

# Les thérapies personnalisées en oncologie : Trouver la cible

Préparé par DR Sylvain Mailhot

Présenté par Dre Ahlem Aouachri

LABORATOIRE DE PATHOLOGIE/CISS RIMOUSKI-NEIGETTE

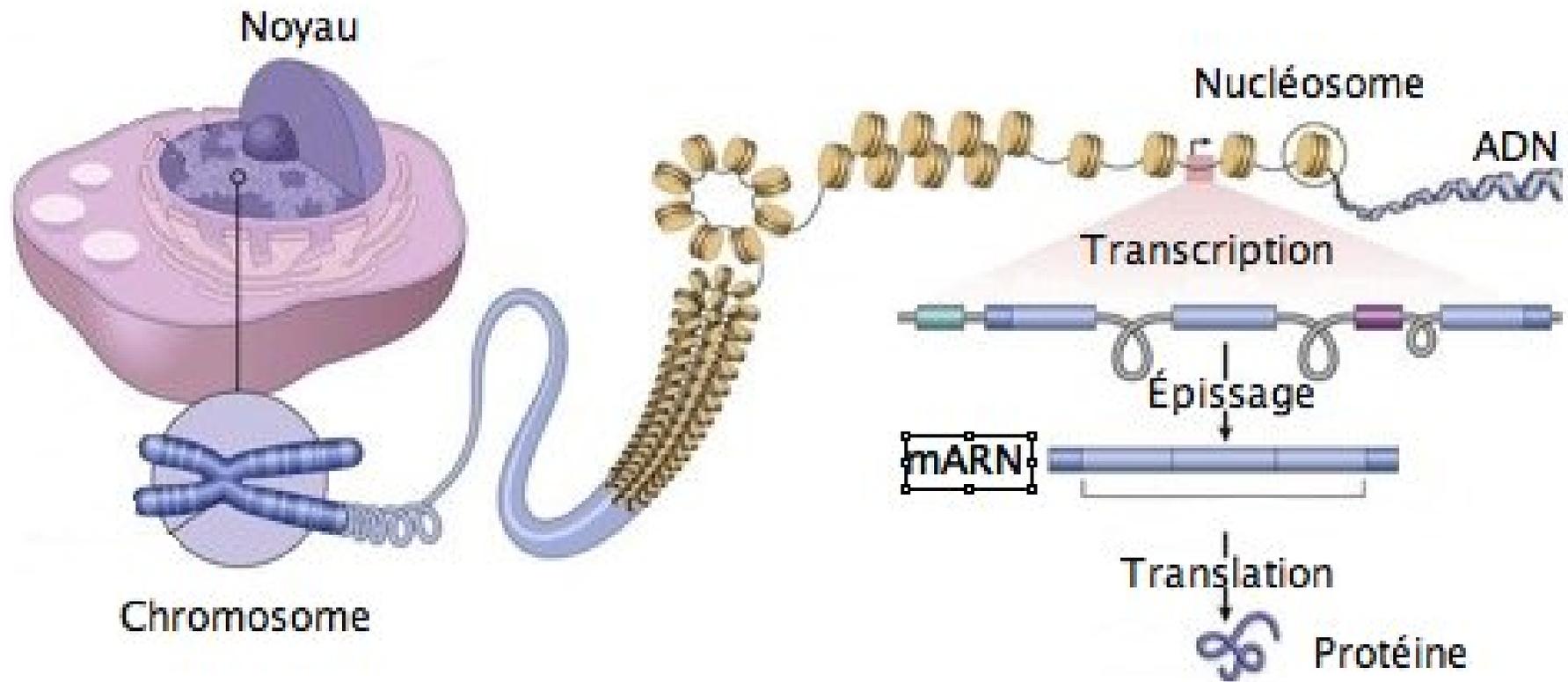


# Plan de la présentation

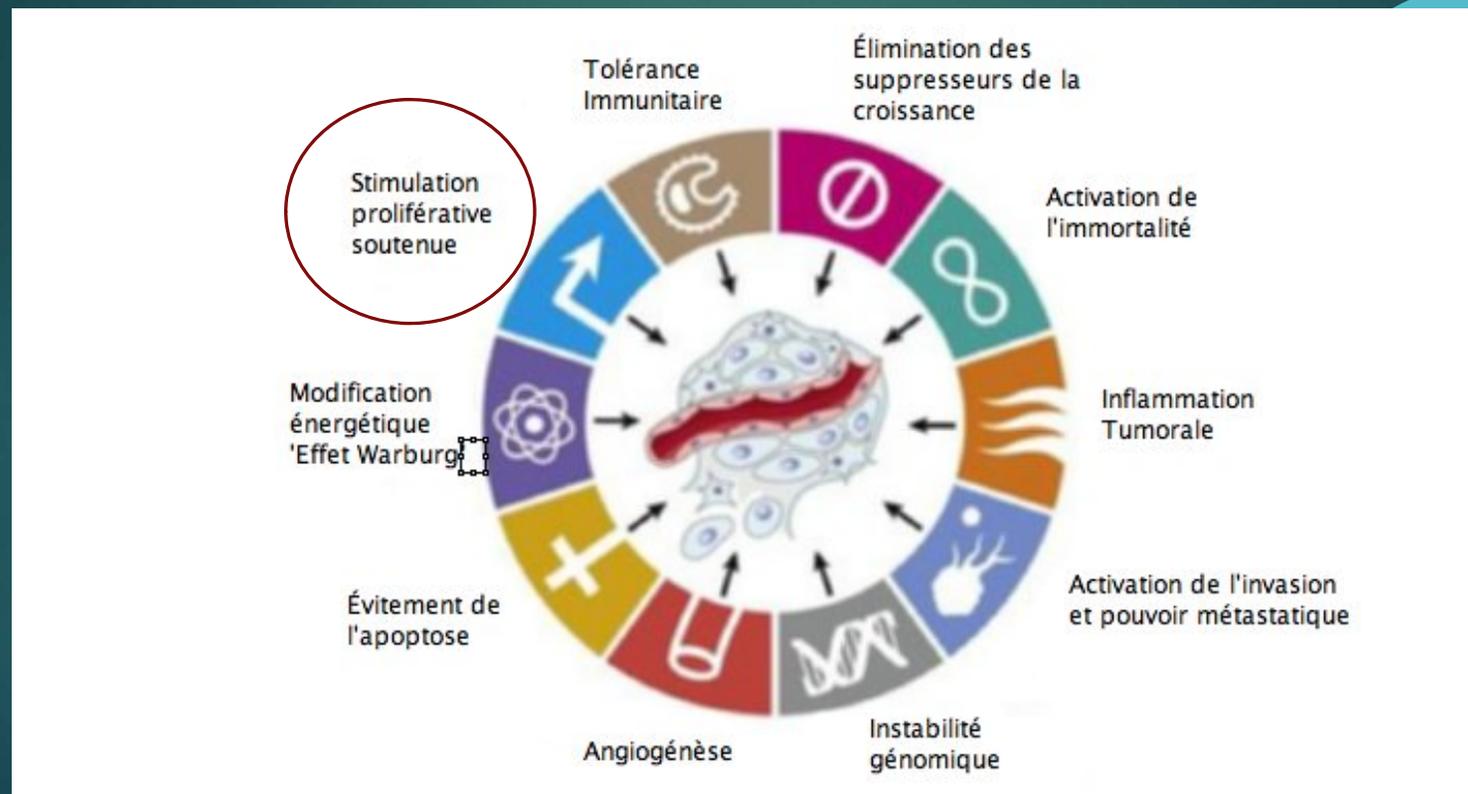
- ▶ De l'ADN à la protéine
- ▶ Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse
- ▶ Le cycle cellulaire
- ▶ Les voies de transduction
- ▶ Les tests pour trouver une cible



