

Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



*Vous avez quitté la plateforme de France Université Numérique.
Aucune donnée personnelle ne sera récupérée.*

Pour démarrer cette séquence, veuillez cliquer sur "Ecran suivant"



Certaines diapositives facultatives sont signalées par une croix orange :
leur contenu est un peu plus complexe et ne sera pas au programme des évaluations.



USPC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ
**PARIS
DIDEROT**
PARIS 7

 UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

UNIVERSITÉ **PARIS 13**
NORD


UPEC
Connaissance - Action

UNIVERSITÉ
PARIS-EST CRÉTEIL
VAL DE MARNE



ASSISTANCE
PUBLIQUE  **HÔPITAUX
DE PARIS**

Hôpitaux Universitaires
**SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL**

Hôpitaux
Universitaires

Paris-Seine
Saint-Denis

 **HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS CENTRE**
Cochin • Pitié-Salpêtrière • Tenon • Broussais
La Collégiale • Hôtel-Dieu • Necker-Montparnasse • Saint-Jacques

 **HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS NORD VAL DE SEINE**
Louis-Mourier

 **Necker**
HÔPITAL ROBERT DEBROU

 **hm
HENRI MONDOR**
ALBERT CHENEBESSE • JEFFREY DUPUYRON
EMILE ROUSSEAU • GUY-ROUSSEAU CLAUDE

 **Hôpital Universitaire
Robert Debré**

 **HÔPITAUX
UNIVERSITAIRES
PARIS OUEST**
Cochin • Claude-Bernard
Hôpital Universitaire Georges Pompidou
Necker • Saint-Pierre

Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



Bienvenue !



Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon, l'exemple de l'EGFR

Docteur Hélène Blons
Biologiste moléculaire
Hôpital Européen Georges Pompidou
Université Paris Descartes

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



Les objectifs de cette séquence sont les suivants :

1

Faire le lien entre
altérations moléculaires
et **cancérogenèse**
pulmonaire

2

Faire le lien entre
identification d'altérations
génétiques et **thérapie**
ciblée (personnalisée) dans
le cancer du poumon

3

Comprendre qu'une
tumeur est un modèle
dynamique au sein duquel
les cellules évoluent
parallèlement aux
modifications de leur
profil mutationnel



La durée de votre formation est estimée à 21 minutes

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



1

Partie I

- . Introduction
- . Classification des cancers du poumon
- . Mutations somatiques et cancer du poumon

2

Partie II

- . Le récepteur à l'EGF
- . L'EGFR / EGFR muté et activation de la prolifération
- . Nature des mutations du récepteur à l'EGF
- . Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec un CBNPC EGFR muté
- . Mutations de l'EGFR et prise en charge

3

Partie III

- . Evolution du profil mutationnel au cours du temps
- . Notion dynamique moléculaire et ADN tumoral circulant

Cliquez sur suite pour découvrir l'étape suivante

Partie I : Introduction



Epidémiologie (données France-INCa)

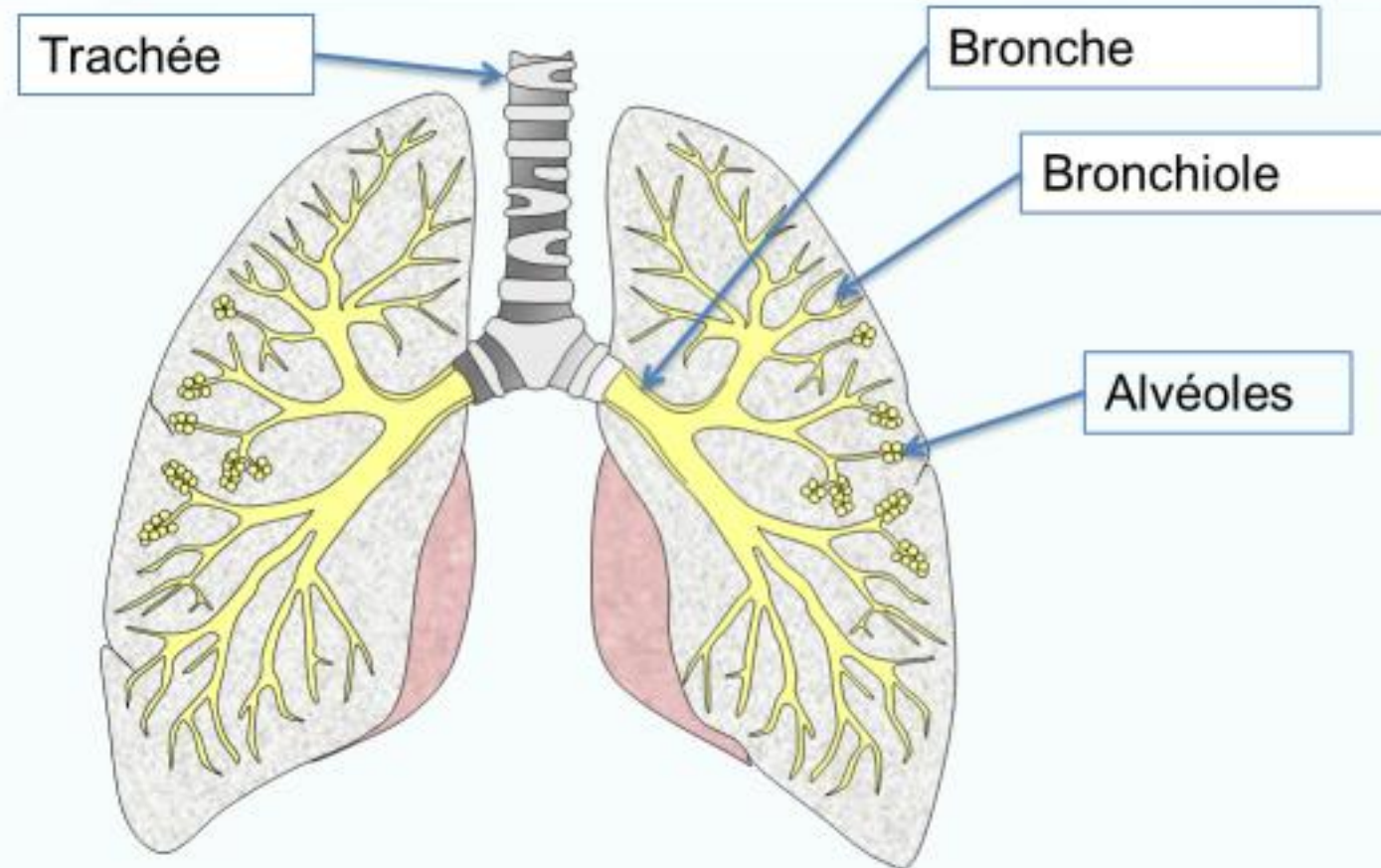
- ✓ 1 millions de cas par an / monde – 40000 en France
- ✓ 2ème cancer chez l'homme, 3ème chez la femme / France
- ✓ Nombre de cas en diminution chez l'homme et augmentation chez les femmes (évolution de la consommation de tabac)
- ✓ 30000 décès par an

