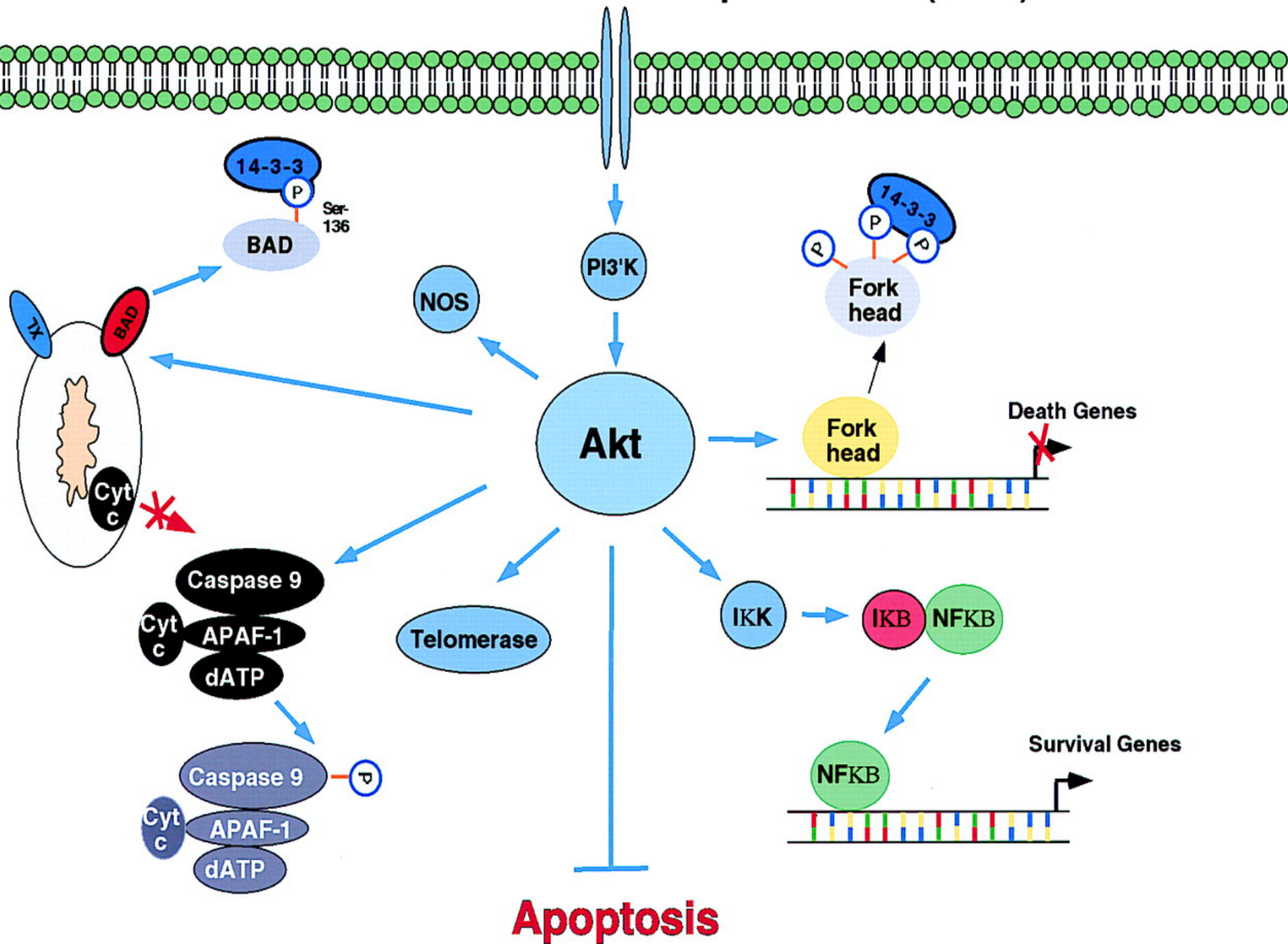
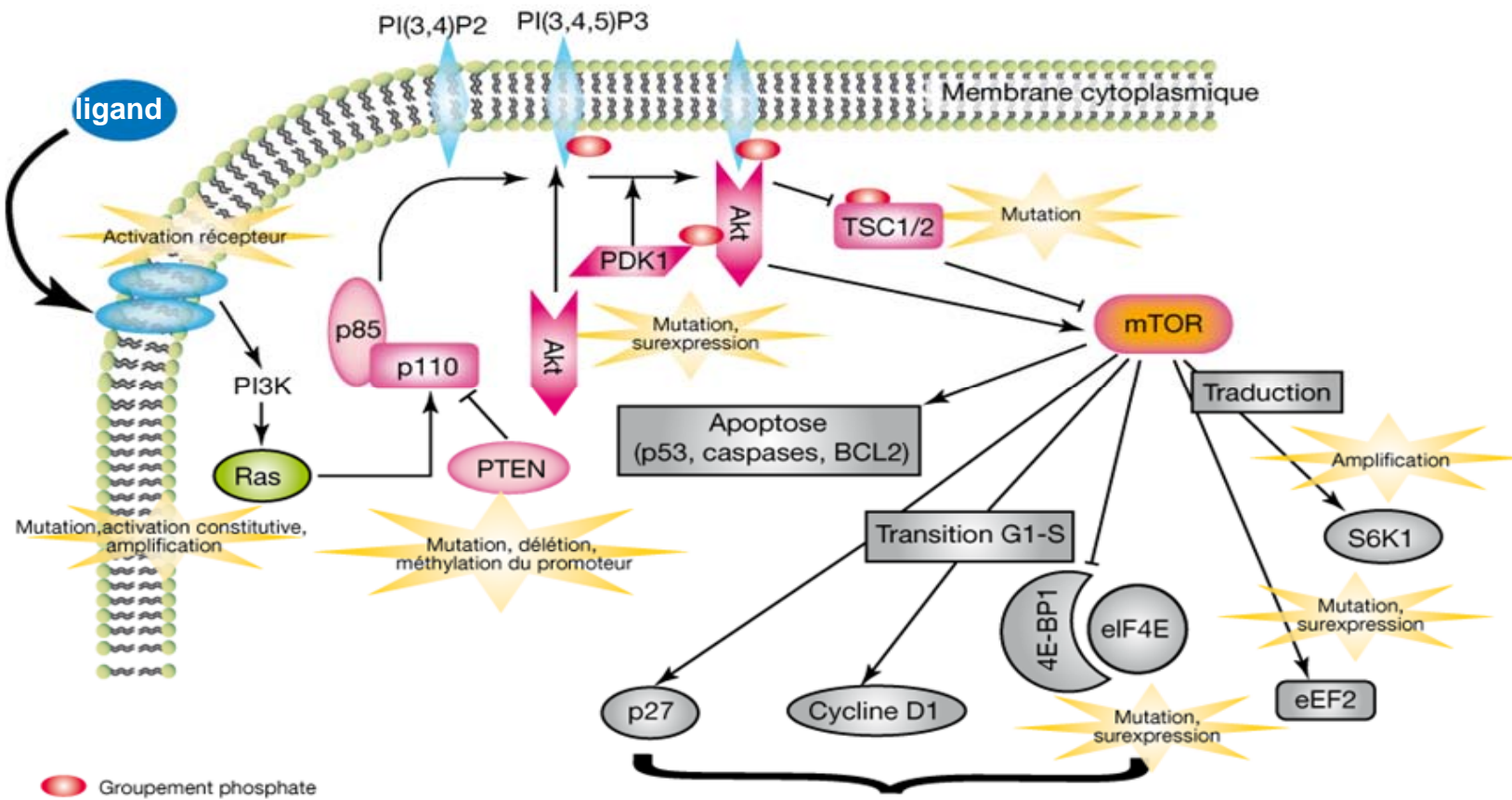


Figure 1. Les mécanismes de l'oncogenèse selon Hanahan et Weinberg [4].

Un mécanisme sous-tend l'expression de chacun des autres : l'instabilité génétique, qui permet à la cellule cancéreuse d'explorer avec succès, selon le modèle de la sélection darwinienne, les voies les plus diverses qui lui permettront de subsister, de proliférer et d'envahir les tissus voisins et distants.

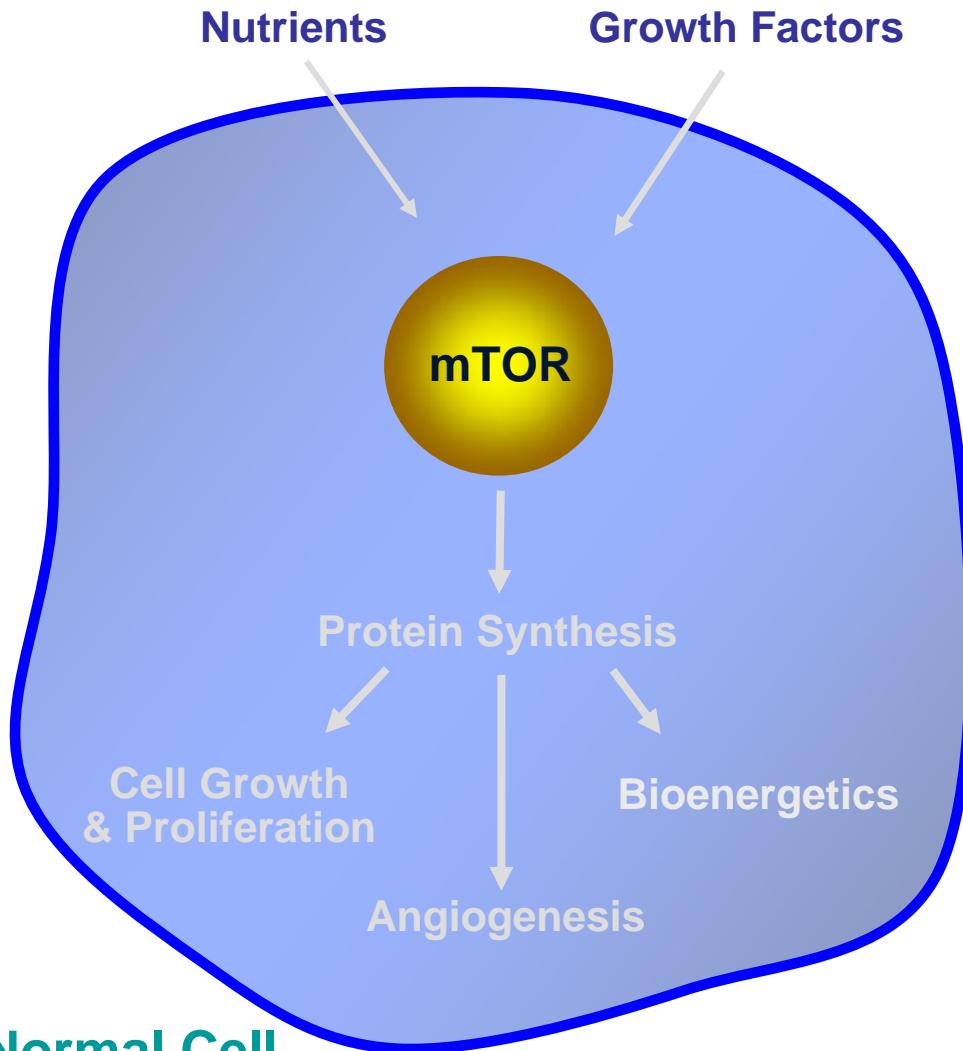
+ Trophic Factors (IGF-1)





Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR et anomalies de cette voie rencontrées dans les tumeurs humaines.

mTOR is a Central Regulator of Growth and Metabolism



- mTOR is an intracellular serine/threonine kinase
- mTOR is a central regulator that senses changes in
 - Availability of growth factors
 - Availability of nutrients
 - Availability of fuel / energy
- mTOR regulation can affect
 - Angiogenesis
 - Cell growth
 - Nutrient uptake, utilization
 - Metabolism