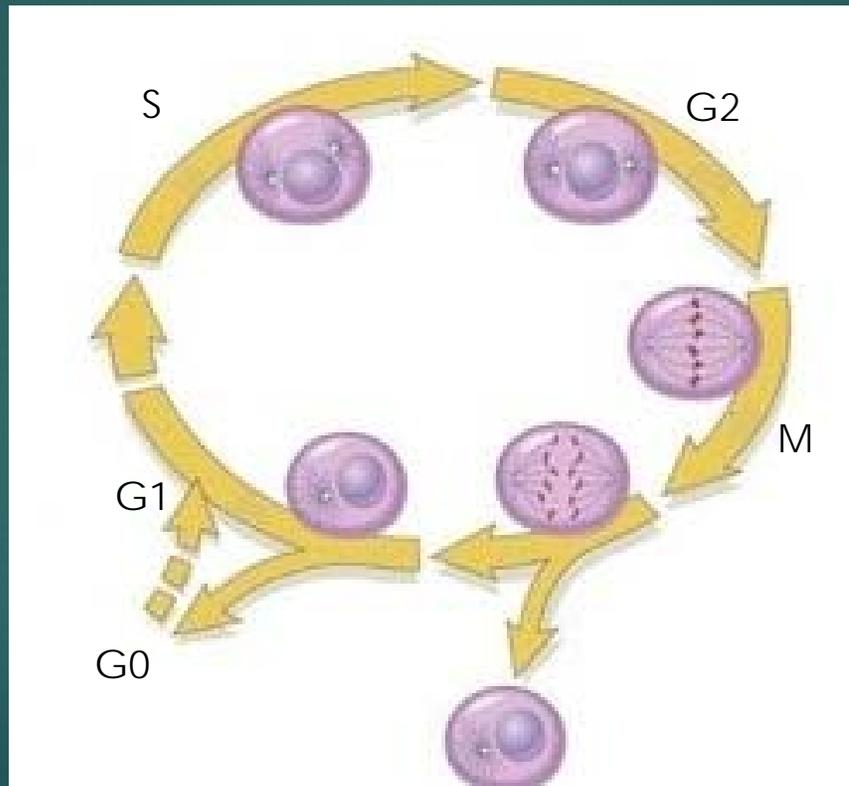
# De l'ADN à la protéine



# Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse



# Le cycle cellulaire

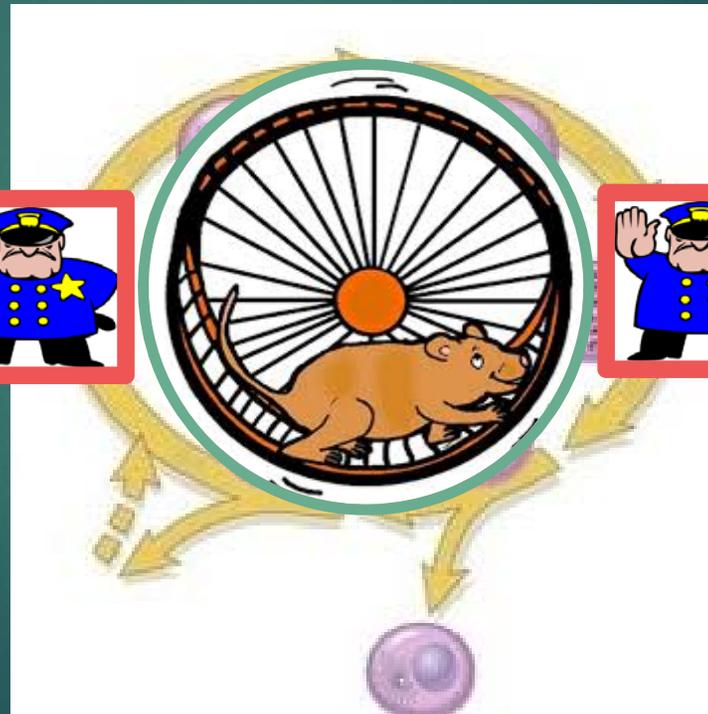


# Le cycle cellulaire: proto-oncogènes, gènes supresseurs

Proto-oncogènes

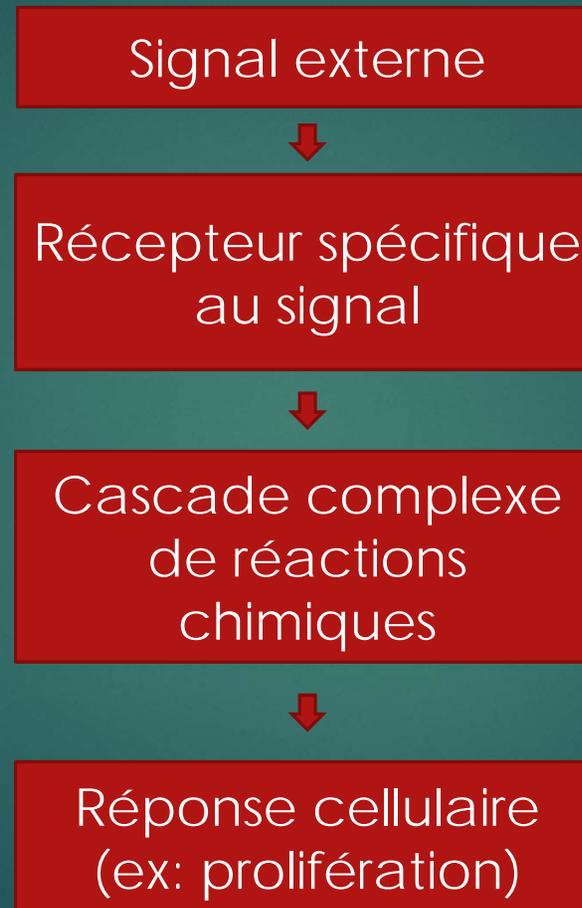


Gènes supresseurs

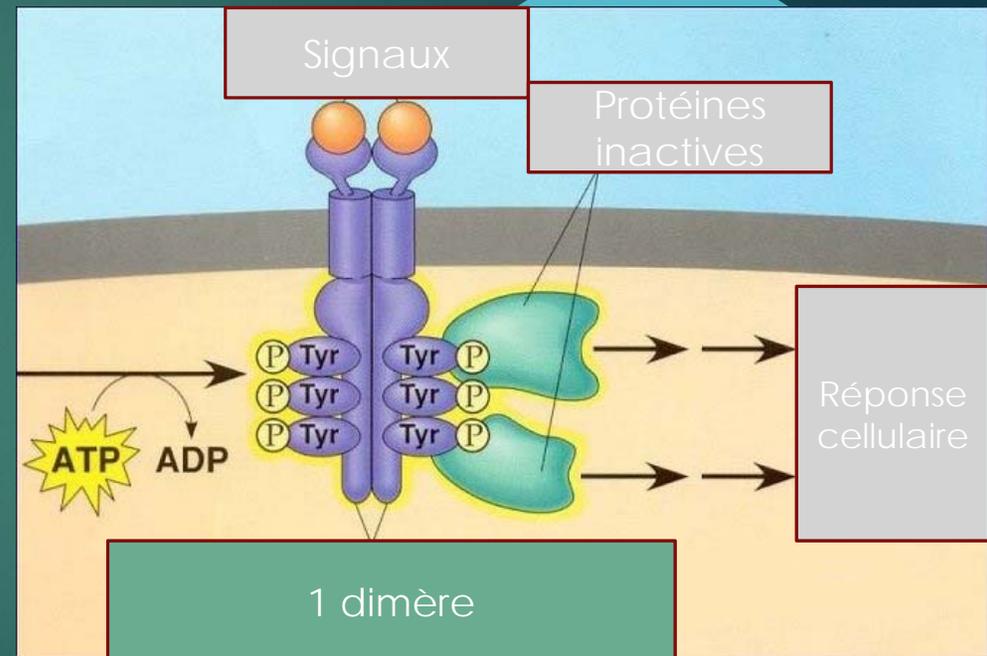
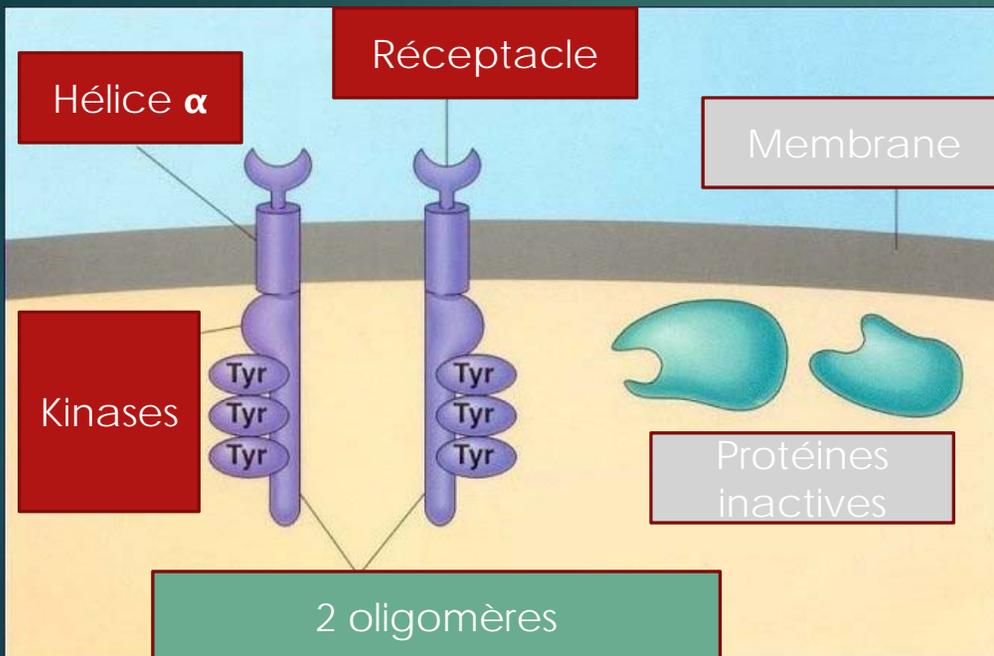




