

Les thérapies personnalisées en oncologie : Trouver la cible

Préparé par DR Sylvain Mailhot

Présenté par Dre Ahlem Aouachri

LABORATOIRE DE PATHOLOGIE/CISSS RIMOUSKI-NEIGETTE

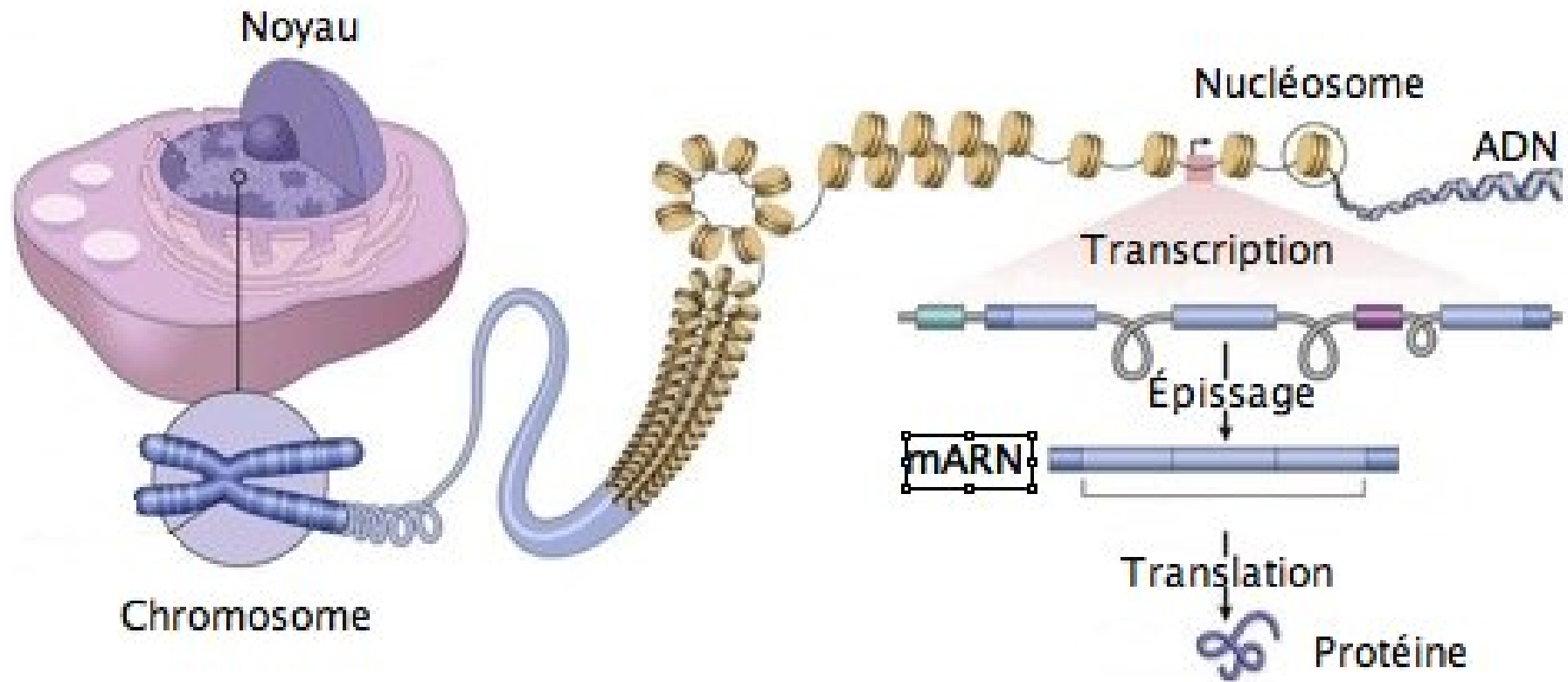


Plan de la présentation

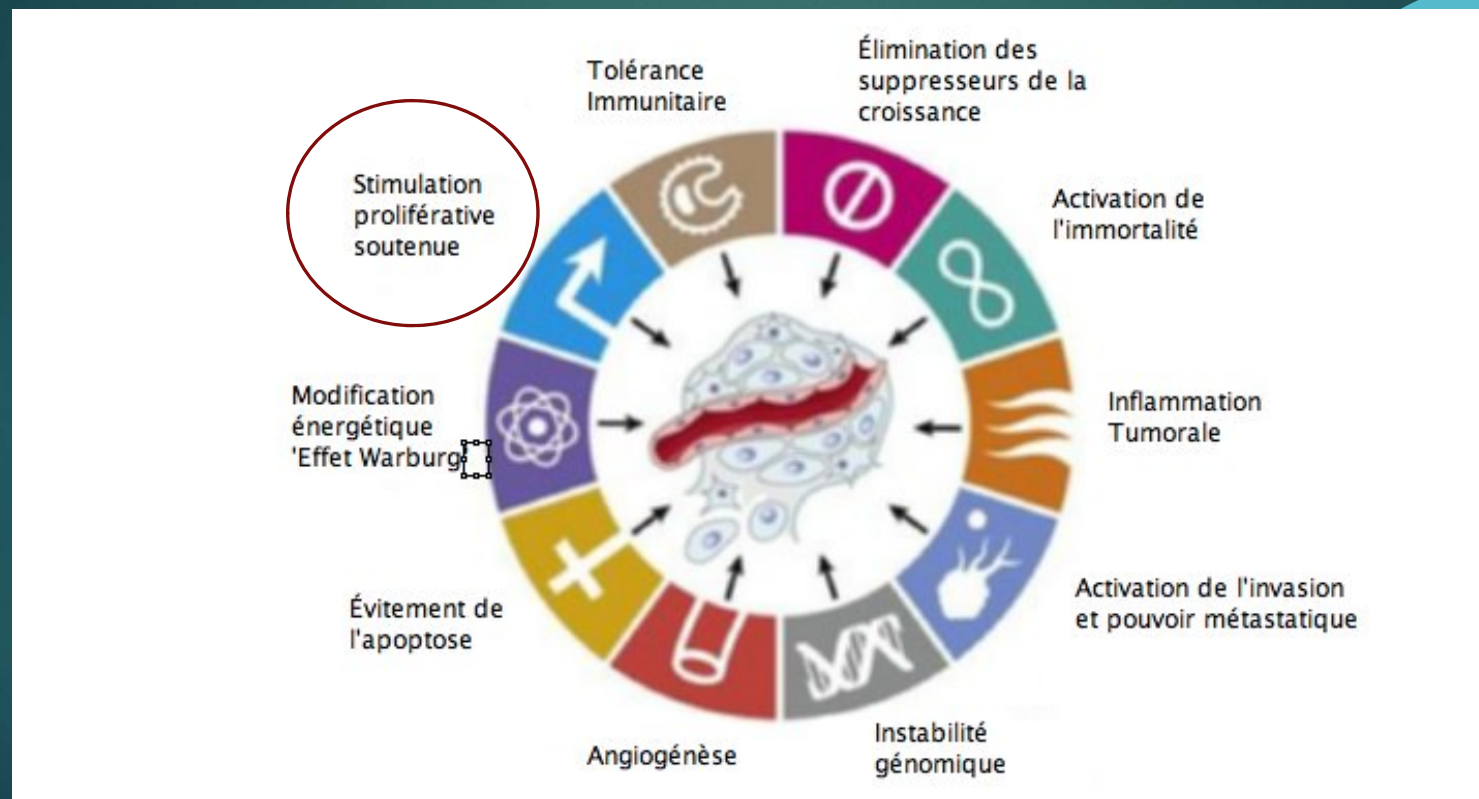
- ▶ De l'ADN à la protéine
- ▶ Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse
- ▶ Le cycle cellulaire
- ▶ Les voies de transduction
- ▶ Les tests pour trouver une cible