Normal Cell

mTOR Pathway is Deregulated in Cancers

p-Akt, 23–50%
PTEN, 24%
Ras, 30%
EGFR, 32–60%

Lung

Breast

p-Akt, 42%
PI3K, 18–26%
PTEN, 15–41%
HER2, 30–36%

NET

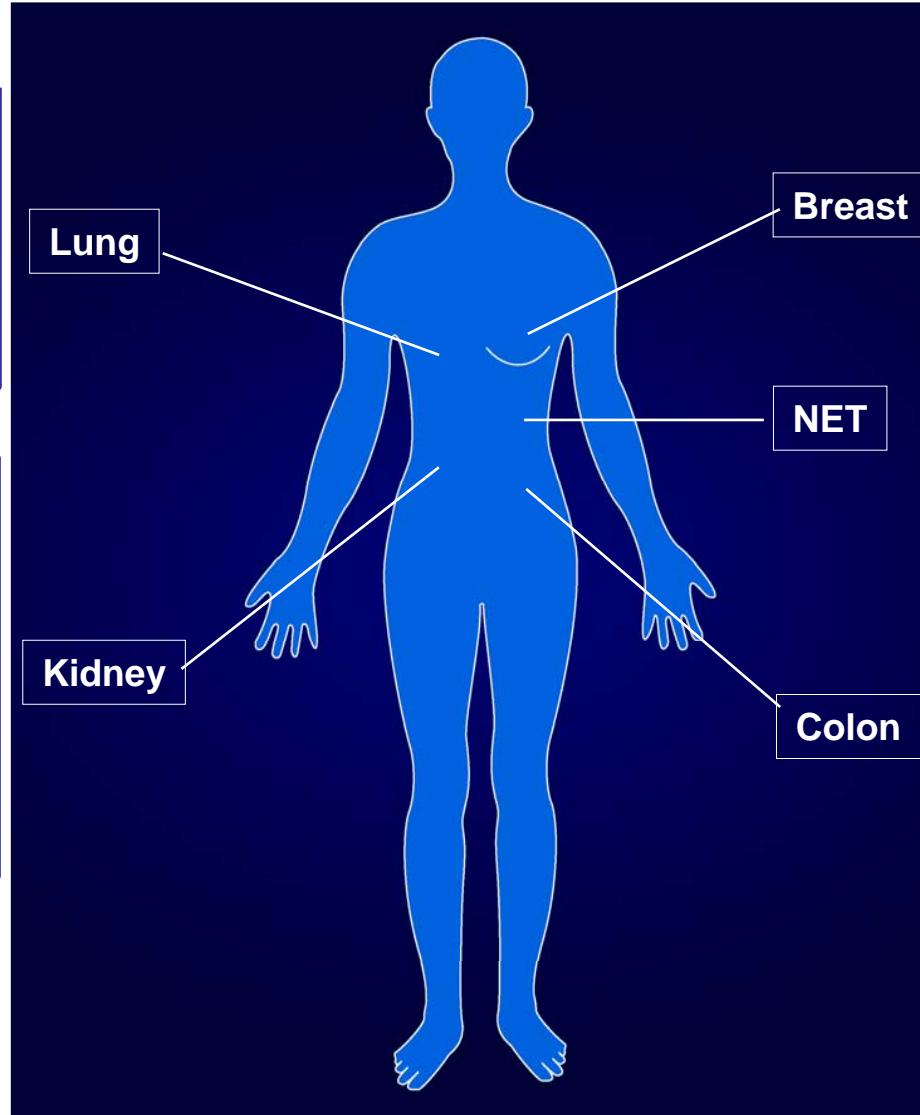
TSC1/TSC2
IGF-1/IGF-1R
VHL

Kidney

Colon

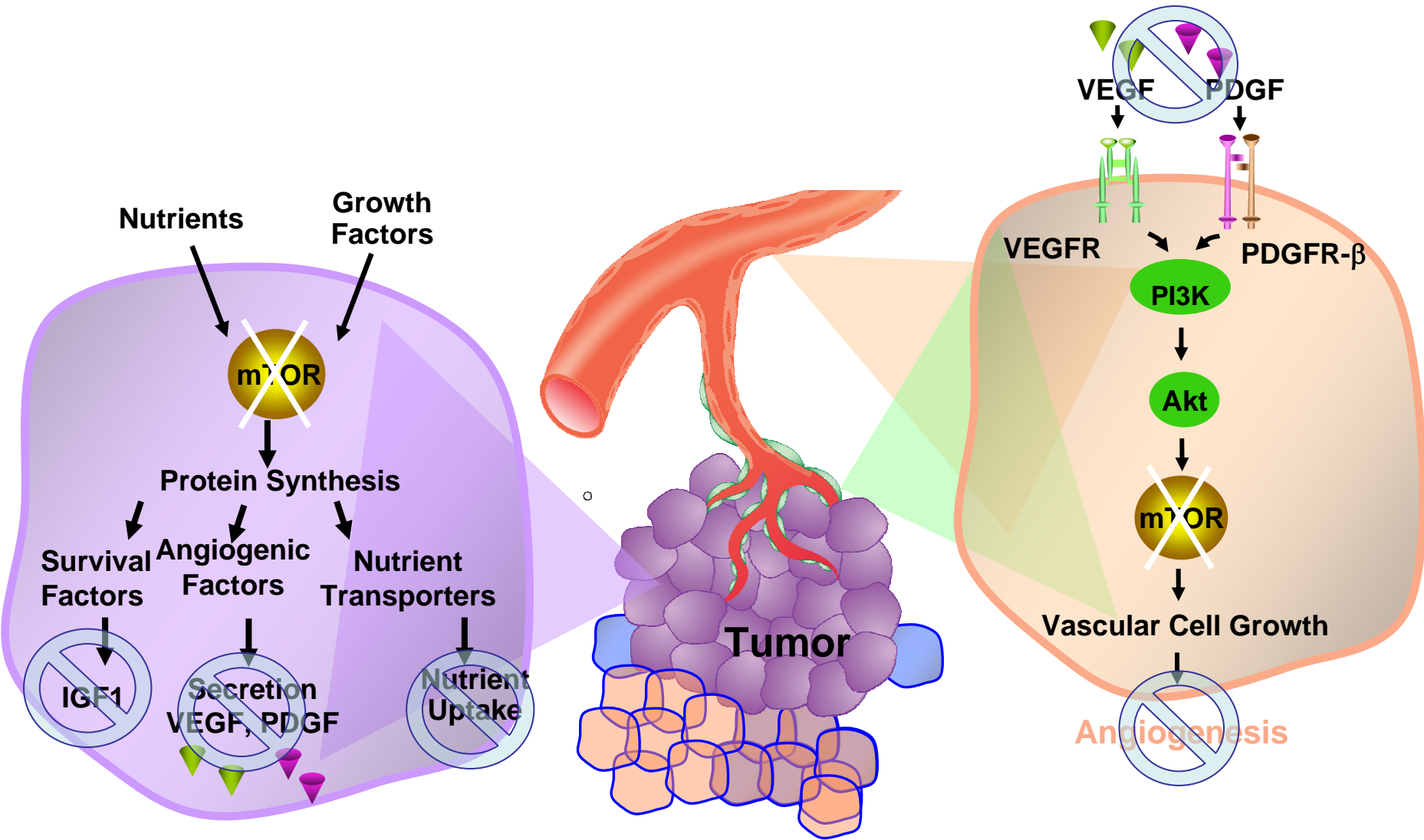
p-Akt, 46%
PI3K, 20–32%
PTEN, 35%
Ras, 50%
EGFR, 70%

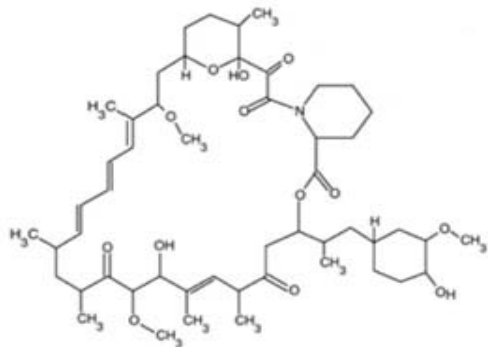
TSC1/TSC2
p-Akt, 38%
PTEN, 31%
TGF β 1, 60–100%
VHL, 30–50%
IGF-1/IGF-1R, 40–69%



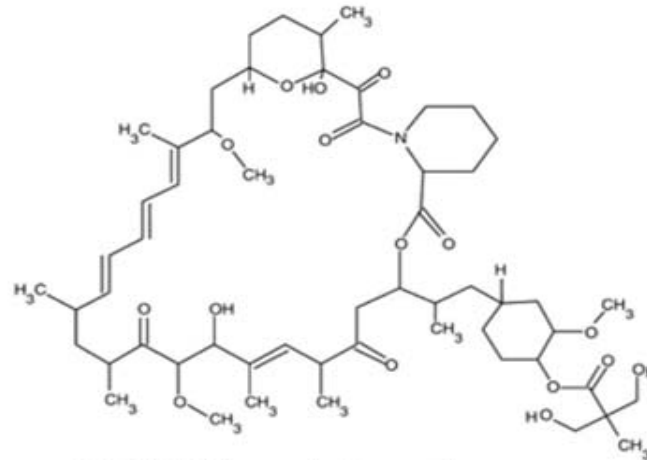
% Incidence of mutation in selected cancers

mTOR Inhibitors Suppress Nutrient Availability

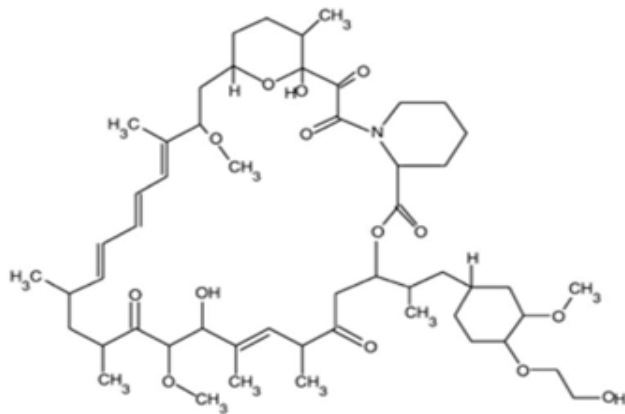




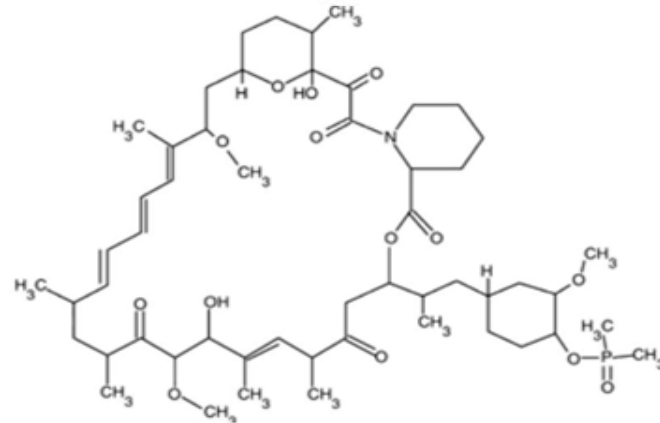
Rapamycin (sirolimus)



CCI779 (temsirolimus)



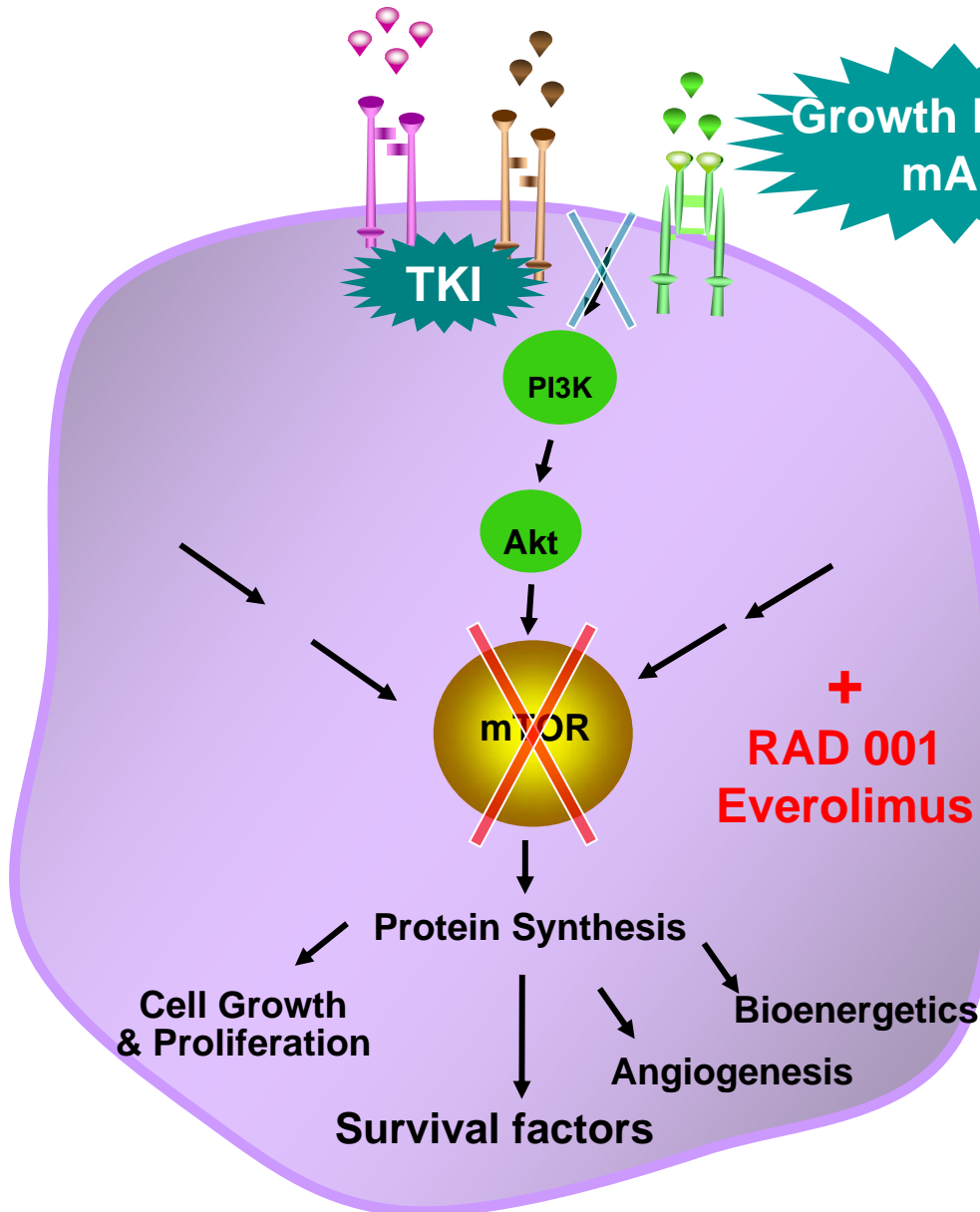
RAD001 (everolimus)



AP23573 (deforolimus)

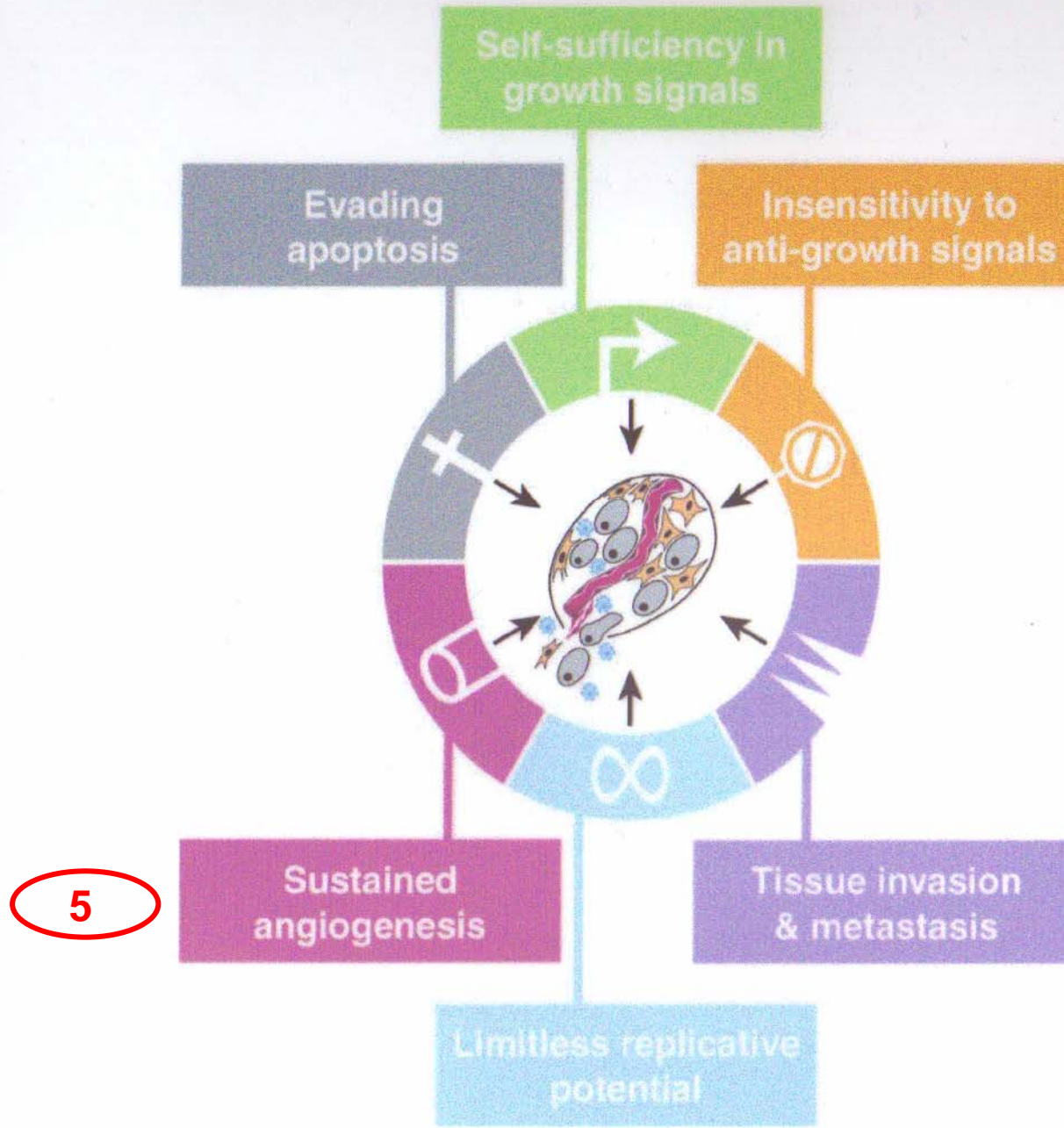
**Structure moléculaire de la rapamycine et de ses trois dérivés :
le temsirolimus, l'everolimus et l'AP23573.**