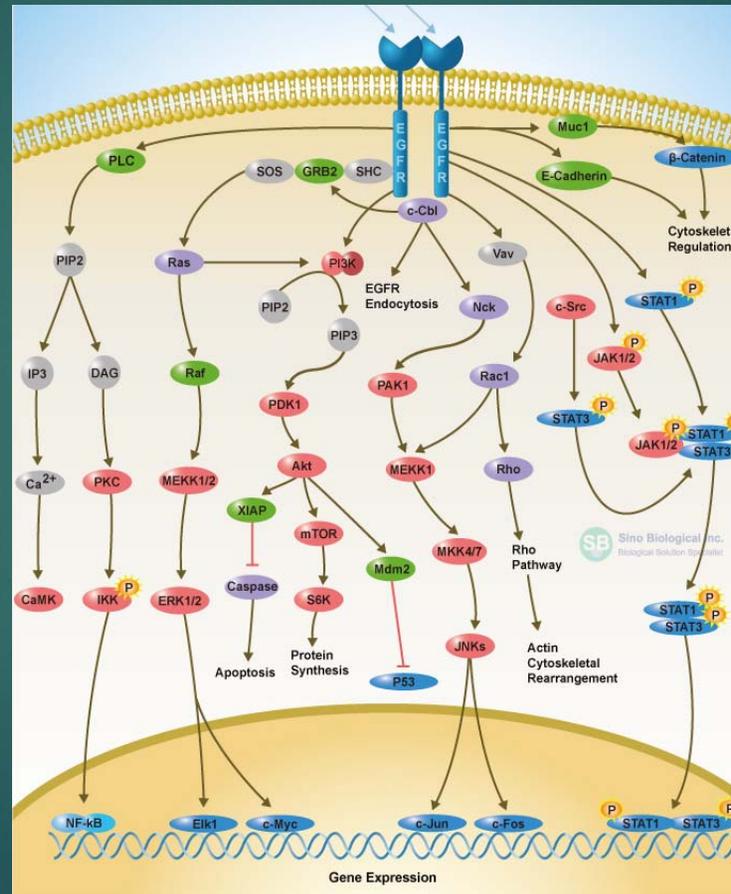
# Voie de transduction 'typique'



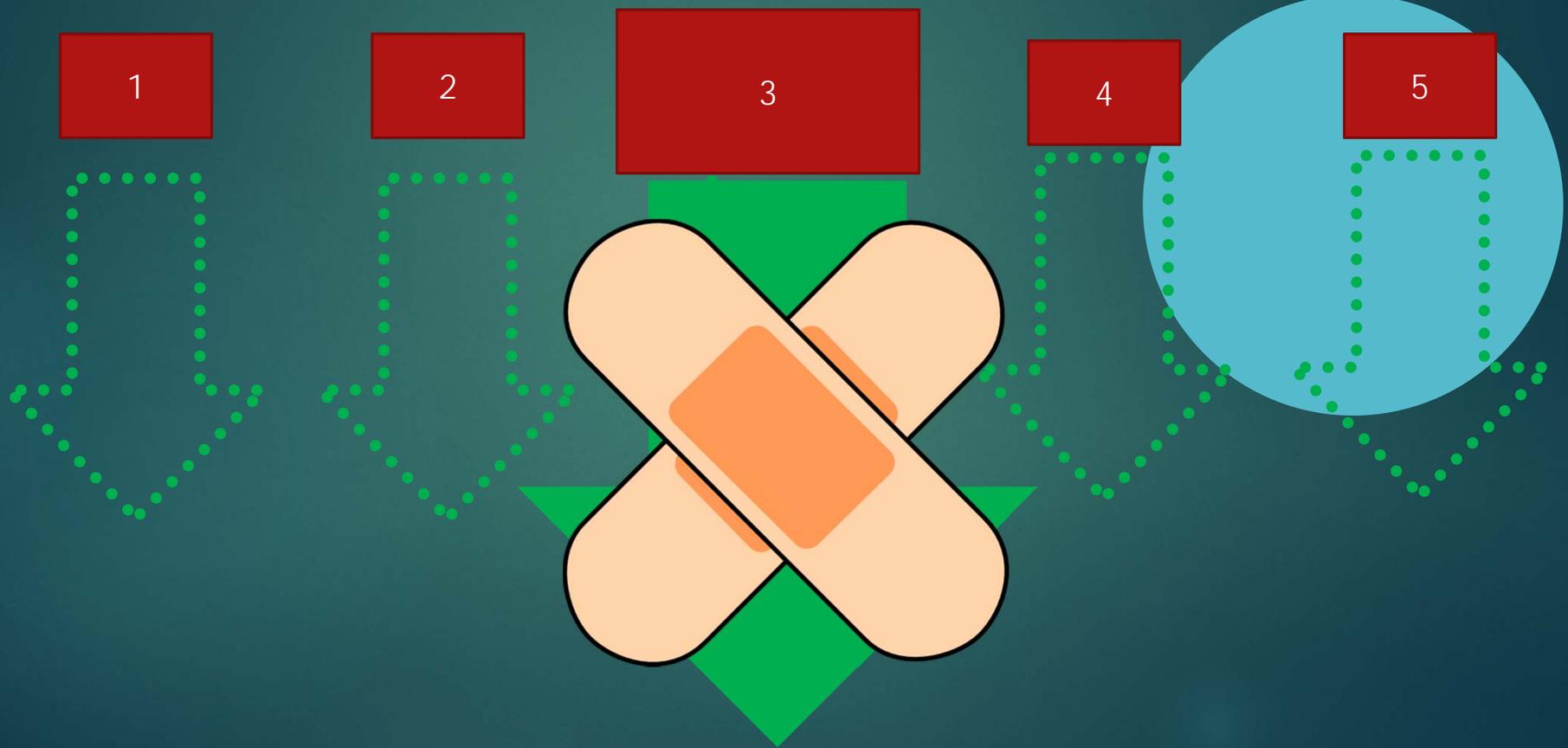
# Récepteurs de type thyrosine kinase



# Cascade d'événements intra-cellulaires



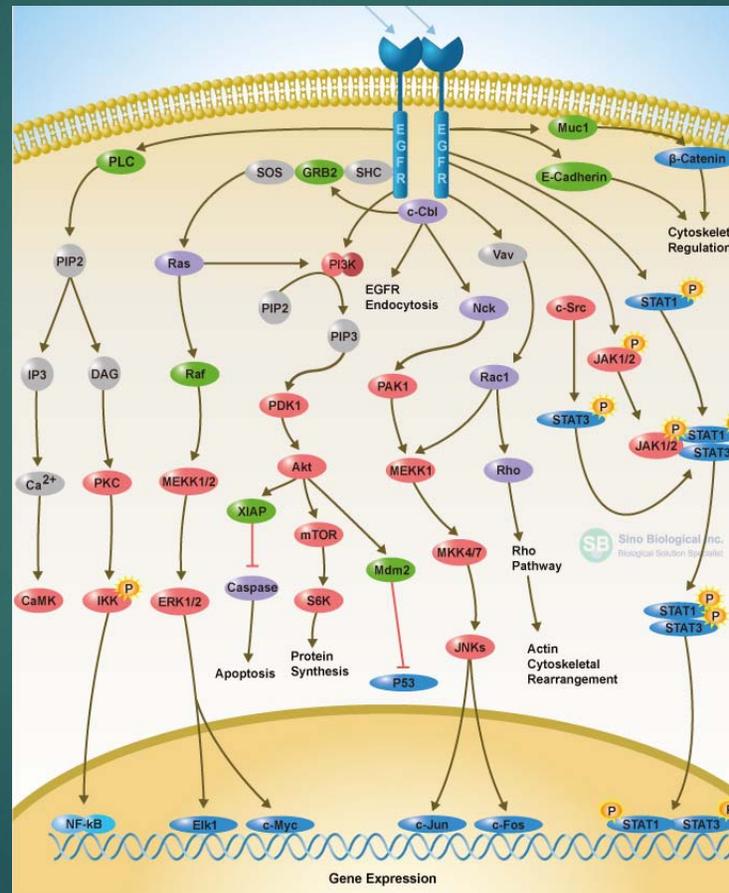
# Voie de transduction dominante d'une cellule tumorale