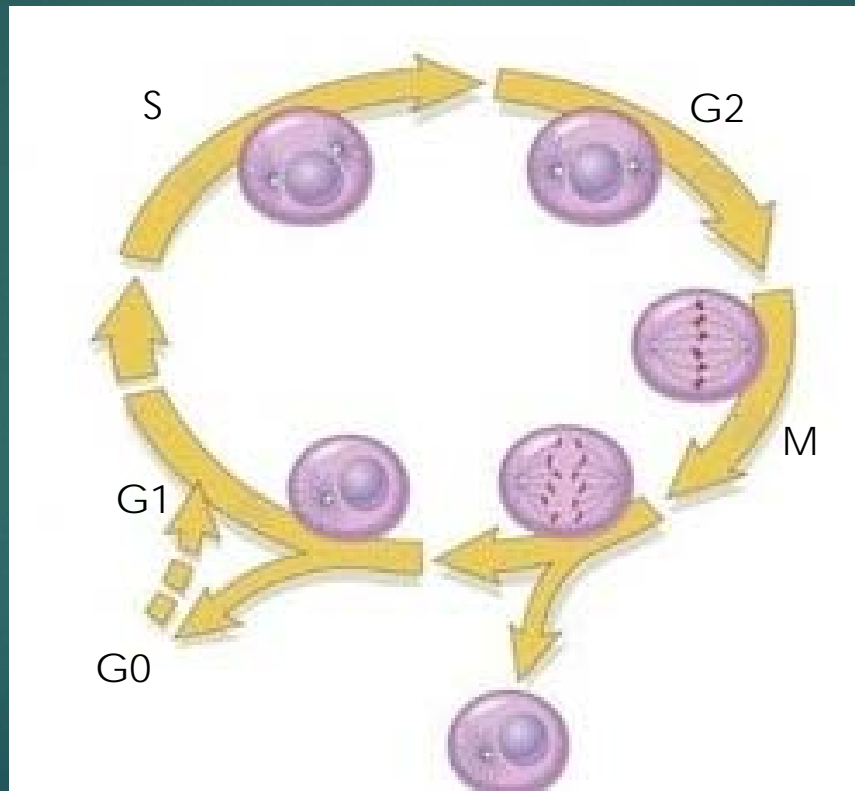
De l'ADN à la protéine



Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

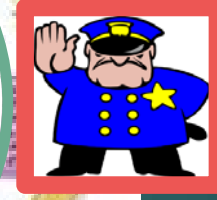


Le cycle cellulaire

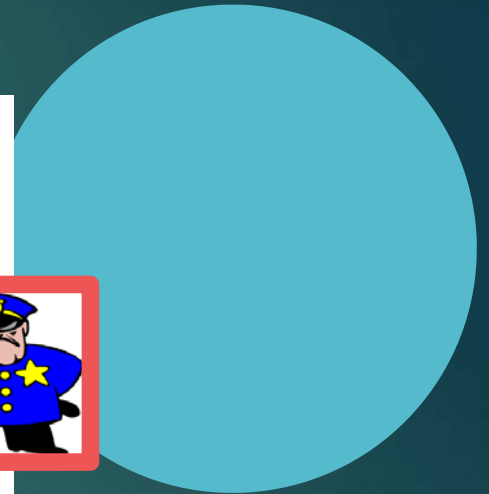
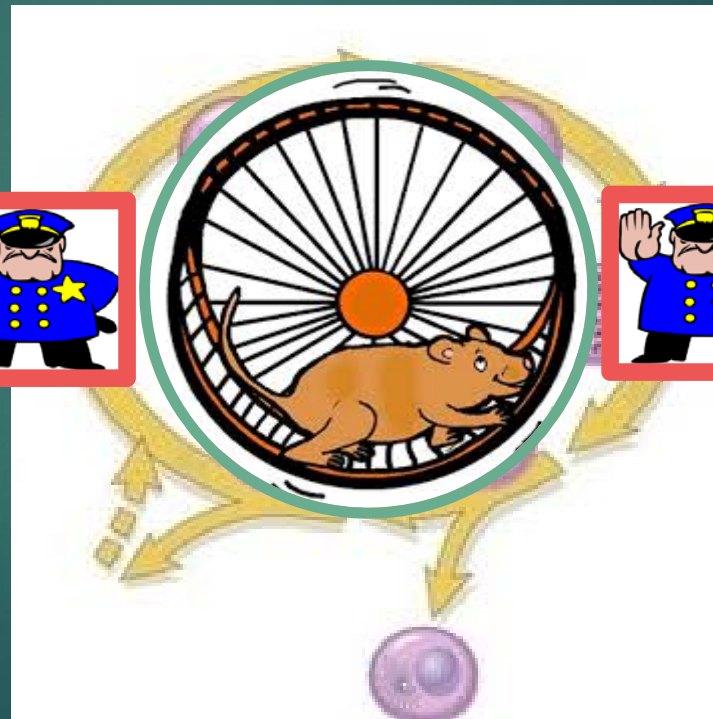


Le cycle cellulaire: proto-oncogènes, gènes supresseurs

Proto-oncogènes

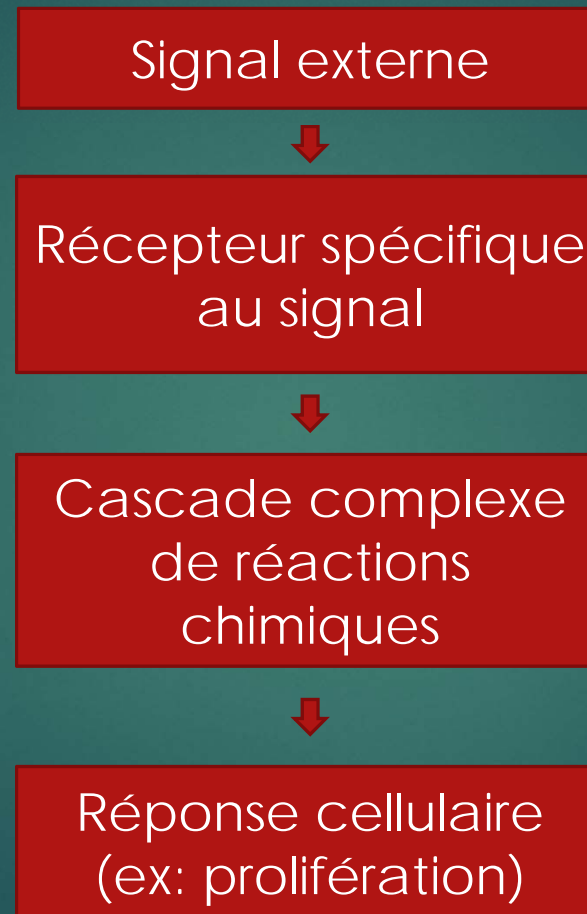


Gènes supresseurs

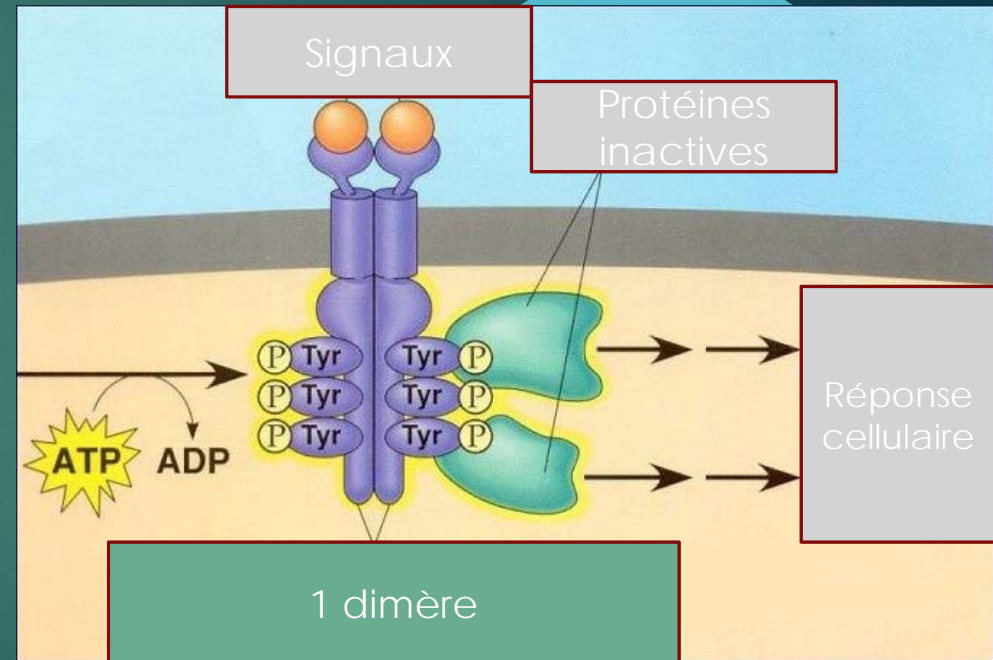
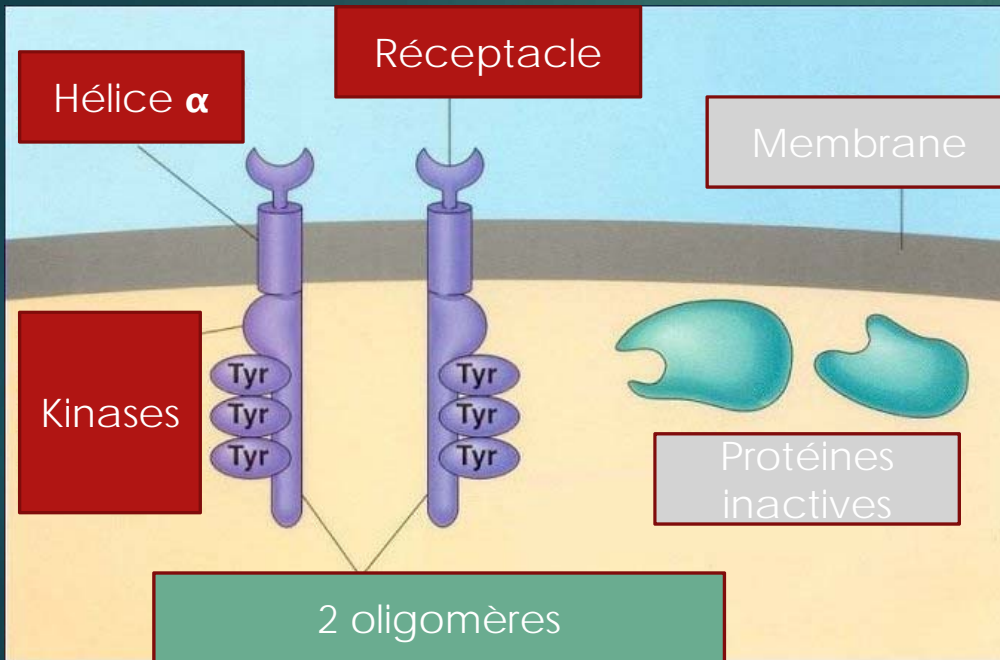