Facteurs de risques

- ✓ Tabac (rôle prédominant dans 85% des cas de cancers du poumon chez l'homme et 60% chez la femme)
- ✓ Professionnels (amiante, rayonnements ionisants, radon, silice, métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques..)

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Partie I : Le poumon



95% des tumeurs du poumon

80% : CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules)

CBPC (cancer
bronchique à petites
cellules) 20%

Partie I : Classification des tumeurs du poumon



80% : CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules)

Epidermoïdes

Adénocarcinomes

Cellules du revêtement
des bronches

Cellules du revêtement
Alvéolaire et des petites bronches

TABAC

TABAC

Cellule souche épithéliale

Partie I : Altérations génétiques et cancer du poumon

Séquençage haut débit



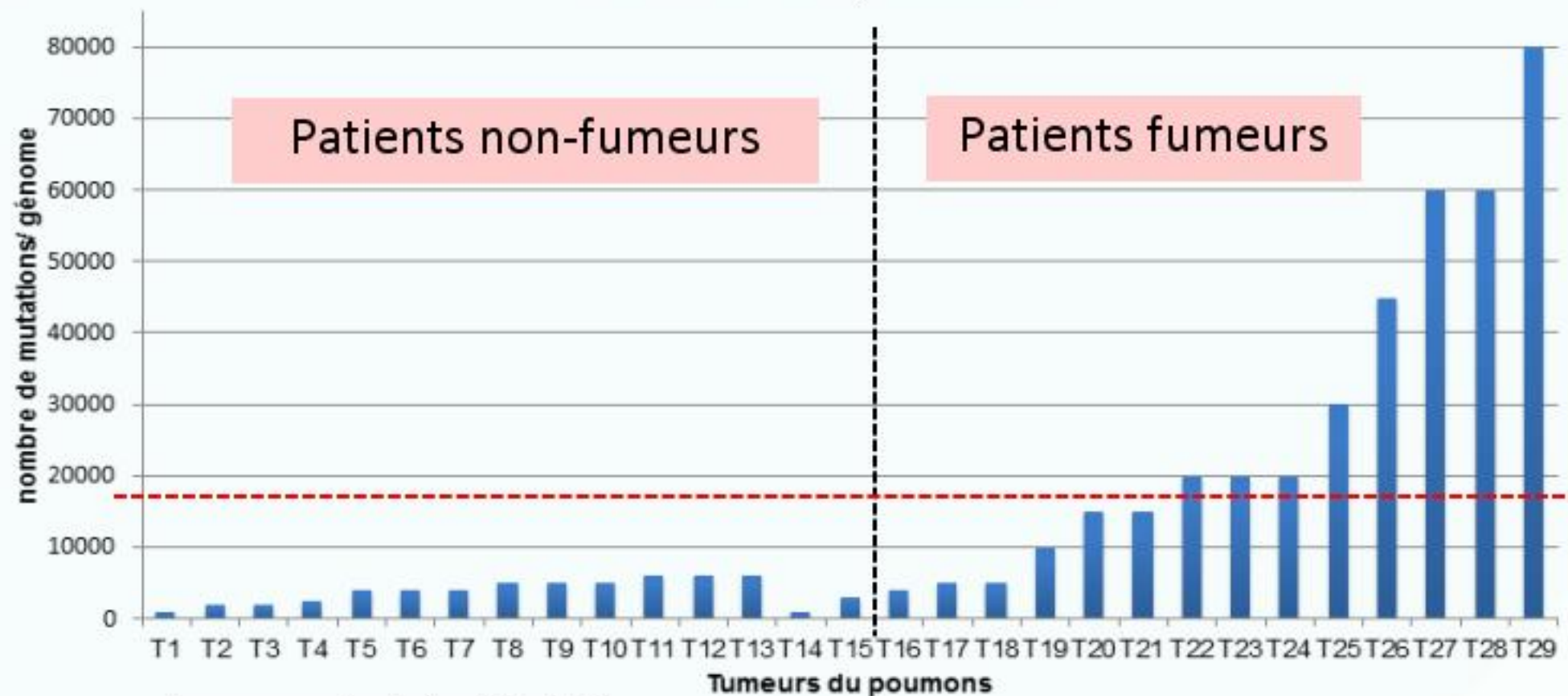
Le génome de grandes séries de cancers est séquencé