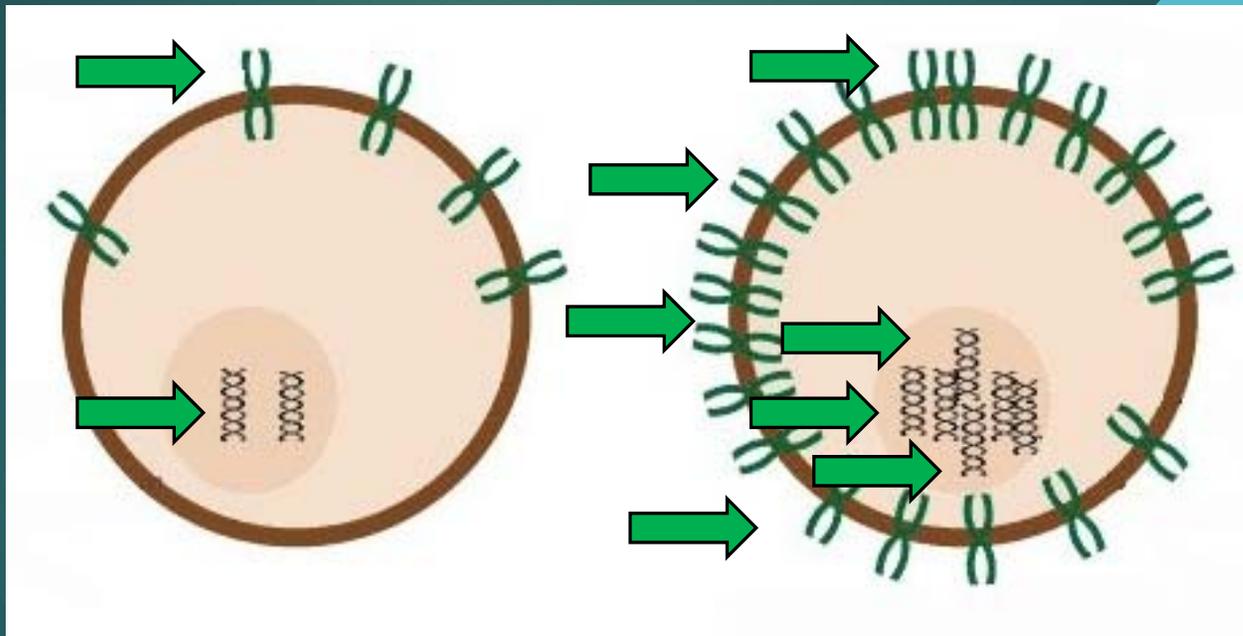
Comment une voie de transduction devient dérèglée.



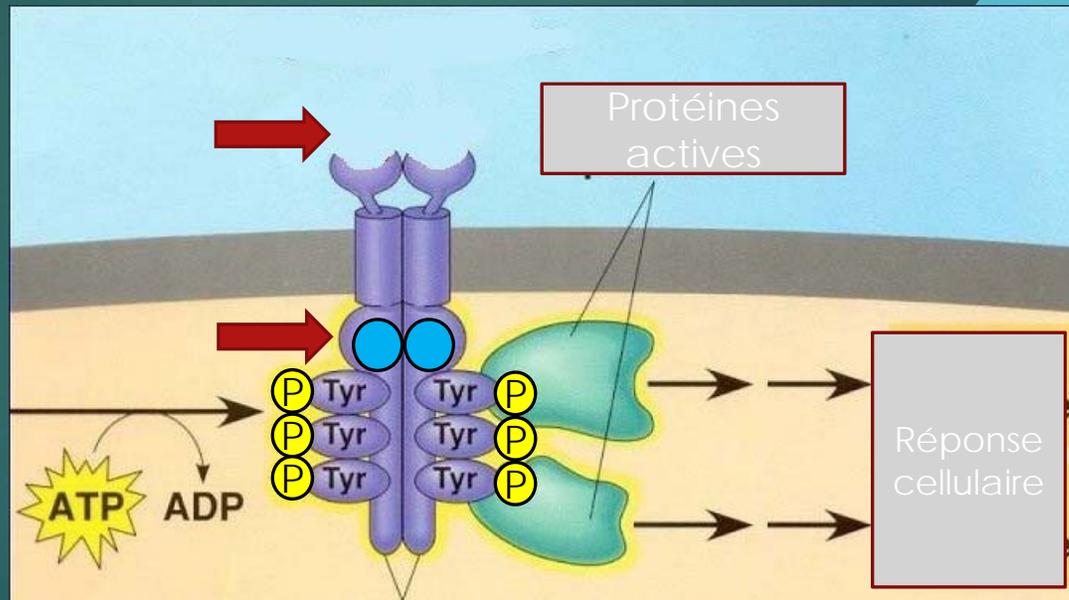
# Niveaux de dérèglement:



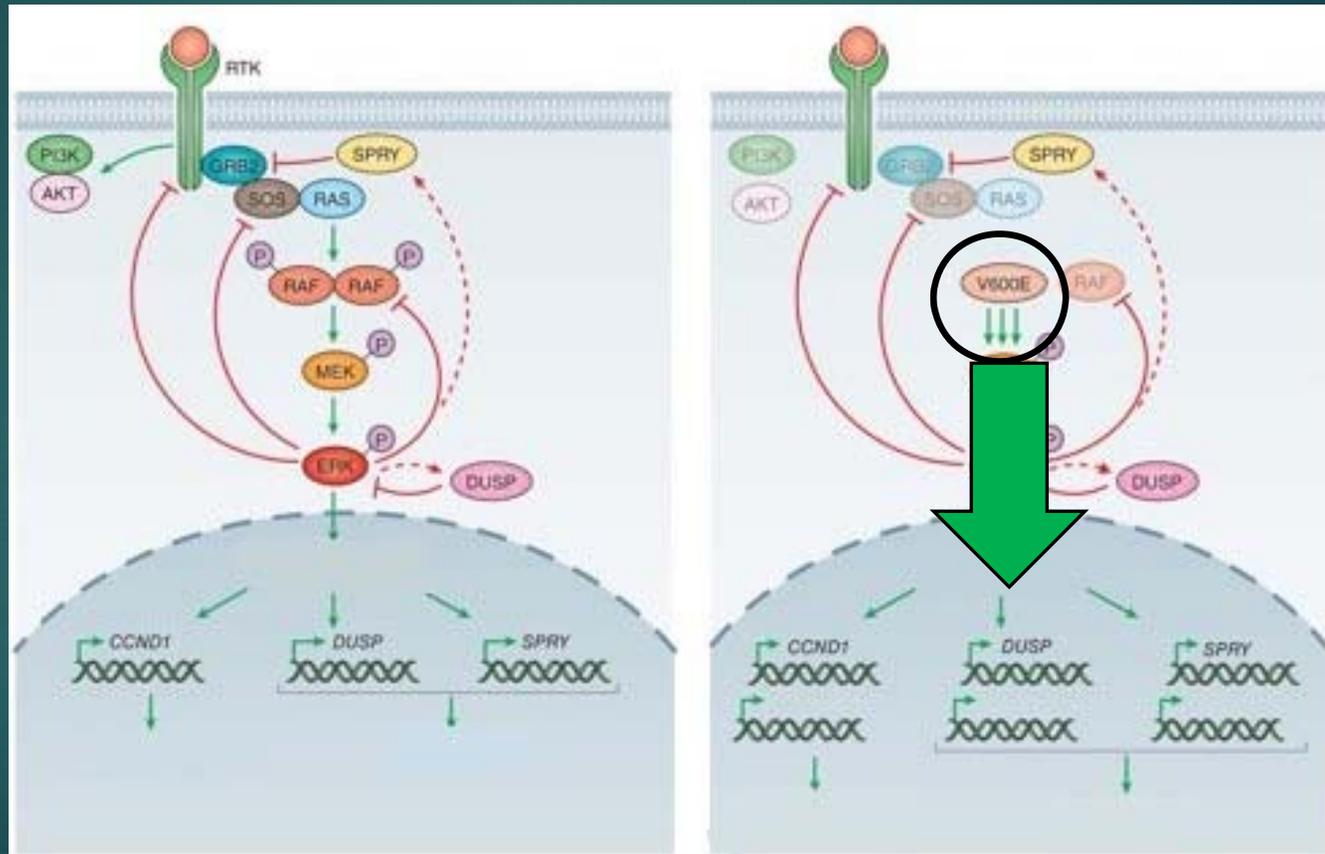
# Amplification (ex: HER2)



