



Oncologie JPIP 2021
72e Journées pharmaceutiques internationales de Paris



Meilleure compréhension de la biologie des cancers et développement de nouveaux traitements

19 novembre 2021

Alain Puisieux
Institut Curie

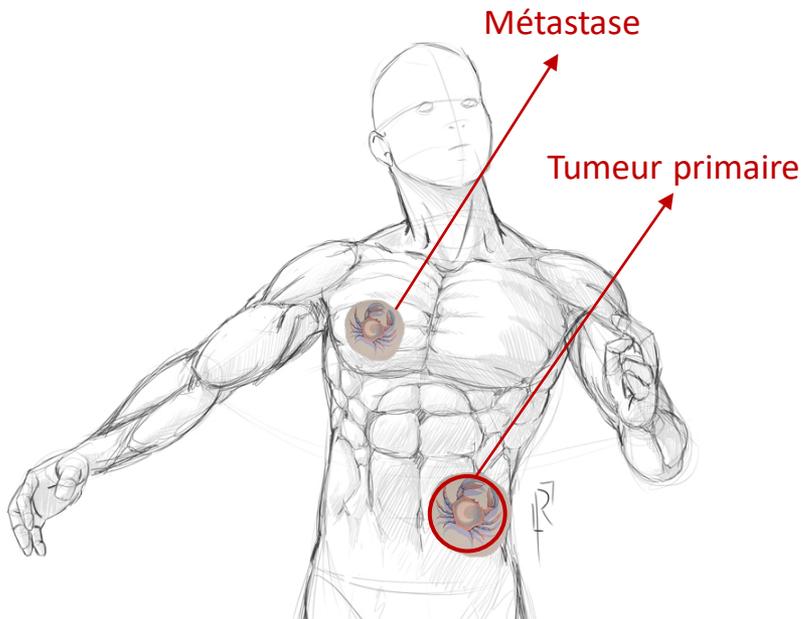


Les cancers: une famille de pathologies



<https://www.who.int/cancer>

« Le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. L'une des caractéristiques définissant le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. »

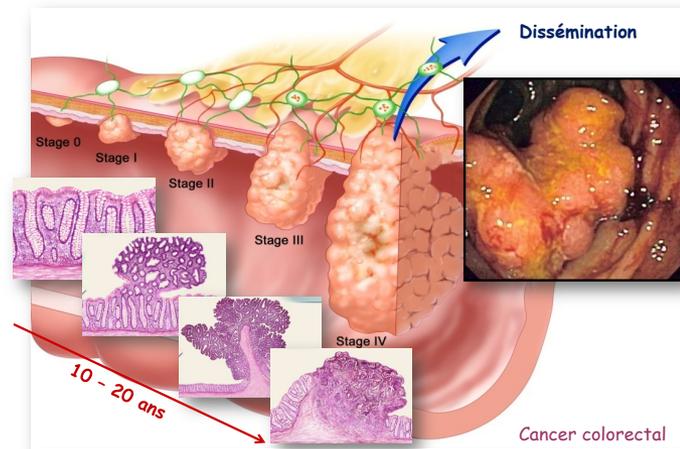
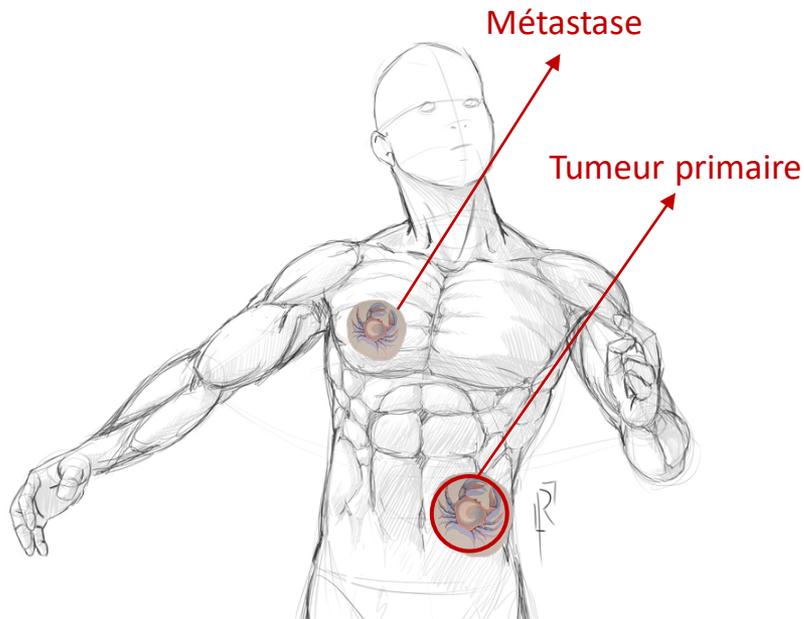


Les cancers: une famille de pathologies



<https://www.who.int/cancer>

« Le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. L'une des caractéristiques définissant le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la **croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles** et qui peuvent alors **envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes.** »

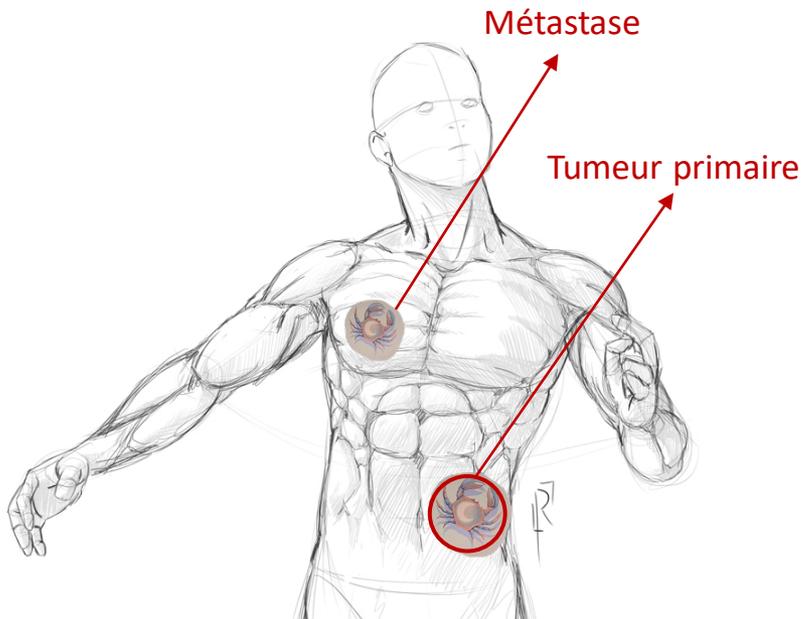


Les cancers: une famille de pathologies diverses et complexes



<https://www.who.int/cancer>

« Le cancer est un **terme générique** appliqué à un **grand groupe de maladies** pouvant toucher une **partie quelconque de l'organisme**. L'une des caractéristiques définissant le cancer est l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent alors envahir des zones voisines de l'organisme et se propager à d'autres organes. »



OMS:

- . ~ 250 types histologiques de cancers
- . Survie à 5 ans: <5% à >98%

“

Ce qui est simple est faux,

ce qui est compliqué

est inutilisable.

Paul Valéry
1871-1945



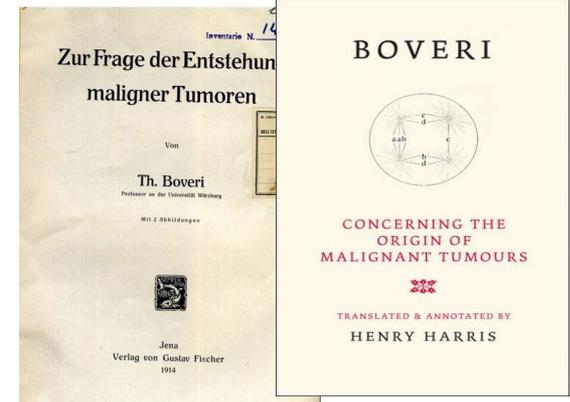
Cellular origins of human cancers



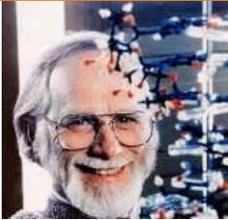
R. Virchow
1855



Th. Boveri
1902



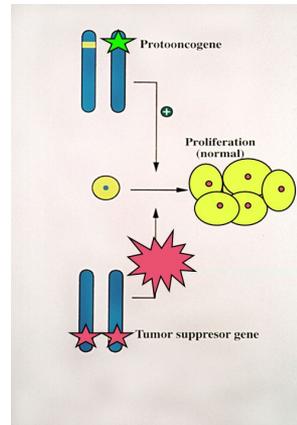
Discovery of the first cellular oncogene of cancers