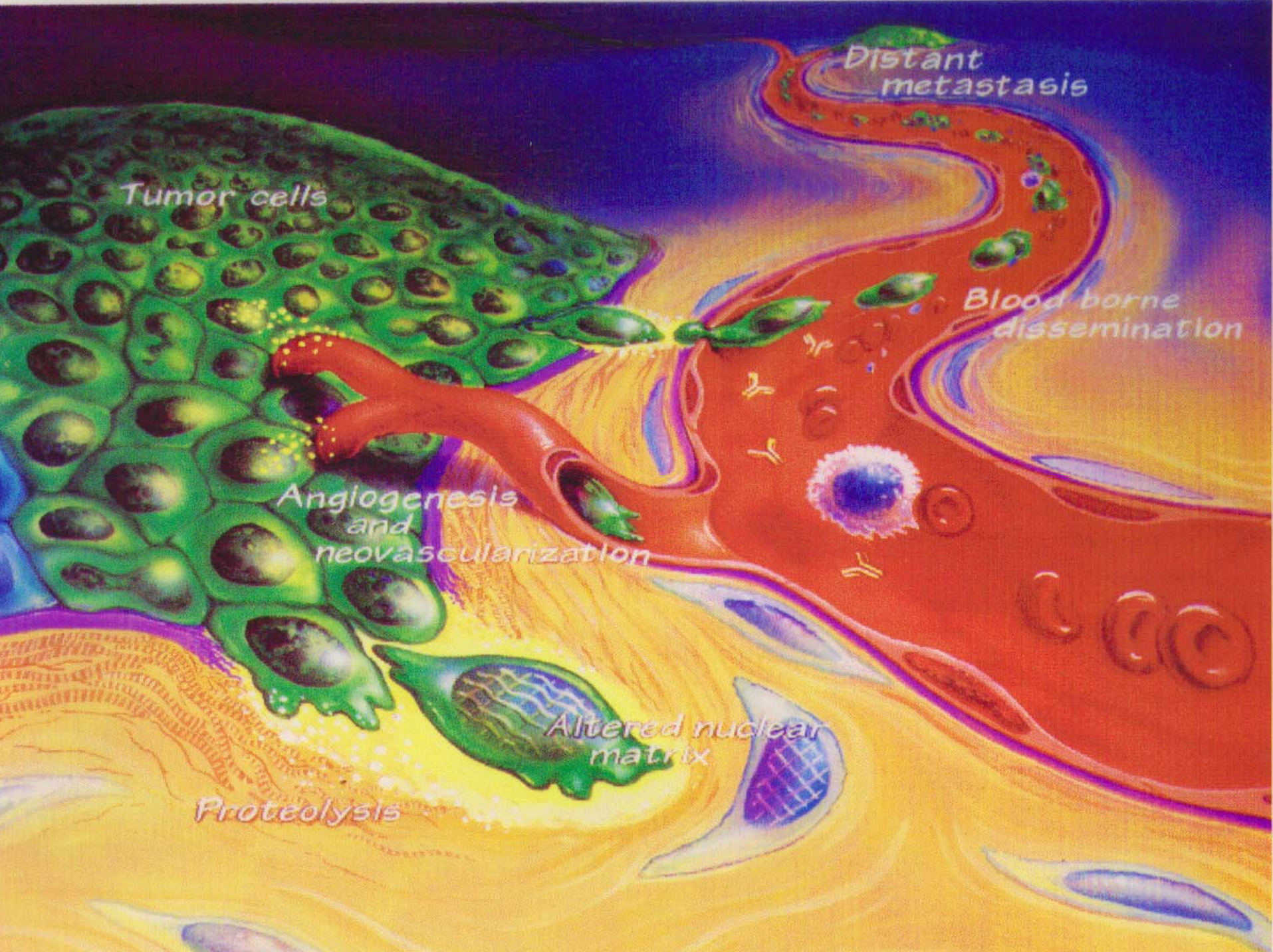
mTOR Inhibition May Enhance the Antitumor Effects of Targeted Therapies



- Growth factor inhibitors target either the growth factor or the receptor on the cell surface
- mTOR inhibitors target cancer cell growth downstream of growth factor receptors
- Combining an mTOR inhibitor with a growth factor receptor inhibitor may be a more effective strategy for cancer treatment
- mTOR inhibitors may be effective in patients that are refractory to growth factor inhibition