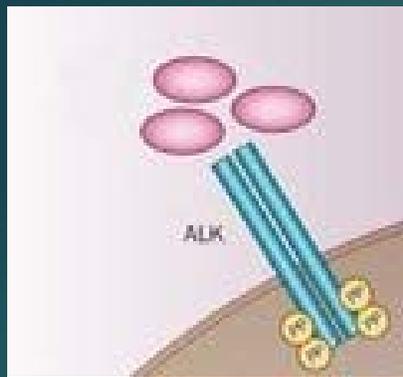
# Mutation ponctuelle activatrice d'un récepteur tyrosine kinase (ex: EGFR)



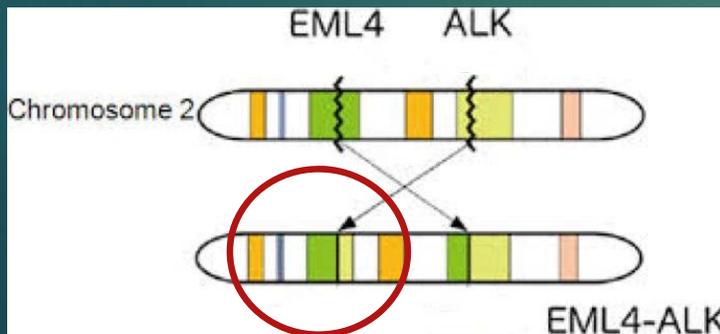
# Mutation ponctuelle activatrice d'une molécule intermédiaire (Ex: BRAF)



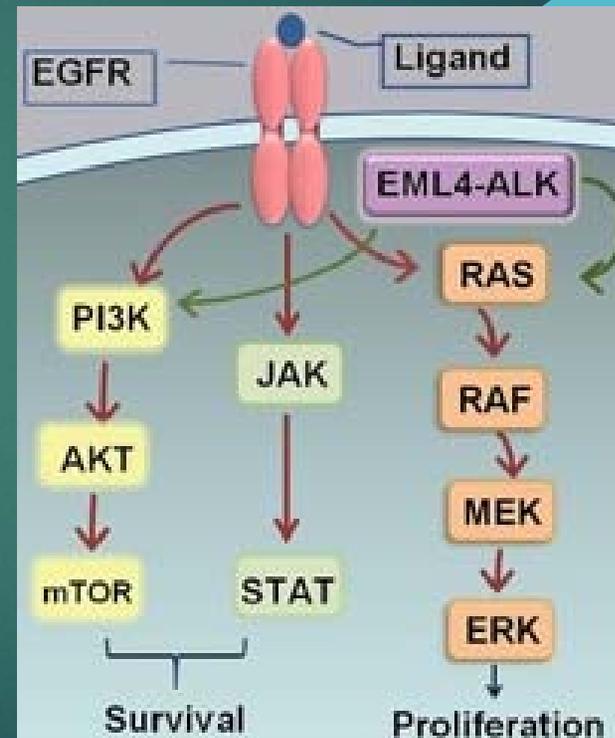
# Translocation avec création d'une nouvelle molécule hybride (ALK-EML4)