M. Bishop
1976



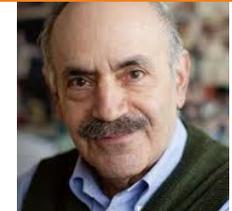
H. Varmus
1976



Discovery of tumor suppressor genes

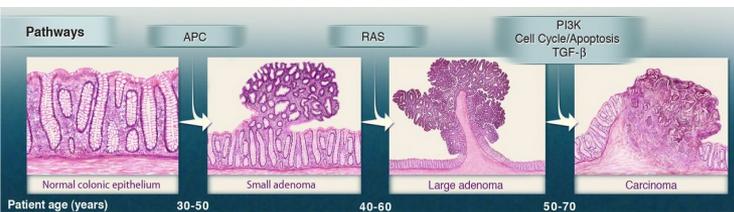


A. Knudson
1971



R. Weinberg
1990

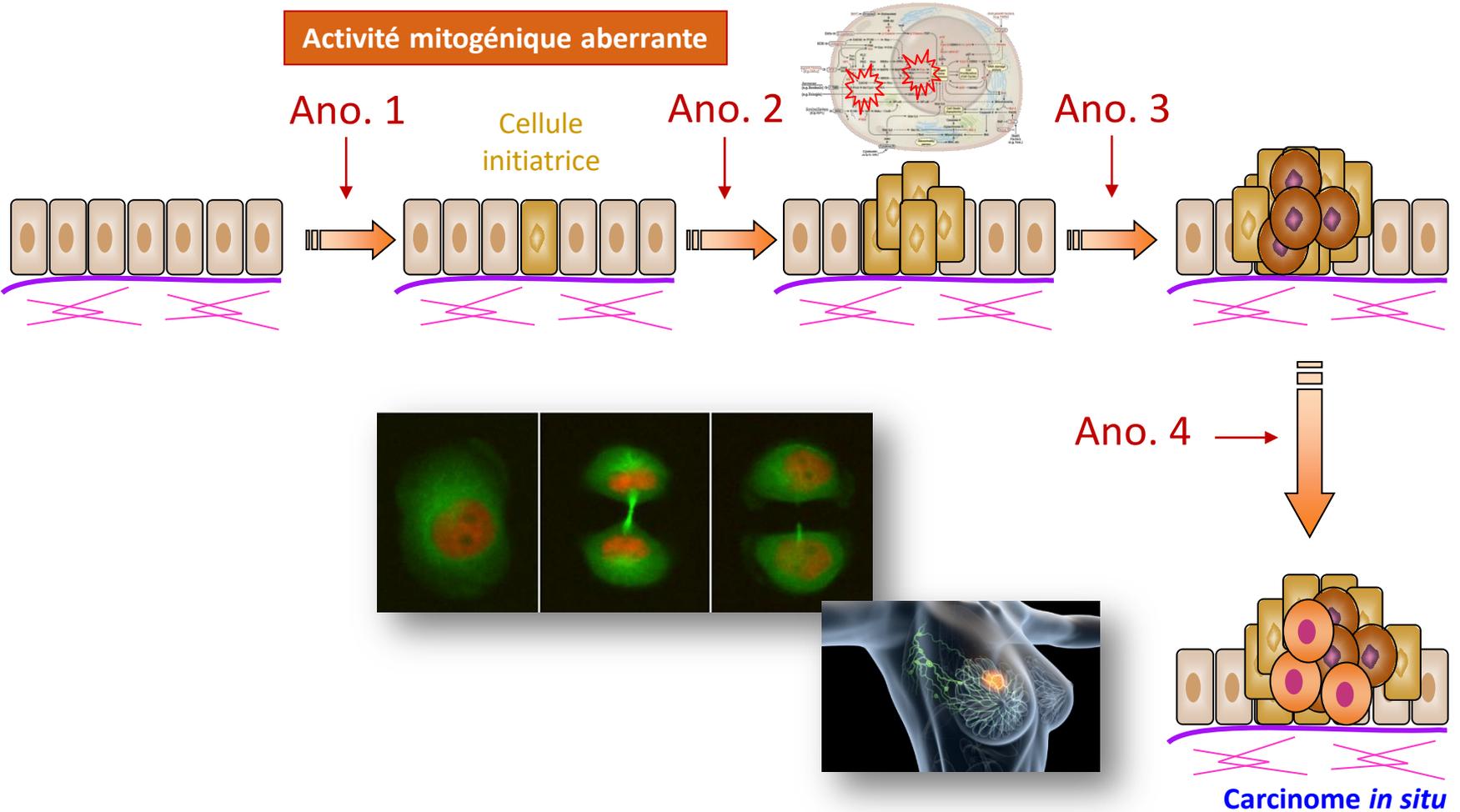
Tumor development as a multi-step process



B. Vogelstein
1990

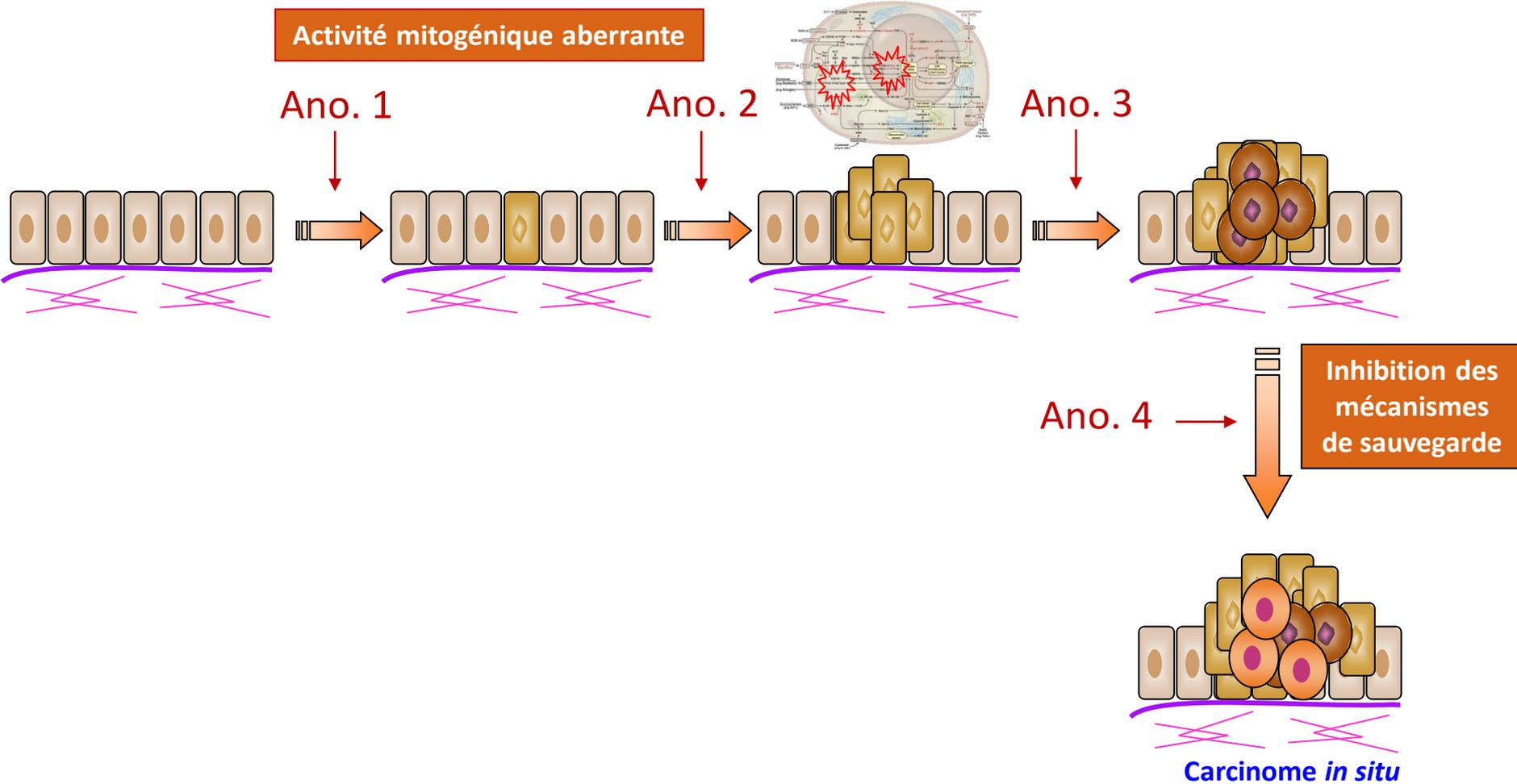
Une représentation très simplifiée du développement tumoral

Activité mitogénique aberrante



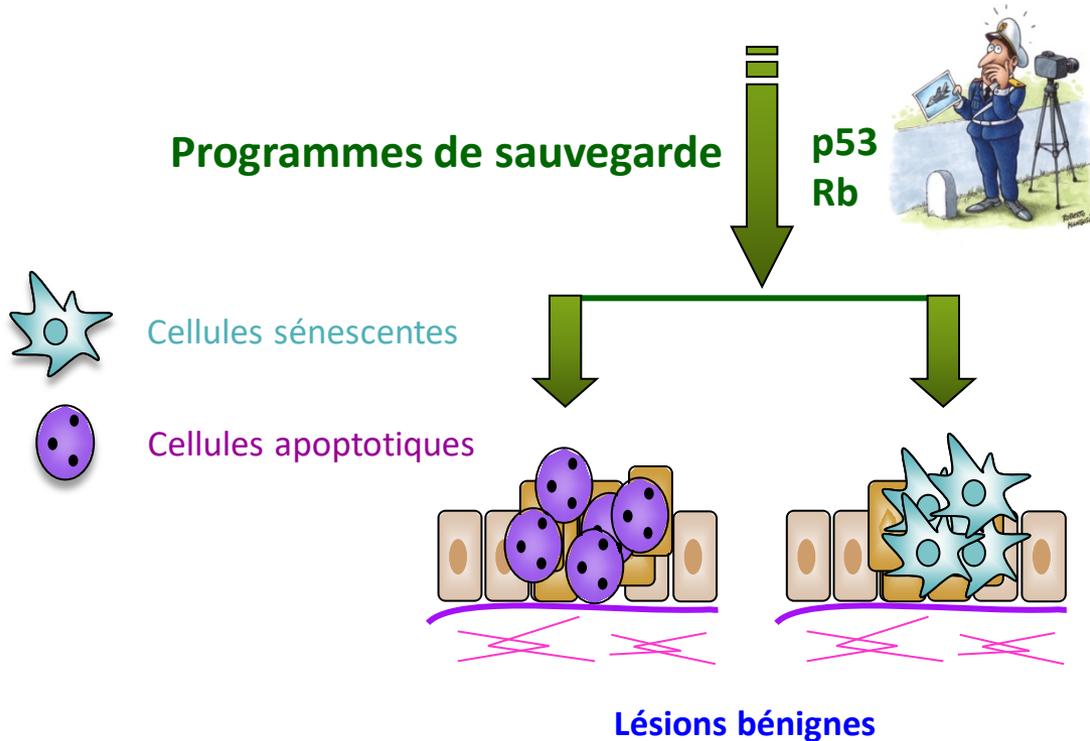
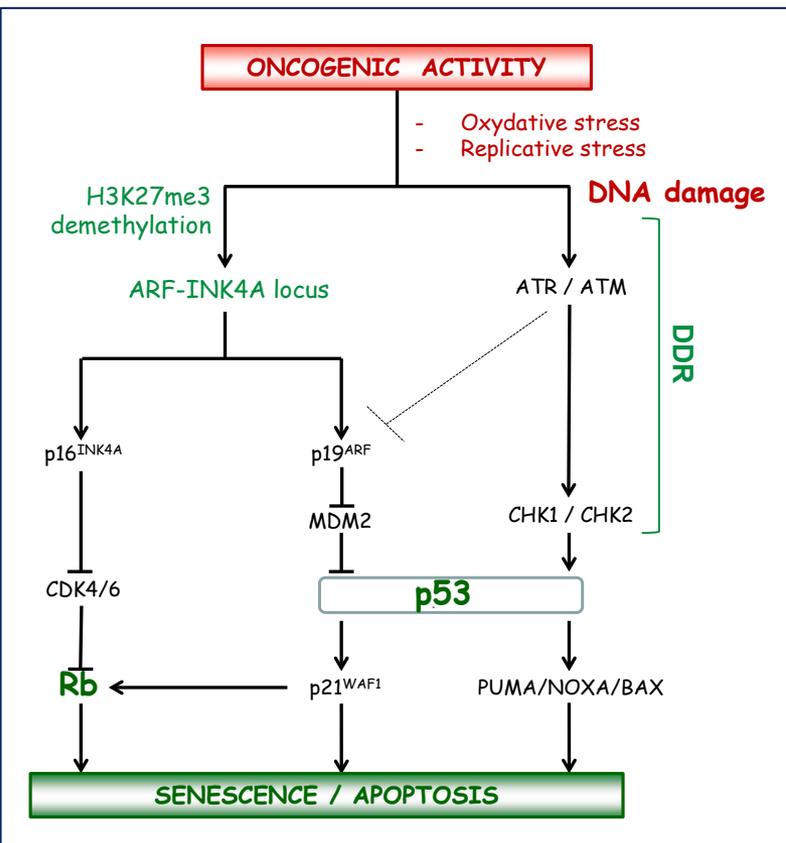
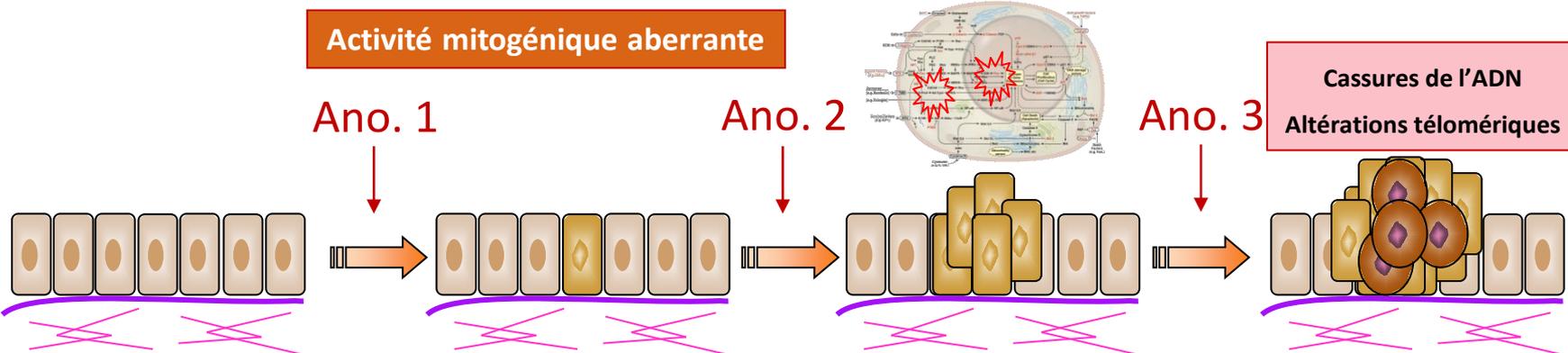
Ano. : anomalies génétiques ou épigénétiques