Un génome : 23 paires de chromosomes; 3.4 milliard de bases

Un exome : régions codantes du génome (gènes>protéines) : moins de 2% du génome



Mutations identifiées par séquençage du génome de cellules de cancer du poumon



Ramaswamy Govindan, Cell, 2012

Référence bibliographique

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation


Partie I : Altérations génétiques et cancer du poumon

Oncogènes et thérapie ciblée



Altérations génétiques



 : Mutation driver

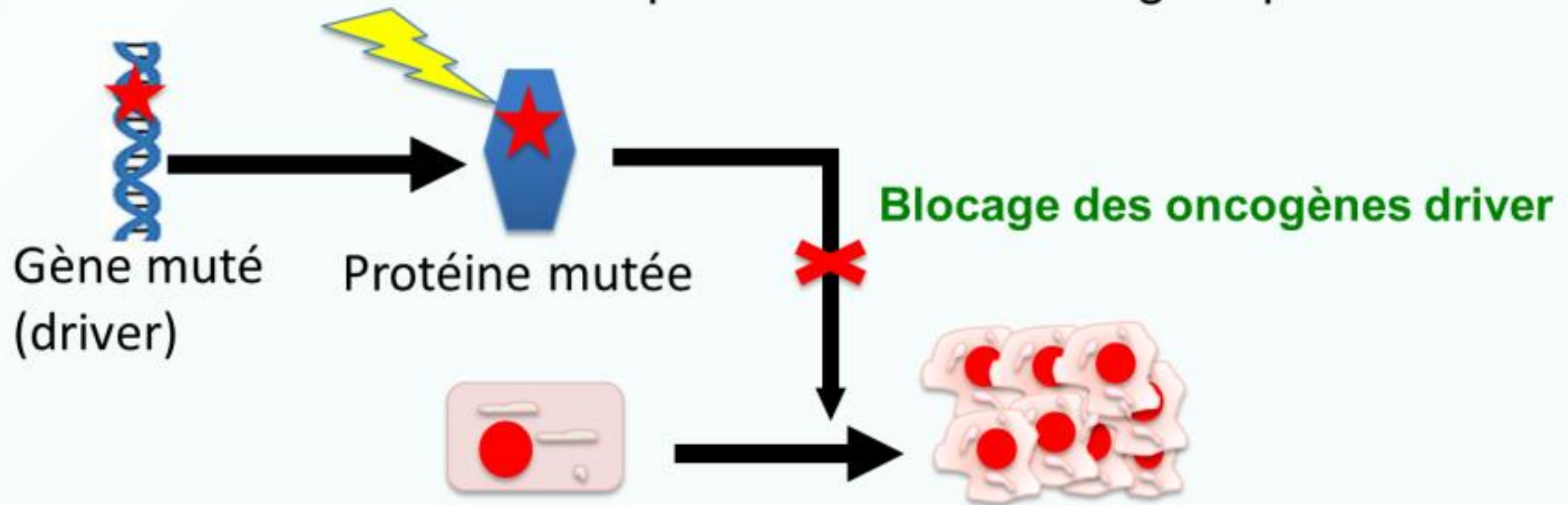
Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Partie I : Altérations génétiques et cancer du poumon

Oncogènes et thérapie ciblée



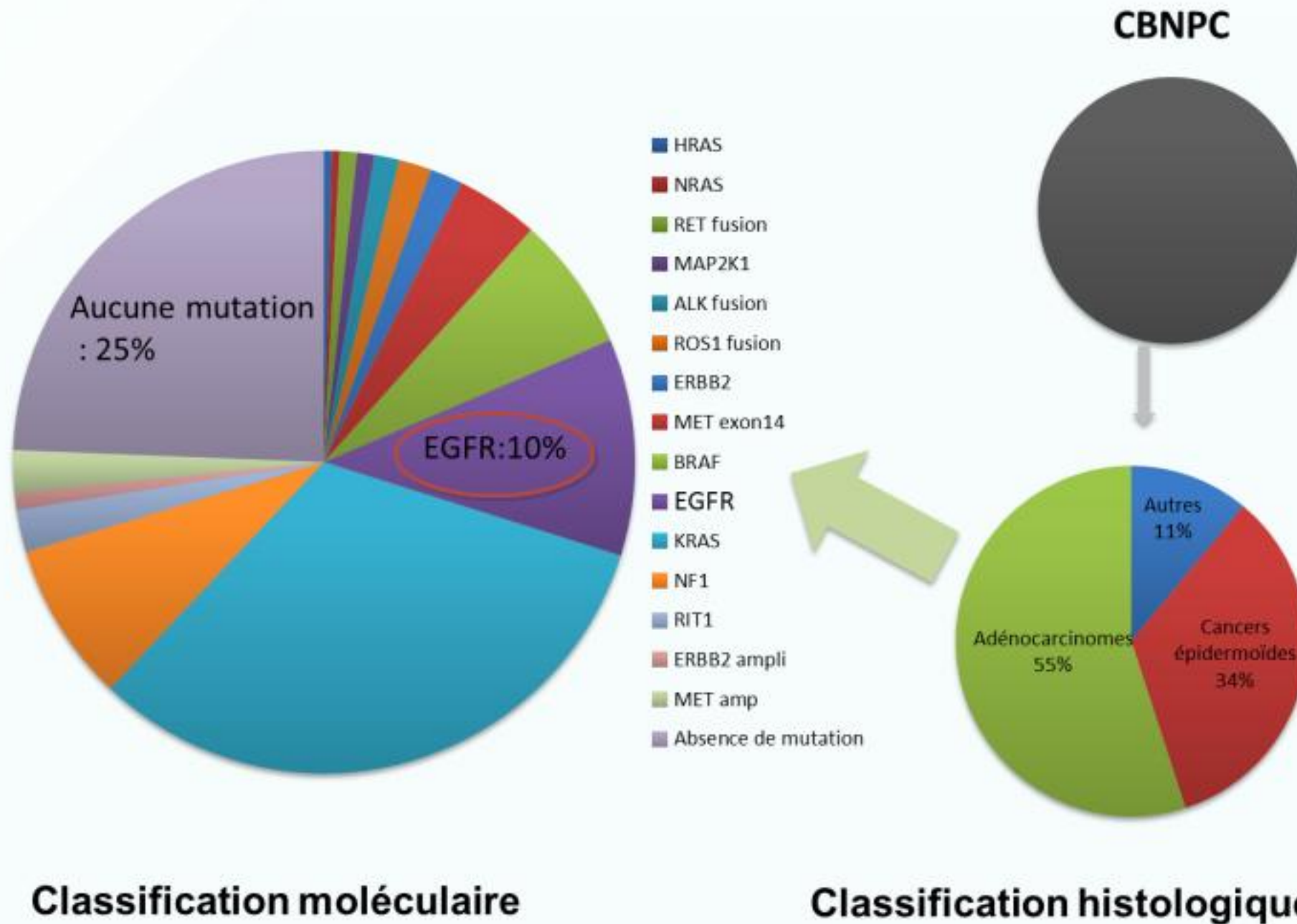
Médicament bloquant un driver oncogénique