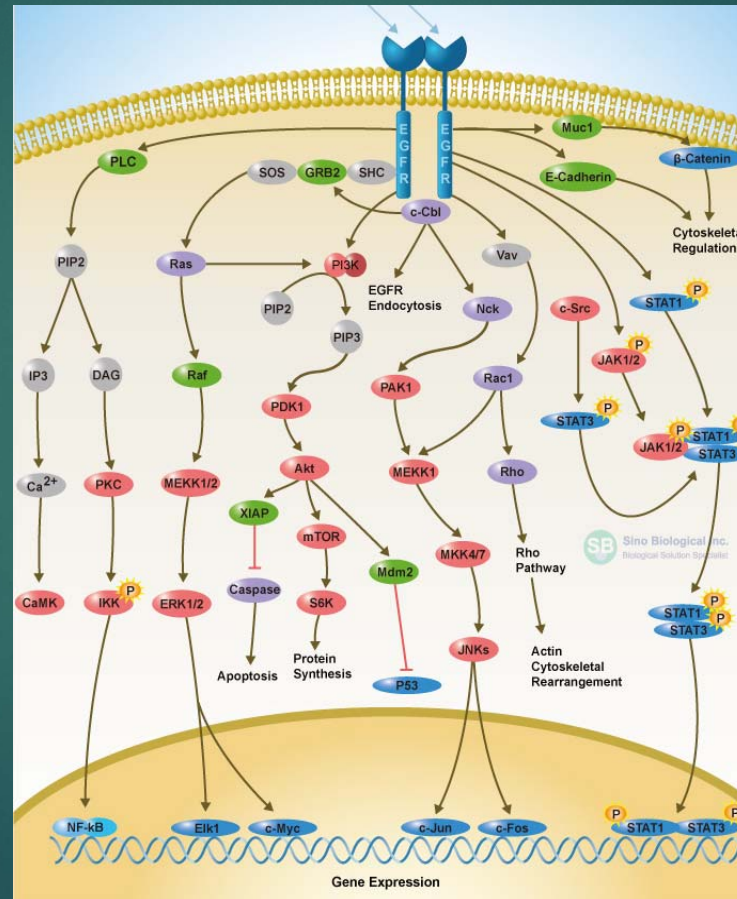
Voie de transduction 'typique'



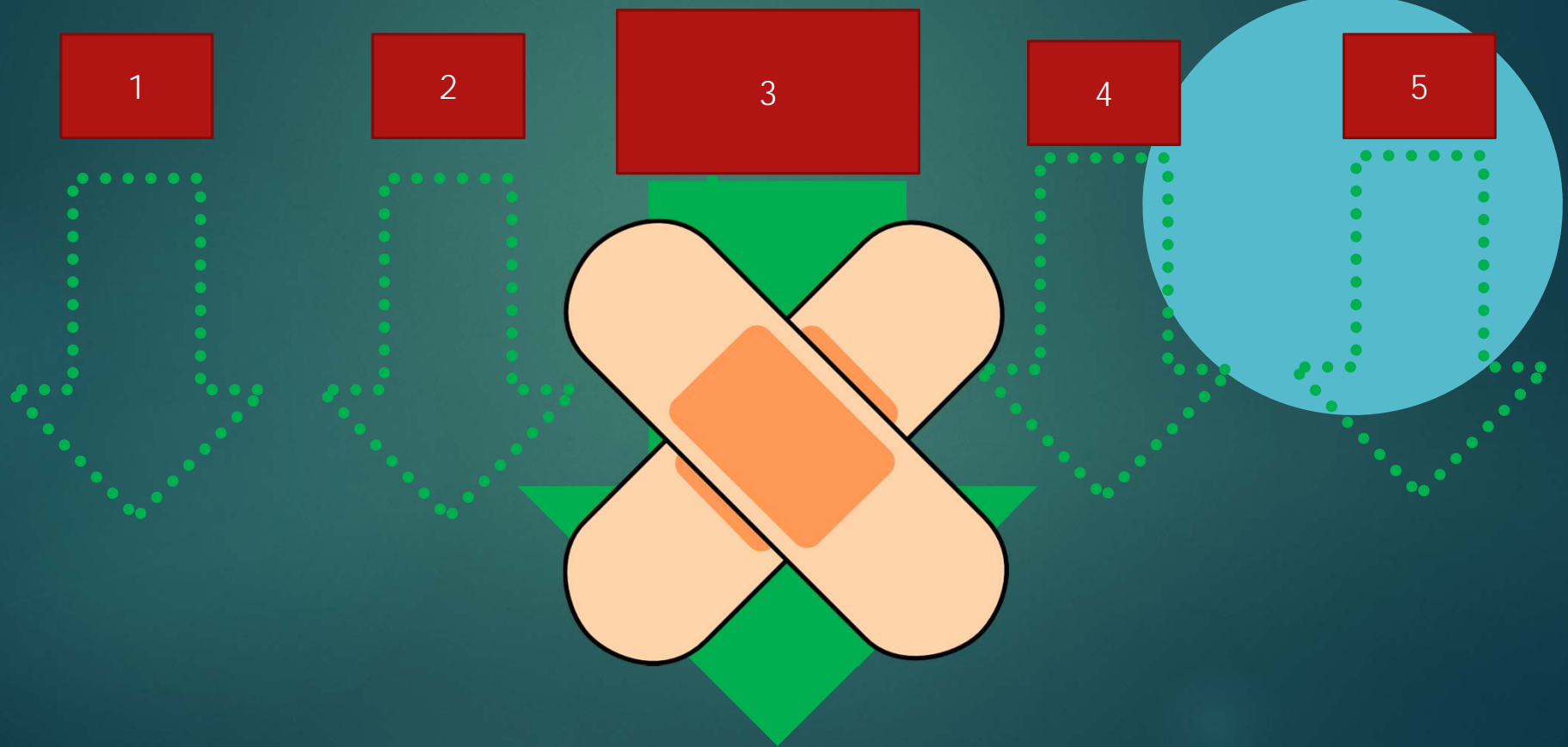
Récepteurs de type thyrosine kinase



Cascade d'événements intra-cellulaires



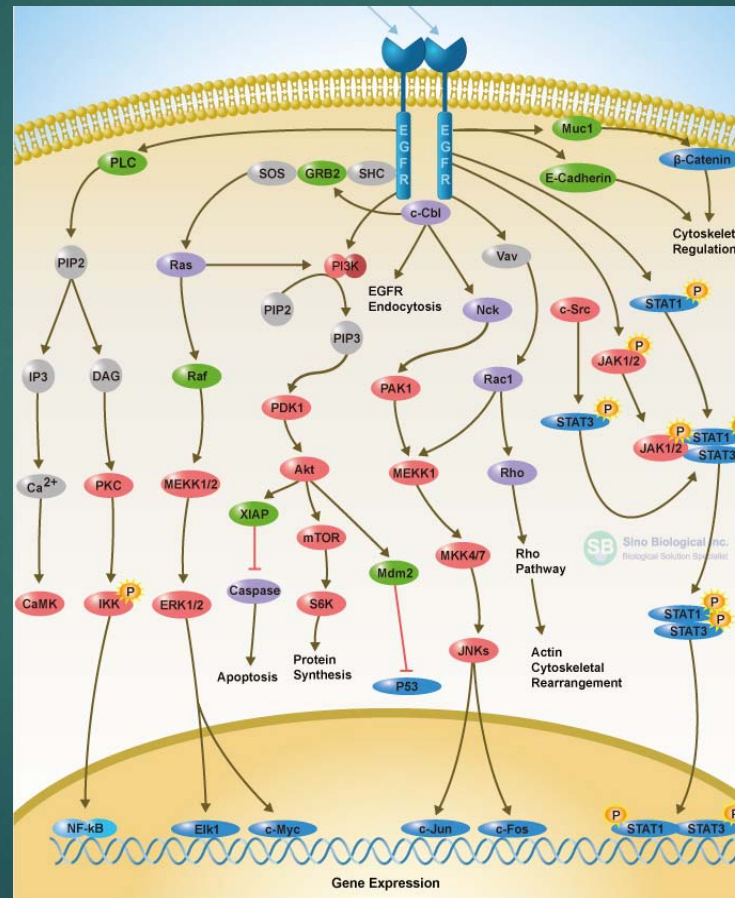
Voie de transduction dominante d'une cellule tumorale