Une représentation très simplifiée du développement tumoral



Ano. : anomalies génétiques ou épigénétiques

Une représentation très simplifiée du développement tumoral



Une représentation très simplifiée du développement tumoral

Lésions pulmonaires



Lésions mélanocytaires



Tissu normal

Hyperplasie

Carcinome (NSCC)

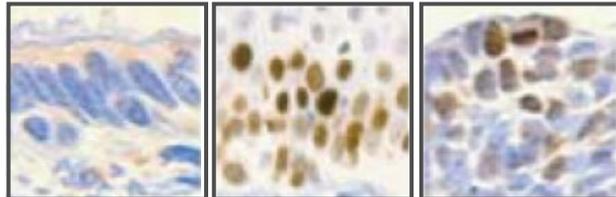
Peau normale

Nevus

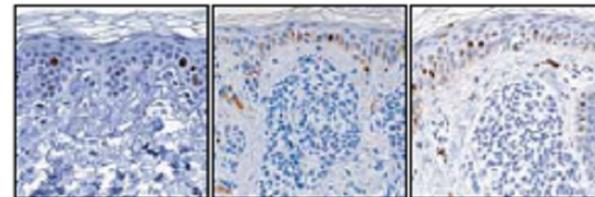
Nevus

(m B-Raf)

Ki67

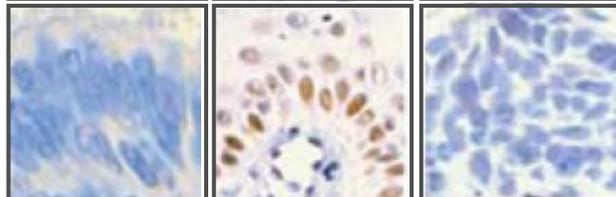


Prolifération



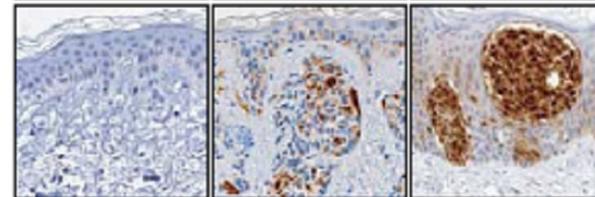
Ki-67

p53



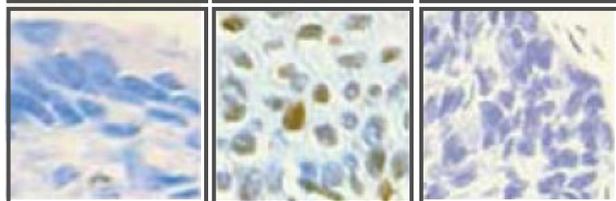
Effecteurs de l'apoptose

Effecteurs de sénescence



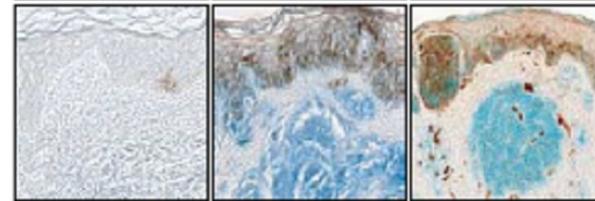
p16^{Ink4a}

TUNEL



Apoptose

Sénescence



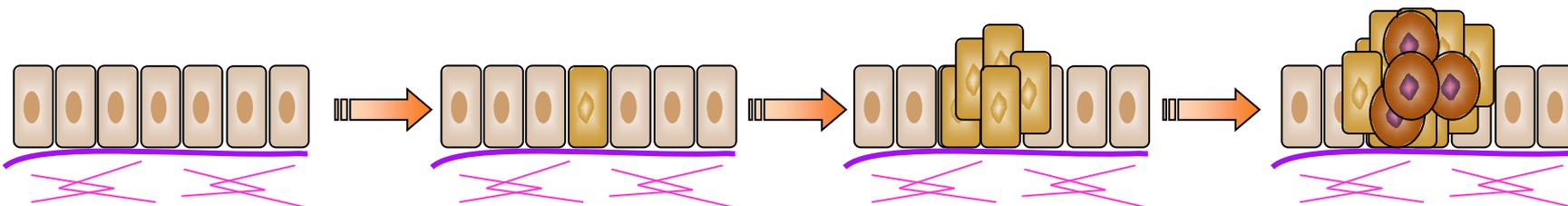
SA-β-Gal

(Gorgoulis *et al.*, *Nature* 2005)

(Michaloglou *et al.*, *Nature*, 2005)

Une représentation très simplifiée du développement tumoral

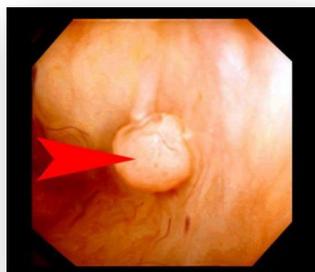
Activité mitogénique aberrante



Nevus



Mélanome

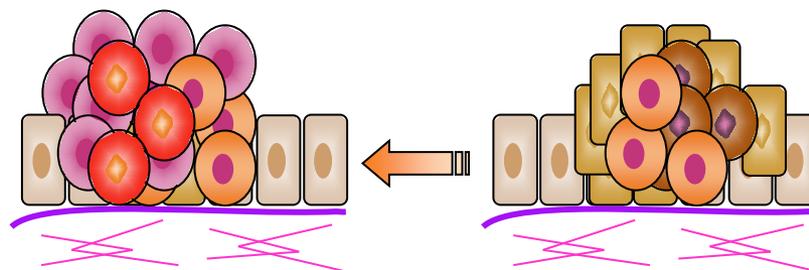
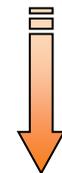


Polype



Carcinome

Inhibition des mécanismes de sauvegarde

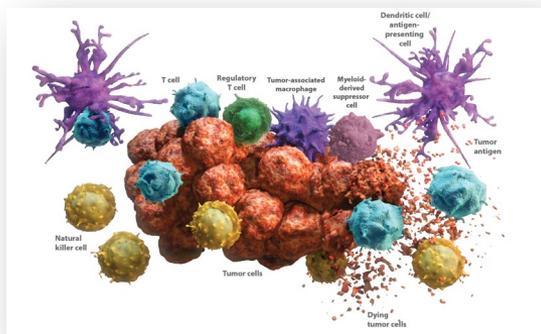
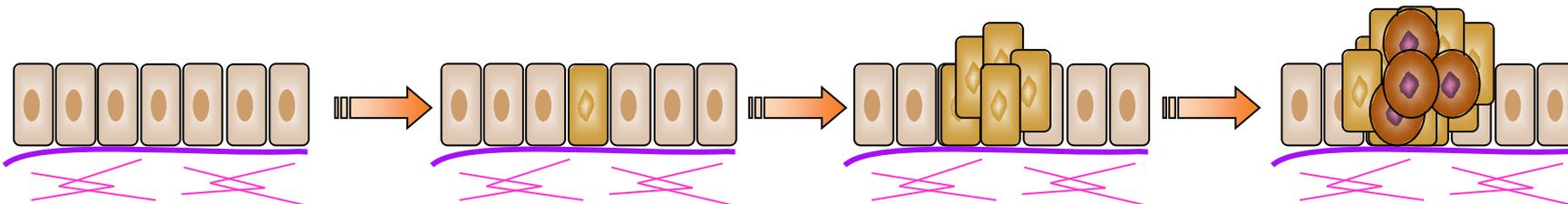


Carcinome

- Fréquence des mutations des p53 dans les cancers humains
- *In vitro*, coopération entre l'activation de Ras ou de Myc et l'inhibition de p53

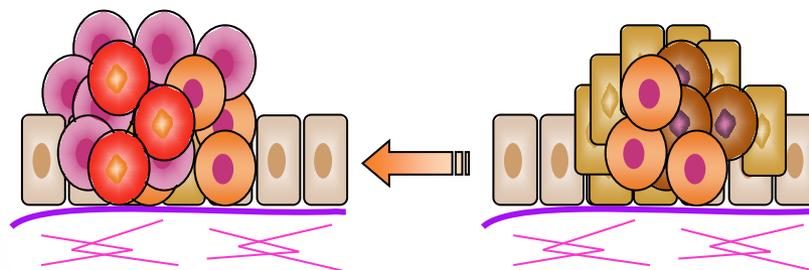
Une représentation très simplifiée du développement tumoral

Activité mitogénique aberrante

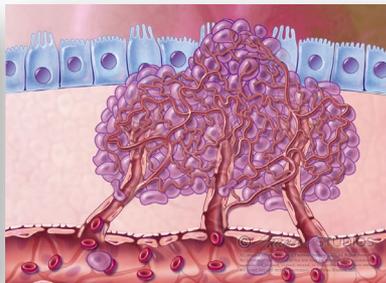
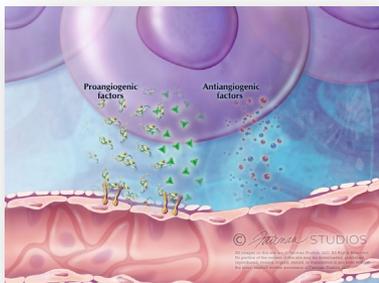