Neurone

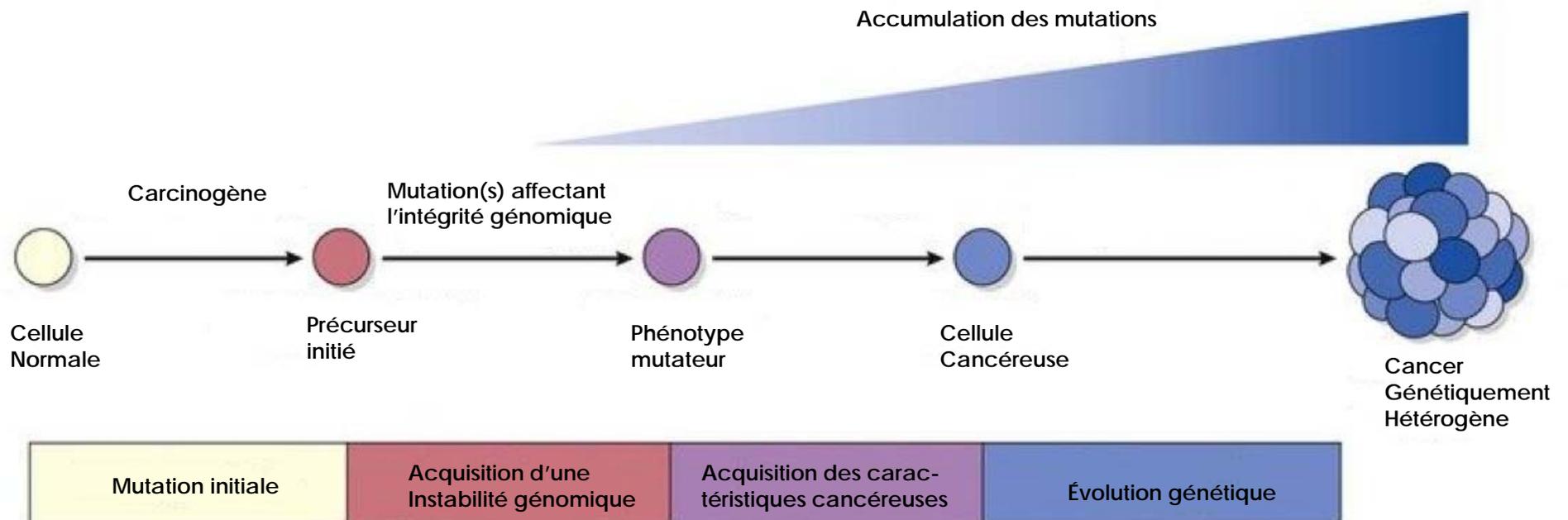


Gène hybride ALK-EML4 contrôlé par EML4

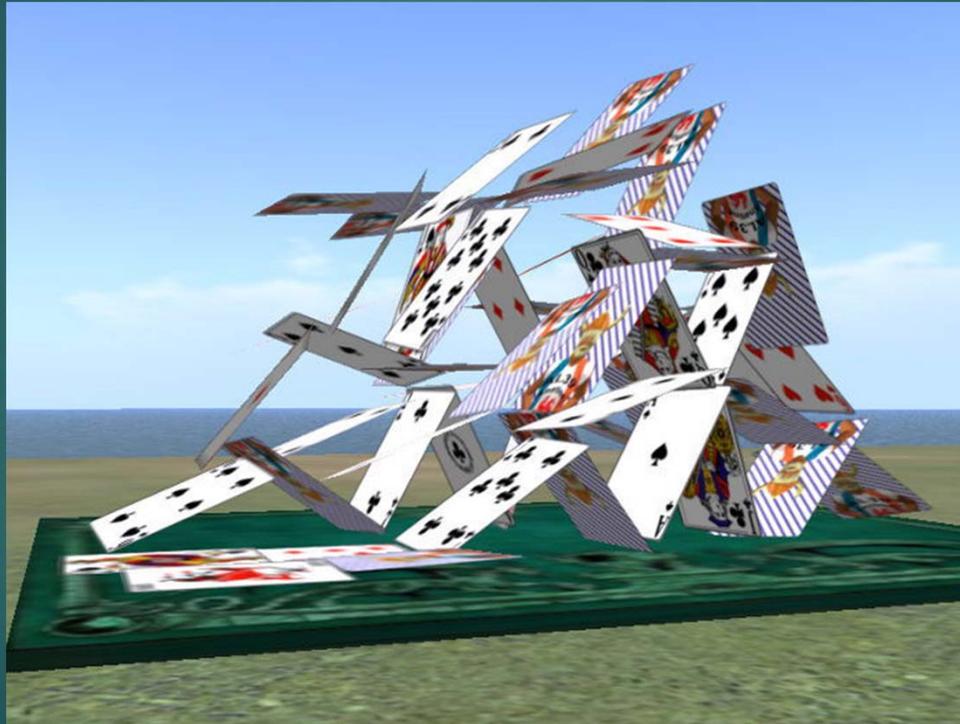


Cancer du poumon

# Multiplés mutations pour un cancer.



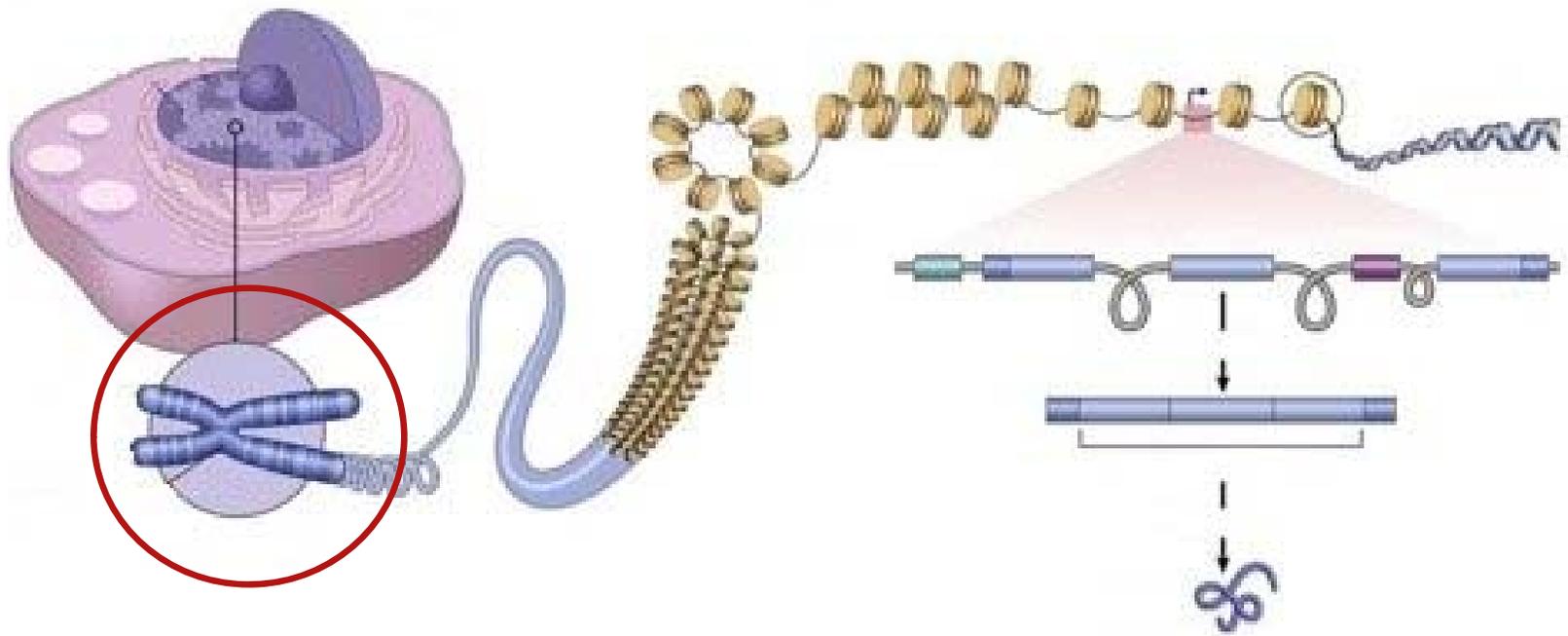
# La thérapie ciblée idéale





# Les tests pour trouver une cible

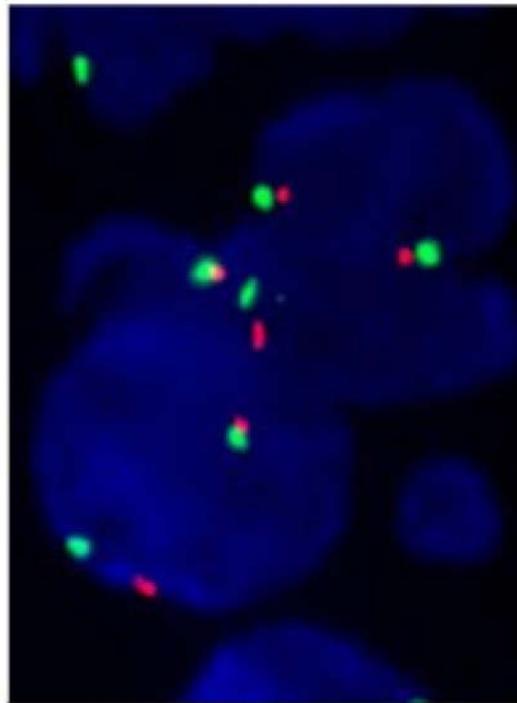
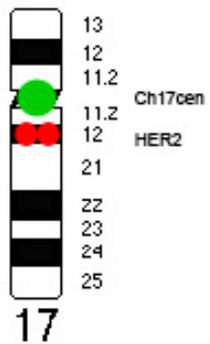
- Anomalies du génome visibles au microscope (FISH, SISH)
  - Anomalies du génome non visibles au microscope (PCR, Séquençage génique)
  - Anomalies des protéines (Immunohistochimie)
- 



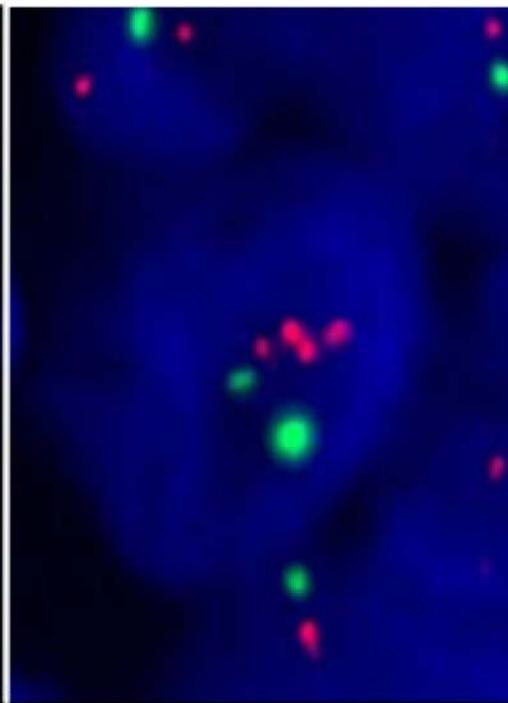
# Hybridation in situ avec fluorescence (FISH)

- ▶ 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.