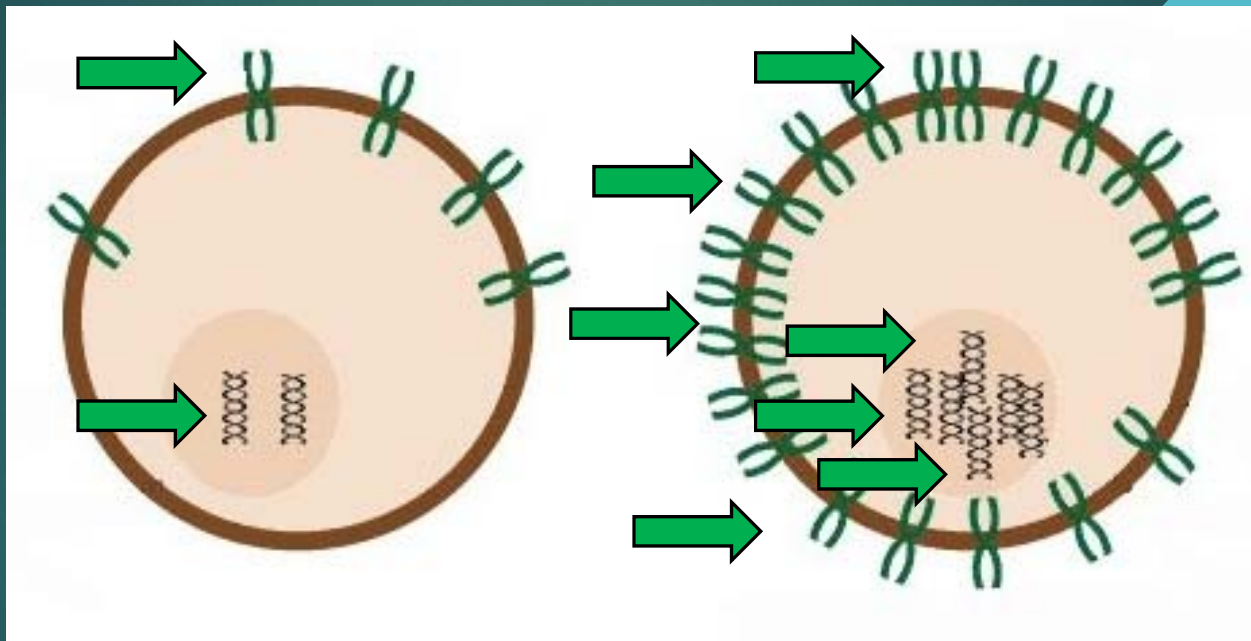
Comment une voie de transduction devient dérèglée.



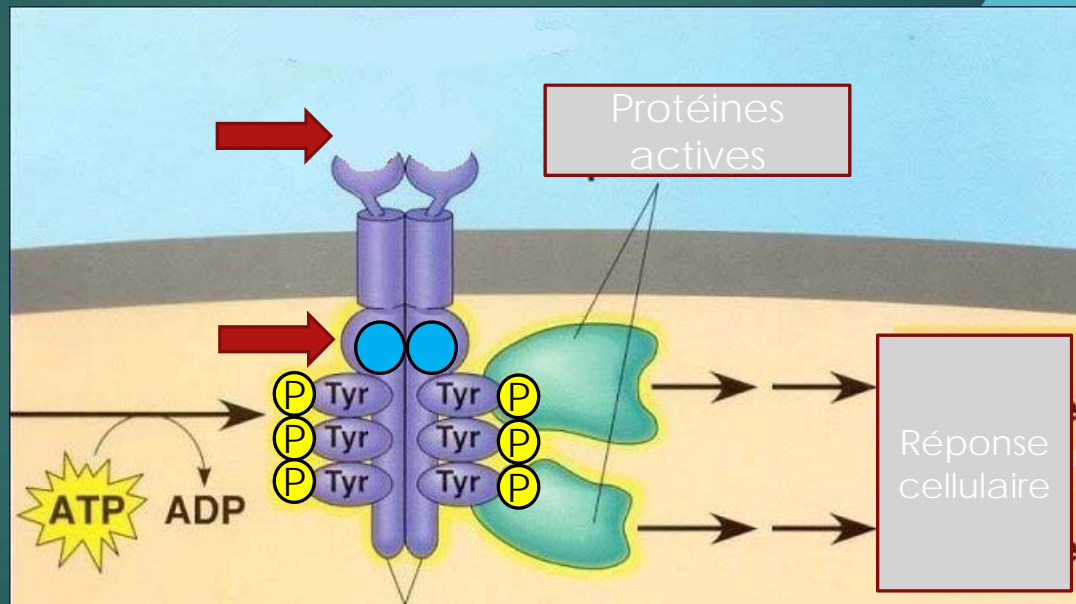
Niveaux de dérèglement:



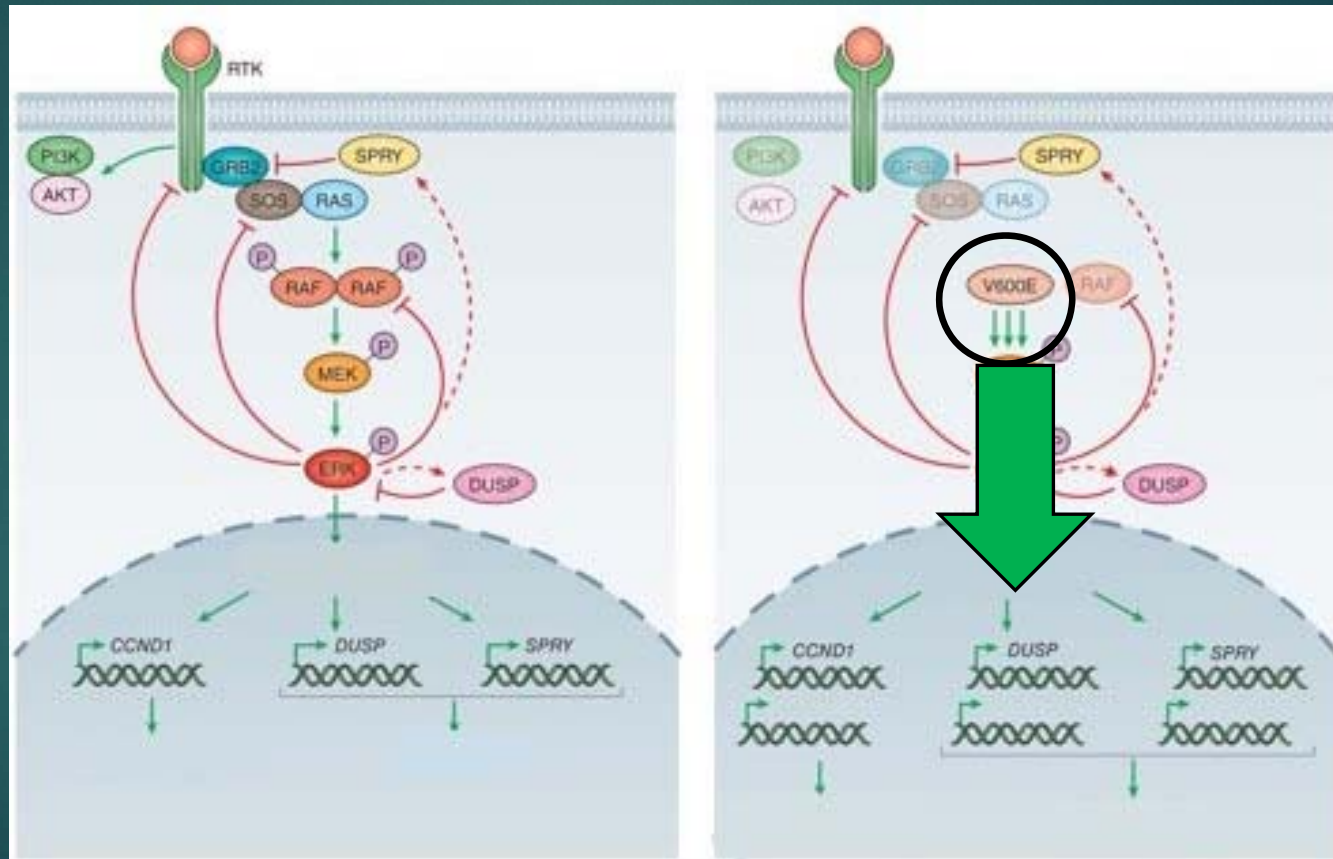
Amplification (ex: HER2)