★ : Mutation driver

Partie I : Altérations génétiques et cancer du poumon

Classification moléculaire



D'après: Evolving genomic classification of NSCLC. Li T et al: *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1039–1049 et Colisson et al (TCGA) 2014.,

1

Partie I

- . Introduction
- . Classification des cancers du poumon
- . Mutations somatiques et cancer du poumon

2

Partie II

- . Le récepteur à l'EGF
- . L'EGFR / EGFR muté et activation de la prolifération
- . Nature des mutations du récepteur à l'EGF
- . Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec un CBNPC EGFR muté
- . Mutations de l'EGFR et prise en charge

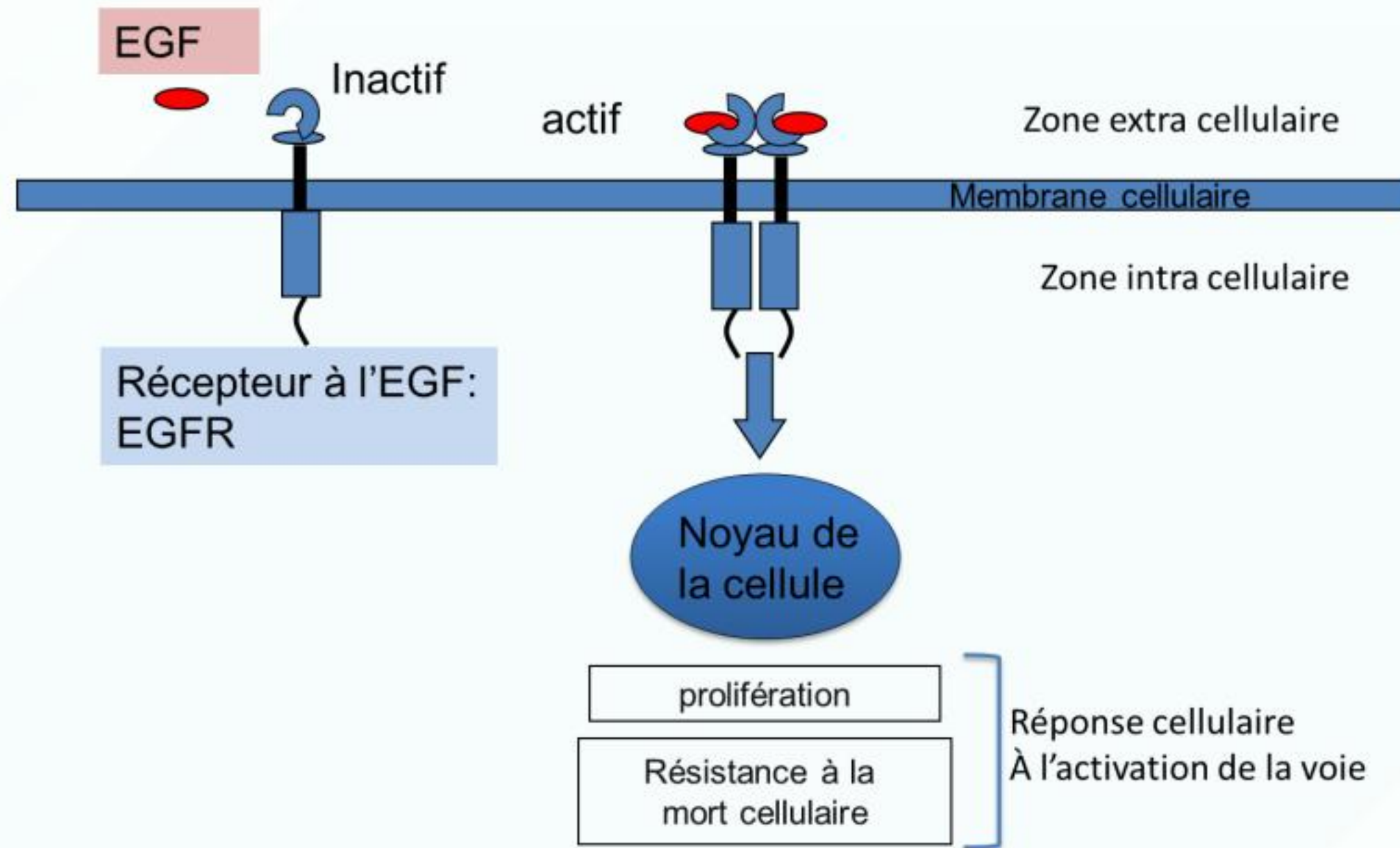
3

Partie III

- . Evolution du profil mutationnel au cours du temps
- . Notion dynamique moléculaire et ADN tumoral circulant

Cliquez sur suite pour découvrir l'étape suivante

Partie II : Le Récepteur à l'EGF

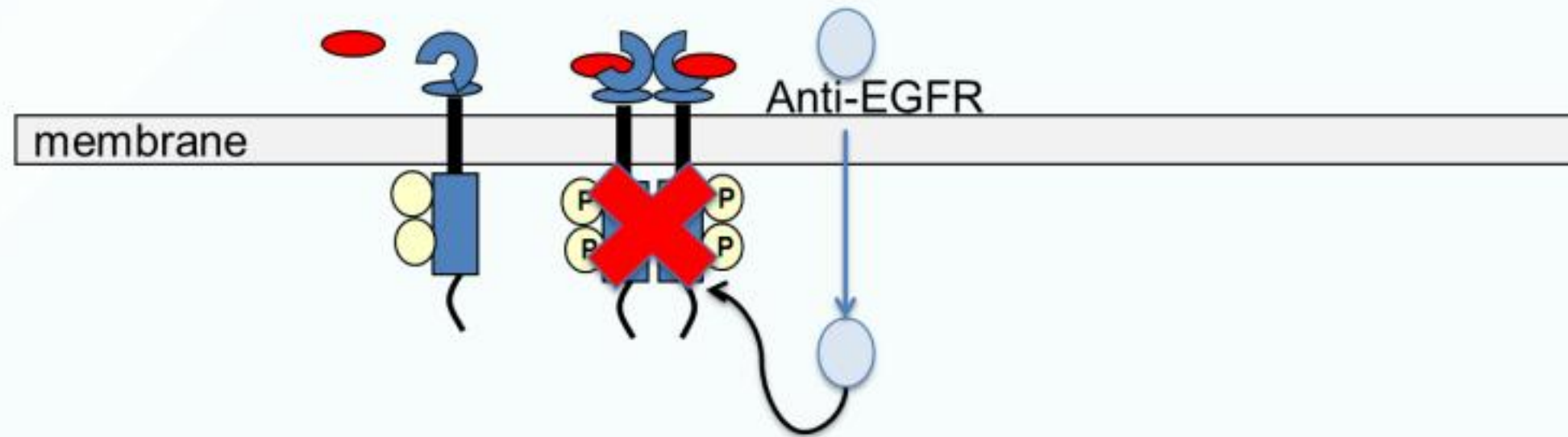


Partie II : L'EGFR/EGFR muté et activation de la prolifération (1)