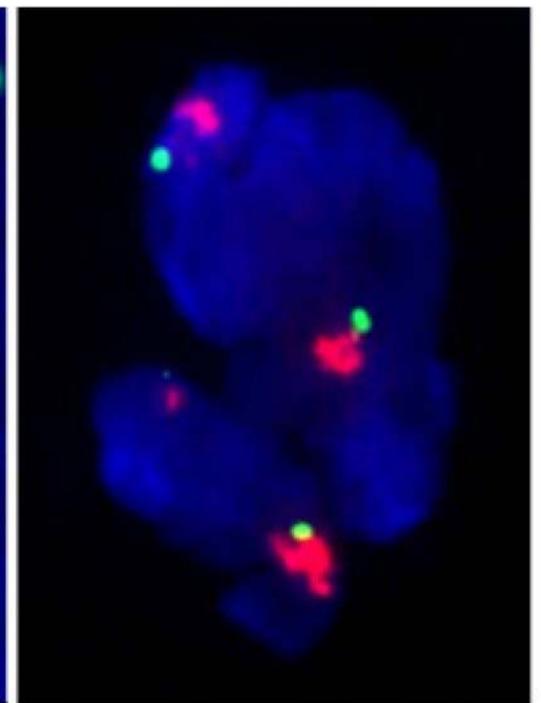
# FISH: amplication HER2



Normal



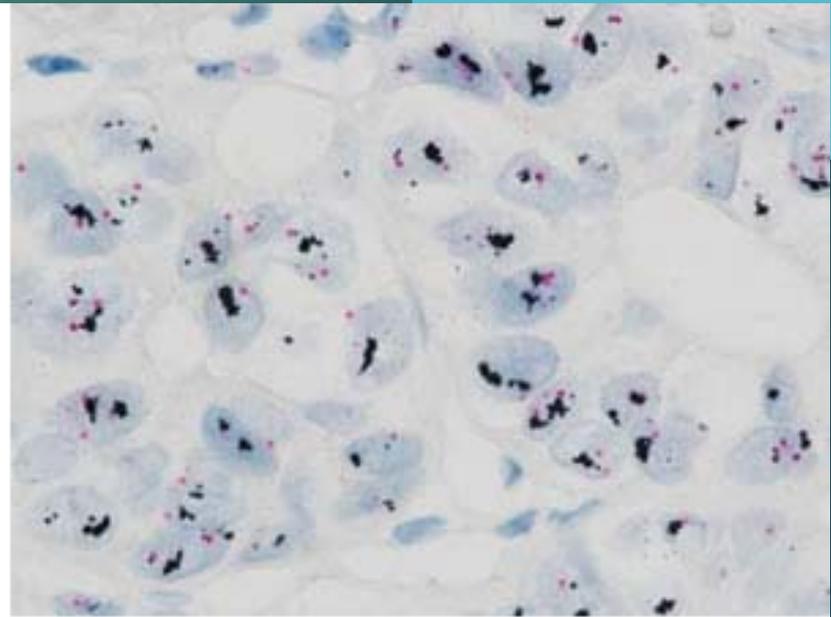
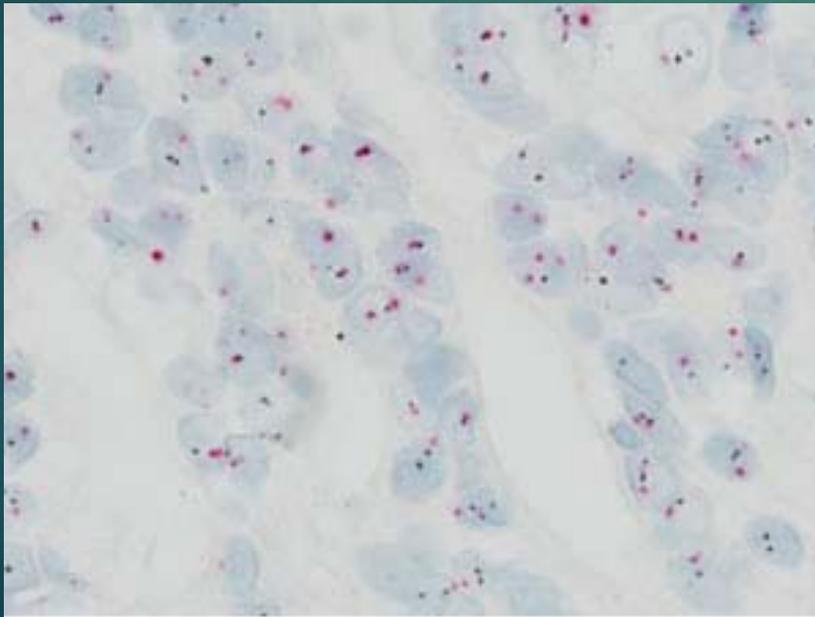
Légèrement amplifié

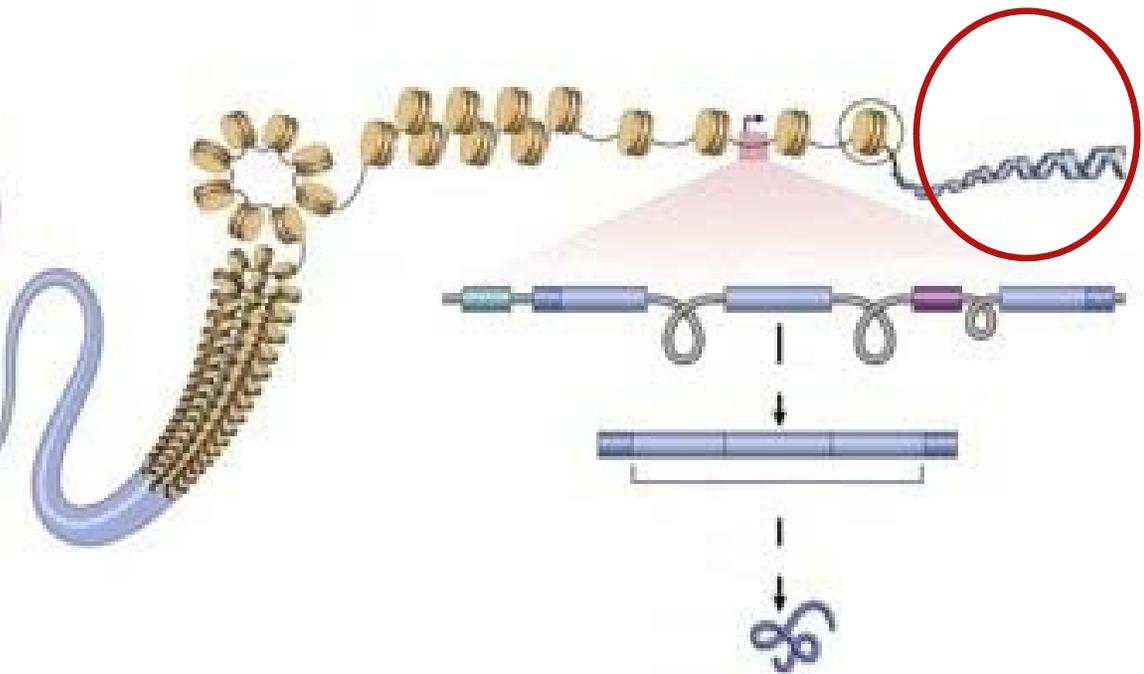
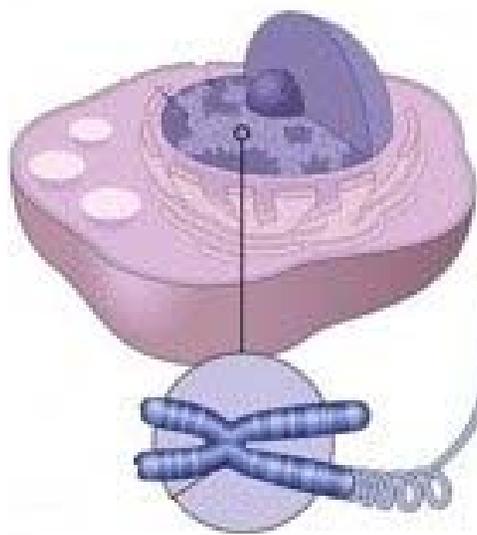


Très amplifié

# 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.



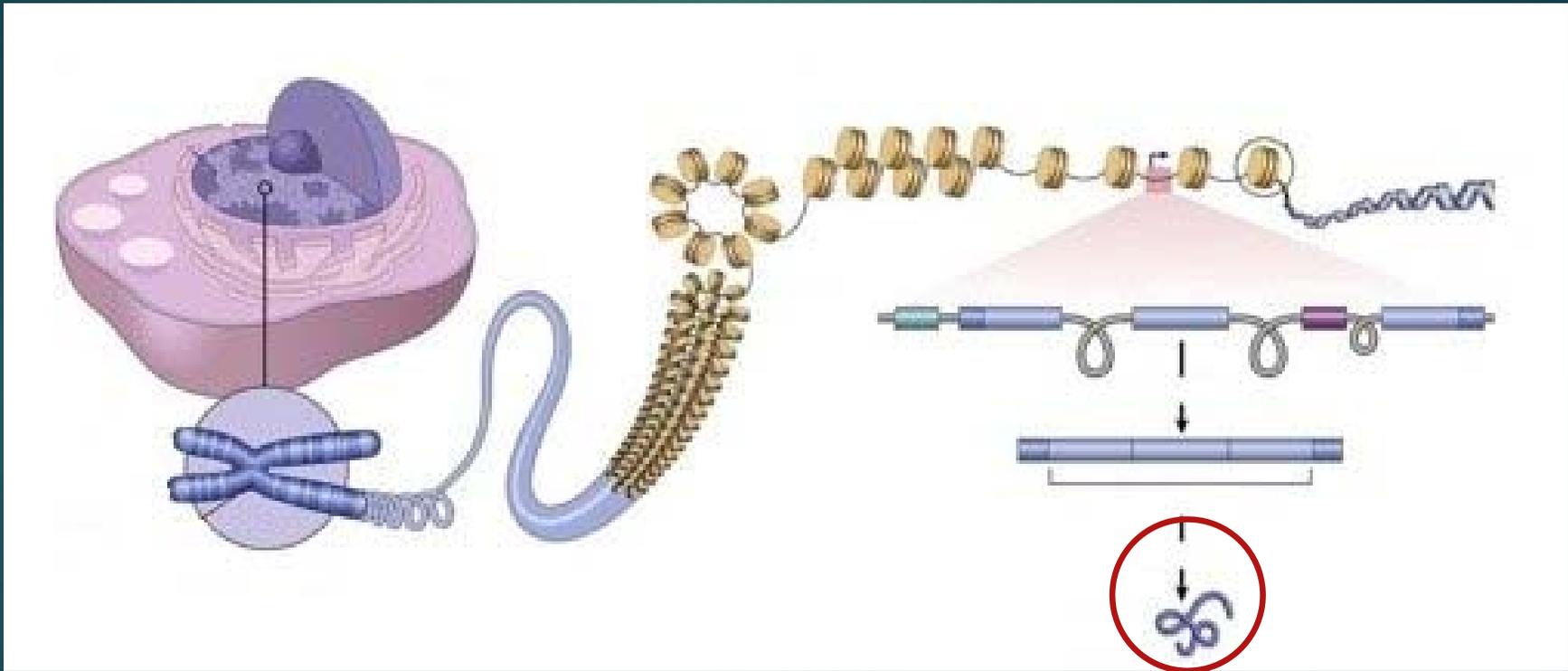


# Technique d'amplification d'acides nucléés (PCR)

- ▶ 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.