Les 6 processus de dérégulation dans la cancérisation cellulaire





Distant metastasis

Tumor cells

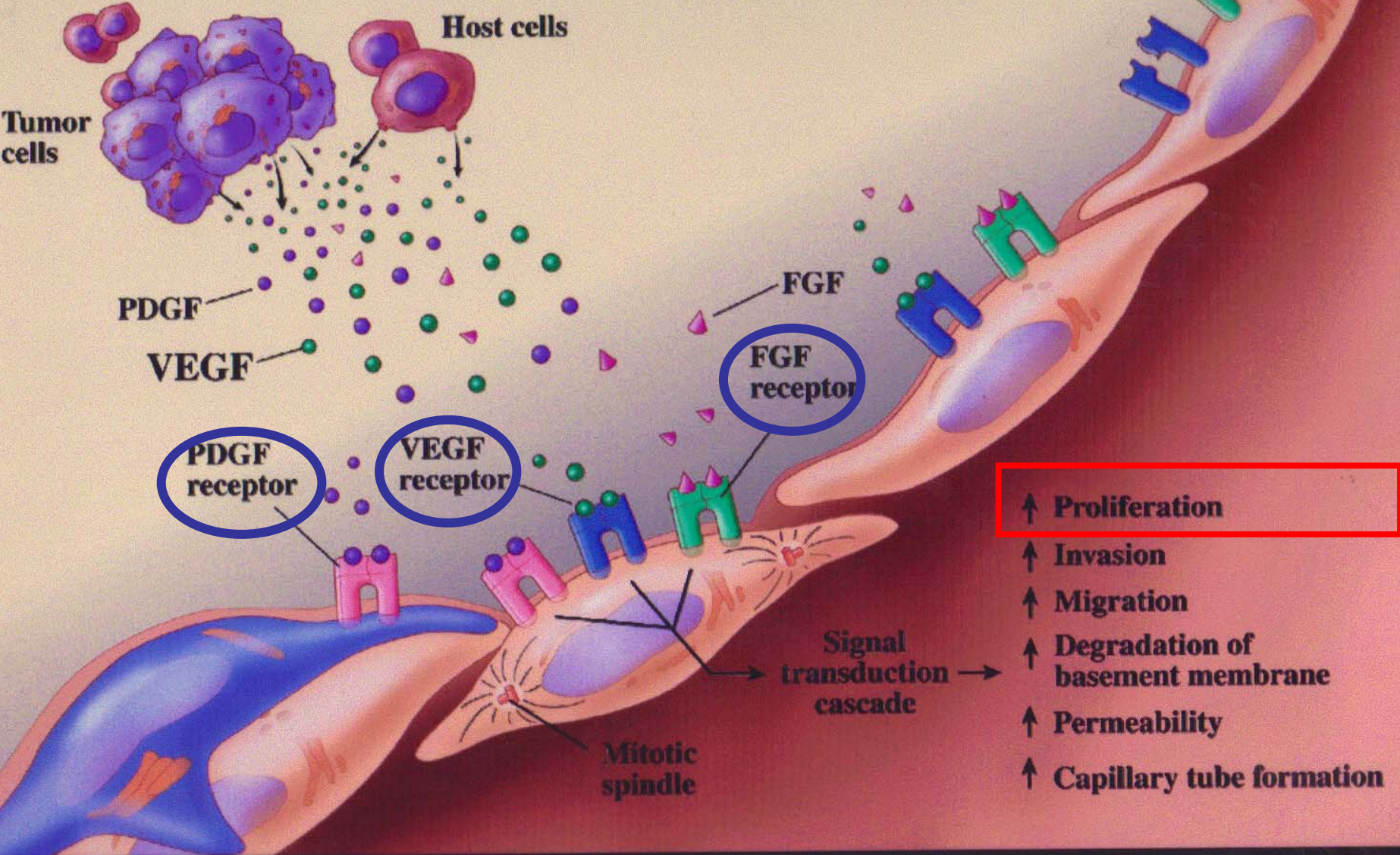
Blood borne dissemination

Angiogenesis and neovascularization

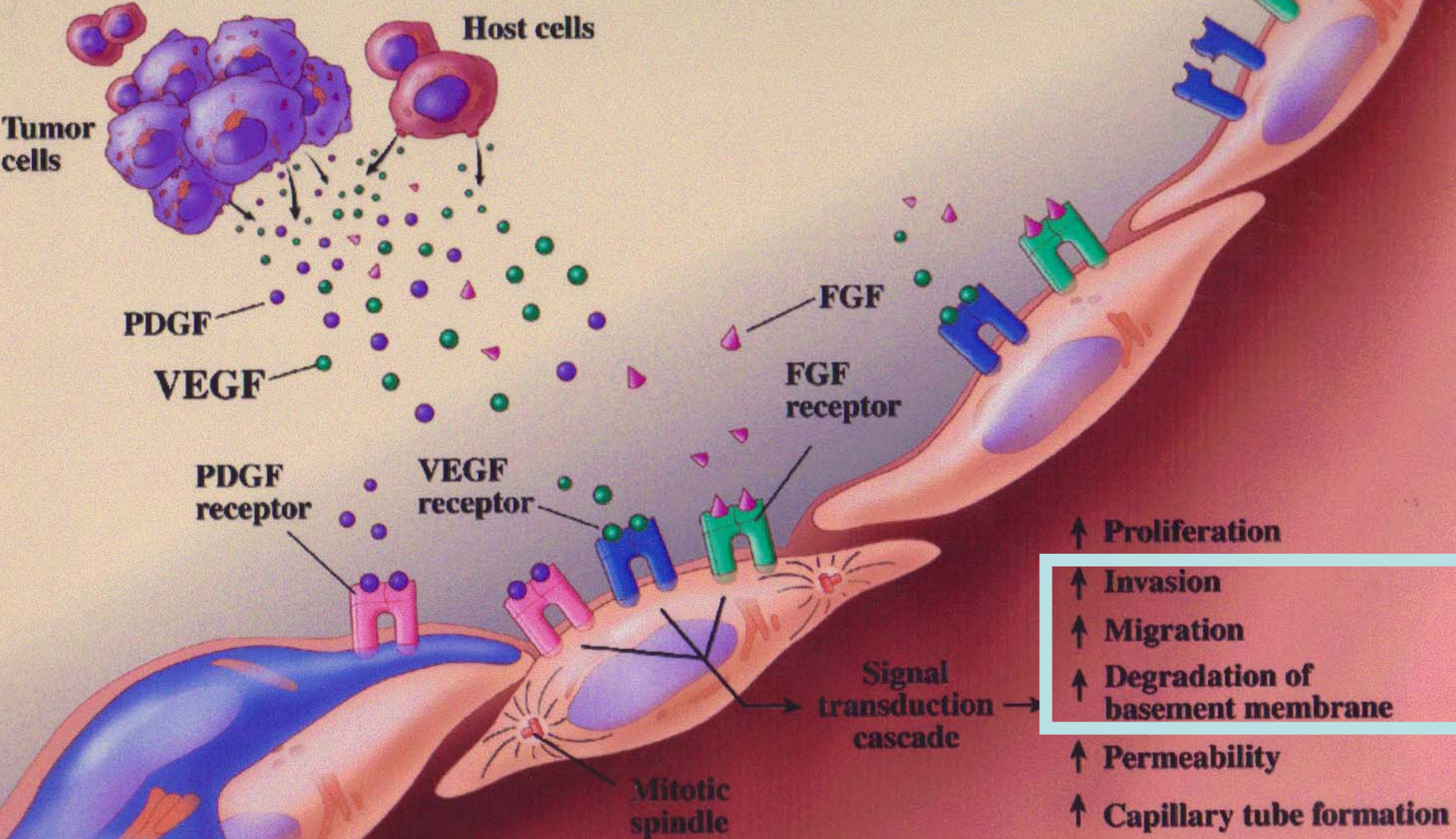
Altered nuclear matrix

Proteolysis

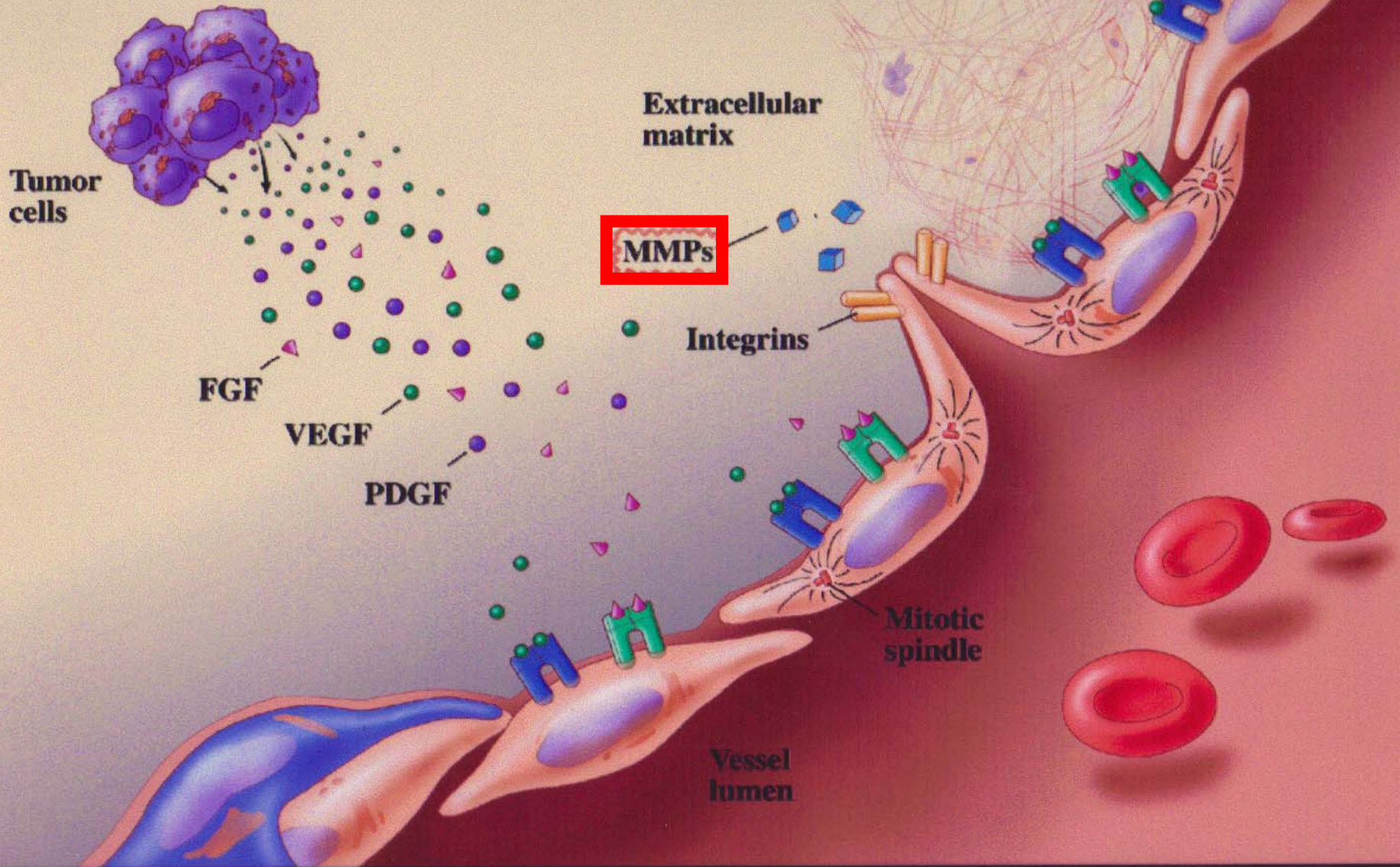
Activation of Vascular Endothelial Cells



Activation of Vascular Endothelial Cells



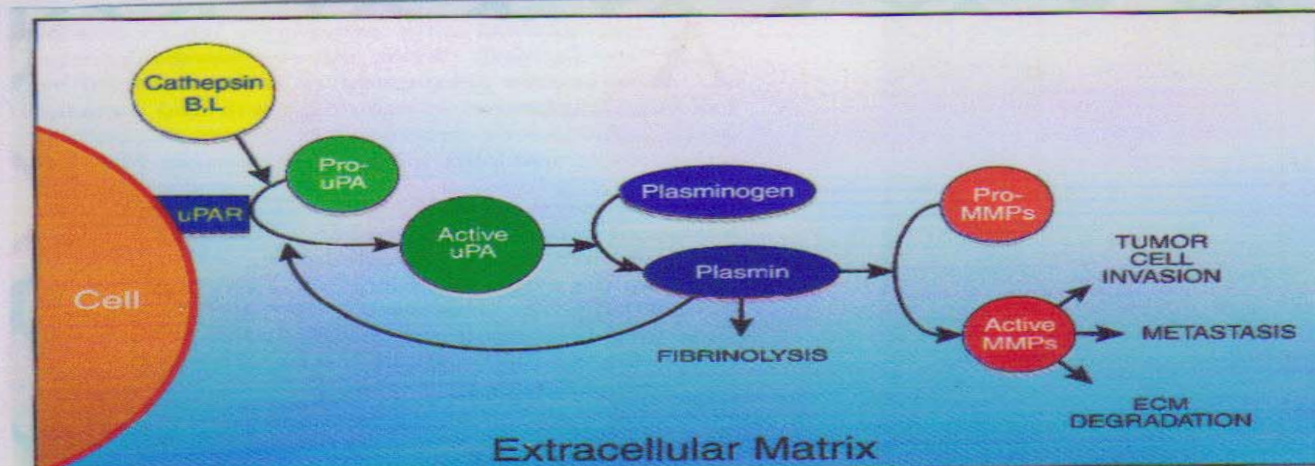
Endothelial Cell Proliferation, Migration, and Differentiation



Les métalloprotéinases de la matrice extracellulaire

Table . MMP Involvement in Normal and Pathological Processes

Normal Processes	Pathological Processes
Embryonic development	Arthritis
Blastocyst implantation	Cancer
Organ morphogenesis	Periodontal disease
Nerve growth	Corneal ulceration
Ovulation	Cardiovascular disease
Cervical dilation	Multiple sclerosis
Postpartum uterine involution	Nephritis
Endometrial cycling	Neurological disease
Hair follicle cycling	Breakdown of blood brain barrier
Bone remodeling	Skin ulceration
Wound healing	Gastric ulcer
Angiogenesis	Liver fibrosis
Inflammation	Emphysema
Apoptosis	Liver cirrhosis
Immune response	Fibrotic lung disease
	Vascular diseases
	Sorsby's fundus dystrophy
	Alzheimer's disease
	Guillian-Barre disease



MMPs in CARCINOGENESIS

MMPs that promote cancer

MMP1
MMP2
MMP7

- Degradation of extracellular matrix
- Promotion of angiogenesis
- Stimulation of tumor growth
- Antiapoptotic effect
- Osteoclast activation and bone resorption

MMPs with tumor-promoting and anticancer effects

MMP3
MMP9

- Protection against chemical carcinogenesis
- Promotion of angiogenesis
- Promotion of malignant transformation

MMPs with anticancer effects

MMP8
MMP12
MMP14

- Inhibition of tumor growth
- Inhibition of angiogenesis
- Innate immunity against cancer
- Inhibition of tumor metastasis

Le rôle complexe des MMPs

MMPI	Design/name	Patients/neoplasm
Marimastat vs. Placebo	Randomized Double-blind Phase III	369 patients with unresectable gastric and gastro-esophageal adenocarcinoma
COL-3 (Metastat)	Randomized Phase II	75 patients with AIDS-related KS
AE-941 (Neovastat)	Open-label Dose-escalation Phase I/II	80 patients with non small cell lung cancer
Marimastat vs. Placebo	Randomized Double-blind Phase III	121 patients with unresectable colorectal liver metastases
Marimastat vs. Placebo	Randomized Double-blind Phase III	162 patients with glioblastoma multiforme s/p surgery + XRT

**Peu d'essais cliniques
en cours**

- Non spécifiques

-Toxicité

-Modèles non fidèles

-Absence de marqueur



Hypoxia

Tumor cells

Angiogenesis and neovascularization

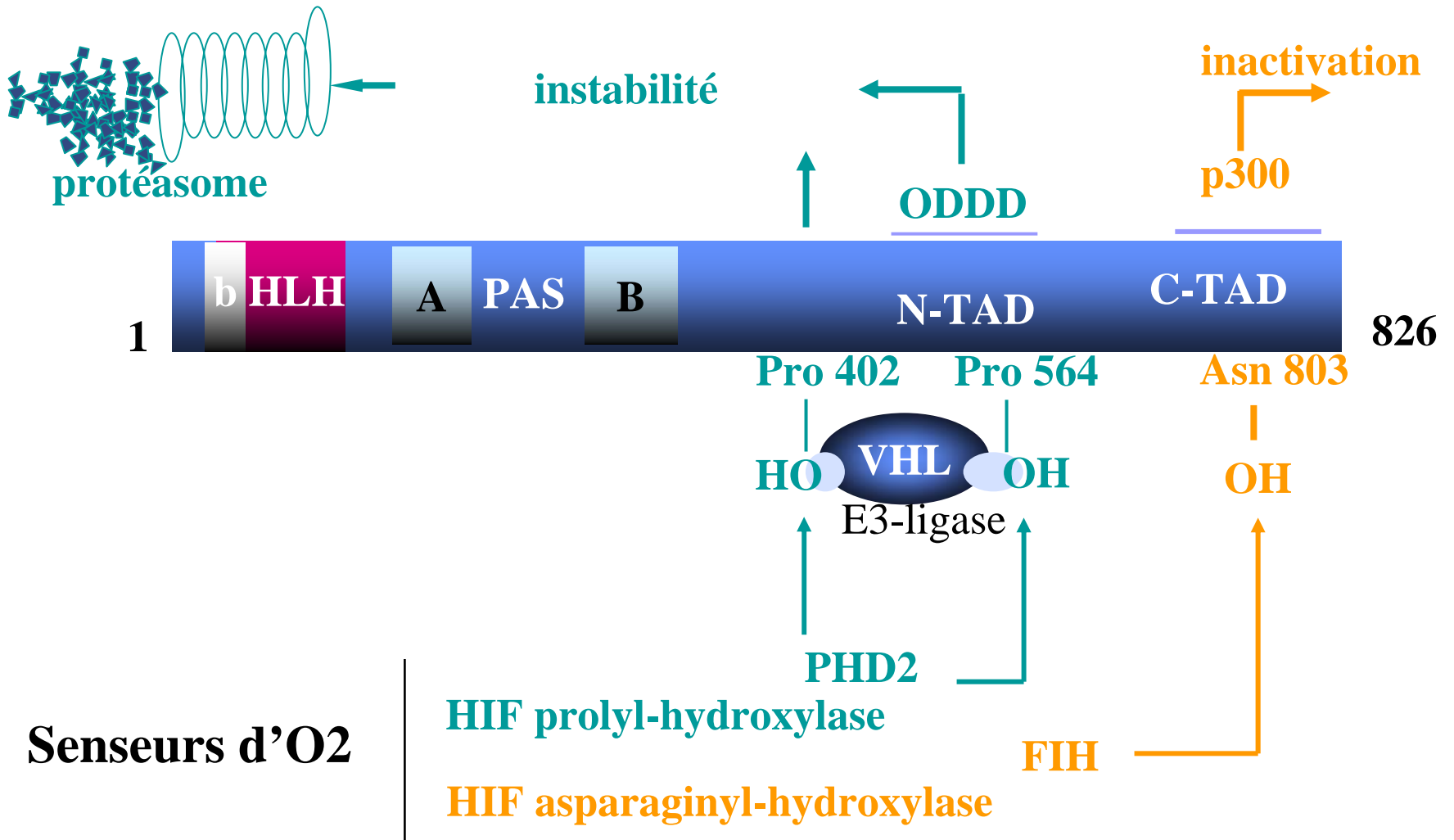
Altered nuclear matrix

Proteolysis

Distant metastasis

Blood borne dissemination

Régulation de HIF-1alpha par les senseurs d'oxygène



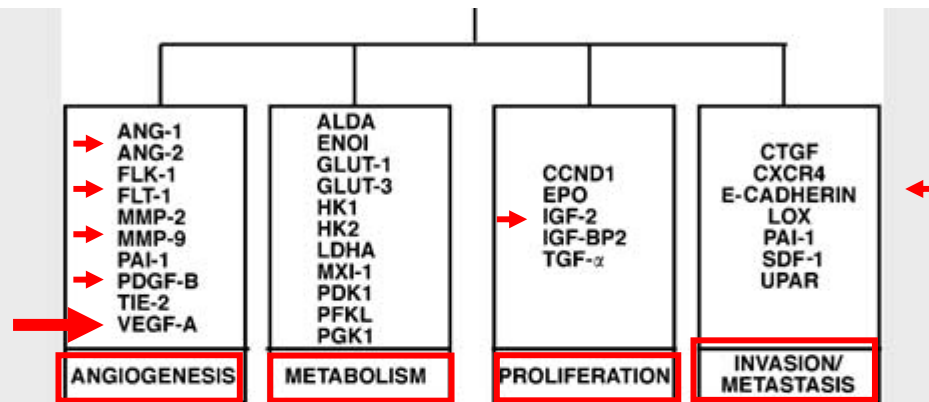
HIF activation in human cancer

Tumor type	HIF-1	HIF-2	HIF and poor prognosis
Bladder	+	+	HIF-1
Breast	+	+	HIF-1
Colorectal	+	+	HIF-1 and HIF-2
Cervical	+	ND	HIF-1
Gastric	+	ND	HIF-1
Glial	+	+	HIF-1
Head and neck	+	+	HIF-1 and HIF-2
Hepatocellular	+	+	HIF-2
Lung NSCLC	+	+	HIF-2
Melanoma	+	+	HIF-2
Nasopharyngeal	+	+	HIF-1
Osteosarcoma	+	+	HIF-1
Ovarian	+	+	HIF-1 and HIF-2
Pancreatic	+	+	HIF-1
Prostate	+	+	ND
Renal	+	+	HIF-1 positive

+, expression was detected; ND, expression levels were not examined; NSCLC, non-small-cell lung cancer

Expression levels were determined by immunohistochemical methods

Les multi-cibles du facteur de transcription HIF



List of HIF-regulated genes that promote key aspects of tumorigenesis. HIF regulates the expression of over 100 genes that regulate key aspects of tumorigenesis, including angiogenesis, metabolism, proliferation, invasion, and metastasis. ALDA, aldolase A; ANG-1, angiopoietin 1; ANG-2, angiopoietin 2; CCND1, cyclin D1; CTGF, connective tissue growth factor; CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; E-cadherin; EPO, erythropoietin; ENO1, enolase 1; FLT-1, VEGF receptor 1; FLK-1, VEGF receptor 2; GLUT-1, glucose transporter-1; GLUT-3, glucose transporter-3; HK1, hexokinase 1; HK2, hekokinase 2; IGF-2, insulin growth factor-2; IGF-BP2, IGF-factor-binding protein 2; LDHA, lactate dehydrogenase A; LOX, lysyl oxidase; MMP-2, matrix metalloproteinase-2; MMP-9, matrix metalloproteinase-9; MXI-1, max interactor 1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PDGF-B, platelet-derived growth factor-B; PDK1, pyruvate dehydrogenase kinase 1; PFKL, phosphofructokinase L; PGK1, phosphoglycerate kinase 1; SDF-1, stromal-derived factor 1; TGF- α , transforming growth factor- α ; TIE-2; UPAR, urokinase plasminogen activator receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor

HIF est un « master gene »

Angiogenèse et VEGF

- 1 **Angiogenèse** : des liens intimes entre vascularisation et croissance tumorale
- 2 Le **VEGF**, facteur clé de l'angiogenèse
- 3 **Les approches anti-angiogéniques** : anti-VEGF, une nouvelle voie thérapeutique

La vascularisation tumorale ou angiogenèse

LES DONNÉES RÉCENTES

- 1971 une hypothèse publiée par Folkman ⁽¹⁾
- 1989 découverte et clonage du VEGF par Ferrara ⁽²⁾
- 1990-2004 développement clinique des anti-angiogéniques ^(3,4)

(1) Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G.: Isolation of a tumor factor responsible or angiogenesis- *J Exp Med.* 1971 Feb 1;133(2):275-88.