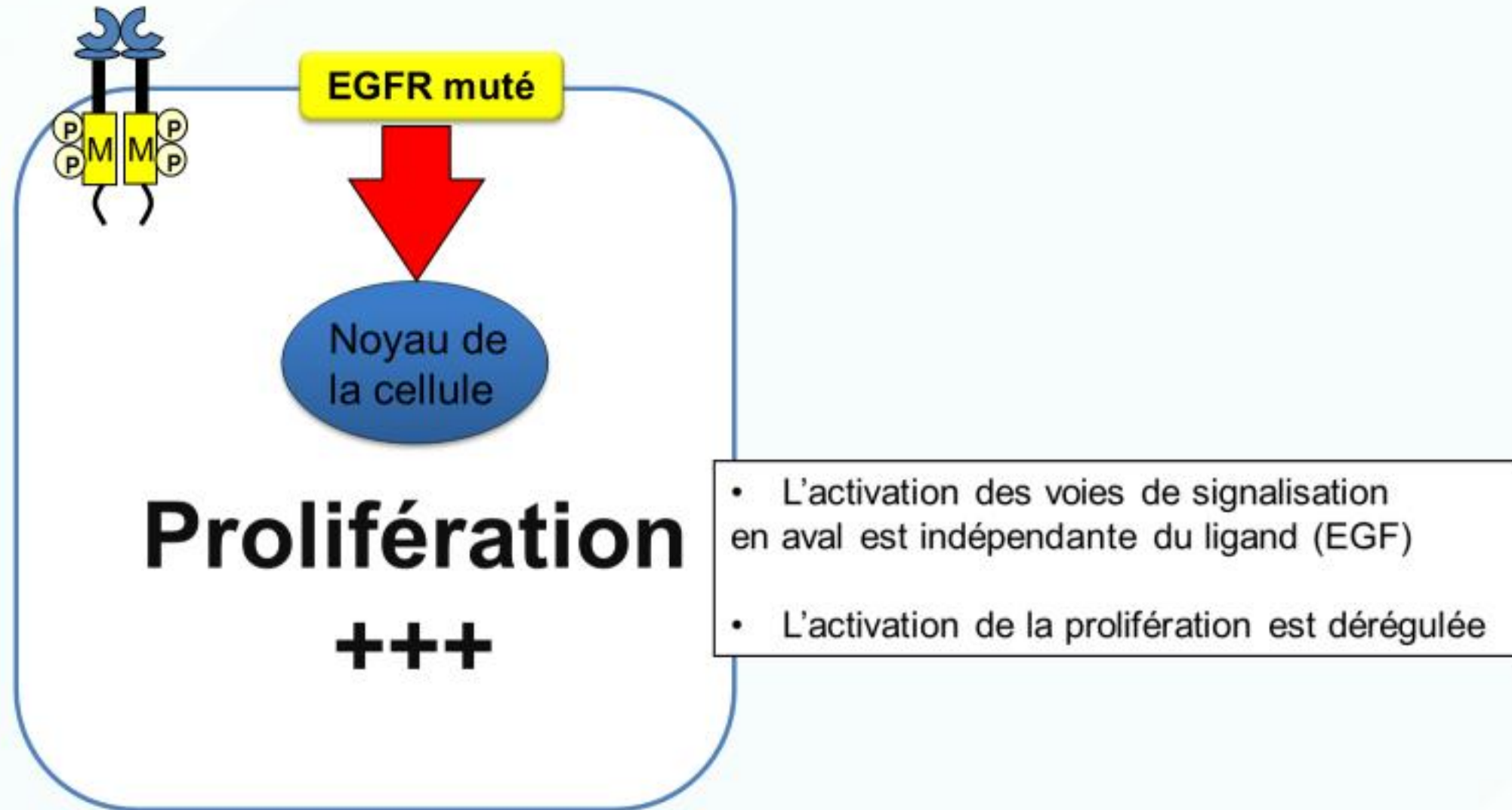
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Thomas J. Lynch et al. N ENGL J MED 350; 2129-2139, 2004



- Essai de traitement par inhibiteur de l'EGFR (2004)
- Objectif : réduire la croissance des cellules en inhibant le récepteur
- Résultat : seuls certains patients répondent
- L'analyse moléculaire de la tumeur de ces patients montre l'existence d'une **Mutation de l'EGFR**

Partie II : L'EGFR/EGFR muté et activation de la prolifération (2)