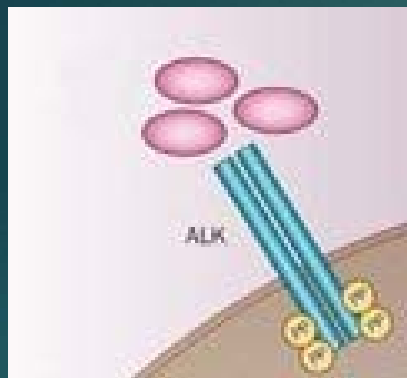
Mutation ponctuelle activatrice d'un récepteur tyrosine kinase (ex: EGFR)



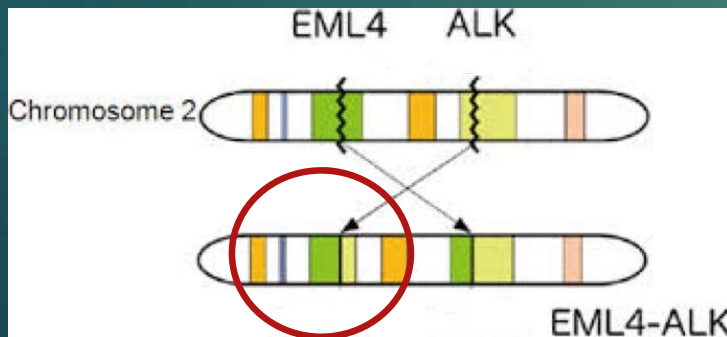
Mutation ponctuelle activatrice d'une molécule intermédiaire (Ex: BRAF)



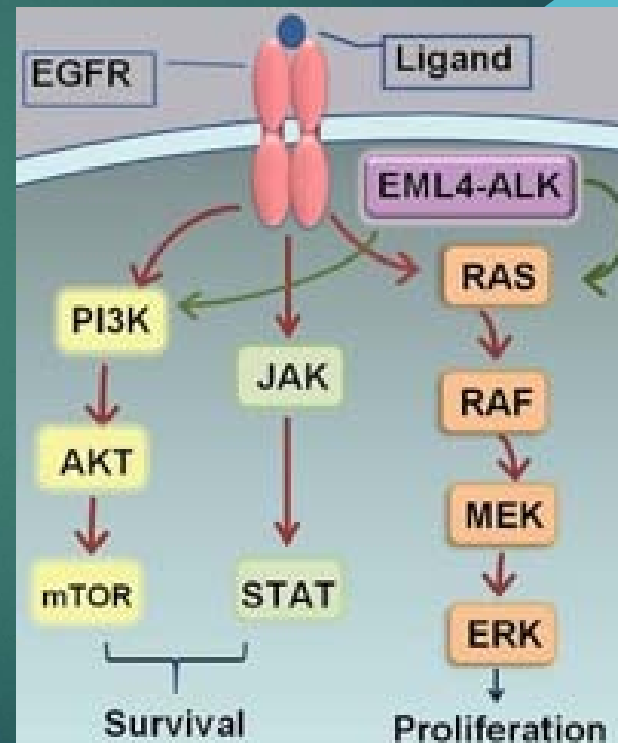
Translocation avec création d'une nouvelle molécule hybride (ALK-EML4)



Neurone

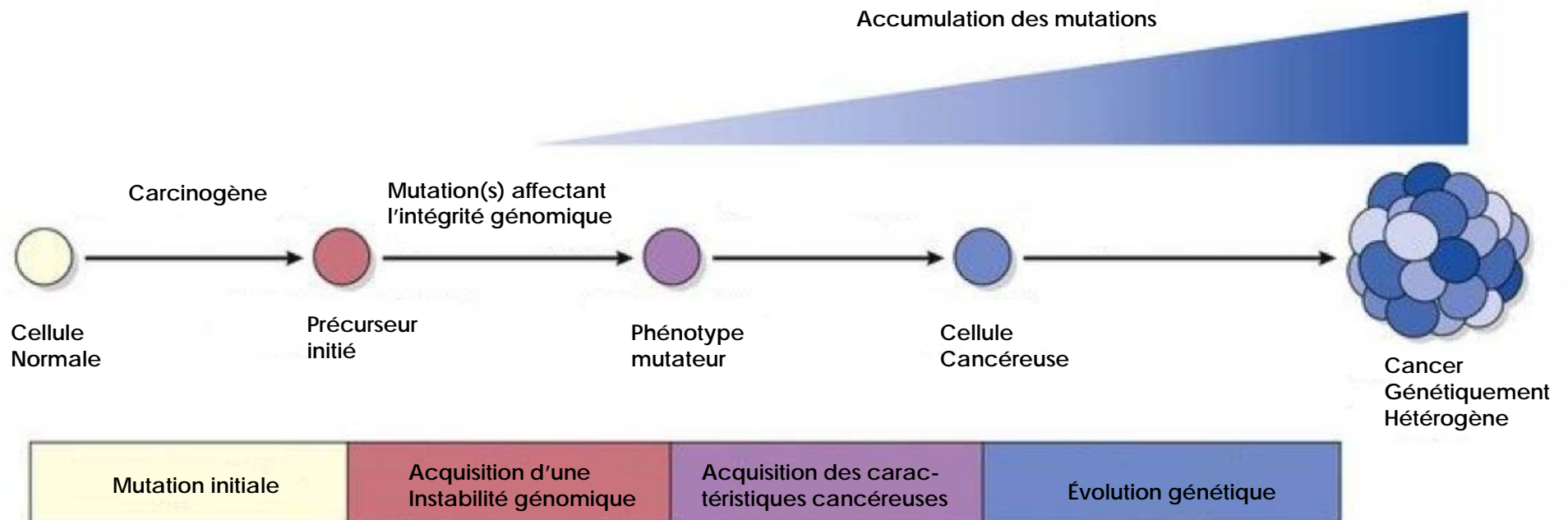


Gène hybride ALK-EML4 contrôlé par EML4

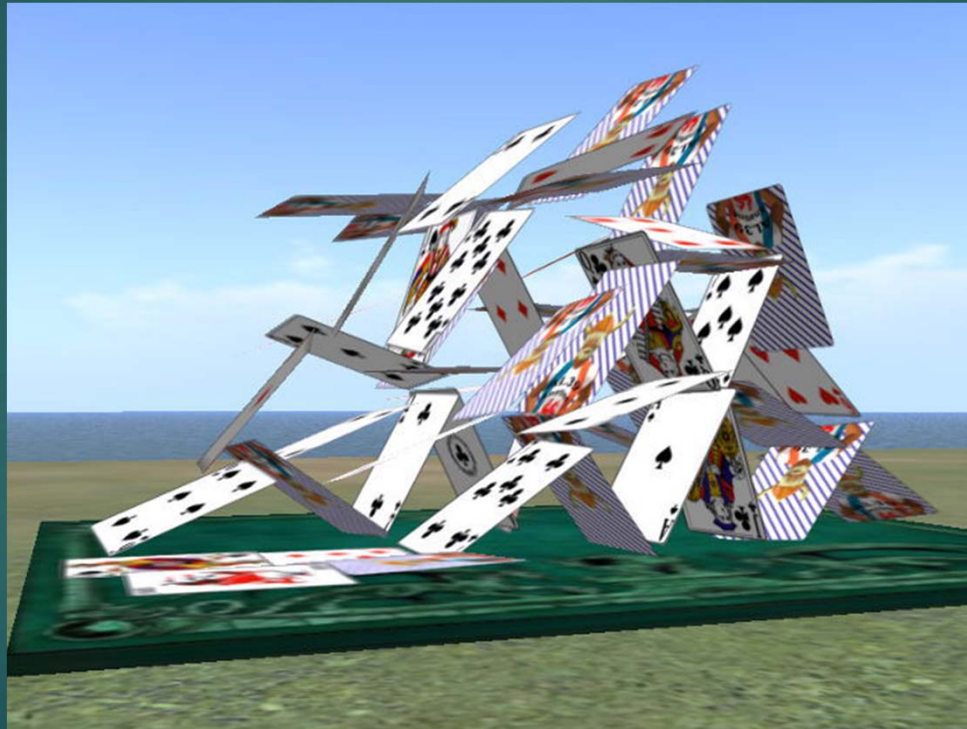


Cancer du poumon

Multiplés mutations pour un cancer.