(2) Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. : Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen- *Science.* 1989 Dec 8;246(4935):1306-9.

(3) Ziche M, Donnini S, Morbidelli L. : Development of new drugs in angiogenesis.- *Curr Drug Targets.* 2004 Jul;5(5):485-93.

(4) Wright PS, Cross-Doersen D, Miller JA, Jones WD, Bitonti AJ.: Inhibition of angiogenesis in vitro and in ovo with an inhibitor of cellular protein kinases, MDL 27032- *Cell Physiol.* 1992 Sep;152(3):448-57.

Angiogenèse

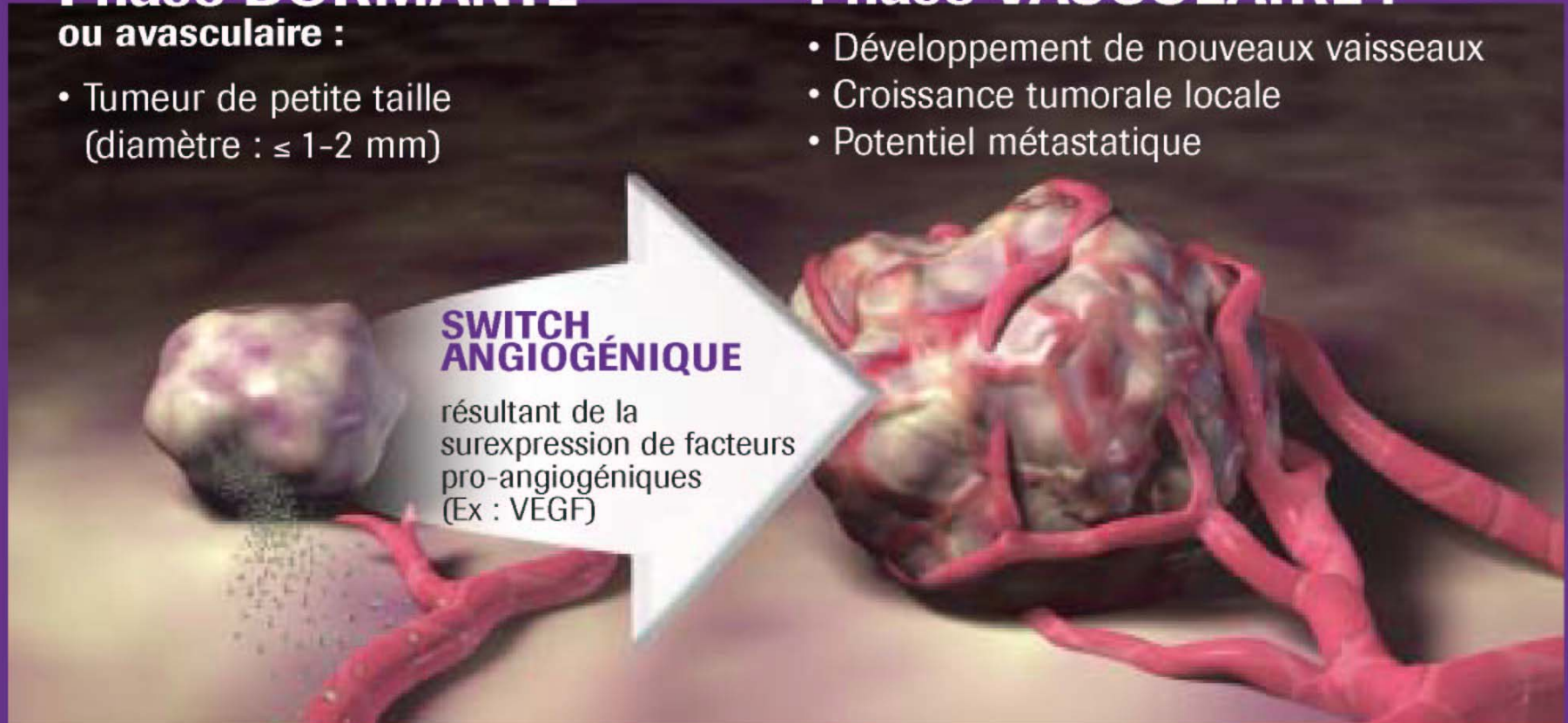
Phase DORMANTE

ou avasculaire :

- Tumeur de petite taille (diamètre : $\leq 1-2$ mm)

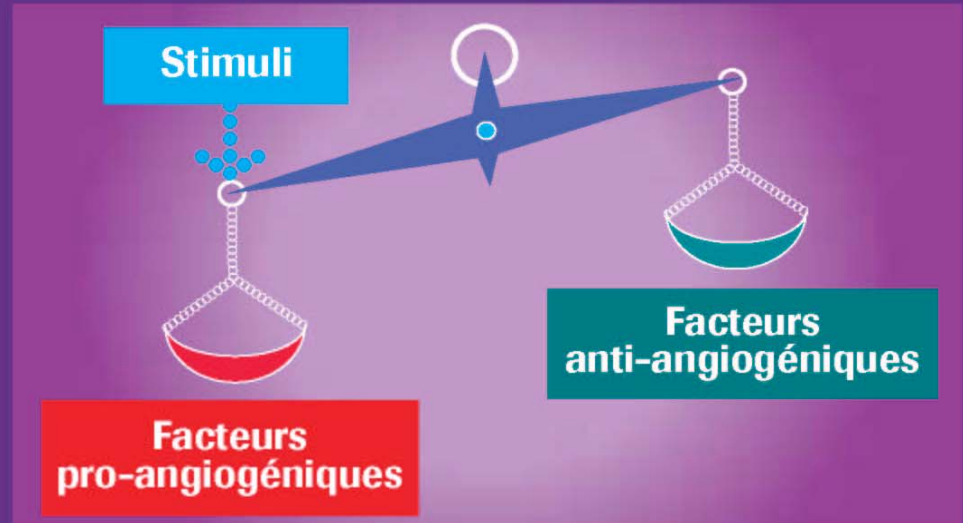
Phase VASCULAIRE :

- Développement de nouveaux vaisseaux
- Croissance tumorale locale
- Potentiel métastatique



Phase VASCULAIRE : 1er temps

Switch angiogénique



> Acquisition d'un "phénotype ANGIOGENIQUE"

- surexpression des facteurs pro-angiogéniques et
- sous-expression des facteurs anti-angiogéniques

Déclenchement de l'angiogenèse



Nouveau médicament anticancéreux^[1]

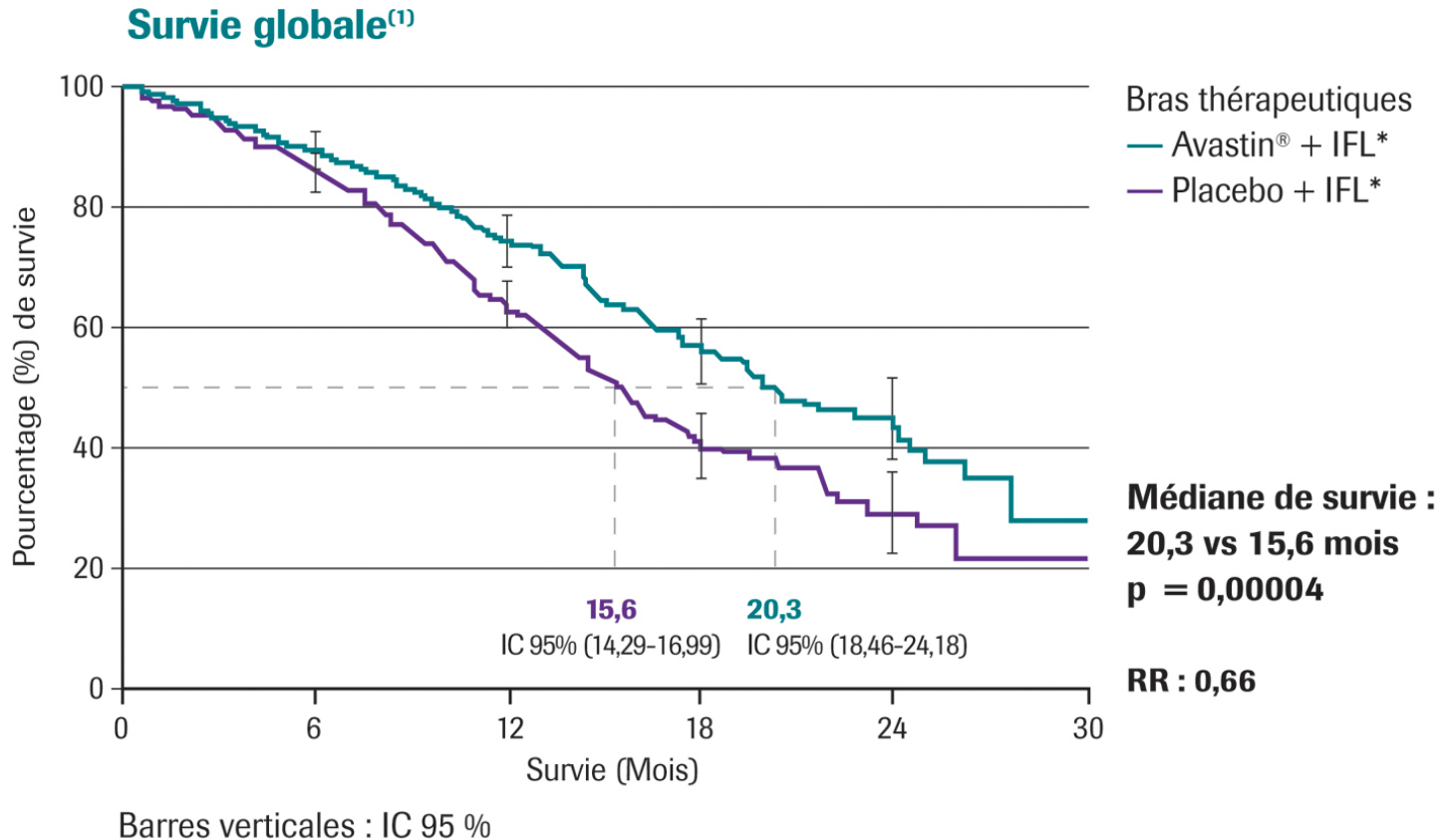
- Anticorps monoclonal humanisé (93% humain, 7% murin)^[2]
- 1^{er} anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
- Cible : vascularisation tumorale
 - Traitement différent et complémentaire de la chimiothérapie

*Une avancée
dans le traitement du cancer colorectal métastatique* ^[3]

ML

1. Résumé des Caractéristiques du Produit
2. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004 May;3(5):391-400.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 ; 350 (23) : 2335-42.

AVASTIN[®] + IFL^{*} : bevacizumab survie globale



* IFL : irinotecan (I), 5-fluorouracile (5FU), acide folinique (AF)

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 ; 350 (23) : 2335-42.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit



Efficacité clinique^[1,2]

- Avastin[®] a montré une amélioration significative de la survie globale
 - En 1^{ère} ligne de traitement du cancer colorectal métastatique
 - En association à une chimiothérapie IFL* *versus* IFL* seul

20,3 mois vs 15,6 mois ; $p < 0,001$; RR : 0,66

Une nouvelle voie thérapeutique [1,2]

- Augmentation de la survie globale en 1ère ligne du cancer colorectal métastatique
- Avastin® + IFL* vs IFL : 20,3 mois vs 15,6 mois ($p < 0,001$; RR : 0,66)