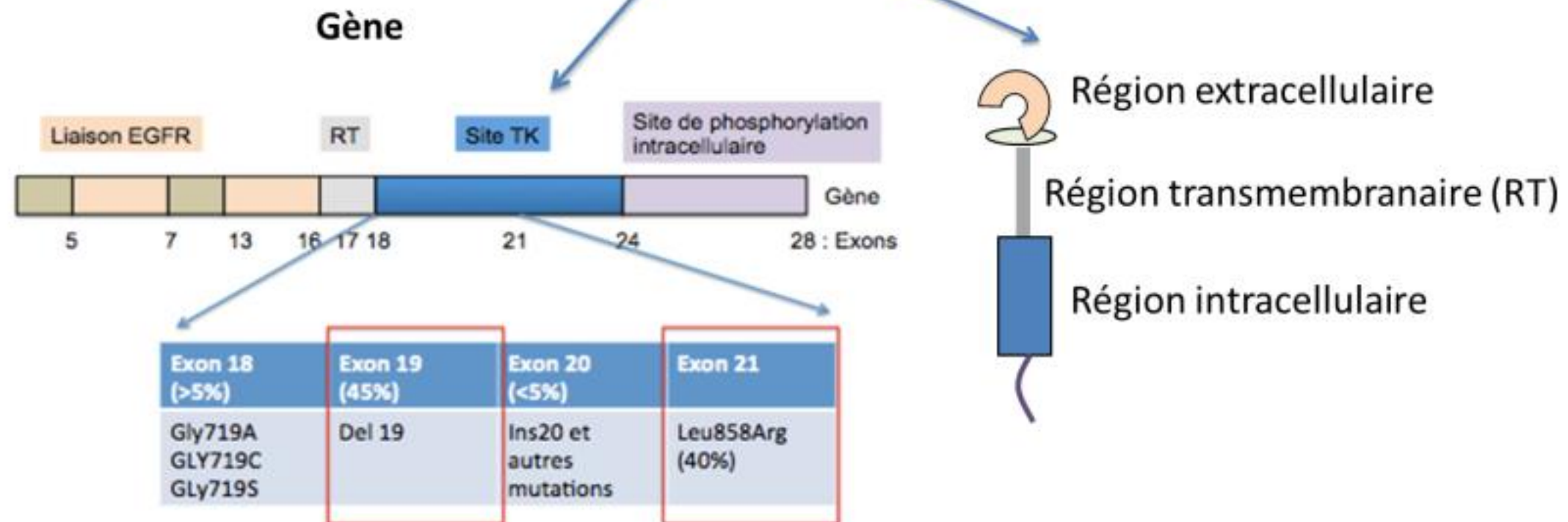


Prolifération, survie cellulaire et mobilité cellulaire

Partie II : Nature des mutations du récepteur à l'EGF

(1)

- Les mutations de l'EGFR dans le cancers du poumon sont **localisées au niveau du site actif**



- Deux types de mutations représentent > 90% des mutations identifiées
- > Mutations classiques du récepteur à l'EGF

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Partie II : Nature des mutations du récepteur à l'EGF (2)



Fréquence de détection	Exon18	Exon19	Exon20	Exon21
Mutations Classiques >90%		Délétion au sein de l'exon19		Position 858
Mutations Rares				
Mutations Exceptionnelles	Mutations complexes (plus d'une mutation au sein de la tumeur)			

Partie II : Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec un CBNPC EGFR muté



Une entité physio-pathologique particulière qui représente 10-15% des cancers chez les caucasiens et plus de 40% chez les asiatiques



Les cancers du poumon EGFR mutés sont :

- Des adénocarcinomes
- Des cancers se développant chez les patients non fumeurs
- Des cancers prédominants chez les femmes
- Des cancers plus fréquents dans les populations asiatiques
- Sont sensibles à un traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR dans la grande majorité des cas



Une mutation de l'EGFR est plus fréquemment identifiée dans les cas suivants :



Cancers de type épidermoïde



Adénocarcinomes



Patient fumeur



Patient non fumeur

OK

Votre réponse est correcte.

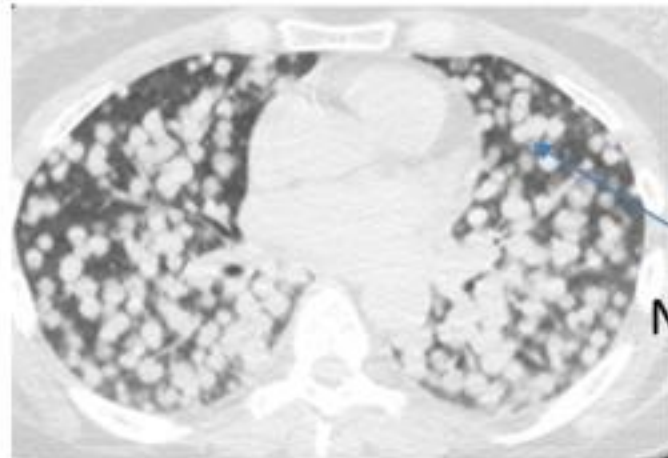
Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



