

Fiche UE3 cours 10 : Thérapie individualisée vers de nouveaux médicaments

Traitement individualisé : Traitement qui va cibler une caractéristique de la pathologie pour agir sur le tissu tumoral et pas ou peu sur les tissus sains.

Ils existent différents outils permettant de déterminer les différentes cibles :

- le séquençage de génome
- les outils de transcriptomique et de protéomique
- la modélisation moléculaire
- et l'HIC (histoimmunochimie) haut débit.

I Les différentes cibles étudiées

1) Généralités

Les cibles les plus visées sont les récepteurs membranaires et en particulier les récepteurs à tyrosine kinase intrinsèque.

Leur activation nécessite une dimérisation, une modification conformationnelle et une phosphorylation de leur partie intracellulaire. Une mutation du récepteur ou des différents effecteurs de la voie activera dans la plupart des cas une activation constitutive à l'origine de nombreuses pathologies.

On a donc développé de nombreuses molécules permettant d'inhiber cette surexpression en particulier des anticorps bloquant le récepteur ou le ligand.

2) Comment cibler les tyrosine-kinases

Les anticorps utilisés peuvent être chimériques ou humanisés. Les humanisés ont l'avantage de susciter beaucoup moins de réactions immunitaires (=> moins d'effet indésirable) mais sont beaucoup plus chers à produire.

3) Cancer du sein, HER2 et Trastuzumab

Dans les cancers du sein avec surexpression de HER 2 on a mis au point le trastuzumab (herceptin) qui est un anticorps monoclonal anti HER2 et qui n'est efficace que dans ces cancers.

Trastuzumab-Herceptin est la première molécule à être rentrée dans la grande histoire de la thérapie ciblée.

4) Imatinib

| | Leucémie myéloïde chronique | GIST | Dermatofibrosarcome |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| Cause | Translocation chromosomique 9-22 | Tumeur stromale rare | Protéine de fusion |
| Mutation | Activation constitutive de la voie RAF/MEK/ERK par la tyrosine kinase ABL | Amplification du récepteur c-KIT | Activation constitutive de la kinase du PDGFR |
| Réponse à l'imatinib | Augmentation de la survie globale | | |

II. Modulation médicamenteuse de l'angiogenèse dans les cancers

La croissance d'une tumeur est limitée à 1-2mm³ mais augmente rapidement à 1-2 cm³ après la mise en place de la vascularisation. Le switch angiogénique consiste en une balance entre inhibiteurs et activateurs de l'angiogenèse. Le principal activateur est le VEGF. Une surexpression de VEGF va déséquilibrer la balance dans le sens de l'angiogenèse, ce qui est à l'origine de phénomènes tumoraux.

1) Le VEGF

C'est une glycoprotéine homodimérique qui existe sous différentes formes (A +++, B, C, D et PlGF (Placenta Growth Factor)).

En physiopathologie on s'intéressera majoritairement au VEGF A. Le gène qui le code possède 8 exons et produit 4 isoformes principales. Ces isoformes ont des propriétés de liaison différentes à la MEC.

-le VEGF121, le plus court, est acide et soluble et ne lie pas l'héparine

-le VEGF165 est basique, sécrété et se lie à la surface des cellules endothéliales et de la MEC

-le VEGF189 et le VEGF206 sont séquestrés dans la MEC.

La sécrétion de VEGF par les cellules tumorales constitue un processus dynamique : en effet la masse tumorale est le siège d'une hypoxie, qui entraîne, par le facteur HIF, la transcription de VEGF ; le VEGF121, ne liant pas l'héparine va aller agir directement sur les cellules endothéliales alors que les autres isoformes restent séquestrées dans la MEC.

Le VEGF explique à la fois l'angiogenèse physiologique et tumorale. On cherche donc en thérapie un moyen d'endiguer l'angiogenèse tumorale.

Il existe 3 types récepteurs au VEGF : VEGFR-1, 2 et 3. Les 3 participent la formation des vaisseaux sanguins, mais seuls les VEGFR-2 et VEGFR-3 participent à la formation des vaisseaux lymphatiques. Ainsi, VEGF A se liant à la fois au VEGFR-1 et au VEGFR-2, on doit en thérapie faire attention à inhiber uniquement la ou les voies voulues en agissant sur VEGF A.