 ***4,7 mois de survie en plus*** [1,2]

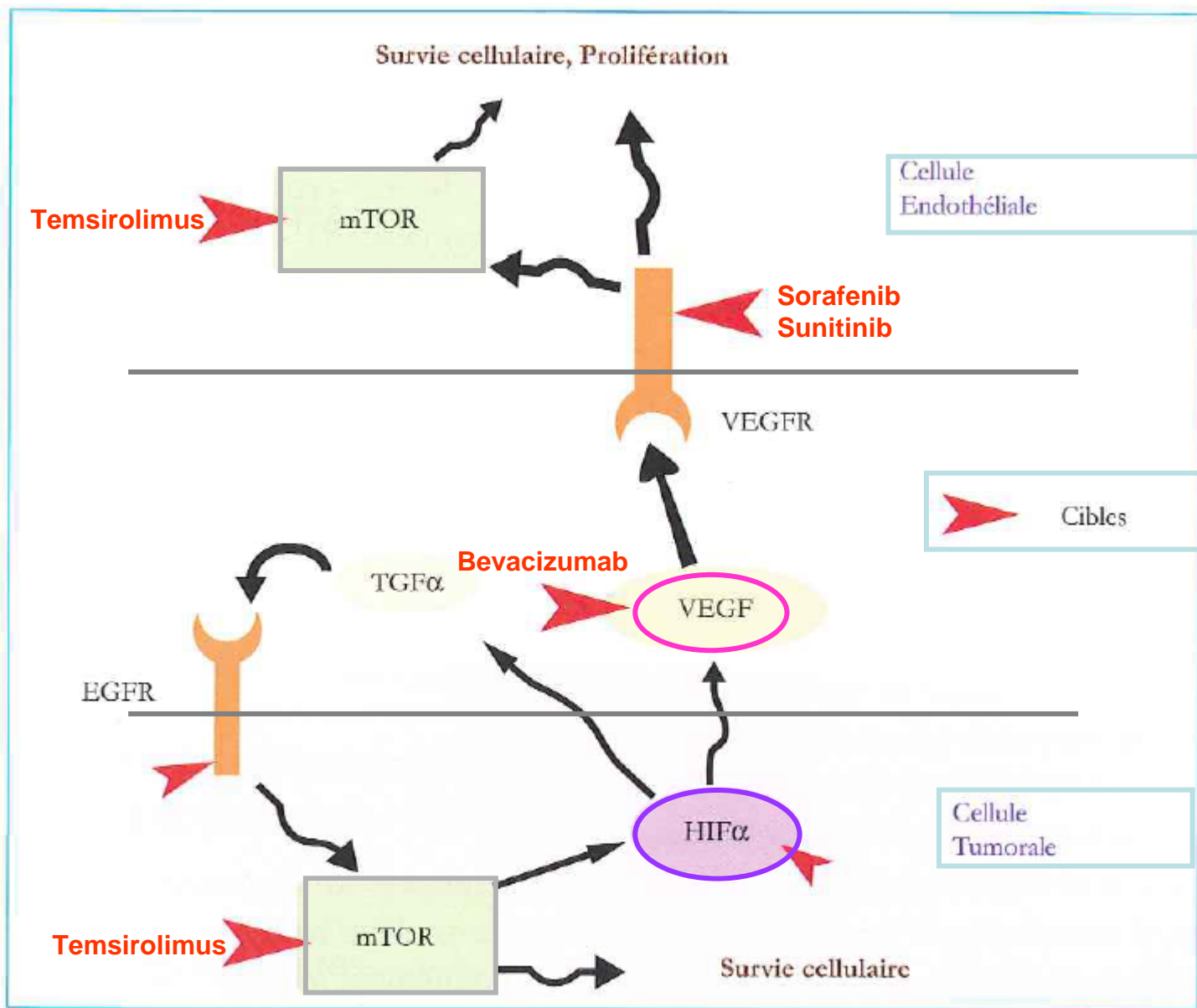
* IFL : irinotecan (I), 5-fluorouracile (5FU), acide folinique (AF)

1. RCP Avastin® : Etude AVF2107g de Phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée, évaluant l'efficacité d'Avastin® associé à une chimiothérapie IFL vs IFL seul en première ligne du cancer colorectal métastatique. Critère principal = survie globale (temps médian en mois) : 20,3 vs 15,6 en faveur du bras IFL + Avastin® ($p < 0,001$).
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 ; 350 (23) : 2335-42.

Le 1^{er} anti-VEGF améliore significativement la survie globale

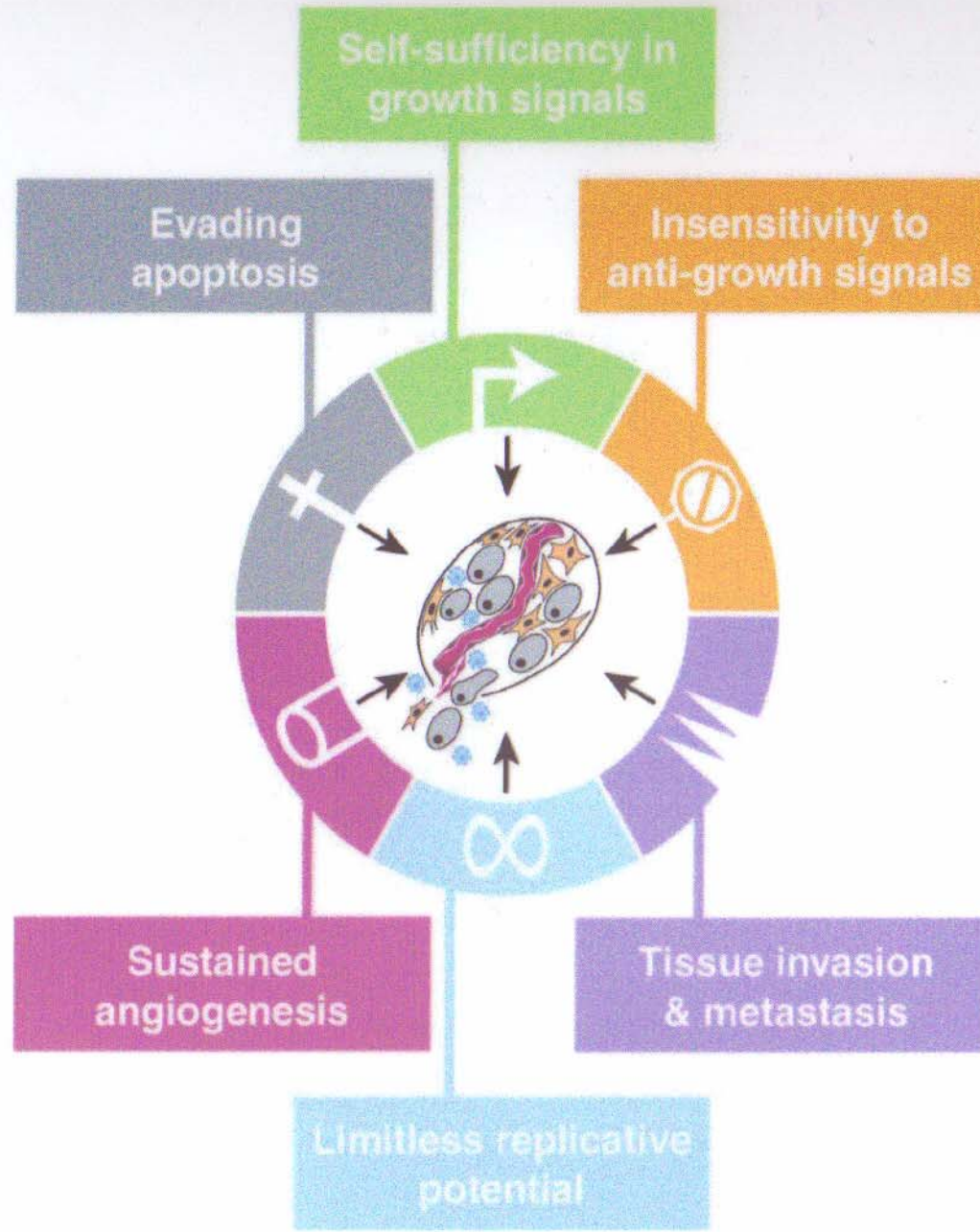
Utilisé en 2010 en chimiothérapie combinatoire pour :

- le cancer colo-rectal métastatique
- le cancer métastatique du sein
- le cancer du poumon non-à-petites cellules (CNPC)
- les glioblastomes
- le cancer du rein



Cibles thérapeutiques explorées dans le cancer du rein. Elles comprennent : dans la cellule tumorale, l'EGFR, mTOR et HIF α ; en extracellulaire, le VEGF ; dans la cellule endothéliale, le VEGFR et mTOR. Les médicaments ayant obtenu l'AMM dans le cancer du rein ciblent mTOR (temsirolimus), le VEGF (bévacizumab) et son récepteur (sunitinib et sorafénib).

Les 6 processus de dérégulation dans la cancérisation cellulaire



Phénotype mésenchymateux

EMT

Marqueurs de fonctionnalité

Migration augmentée
Invasion augmentée
Invasion ciblée par des facteurs attractant augmentée
Élongation de la forme de la cellule
Résistance aux anoïkis

Marqueurs moléculaires

Protéines sur-exprimées

N-cadhérine
Vimentine
Fibronectine
SNAIL1 (Snail)
SNAIL2 (Slug)
TWIST
Goosecoid
FOXC2
Sox10
MMP-2
MMP-3
MMP-9
Intégrine $\alpha 5 \beta 6$
uPAR

Protéines sous-exprimées

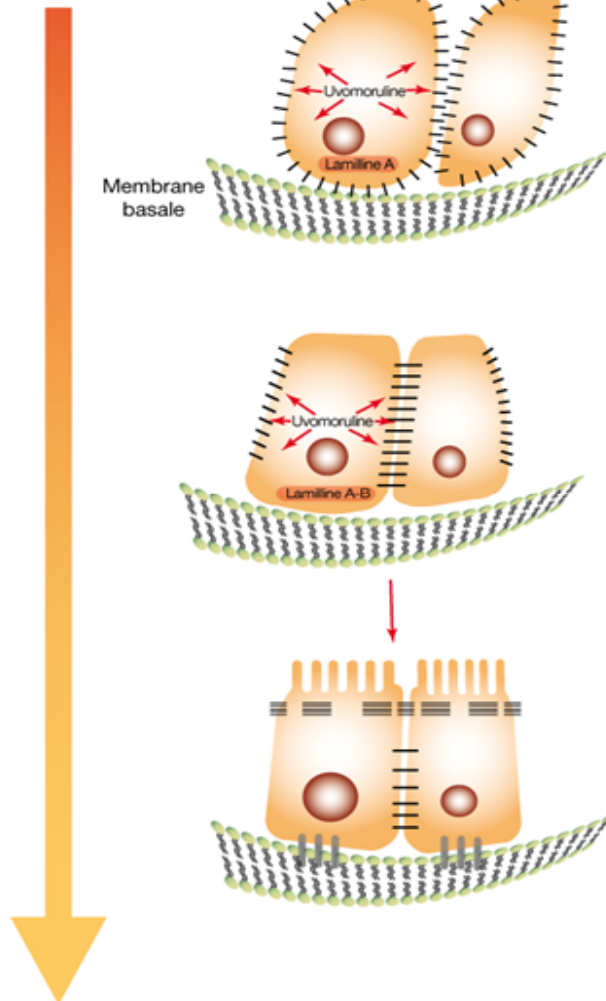
E-cadhérine
Desmoplakine
Cytokératine
Occludine

Protéines s'accumulent dans le noyau

β -caténine
Smad-2/3
NF- κ B
SNAIL1 (Snail)
SNAIL2 (Slug)
TWIST

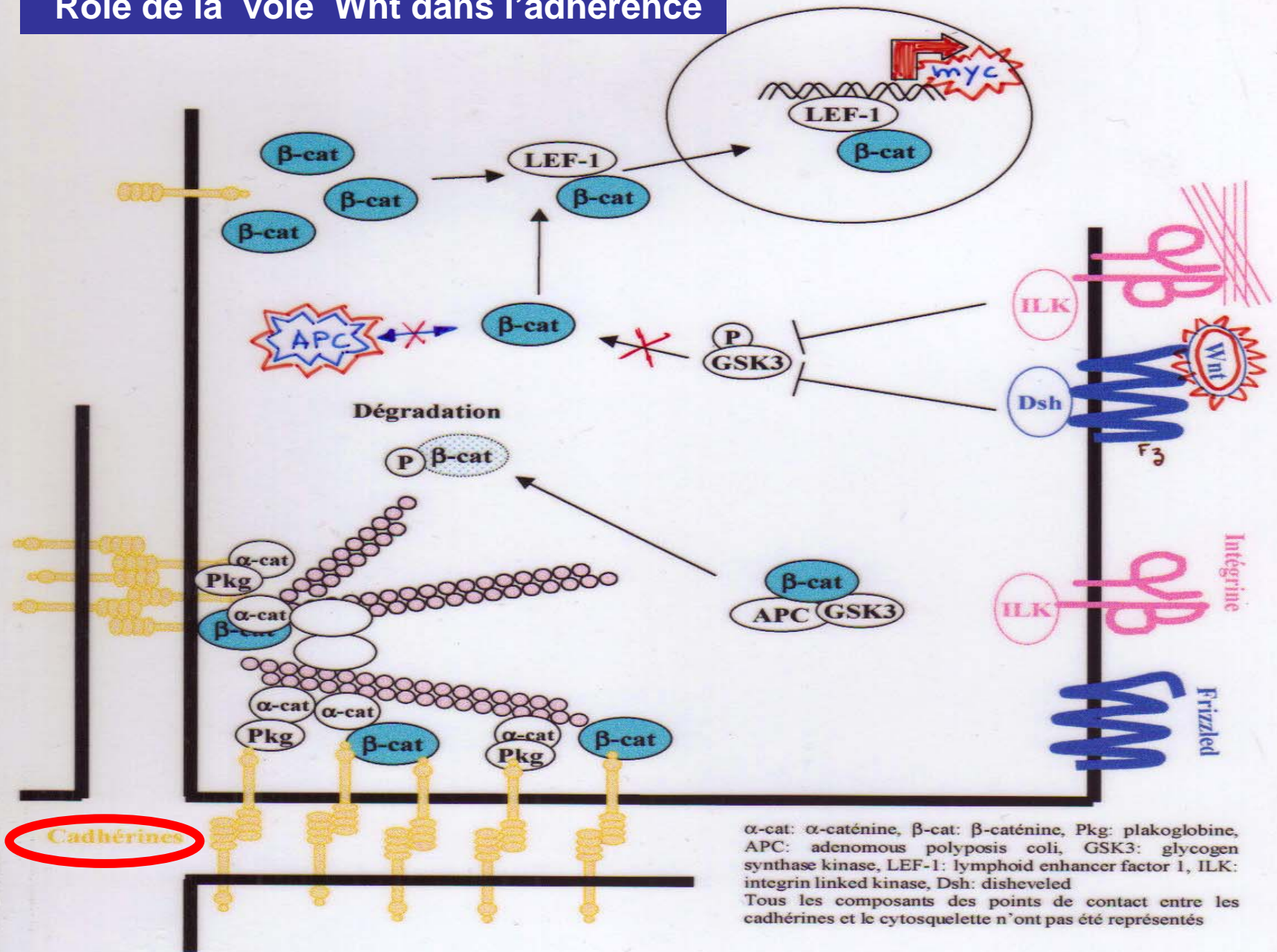
Phénotype épithélial

GASTRULATION



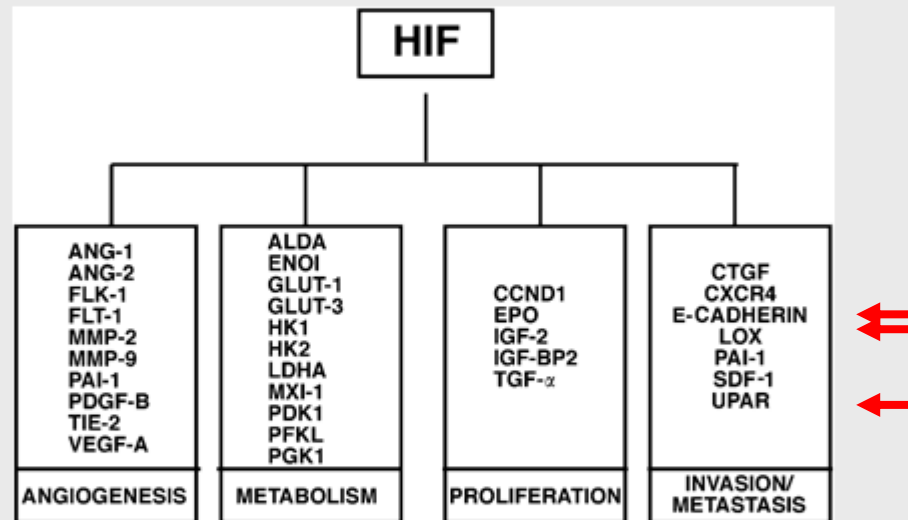
La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) physiologique et tumorale.