Partie II : EGFR muté et prise en charge



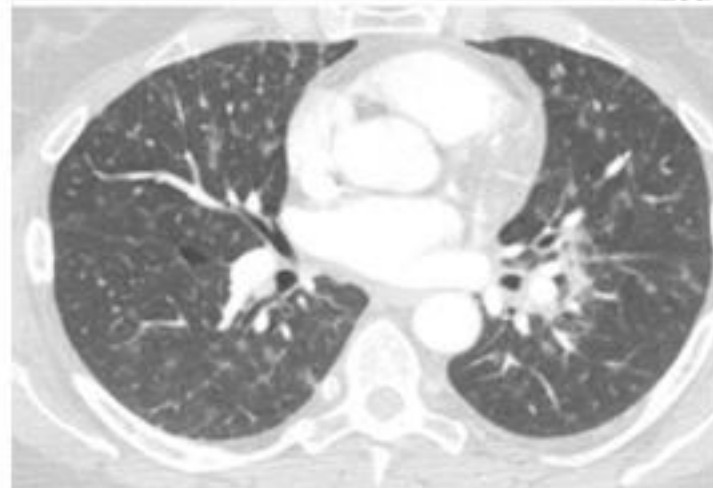
Scan avant inhibiteur de l'EGFR



Dr MP Revel, HEGP,
Radiologie

Nodule tumoral

11/01/2008



21/02/2008

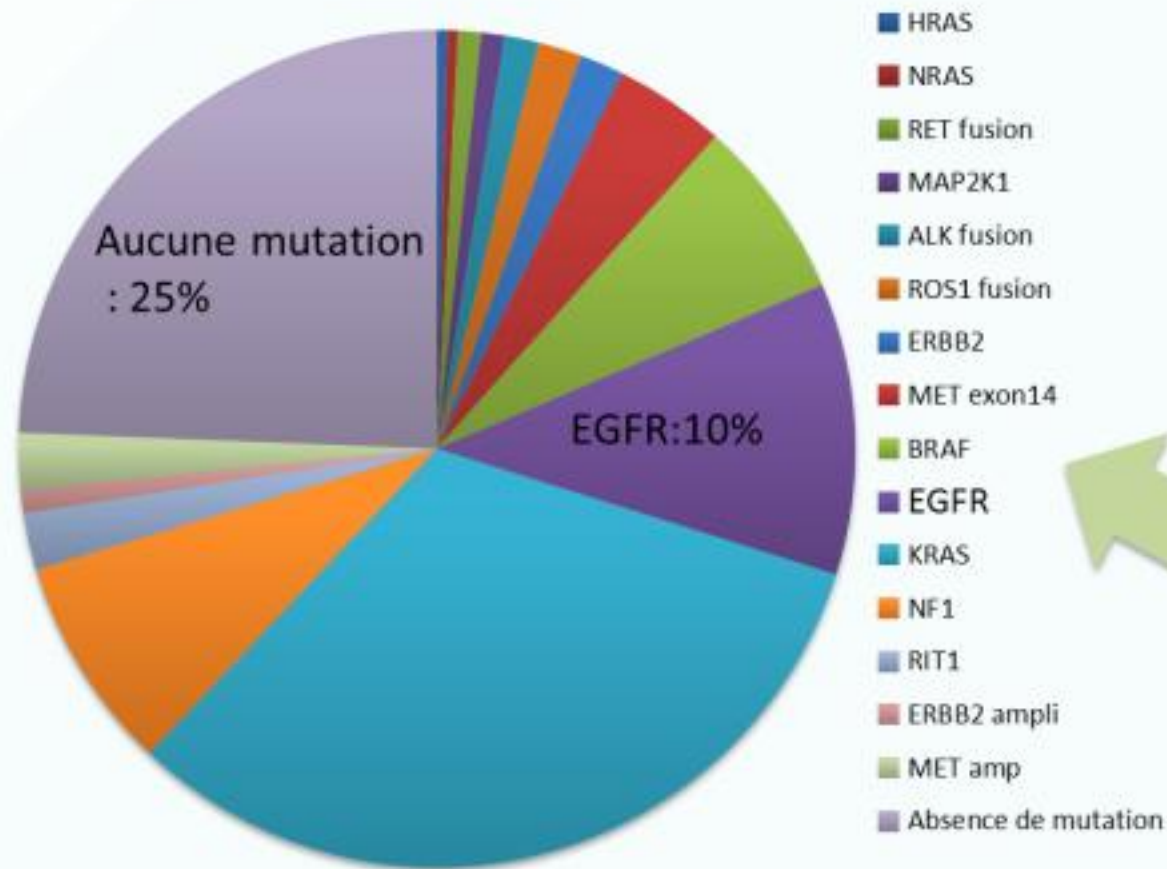
Scan après inhibiteur de l'EGFR

- Les Médicaments Anti-EGFR sont souvent efficaces chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée

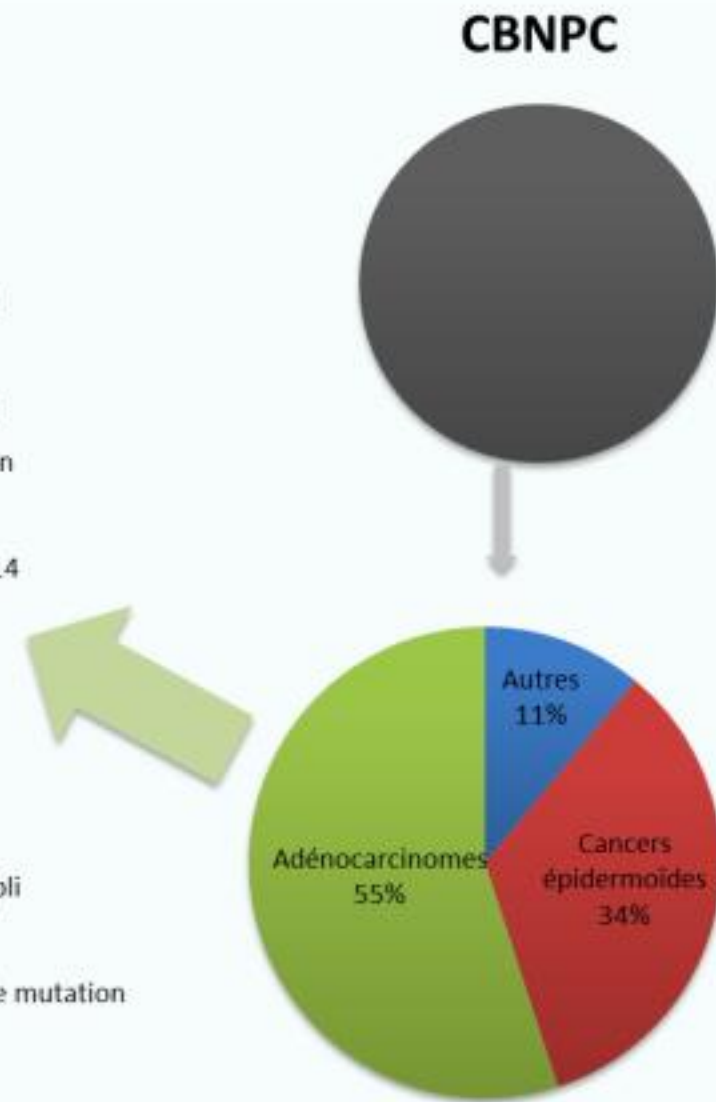


Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Partie II : Au delà de l'EGFR



Classification moléculaire



Classification histologique

D'après: Evolving genomic classification of NSCLC. Li T et al: *J Clin Oncol* 2013; **31**: 1039–1049 et Colisson et al (TCGA) 2014.,

1

Partie I

- . Introduction
- . Classification des cancers du poumon
- . Mutations somatiques et cancer du poumon

2

Partie II

- . Le récepteur à l'EGF
- . L'EGFR / EGFR muté et activation de la prolifération
- . Nature des mutations du récepteur à l'EGF
- . Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec un CBNPC EGFR muté
- . Mutations de l'EGFR et prise en charge