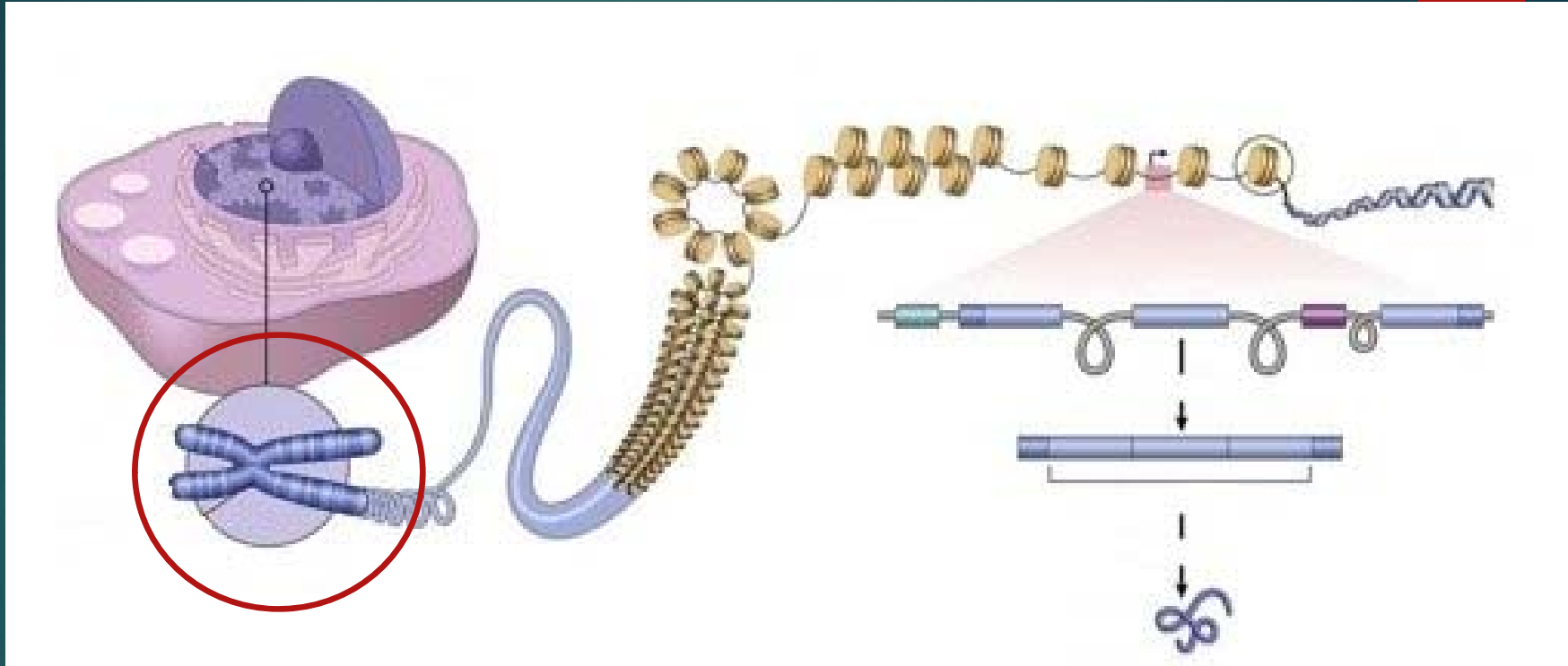
La thérapie ciblée idéale





Les tests pour trouver une cible

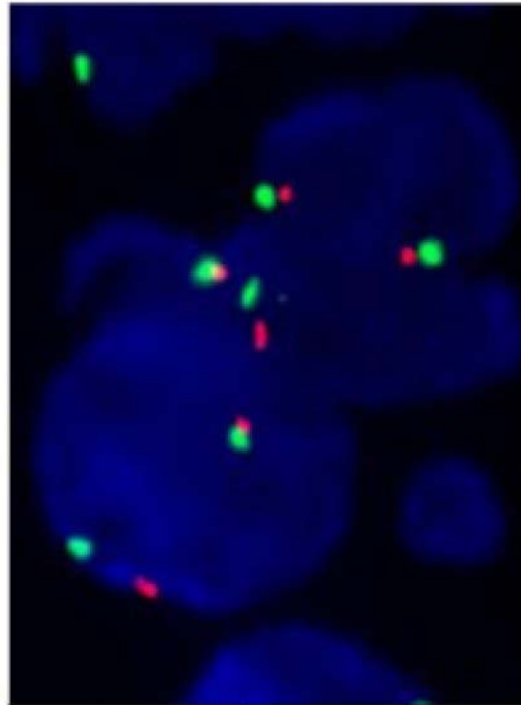
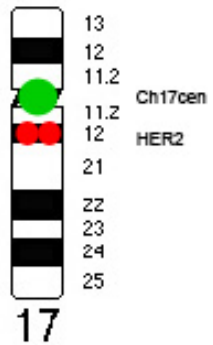
- Anomalies du génome visibles au microscope (FISH, SISH)
 - Anomalies du génome non visibles au microscope (PCR, Séquençage génique)
 - Anomalies des protéines (Immunohistochimie)
- 



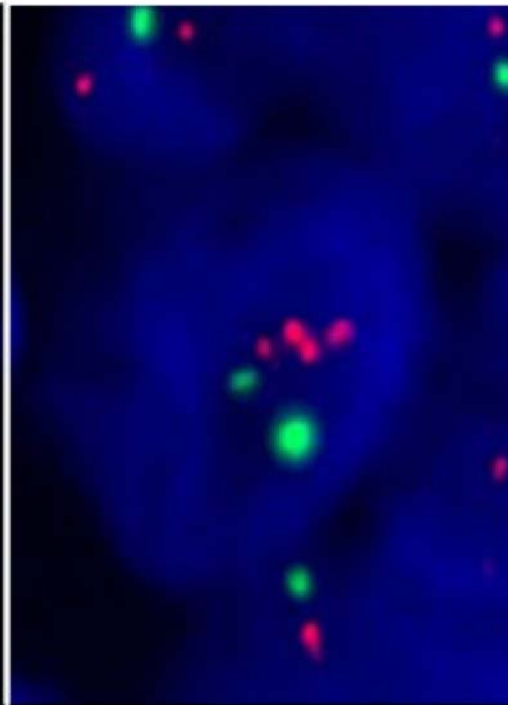
Hybridation in situ avec fluorescence (FISH)

- ▶ Permet de voir dans la cellule tumorale ('in situ') les anomalies génétiques
- ▶ Utile pour détecter les amplifications (Ex: HER2) et les translocations (ex: ALK)
- ▶ Technique dispendieuse qui demande de l'expérience et une instrumentation non disponible dans plusieurs laboratoires.