Rôle de la voie Wnt dans l'adhérence



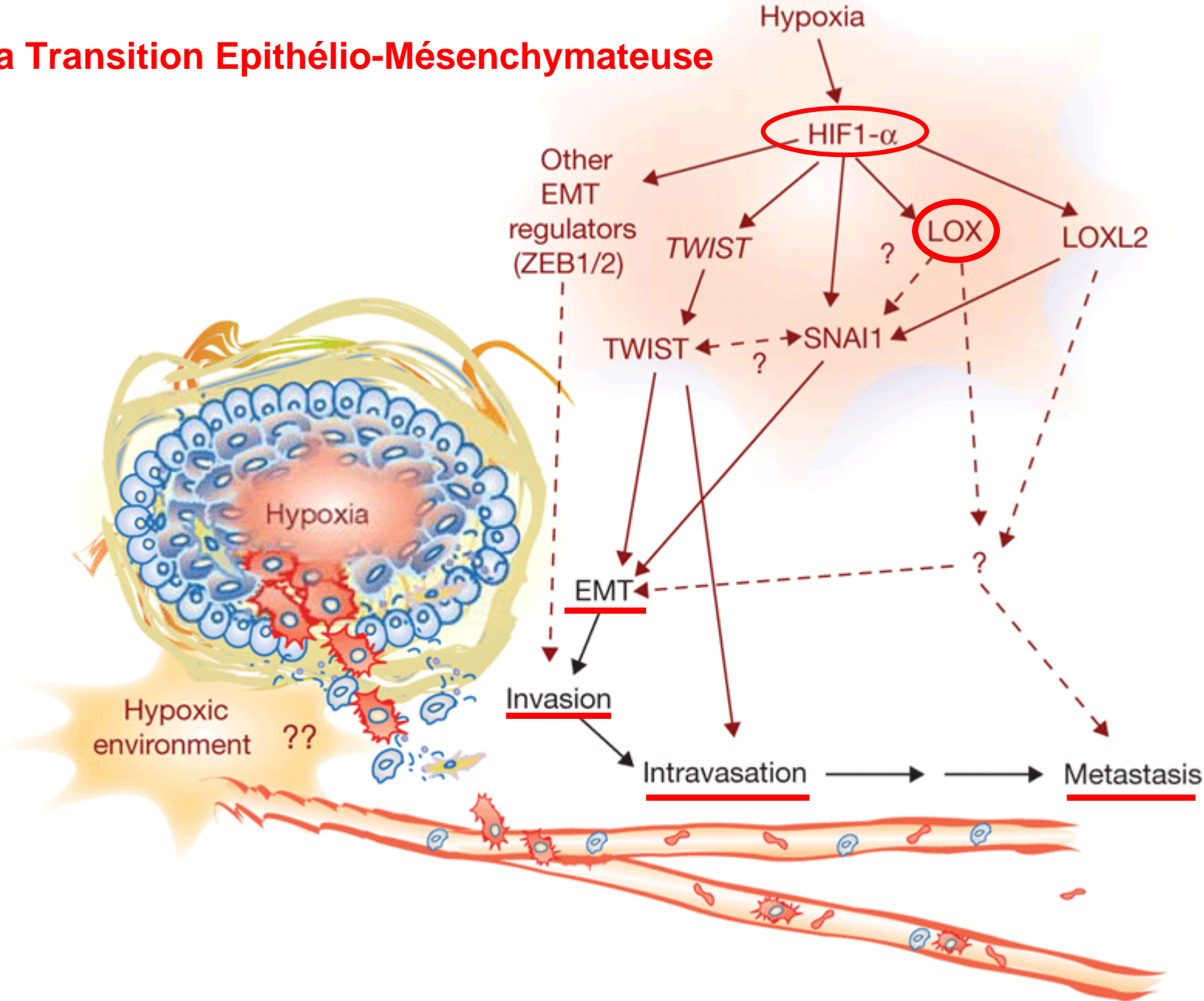
α -cat: α -caténine, β -cat: β -caténine, Pkg: plakoglobine, APC: adenomus polyposis coli, GSK3: glycogène synthase kinase, LEF-1: lymphoïde enhancer factor 1, ILK: intégrine liée kinase, Dsh: dishevelé
Tous les composants des points de contact entre les cadhérines et le cytosquelette n'ont pas été représentés

HIF agit aussi sur le processus d'invasion / métastase









List of HIF-regulated genes that promote key aspects of tumorigenesis. HIF regulates the expression of over 100 genes that regulate key aspects of tumorigenesis, including angiogenesis, metabolism, proliferation, invasion, and metastasis. ALDA, aldolase A; ANG-1, angiopoietin 1; ANG-2, angiopoietin 2; CCND1, cyclin D1; CTGF, connective tissue growth factor; CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; E-cadherin; EPO, erythropoietin; ENO1, enolase 1; FLT-1, VEGF receptor 1; FLK-1, VEGF receptor 2; GLUT-1, glucose transporter-1; GLUT-3, glucose transporter-3; HK1, hexokinase 1; HK2, hexokinase 2; IGF-2, insulin growth factor-2; IGF-BP2, IGF-factor-binding protein 2; LDHA, lactate dehydrogenase A; LOX, lysyl oxidase; MMP-2, matrix metalloproteinase-2; MMP-9, matrix metalloproteinase-9; MXI-1, max interactor 1; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PDGF-B, platelet-derived growth factor-B; PDK1, pyruvate dehydrogenase kinase 1; PFKL, phosphofructokinase L; PGK1, phosphoglycerate kinase 1; SDF-1, stromal-derived factor 1; TGF- α , transforming growth factor- α ; TIE-2; UPAR, urokinase plasminogen activator receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor

La Transition Epithélio-Mésenchymateuse



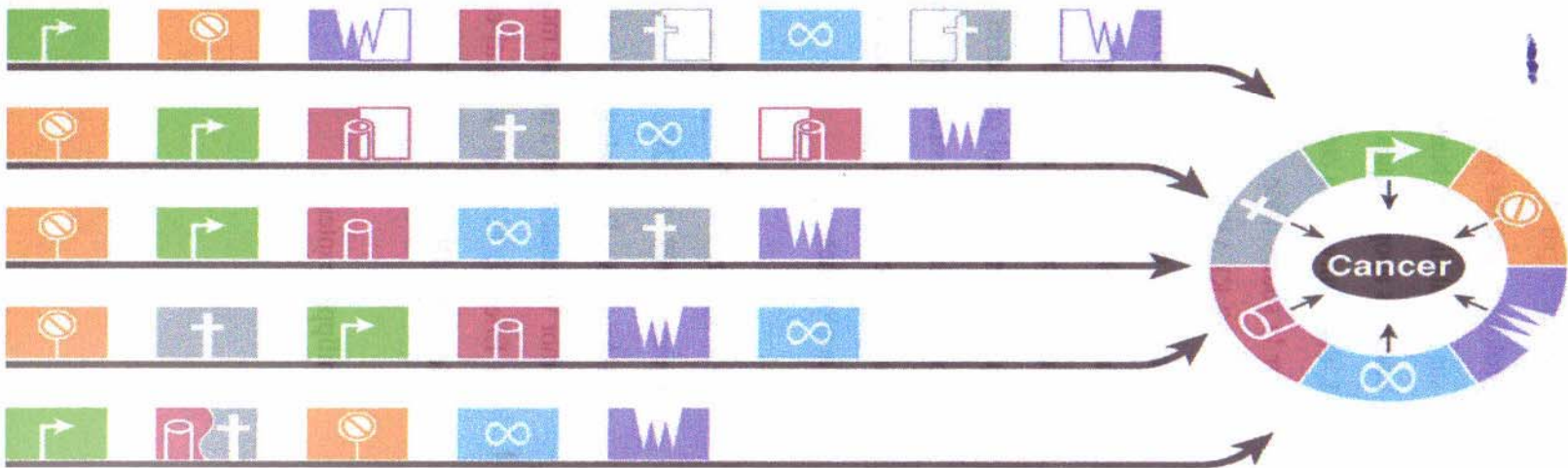
En résumé : plusieurs altérations sont nécessaires pour acquérir le phénotype tumoral

A

Component	Acquired Capability	Example of Mechanism
	Self-sufficiency in growth signals	Activate H-Ras oncogene
	Insensitivity to anti-growth signals	Lose retinoblastoma suppressor
	Evading apoptosis	Produce IGF survival factors
	Limitless replicative potential	Turn on telomerase
	Sustained angiogenesis	Produce VEGF inducer
	Tissue invasion & metastasis	Inactivate E-cadherin

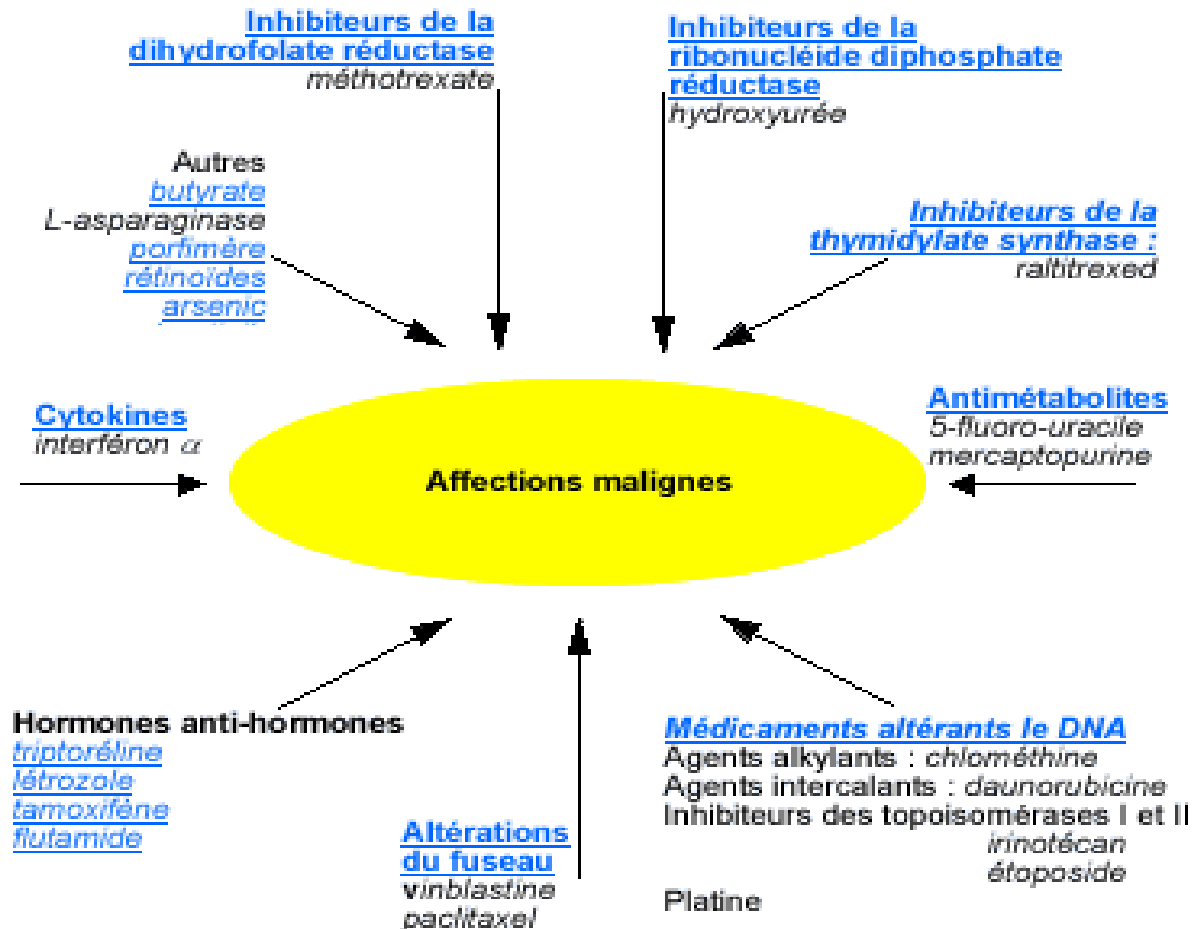
Toutes ces possibilités de mutation obligent à des traitements variés