On trouve des surexpressions de VEGF dans de nombreux cancers différents, ce qui en fait une excellente cible thérapeutique.

En cas de vascularisation normale, les vaisseaux matures sont organisés et ont une perméabilité physiologique : ces vaisseaux ont une autonomie de survie et permettent un flux sanguin régulier.

Dans les tumeurs, la néovascularisation est désorganisée, présente des vaisseaux dilatés et tortueux entraînant une densité vasculaire hétérogène. On a donc une hyperperméabilité provoquée par une maturation vasculaire incomplète et entraînant un flux sanguin irrégulier (hypoxie). Ces vaisseaux néoformés sont sous la dépendance du VEGF.

2) Le VEGF comme cible thérapeutique

Pourquoi viser la vascularisation plutôt que la tumeur ?

Toutes les tumeurs solides sont angiogenèse-dépendantes : pas de spécificité en fonction du type tumoral. Cette stratégie est donc plus universelle. De plus les cellules endothéliales sont normales, génétiquement stables, ce qui diminue le risque d'apparition de résistance.

Quels sont les objectifs de la thérapie anti-VEGF ?

On cherche d'une part à inhiber la croissance des néovaisseaux tumoraux et de l'autre à normaliser la vascularisation tumorale, avec une restauration de la perméabilité et une meilleure vascularisation intra-tumorale pour mieux diffuser les agents anti-cancéreux.

Quels sont les avantages théoriques de la thérapie anti-VEGF ?

- Sélective
- agit a tous les stades de la carcinogenèse
- activité potentielle dans tous les types de tumeurs

- association possible à d'autre anti cancéreux
- pas de résistance du fait de la stabilité des cellules endothéliales

Elle a comme inconvénients son effet non cytotoxique et des problèmes de cicatrisation et de toxicité (AVC, HTA, hémorragie).

L'Avastin est le 1er anticorps monoclonal anti-VEGF

III Thérapie ciblée et mélanome.

1) Mélanome

Le mélanome est le cancer cutané le plus grave en raison de son potentiel métastatique élevé et de son mauvais pronostic. On trouve différentes mutations qui représentent autant de cibles potentielles : BRAF est mutée dans près de la moitié des mélanomes et NRAS est mutée dans 20% des cas. Ces deux mutations sont exclusives : on ne peut pas avoir l'une si on a l'autre. On a aussi des mutations de PTEN et de AKT, ou encore de c-KIT

2) Méthode de mise au point des nouvelles thérapies

On cherche des BRAFi (inhibiteur) capables de se nicher dans le site catalytique de BRAF.
Modélisation in silico avec des chimio-tech -> kinome -> Test in Vitro -> Test in Vivo
On a trouvé PLX4032 (Vemurafenib).

3) L'Institut National du Cancer

En 2009 l'Institut National du Cancer (INC) a mis au point un plan cancer prônant l'équité d'accès à l'innovation et aux thérapies ciblées pour tout le territoire, métropole et DROM COM, en proposant des tests moléculaires de haute qualité. 28 plateformes ont donc été mises en place avec la coopération multidisciplinaire des biologistes, des pathologistes et des cliniciens. Ce plan, d'abord financé par l'INC est depuis 2012 financé par le ministère de la santé.

IV Mécanisme de résistance aux inhibiteurs de BRAF dans le mélanome.

Le vemurafenib (ou PLX4032) est efficace dans près de 50% des mélanomes, c'est-à-dire dans les mélanomes métastatique portant des mutations BRAF. La réponse persiste pendant près d'un an dû à l'émergence de cellules tumorales résistantes aux BRAFi.

Cette résistance est le plus souvent due à l'amplification de certaines voies annexes.

L'environnement participe aussi à la prolifération de la tumeur, ainsi les mécanismes peuvent aussi jouer sur la sécrétion des facteurs de croissance par la matrice extracellulaire.