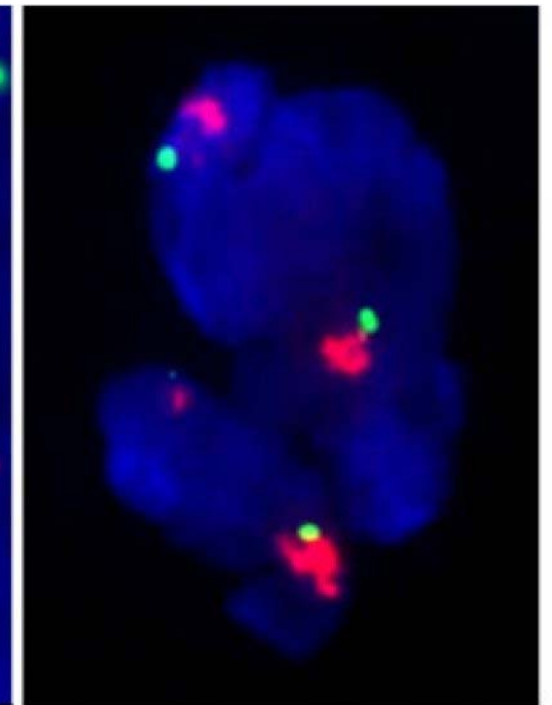
FISH: amplication HER2



Normal



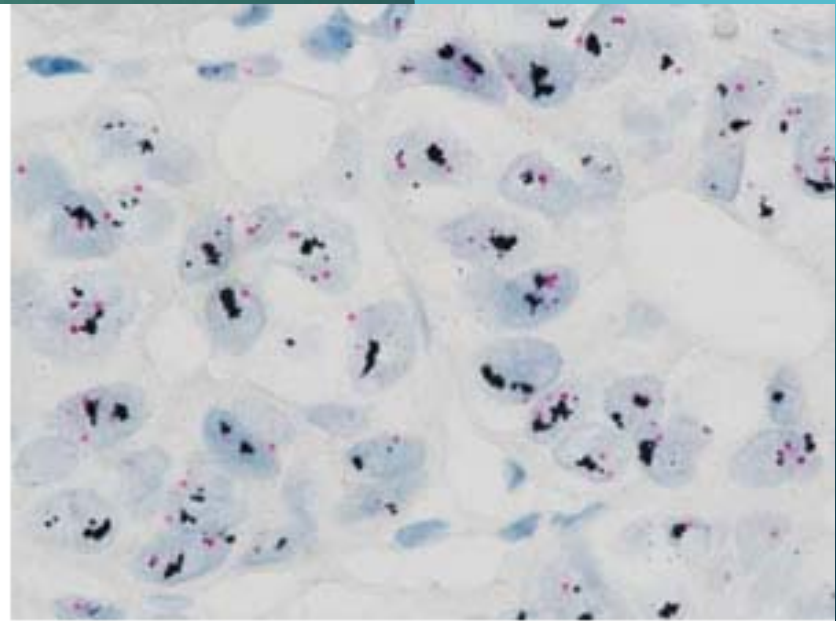
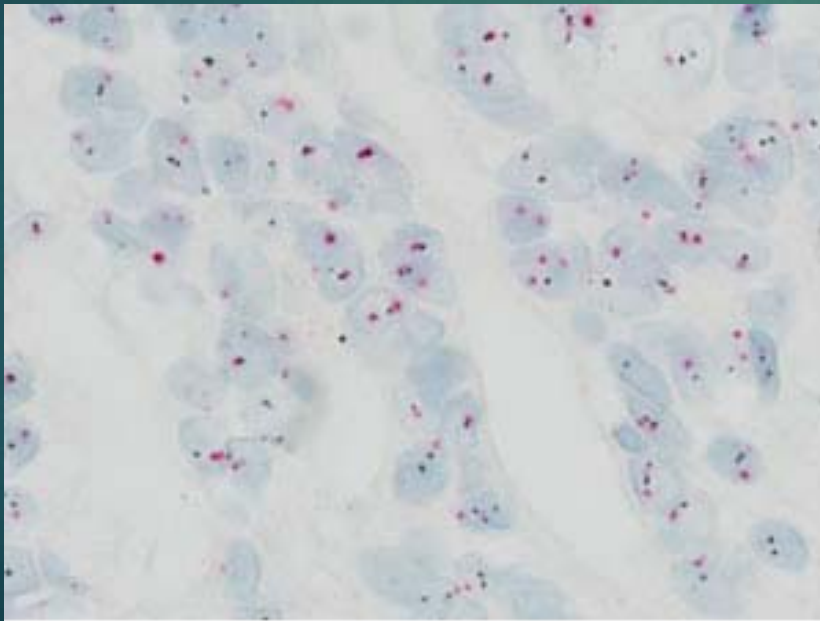
Légèrement amplifié

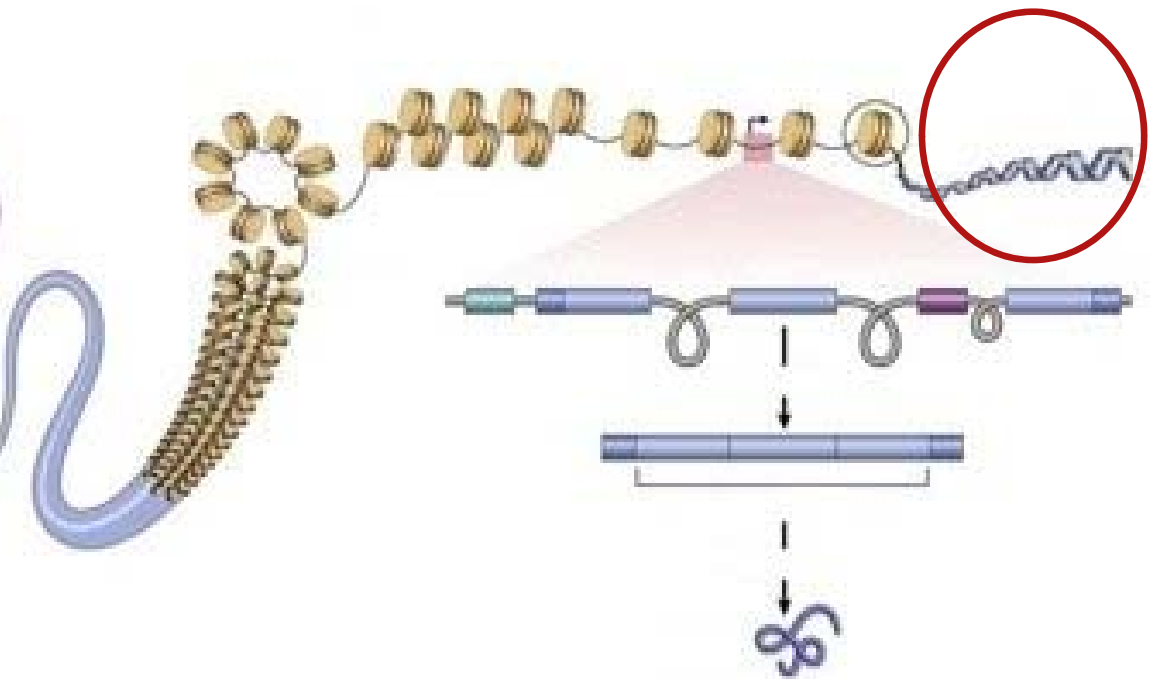
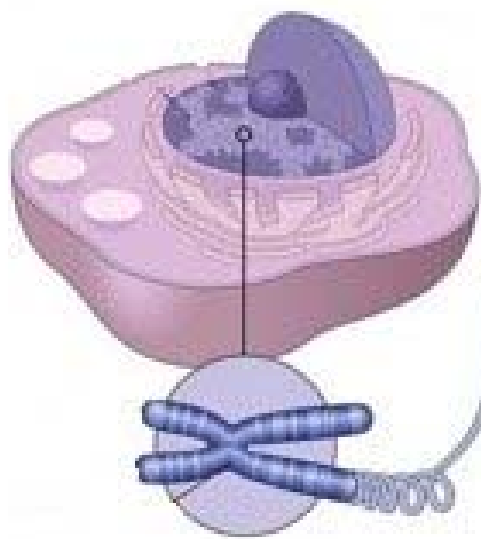


Très amplifié

SISH

- ▶ Variante du FISH mais au lieu d'utiliser une sonde fluorescente on utilise un colorant à base d'argent (S = Silver) visible dans un microscope ordinaire.
- ▶ Technique plus facilement automatisable
- ▶ Plus facile d'interprétation pour les pathologistes.





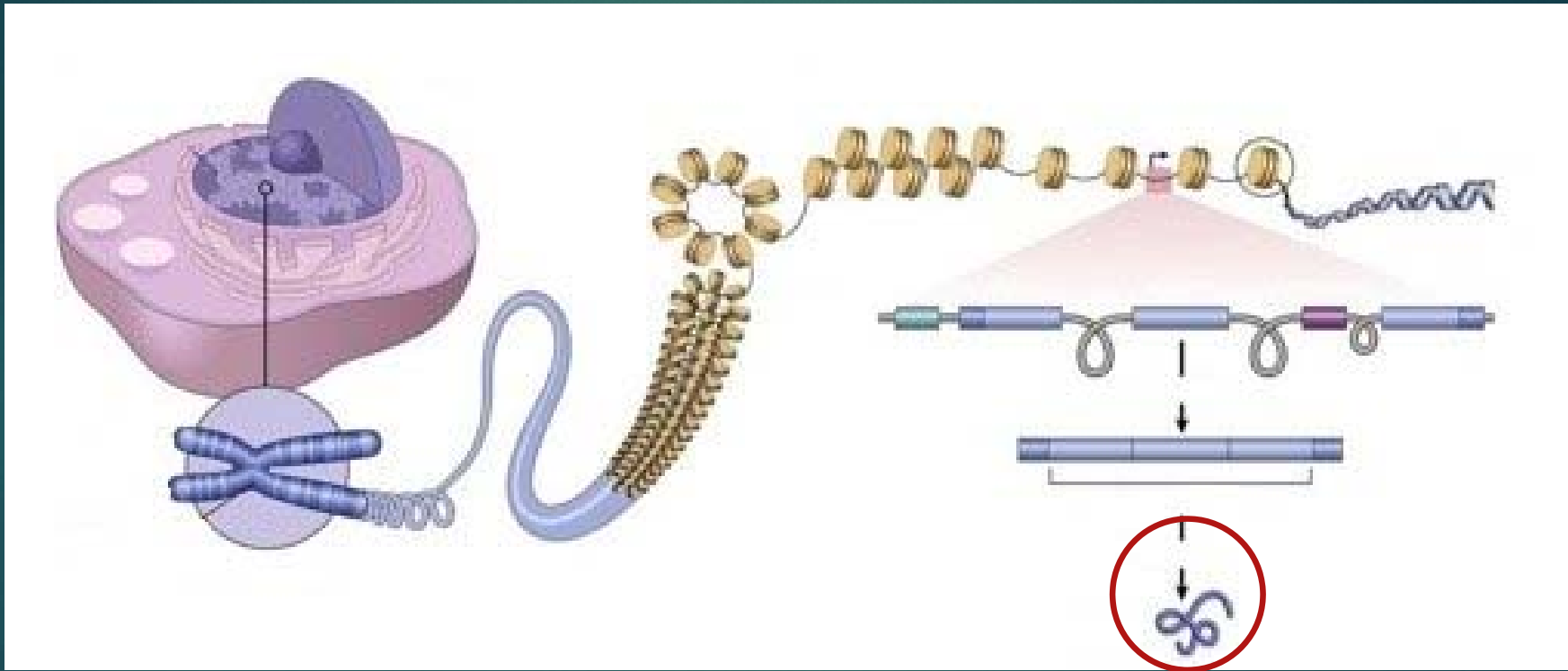
Technique d'amplification d'acides nucléés (PCR)