Echappement au SI

Inhibition des mécanismes de sauvegarde



Carcinome

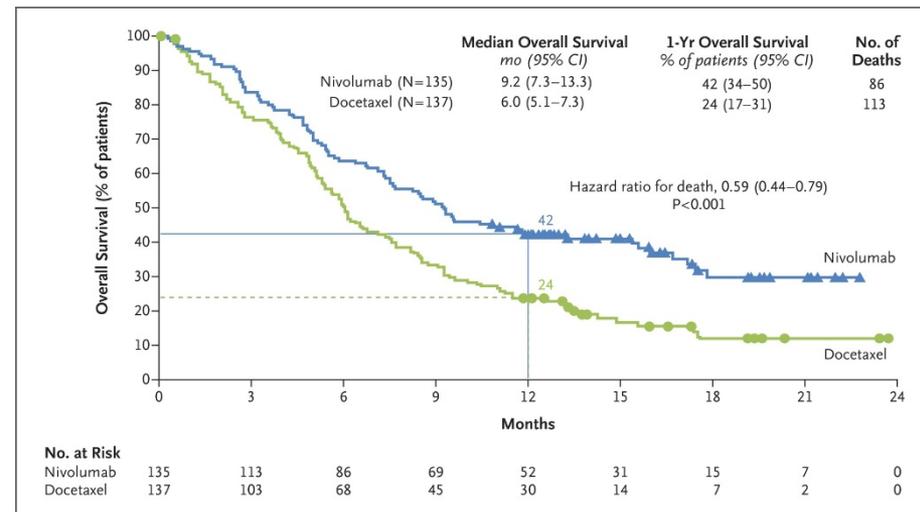
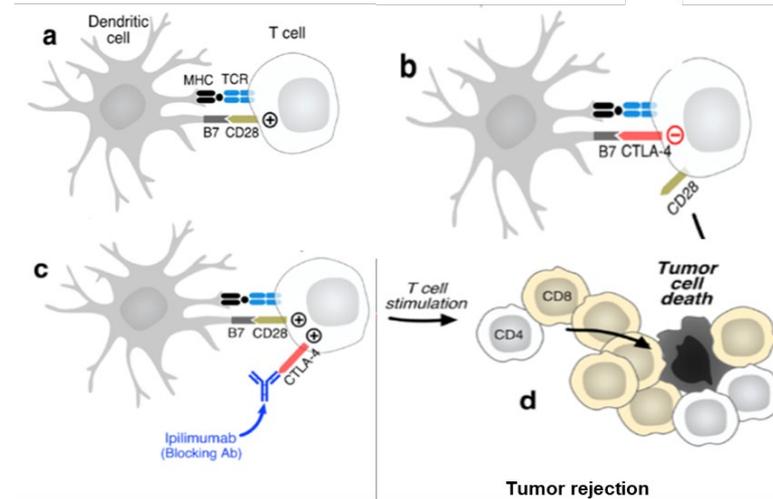
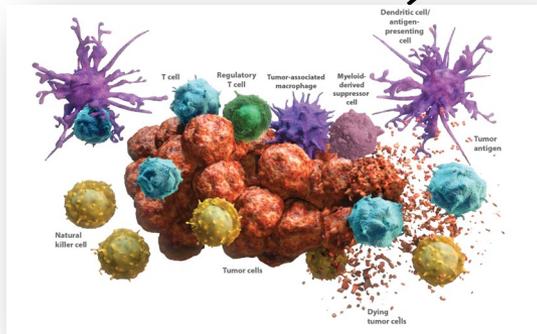
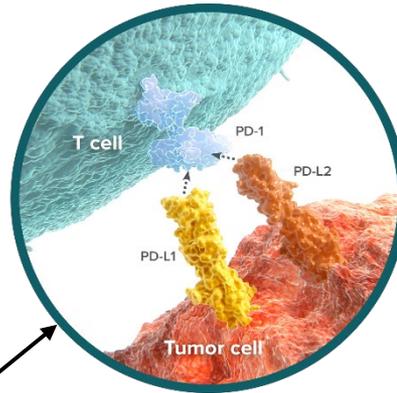


Néoangiogenèse

De la recherche fondamentale à la clinique



James Allison, Tasuku Honjo
Nobel Prize Medicine 2018

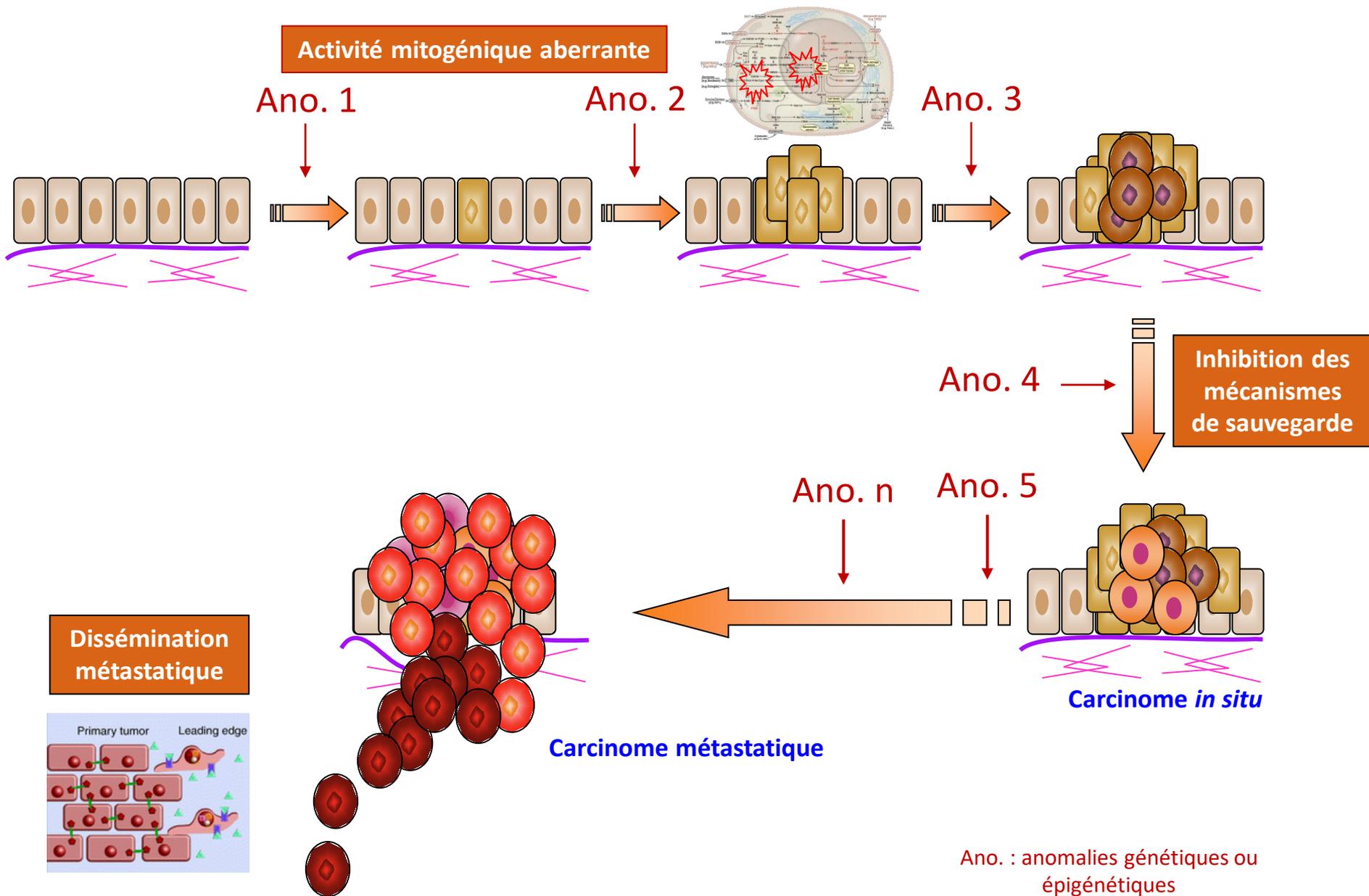




Oncologie JPIP 2021
72e Journées pharmaceutiques internationales de Paris

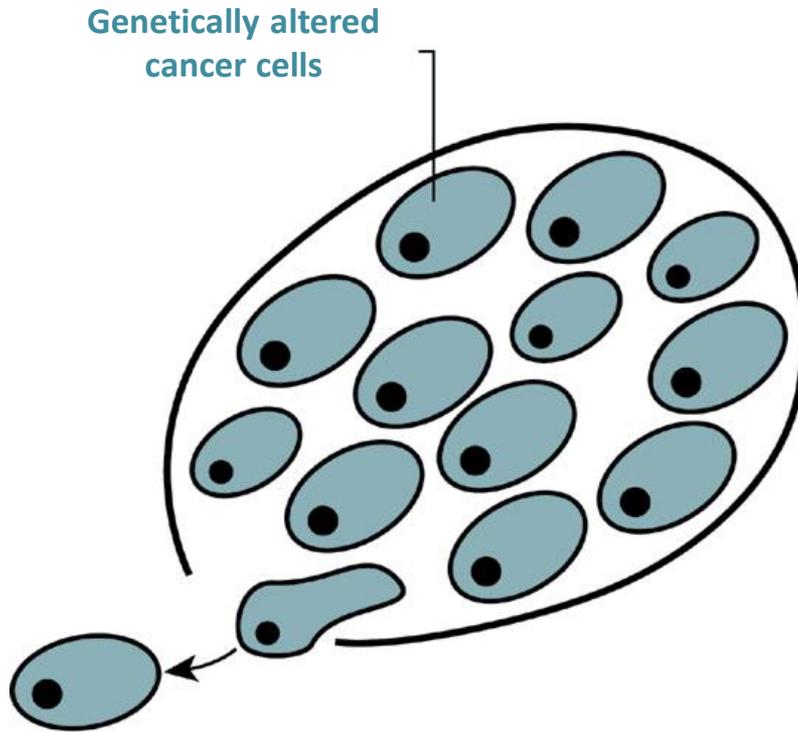
<p>9h45- 10h25</p>	<p>Les immunothérapies en oncologie</p> <p><i>-Les inhibiteurs de points de contrôle</i> : Principe Application dans le mélanome</p> <p>Applications dans le cancer du poumon</p>	<p>Introduction : Dr Isabelle Madelaine-Chambrin, praticien hospitalier-pharmacien des hôpitaux, chef du service de pharmacie, hôpital Saint-Louis (AP-HP).</p> <p>Pr Céleste Lebbé, responsable du centre d'oncodermatologie, hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris.</p> <p>Pr Gérard Zalcman, PU-PH, chef de service Oncologie thoracique, Hôp. Bichat-Claude Bernard AP-HP, Paris.</p>
<p>10h25- 10h40</p>	<p>Les immunothérapies en oncologie</p> <p><i>-Les CAR-T-cells</i></p>	<p>Dr Isabelle Madelaine-Chambrin</p>
<p>10h40- 11h00</p>	<p>Les immunothérapies en oncologie</p> <p><i>-Les effets indésirables « immunomédiés »</i></p>	<p>Dr Stéphane Champiat, oncologue médical, coordonnateur du programme de gestion des toxicités associées aux immunothérapies (ITox), Institut Gustave Roussy</p>