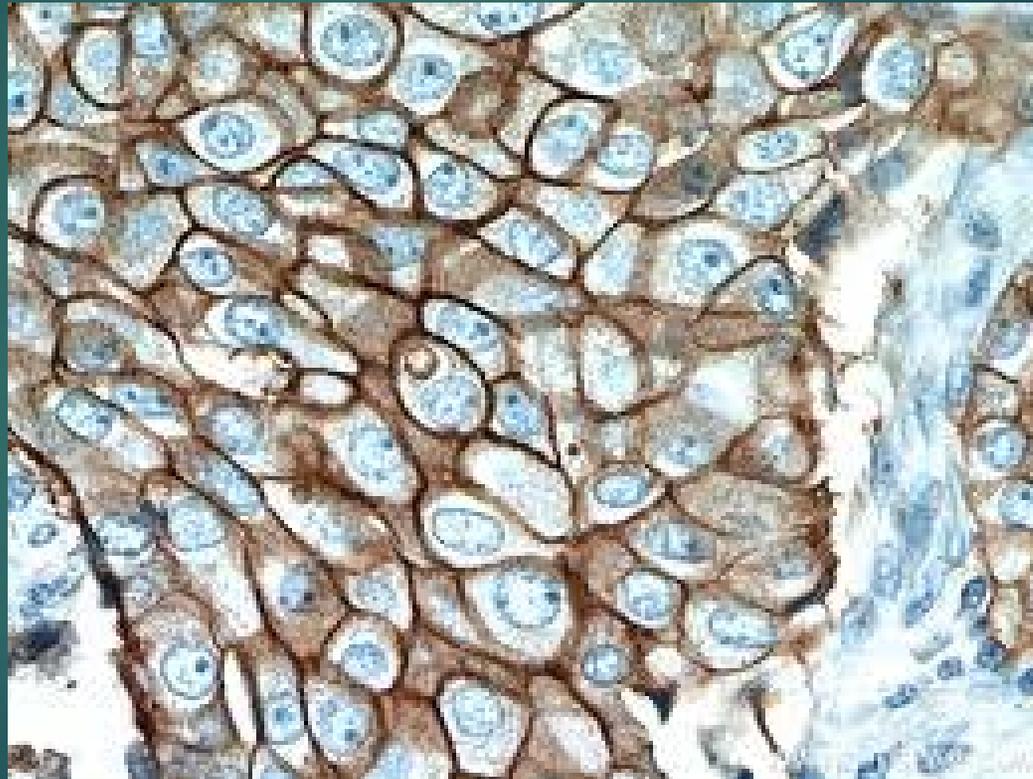


# Immunohistochimie

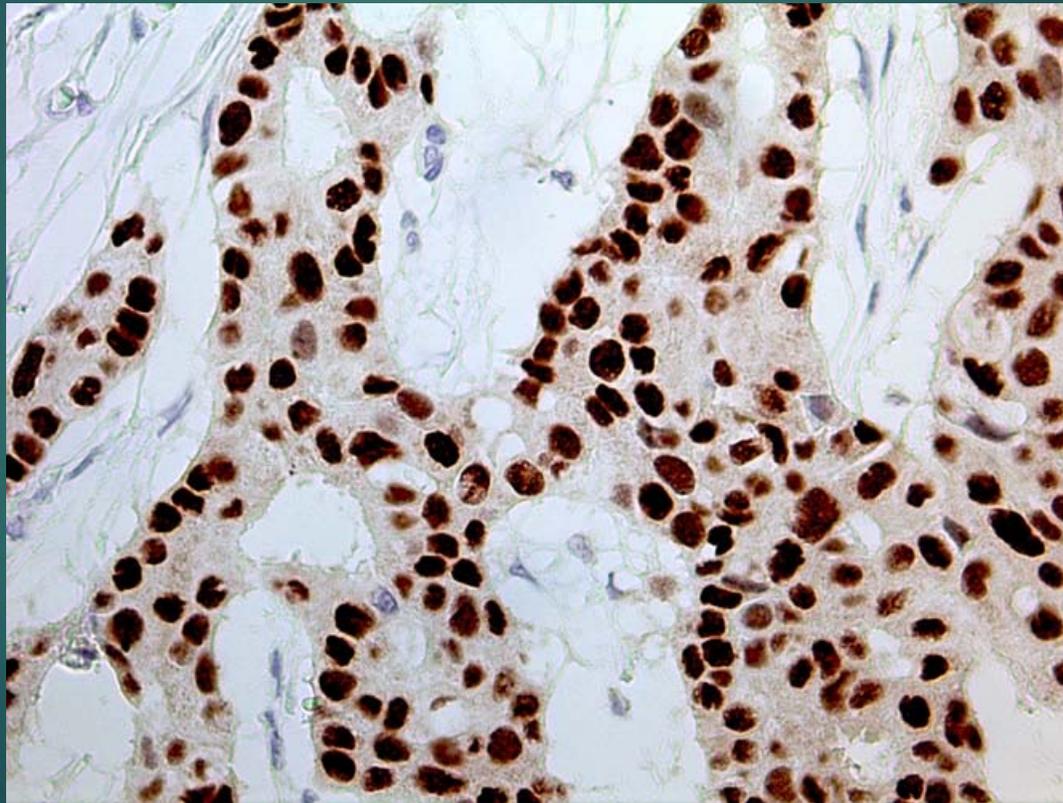


- ▶ Peut détecter la présence d'une protéine normale (ex: récepteurs estrogéniques), d'une protéine anormale (ex: BRAF V600E) ou d'une quantité anormale de protéines (ex: HER2)
- ▶ Simple, accessible à la plupart des laboratoires de pathologie
- ▶ Basée sur une réaction anticorps-antigène
- ▶ Automatisable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

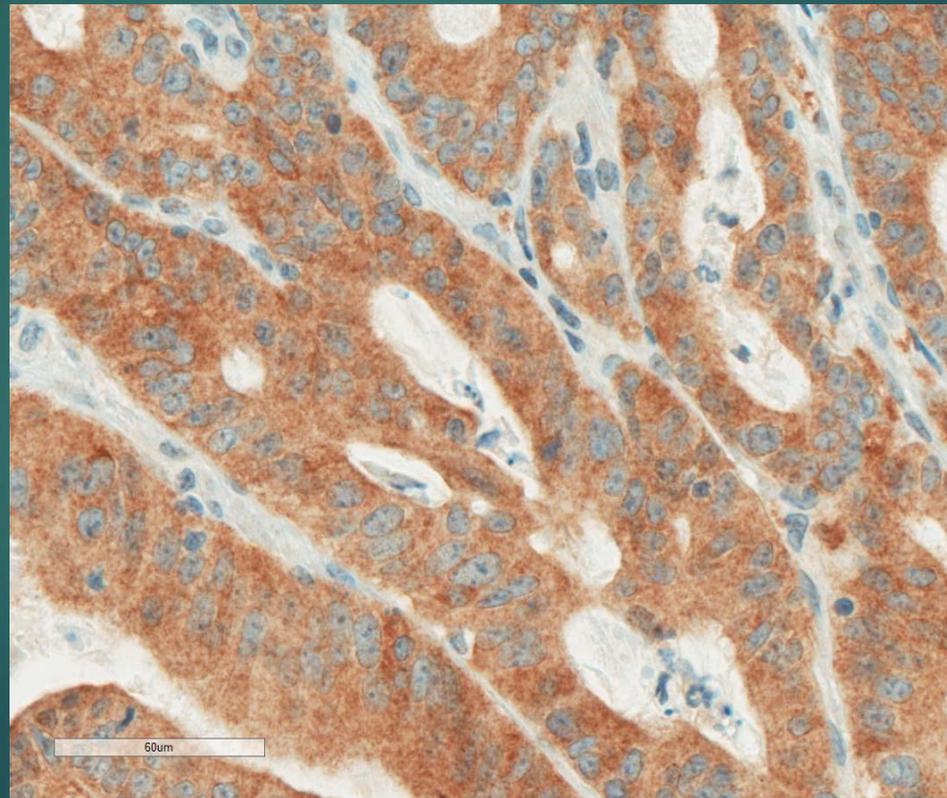
# Immunohistochimie: surexpression de HER2



# 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.