- ▶ Amplification de petites séquences connues d'ADN
- ▶ Permet de trouver une mutation de l'ADN pour un gène quelconque (BRAF, EGFR, KRAS)
- ▶ Maintenant souvent en grande partie automatisée avec résultat rapide (< 1 journée)
- ▶ On peut rechercher plusieurs mutations en même temps (PCR multiplex)
- ▶ La présence de la mutation peut être automatiquement détectée en temps réel par un ordinateur.
- ▶ Il y a des limites aux types et au nombre de mutations que l'on peut rechercher.
- ▶ Il faut savoir ce que l'on cherche et ce que l'on peut trouver !

Séquençage génique (Sanger)



- ▶ Permet de 'lire' l'ADN
- ▶ En théorie le test de choix pour détecter une mutation mais ...
- ▶ Technique complexe, manuelle, longue (plusieurs jours)
- ▶ Détecte théoriquement toutes les mutations
- ▶ Limité à des laboratoires de biologie moléculaire expérimentés
- ▶ Technique non favorisée dans un contexte clinique de temps de réponse rapide
- ▶ Des séquenceurs de type 'next generation' complètement automatisés seront prochainement approuvés pour la clinique en oncologie.



Immunohistochimie

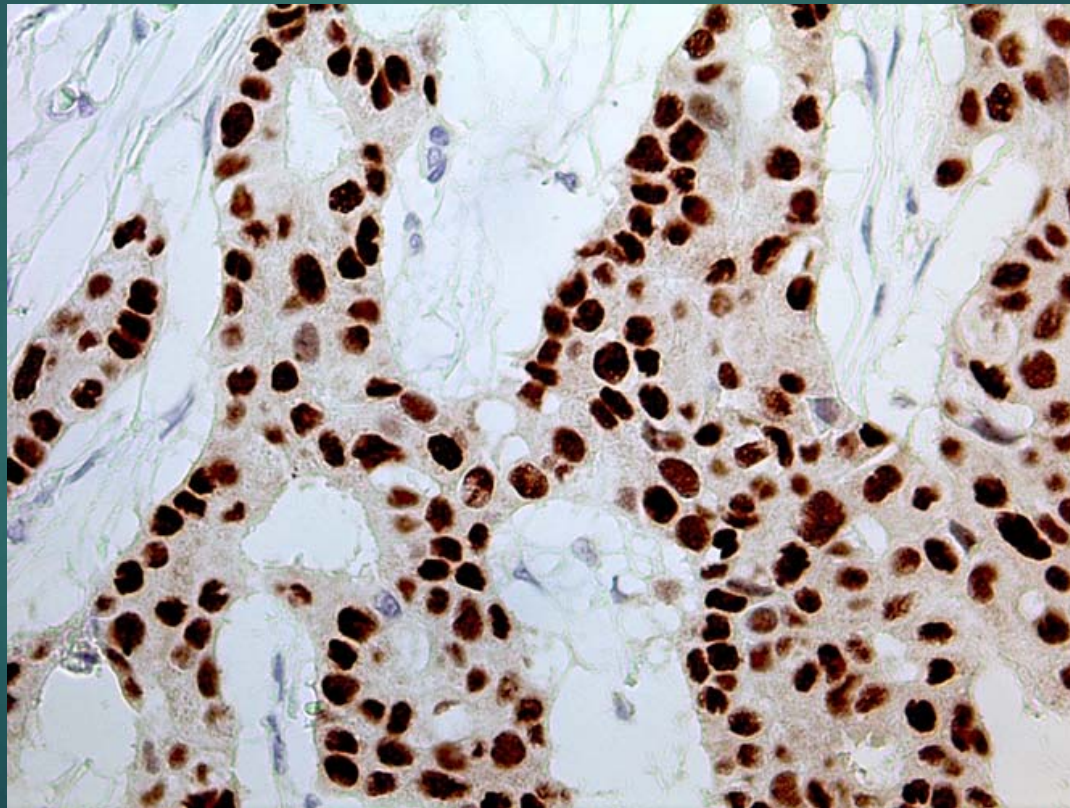


- ▶ Peut détecter la présence d'une protéine normale (ex: récepteurs estrogéniques), d'une protéine anormale (ex: BRAF V600E) ou d'une quantité anormale de protéines (ex: HER2)
- ▶ Simple, accessible à la plupart des laboratoires de pathologie
- ▶ Basée sur une réaction anticorps-antigène
- ▶ Automatisable
- ▶ Uniformisation inter-laboratoire parfois problématique (crise québécoise sur le cancer du sein !)

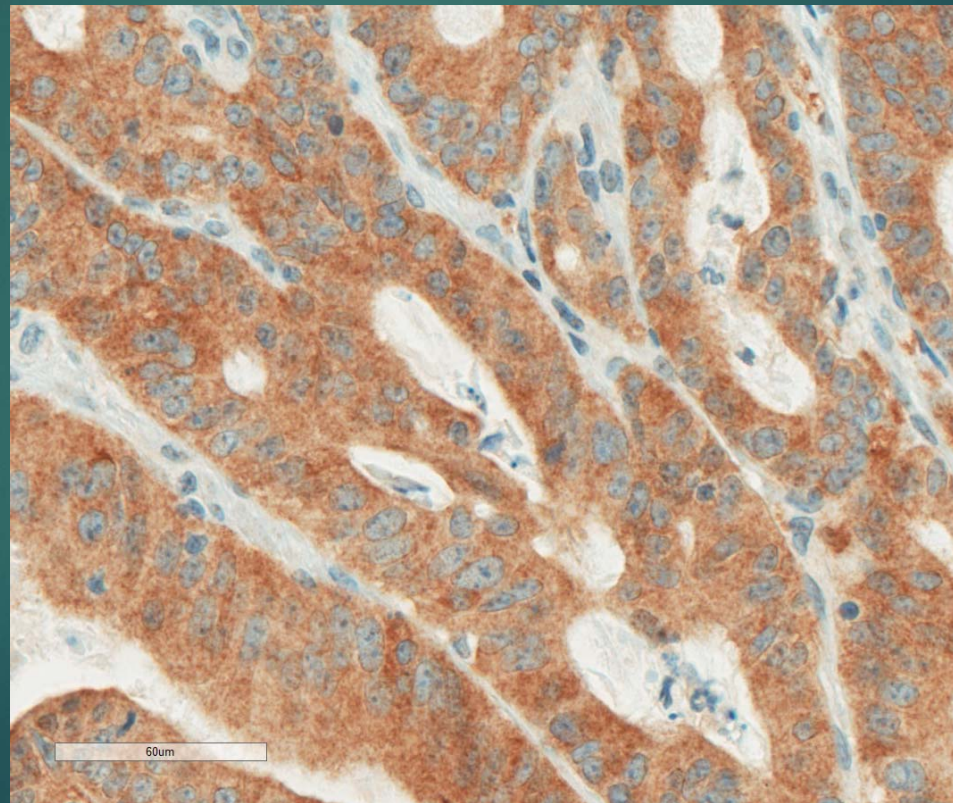
Immunohistochimie: surexpression de HER2



Immunohistochimie: expression des récepteurs oestrogéniques



Immunohistochimie: expression de BRAF V690E



En terminant:

La cellule cancéreuse reprend la majorité des mécanismes d'une cellule très importante pour l'être humain:

Le zygote ...

Le traitement sera l'accouchement

Il fera des métastases sur la planète un peu plus tard...



Merci de votre attention.