Une représentation très simplifiée du développement tumoral

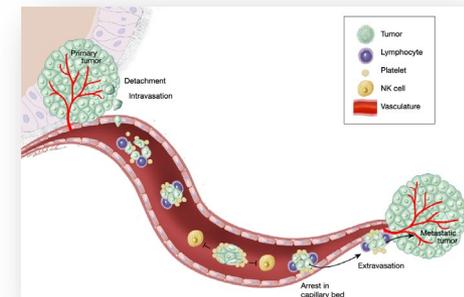
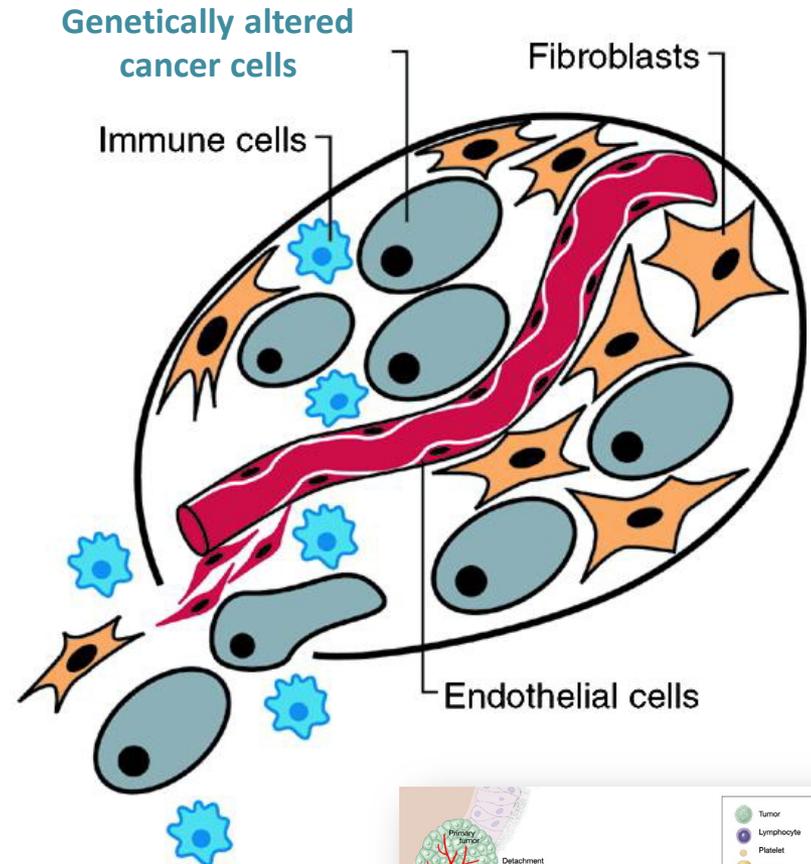


Une représentation très simplifiée du développement tumoral

The Reductionist View



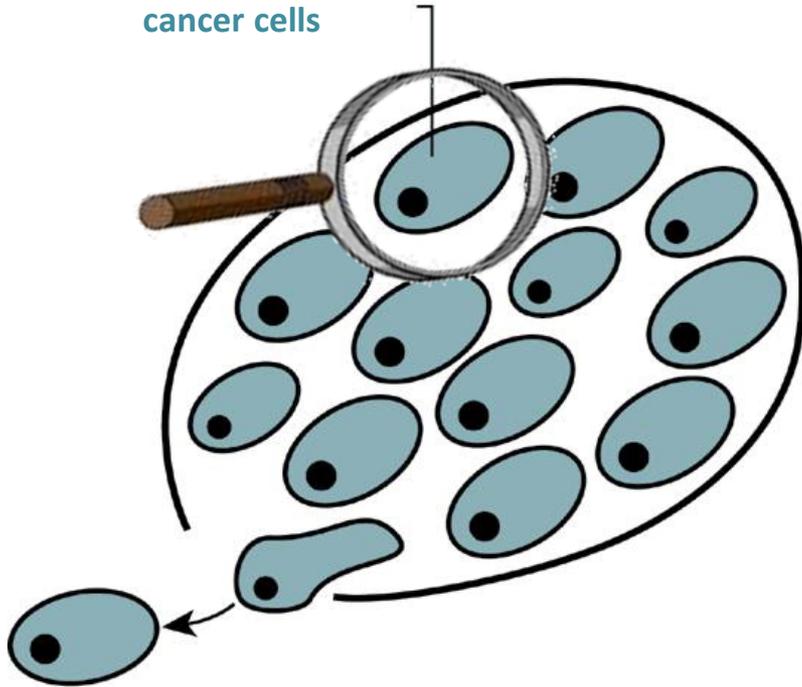
A Heterotypic Cell Biology



De la recherche fondamentale à la clinique

The Reductionist View

Genetically altered cancer cells



- Profils mutationnels
- Profils d'expression génique
- Analyse de l'épigénome

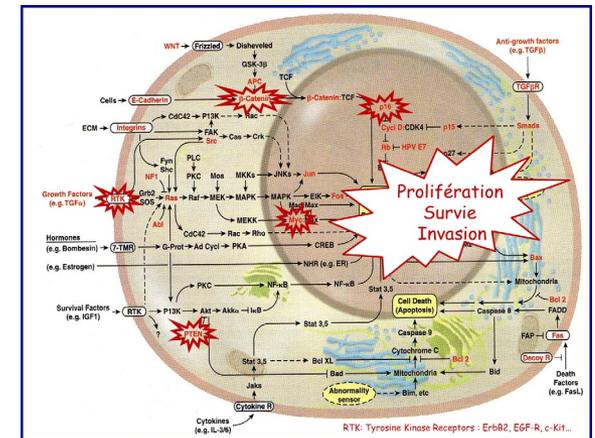


International
Cancer Genome
Consortium

25,000 tumeurs de 50 types différents



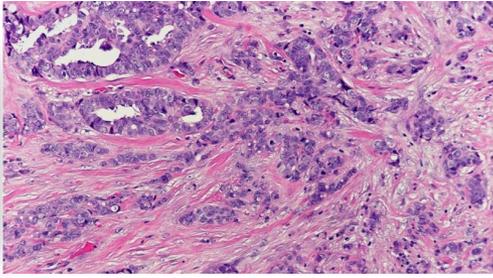
Événements impliqués dans l'initiation
et la progression tumorale



Classification diagnostique et pronostique

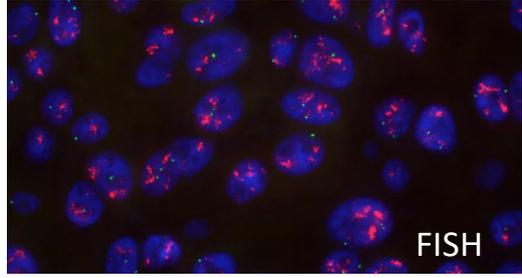


Analyse histologique



Carcinome canalaire invasif

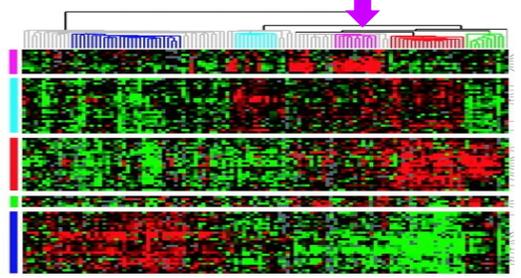
Immunohistochimie et analyses moléculaires *in situ*



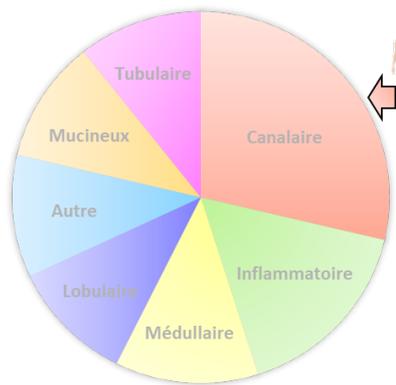
Amplification de HER2/ErbB2



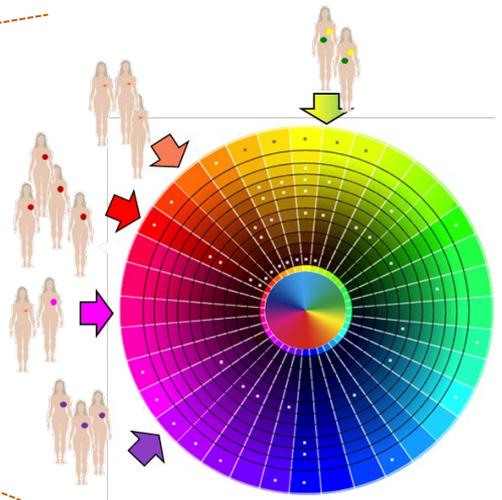
Profils d'expression génique et profils mutationnels



Sous-type moléculaire HER2+



Vers une « médecine de précision »