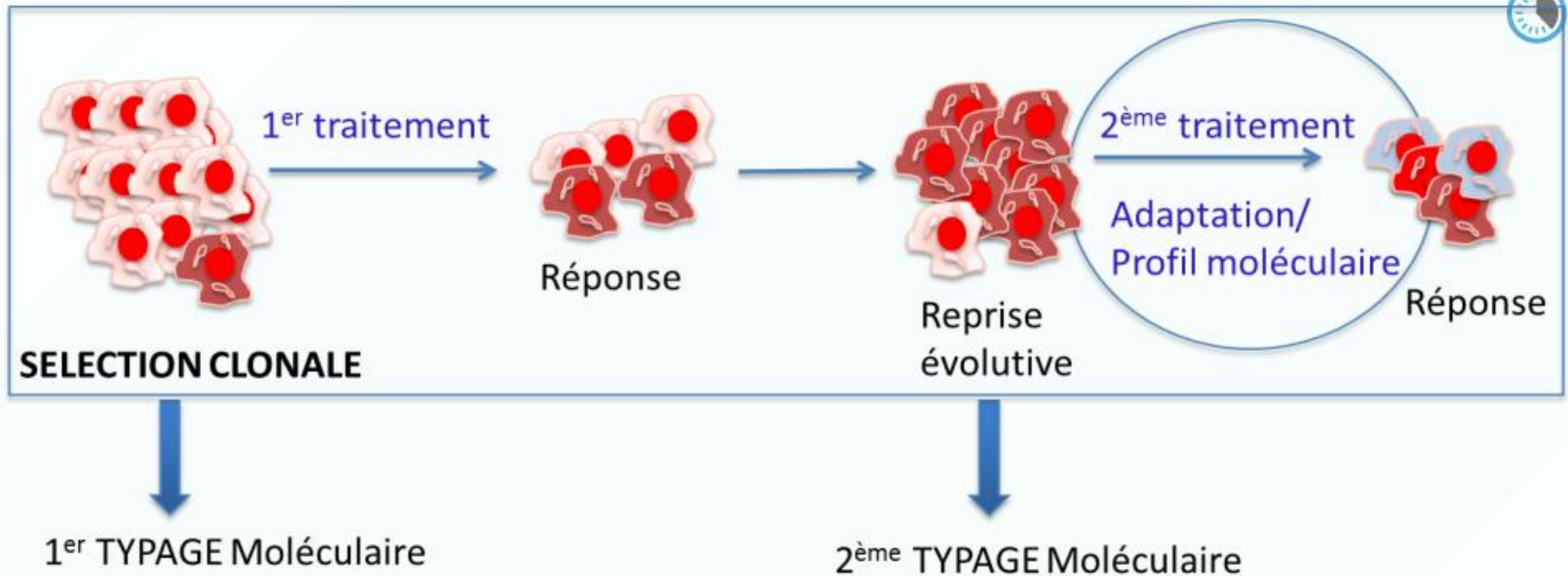
3

Partie III

- . Evolution du profil mutationnel au cours du temps
- . Notion dynamique moléculaire et ADN tumoral circulant

Cliquez sur suite pour découvrir l'étape suivante

Partie III : Evolution du profil mutationnel au cours du temps

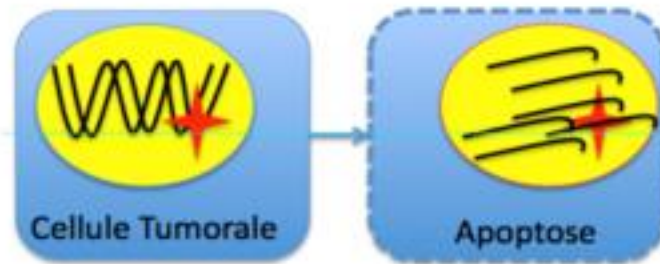


Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Partie III : Dynamique moléculaire et ADN tumoral circulant



Les altérations génétiques identifiées dans la tumeur peuvent permettre de suivre la présence d'ADN tumoral dans le sang .



ADN tumoral libéré dans le sang du patient

Suivi de l'évolution sous traitement (réponse)

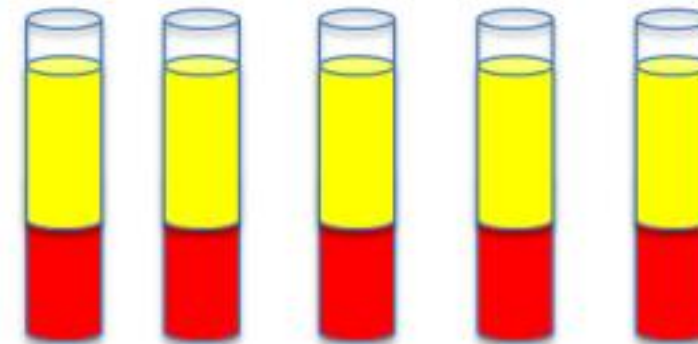
>Identifier des mutations de résistance secondaire

SUIVI rebiopsie

SUIVI ADN tumoral circulant



Analyse moléculaire du tissu tumoral



Suivi de l'évolution sous traitement (réponse)

Identifier des mutations de résistance secondaire

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



Points essentiels (1)



Il existe plusieurs cancers du poumon définis sur le plan :
Histologique (architecture et aspect des cellules) et **Moléculaire** (typage génétique)



La charge mutationnelle est liée à l'exposition au tabac mais tous les cancers ne sont pas tabac induits



Les cancers du poumon avec mutation de l'EGFR forment un sous groupe particulier de cancer du poumon



Les mutations de l'EGFR sont activatrices et la prolifération cellulaire est dérégulée

Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



Points essentiels (2)



L'utilisation des médicaments anti-EGFR est restreinte aux patients métastatiques ayant une tumeur EGFR mutée (en 1ère ligne de traitement)



Au delà de l'EGFR, il est nécessaire aujourd'hui de caractériser les cancers du poumon sur un ensemble de gènes. Ce typage plus large est rendu accessible, par le développement des techniques de séquençage haut débit



Le profil mutationnel d'une tumeur n'est pas figé, il évolue au cours du temps



La caractérisation de l'ADNtc permet de suivre l'évolution de la maladie et dans certains cas de proposer une alternative basée sur l'identification d'une nouvelle altération

Vous pouvez passer à l'écran suivant.

Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



Merci d'avoir suivi ce cours.

Maintenant un diaporama commenté sur le
"Séquencage nouvelle génération"