IV Immunothérapie anti tumoral

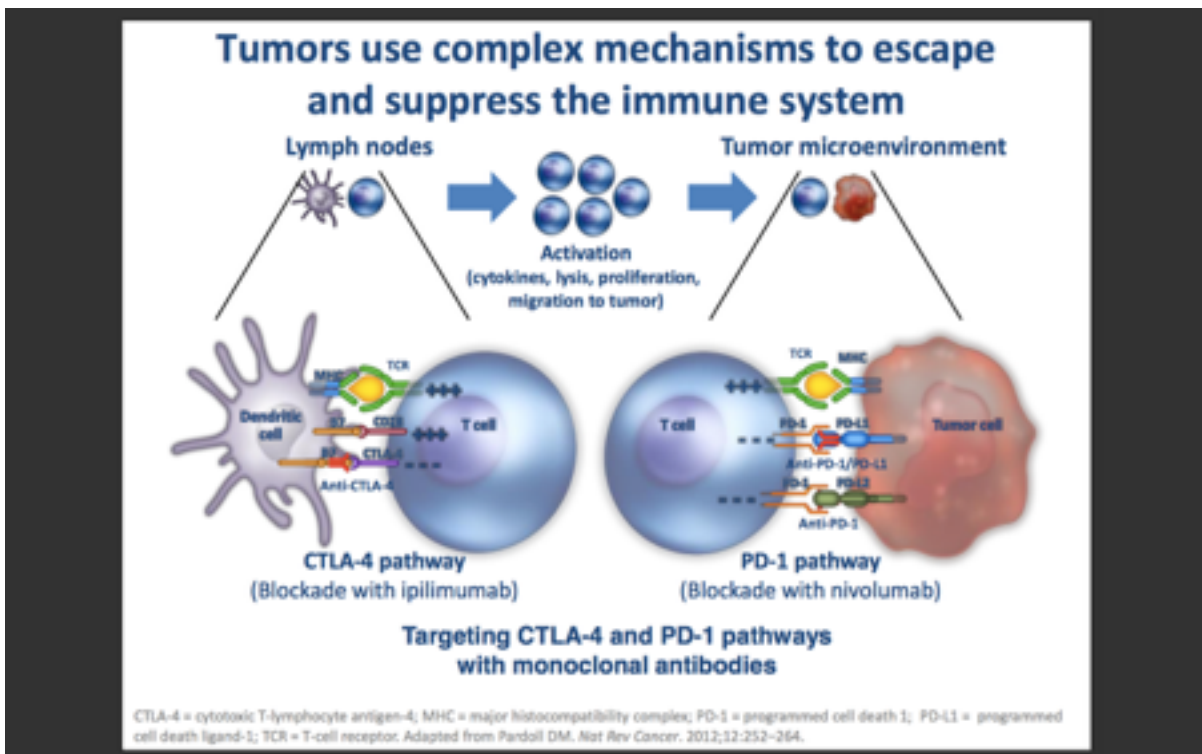
En temps normale la cellule tumoral secrete des antigènes (Ag) reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes qui se met en contact avec un LT inactif => activation et prolifération. Lorsque le LT rencontre la cellule tumoral il la détruit.

Mais la tumeur est capable d'endormir tout le mécanisme par 2 biais fonctionnel :

-Voie CTLA 4 qui est un Ag porté par le LT qui est normalement reconnu par les cellules dendritiques par l'Ag B7. Cette voie inactive le LT. La cellule tumoral possède l'arsenal requis pour endormir le mécanisme par cette voie.

-Voie PD-1 : Ag porté aussi par le LT, la cellule tumoral peut endormir PD 1 par un ligand portée a sa surface qui est PD L 1 => inactivation du LT

si on bloque l'accès à ces 2 voies on va pouvoir réactiver le système immunitaire.



Conclusion :

Les thérapies ciblées ont montré leur efficacité ces dernières années mais elles ont quand même l'inconvénient d'engendrer le plus souvent des résistances ou d'être réversible. On développe actuellement des immuno-modulateurs qui activent le système immunitaire (qui va lui-même attaquer la tumeur). L'avenir est à l'association entre thérapie ciblée et immuno-modulation.