Thérapeutiques ciblées et Médecine de précision

Anticorps
Molécule chimique

EGFR
Cancer du poumon
Gefitinib

PI3K
LLC, Lymph. folliculaire
Idelalisib

EGFR
Cancer colorectal
Cetuximab

ERBB2/HER2
Cancer du sein
Trastuzumab



BCR-ABL
LMC
Imatinib

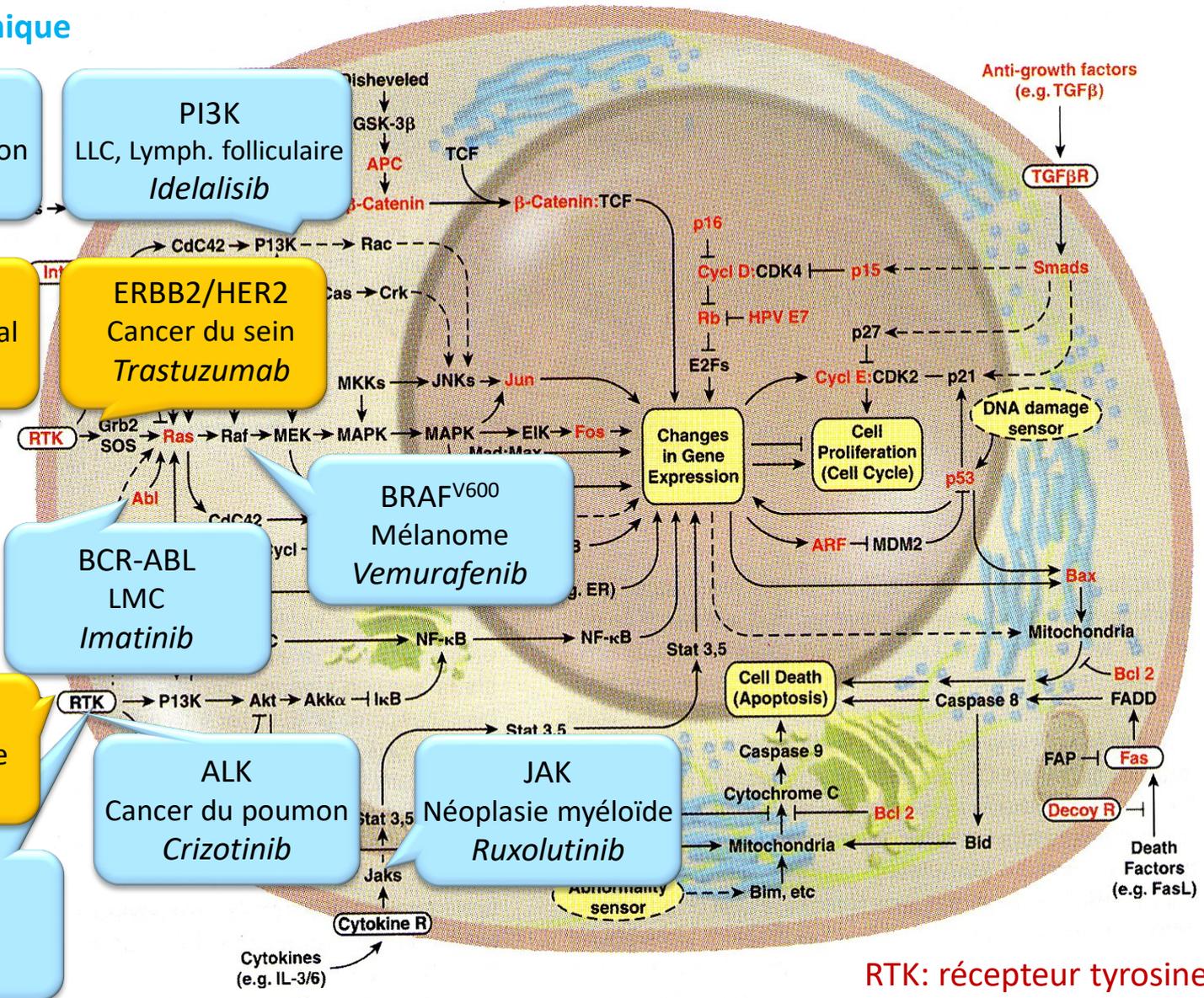
BRAF^{V600}
Mélanome
Vemurafenib

VEGFR2
Cancer gastrique
Ramucirumab

ALK
Cancer du poumon
Crizotinib

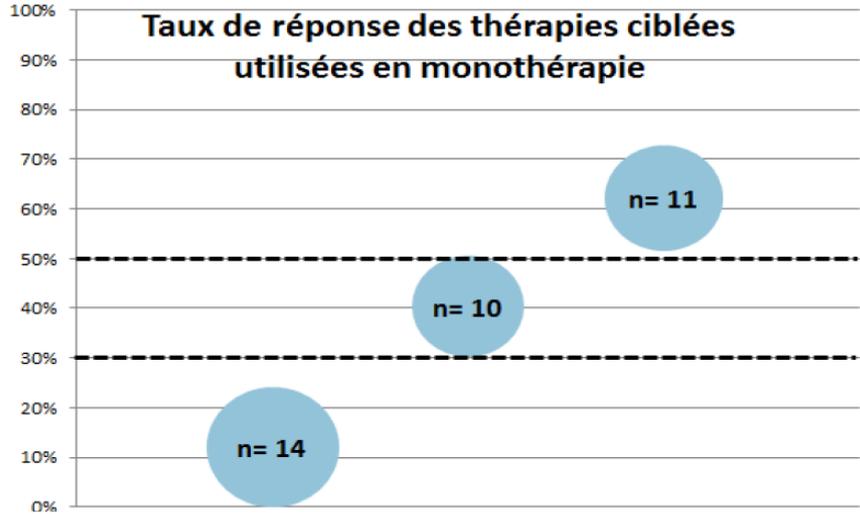
JAK
Néoplasie myéloïde
Ruxolutinib

KIT
GIST
Imatinib

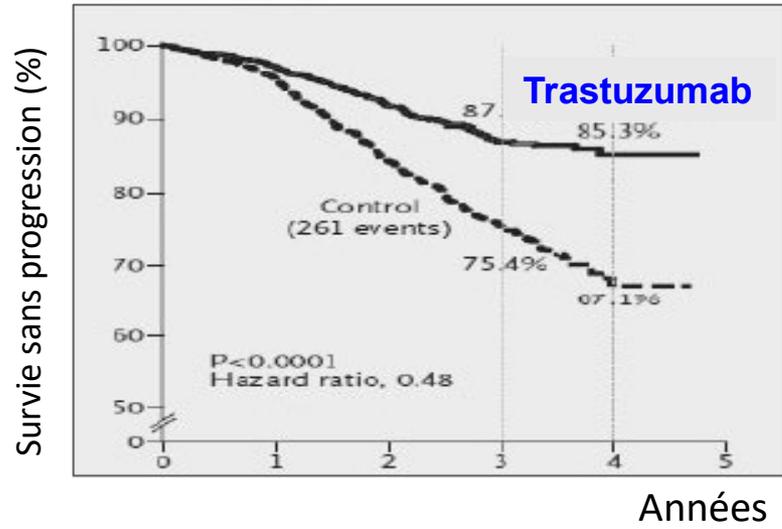


RTK: récepteur tyrosine kinase

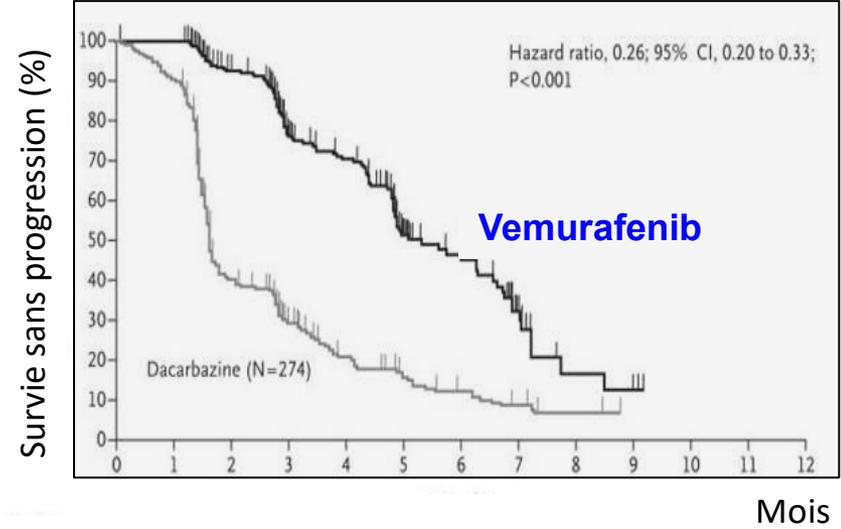
Thérapeutiques ciblées et Médecine de précision



Institut National du Cancer, 2016. Etudes pivots.
Source Agence Européenne des Médicaments



Cancers du sein avec amplification de ERBB2/HER2



Mélanomes avec mutation de BRAF^{V600}

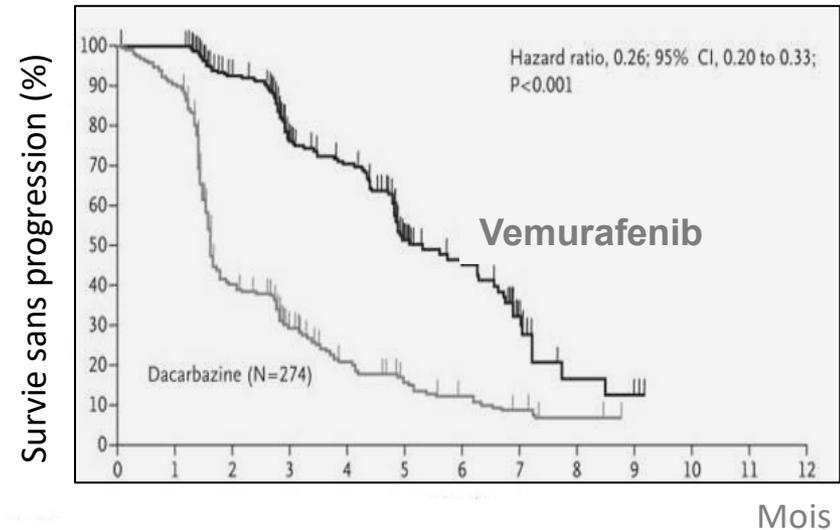
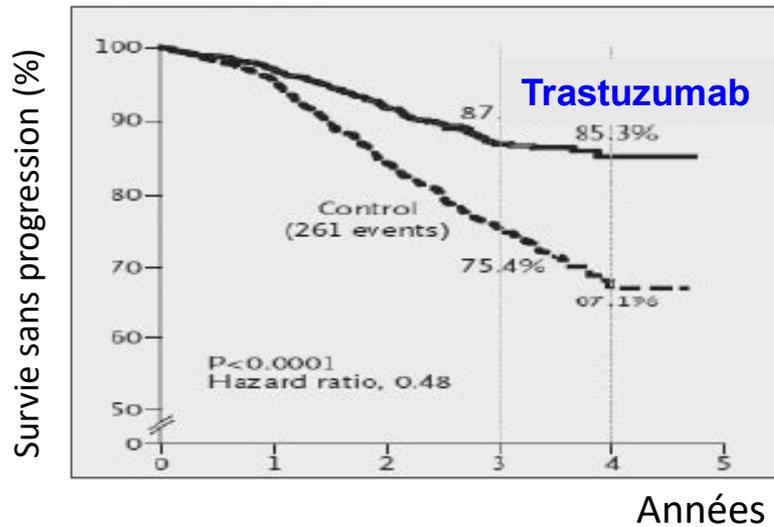


Oncologie JPIP 2021
72e Journées pharmaceutiques internationales de Paris

11h50-12h45

Les inhibiteurs de
mécanismes oncogéniques :
-Thérapies ciblées
-Hormonothérapies
-Application dans le cancer du sein