B

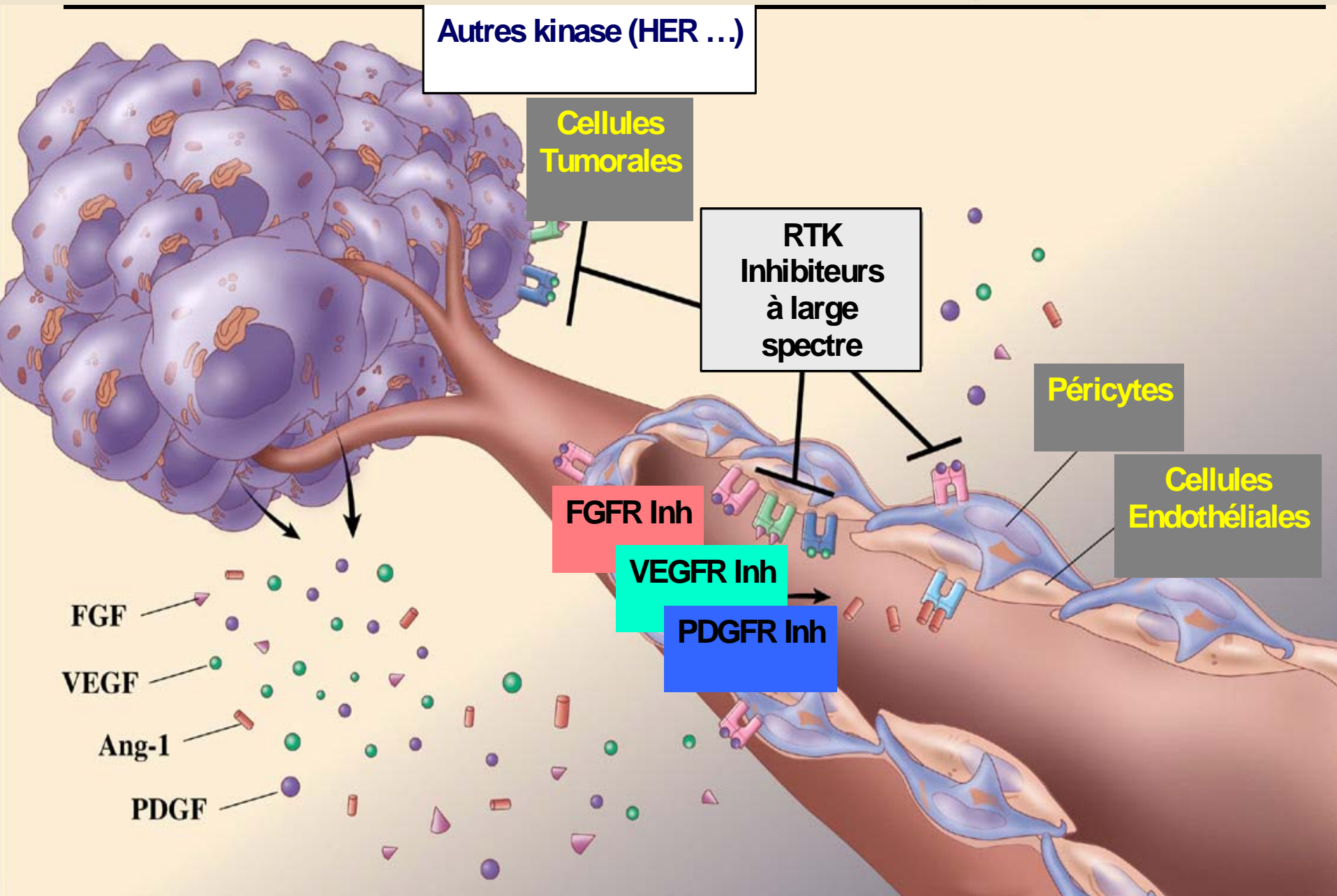


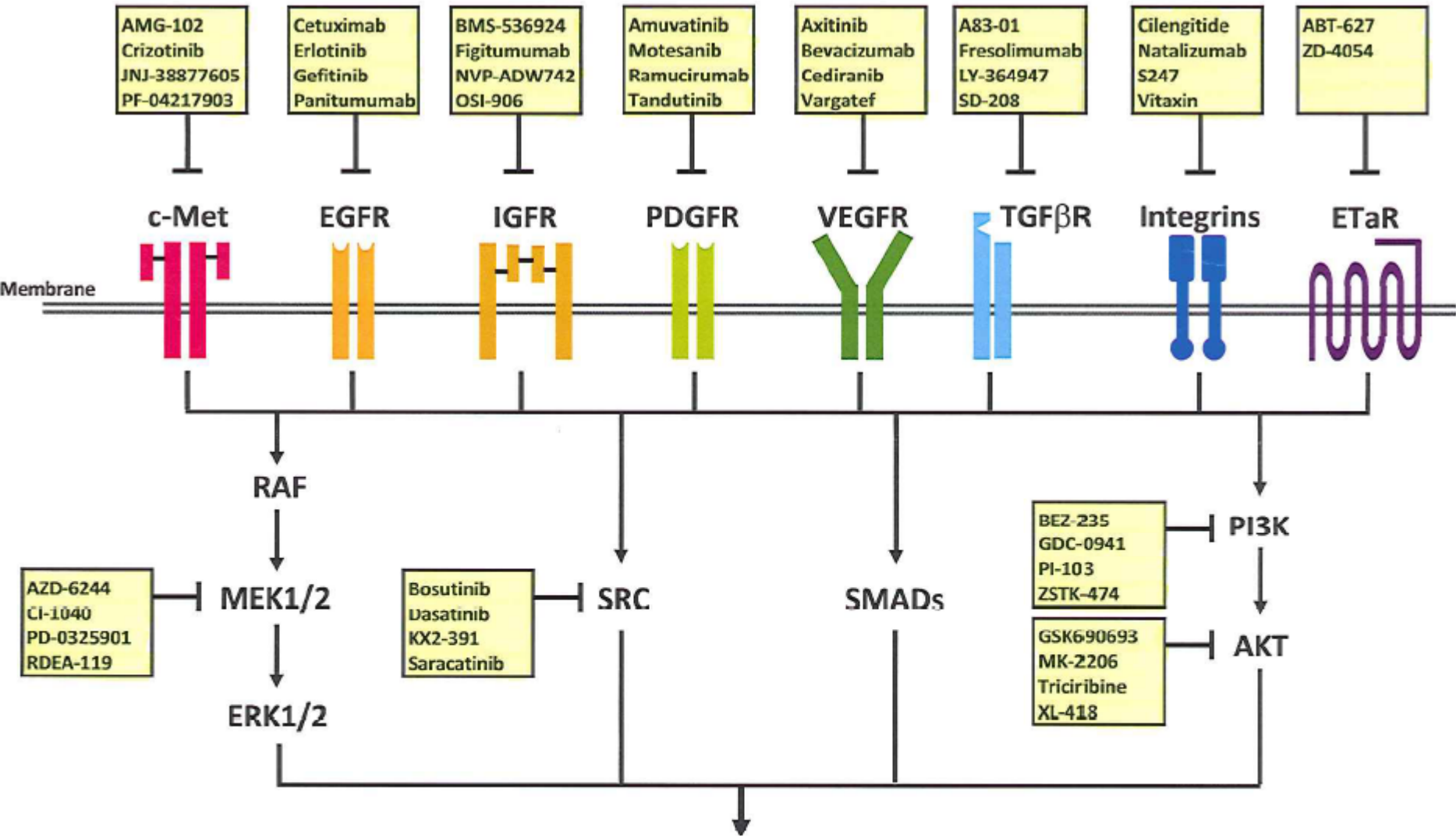
En conclusion : De multiples combinaisons d'inhibiteurs doivent être délivrées

Antinéoplasiques Généraux



Effets pléiotropes des inhibiteurs à large spectre

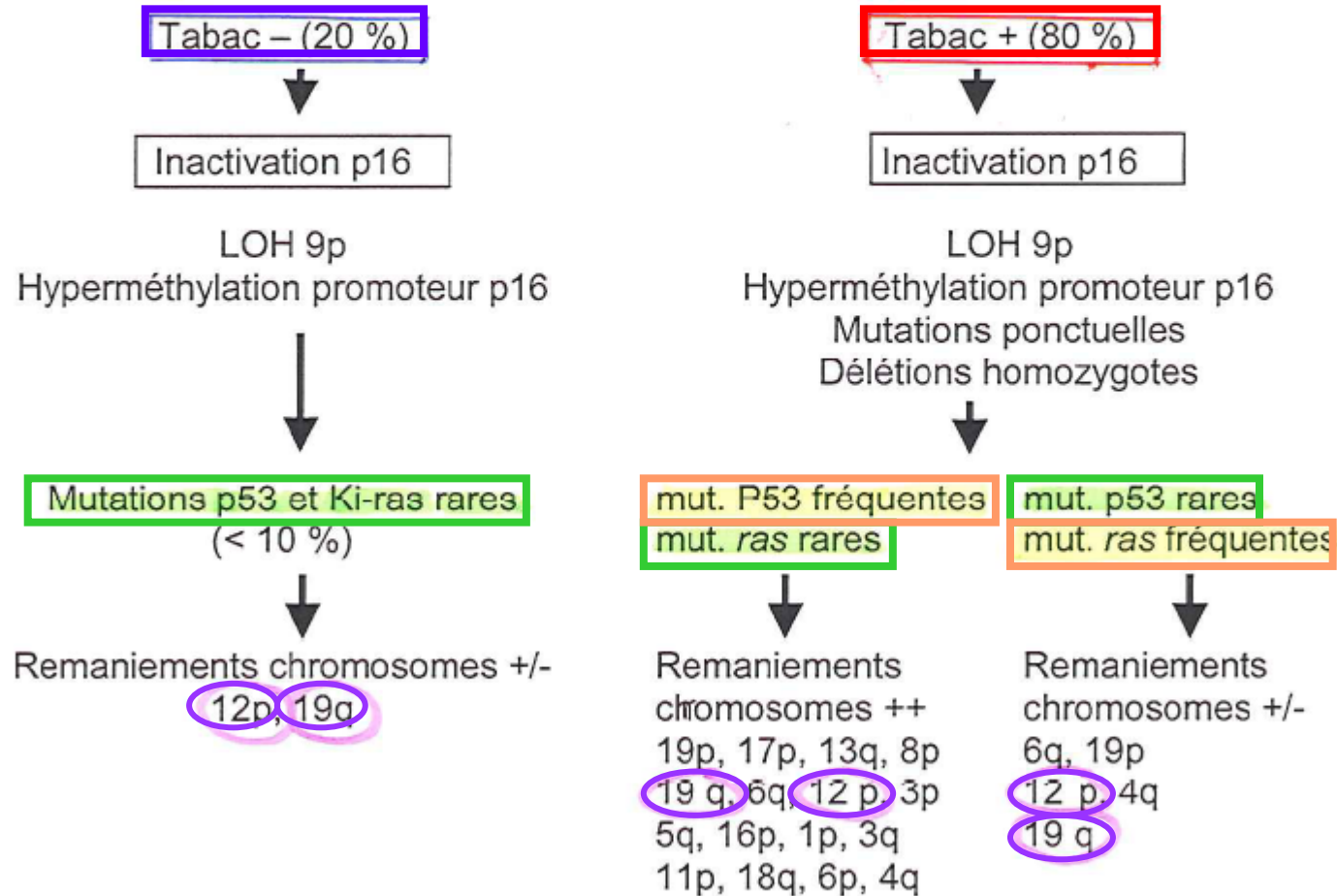




Vers une médecine moléculaire : les thérapies ciblées

**De l'importance de sélectionner
des biomarqueurs
pronostics et prédictifs**

Différentes voies moléculaires de la carcinogénèse des adénocarcinomes pulmonaires



Les étapes spatio-temporelles de la carcinogénèse tabagique

Précoces

Intermédiaires

Tardives

Epithélium normal

Hyperplasie

Dysplasie

Carcinome in situ

Carcinome invasif

3 p LOH

Extension des délétions en 3p

80 %

Instabilité des microsatellites

50 %

9 p21 LOH

70 %

Réactivation de la télomérase

80 %

Hyperexpression de MYC

60 %

8p21-23 LOH

80 %

néoangiogénèse

40 %

inactivation de FHIT

40 %

méthylation

100 %

p53 LOH

p53 mutation

70 %

aneuploïdie

80 %

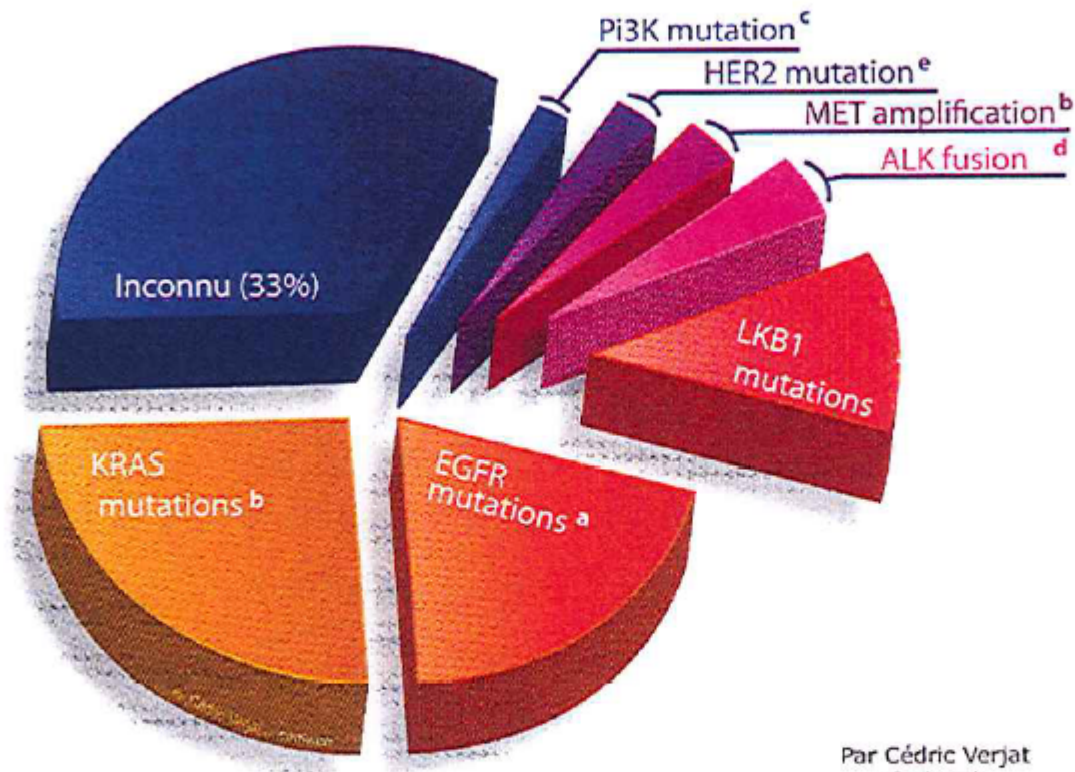
5q21APC-MCC LOH

30 %

mutation de *ki-ras*

20 %

CBNPC : anomalies clés



a-sensible aux inhibiteurs EGFR
b-résistant aux inhibiteurs EGFR
c-sensible aux inhibiteurs de Pi3K ?
d-sensible aux inhibiteurs d'ALK
e-sensible aux inhibiteurs d'HER2

Vers un début de médecine personnalisée

Le futur ?

- Historique des découvertes sur le génome
 - Séquencer les exomes
 - Les nouveaux ARN non-codants
 - La révolution des miARN
 - Le futur des nouvelles techniques