Pr J.-Y. Pierga, chef du département d'oncologie médicale,
Institut Curie

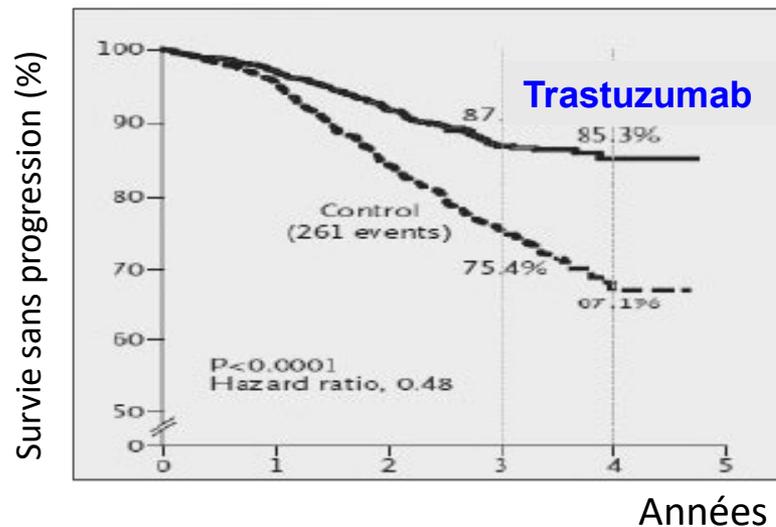


Cancers du sein avec amplification de ERBB2/HER2

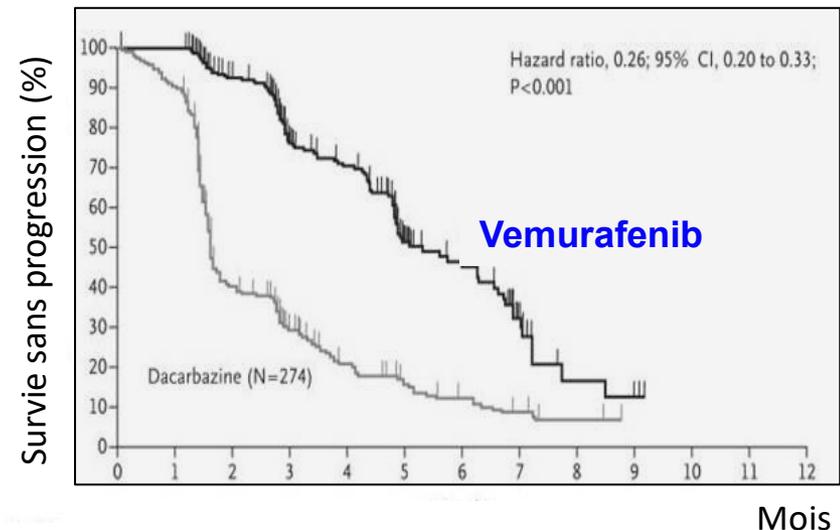
Mélanomes avec mutation de BRAF^{V600}

Limites:

- Une mutation « activable » n'est pas toujours identifiée
- La thérapeutique doit cibler une anomalie précoce et causale
- L'efficacité du ciblage d'une mutation donnée est affectée par le contexte cellulaire
- La présence de la cible n'assure pas la réponse à la thérapie ciblée
- Après réponse, le risque de rechute est élevé



Cancers du sein avec amplification de ERBB2/HER2



Mélanomes avec mutation de BRAF^{V600}



Homme, 38 ans.

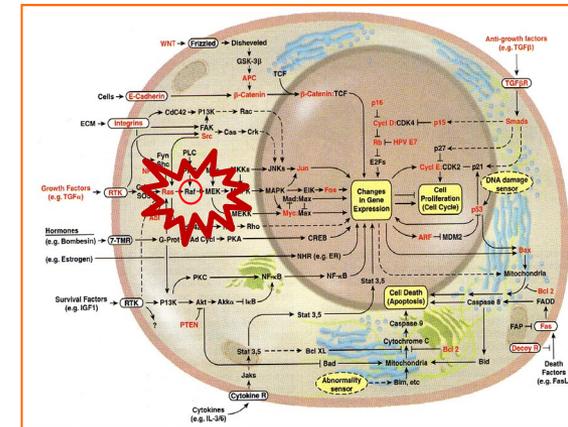
Mélanome avec métastases multiples:
poumon, foie, os, sous-cutanées



Résistance à la dacarbazine et aux combinaisons de
carboplatine, paclitaxel, interféron- α , et interleukine-2

Mutation de B-RAF: *BRAF*^{V600E}

(Wagle et al., *J. Clin. Oncol.* 2011)

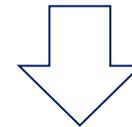




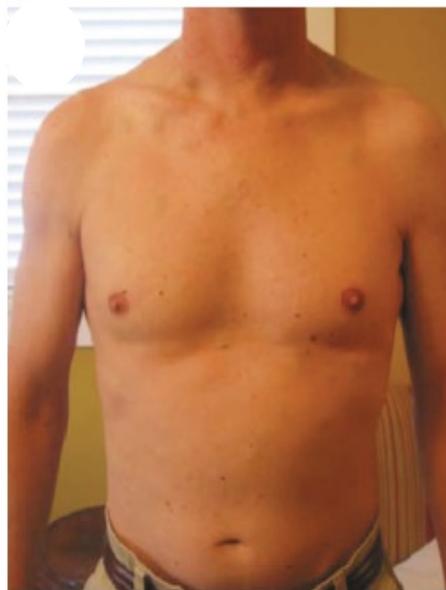
Inhibiteur de B-RAF^{V600E}

Vemurafenib

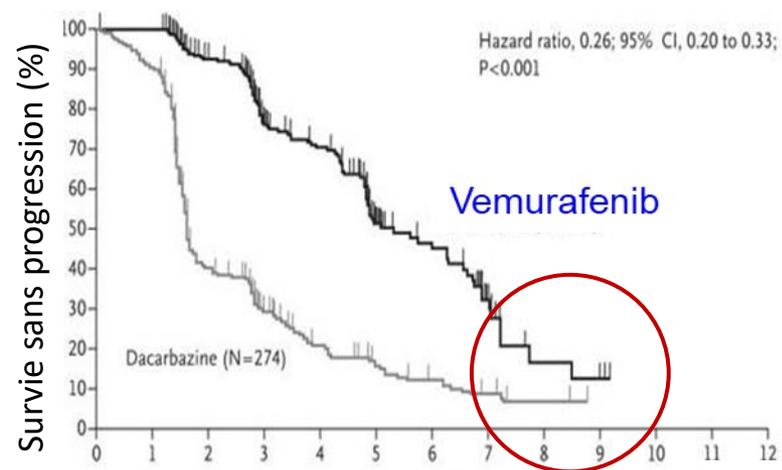
15 semaines
de traitement



Régression des métastases



23 semaines de traitement

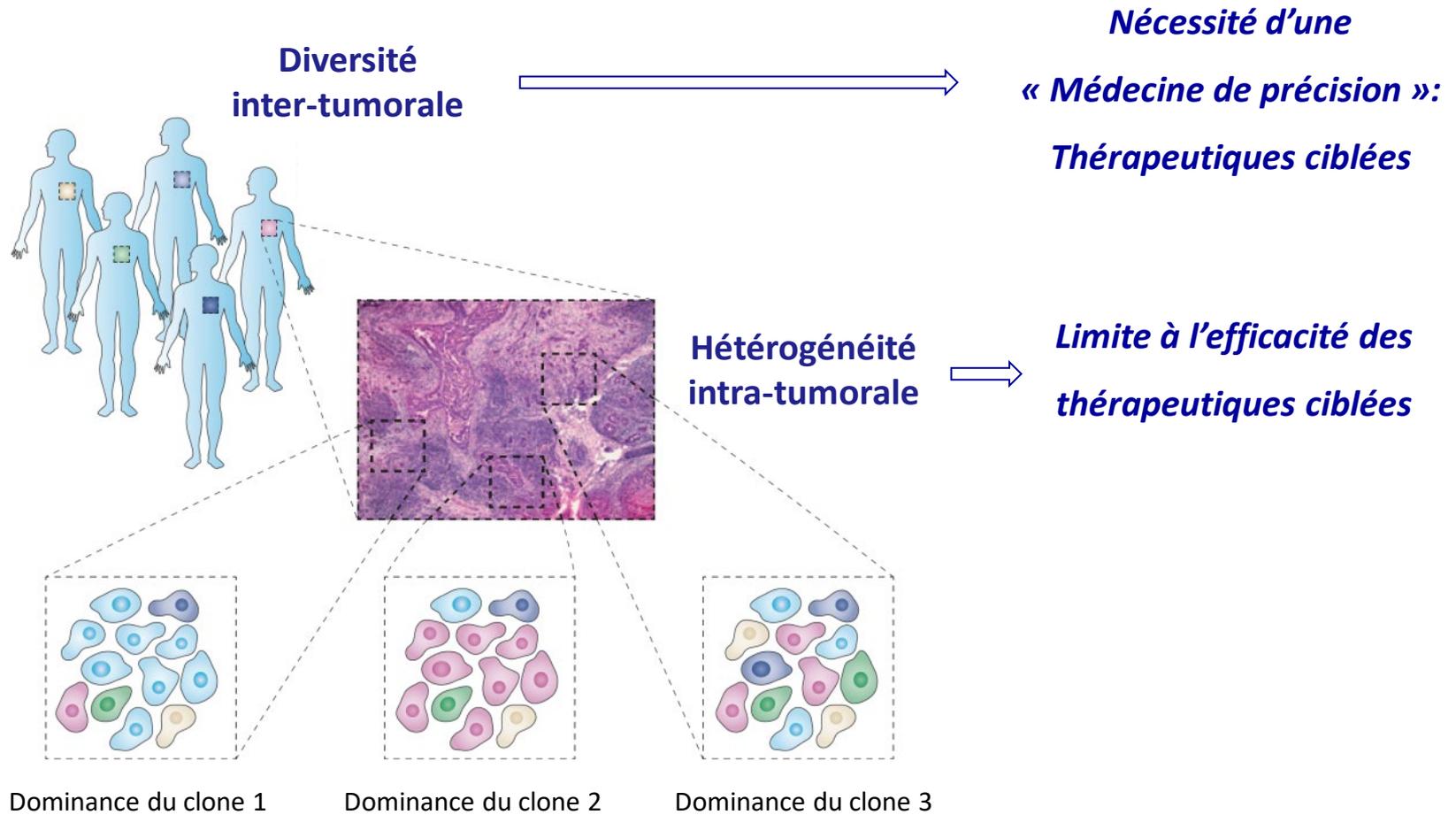


Mois

Mélanome avec BRAF^{V600}

(Wagle et al., J. Clin. Oncol. 2011)

Diversité inter-tumorale et hétérogénéité intra-tumorale



Instabilité génétique et hétérogénéité intra-tumorale

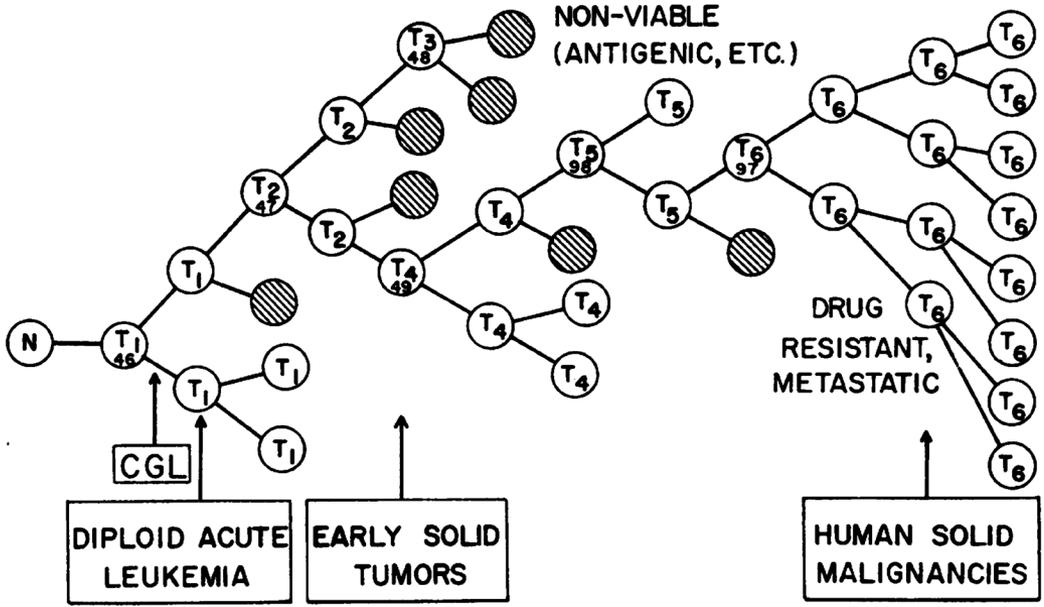
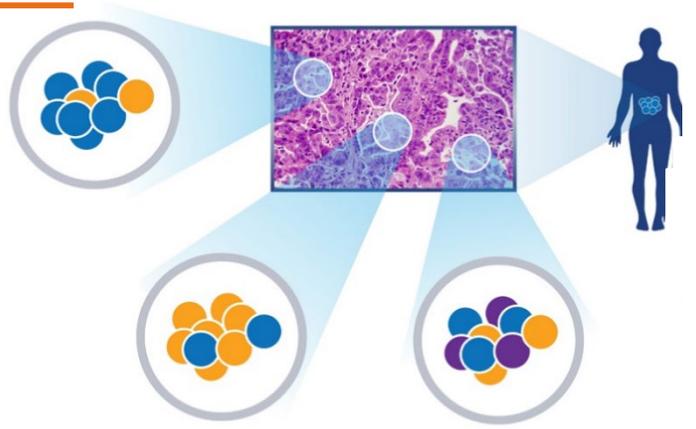
1976



The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations

Acquired genetic lability permits stepwise selection of variant sublines and underlies tumor progression.

Peter C. Nowell

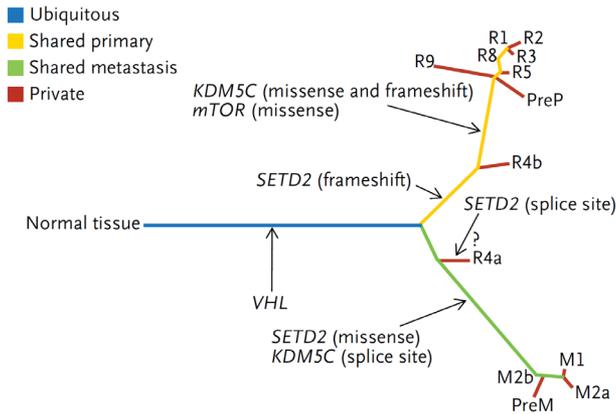


Tumorigenèse:
Processus dynamique
d'évolution clonale

Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D., David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gronroos, Ph.D., Pierre Martinez, Ph.D., Nicholas Matthews, B.Sc., Angus Stewart, M.Sc., Patrick Tarpey, Ph.D., Ignacio Varela, Ph.D., Benjamin Phillimore, B.Sc., Sharmin Begum, M.Sc., Neil Q. McDonald, Ph.D., Adam Butler, B.Sc., David Jones, M.Sc., Keiran Raine, M.Sc., Calli Latimer, B.Sc., Claudio R. Santos, Ph.D., Mahrokh Nohadani, H.N.C., Aron C. Eklund, Ph.D., Bradley Spencer-Dene, Ph.D., Graham Clark, B.Sc., Lisa Pickering, M.D., Ph.D., Gordon Stamp, M.D., Martin Gore, M.D., Ph.D., Zoltan Szallasi, M.D., Julian Downward, Ph.D., P. Andrew Futreal, Ph.D., and Charles Swanton, M.D., Ph.D.

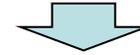
Phylogenetic Relationships of Tumor Regions



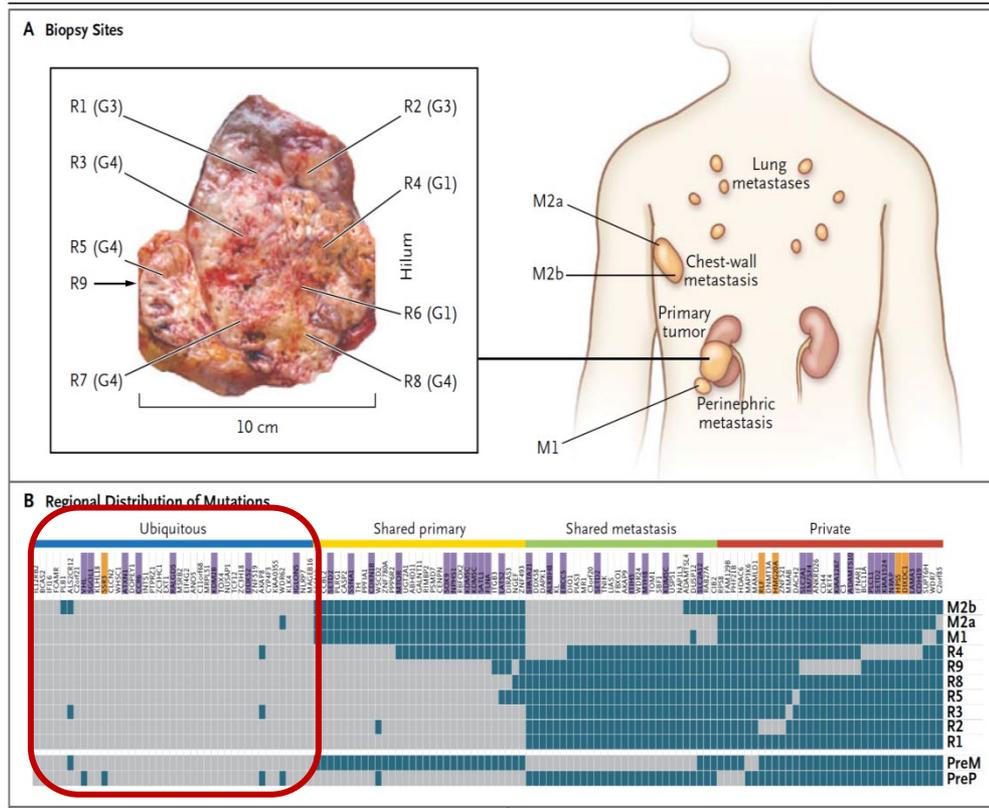
→ chronologie spatiale et temporelle de la survenue des mutations

Patient 1
Carcinome du rein à cellules claires

Analyse par séquençage de différentes régions de la tumeur primaire et des métastases chez 4 patients atteints de cancer du rein



Histoire moléculaire de la tumeur



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 8, 2012

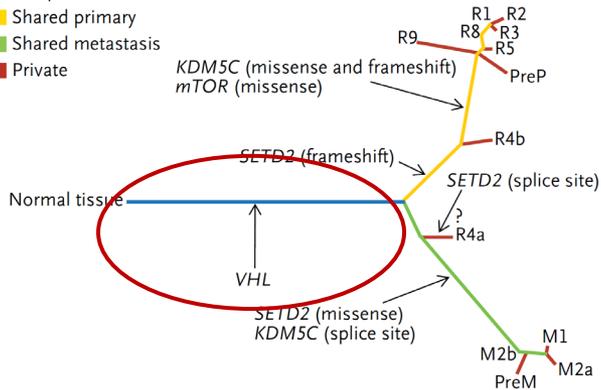
VOL. 366 NO. 10

Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D., David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gronroos, Ph.D., Pierre Martinez, Ph.D., Nicholas Matthews, B.Sc., Angus Stewart, M.Sc., Patrick Tarpey, Ph.D., Ignacio Varela, Ph.D., Benjamin Phillimore, B.Sc., Sharmin Begum, M.Sc., Neil Q. McDonald, Ph.D., Adam Butler, B.Sc., David Jones, M.Sc., Keiran Raine, M.Sc., Calli Latimer, B.Sc., Claudio R. Santos, Ph.D., Mahrokh Nohadani, H.N.C., Aron C. Eklund, Ph.D., Bradley Spencer-Dene, Ph.D., Graham Clark, B.Sc., Lisa Pickering, M.D., Ph.D., Gordon Stamp, M.D., Martin Gore, M.D., Ph.D., Zoltan Szallasi, M.D., Julian Downward, Ph.D., P. Andrew Futreal, Ph.D., and Charles Swanton, M.D., Ph.D.

Phylogenetic Relationships of Tumor Regions

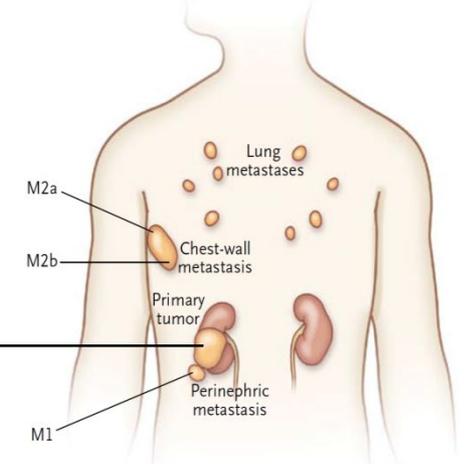
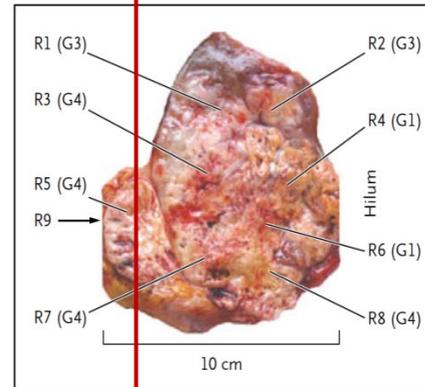
- Ubiquitous
- Shared primary
- Shared metastasis
- Private



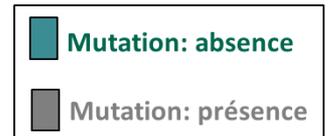
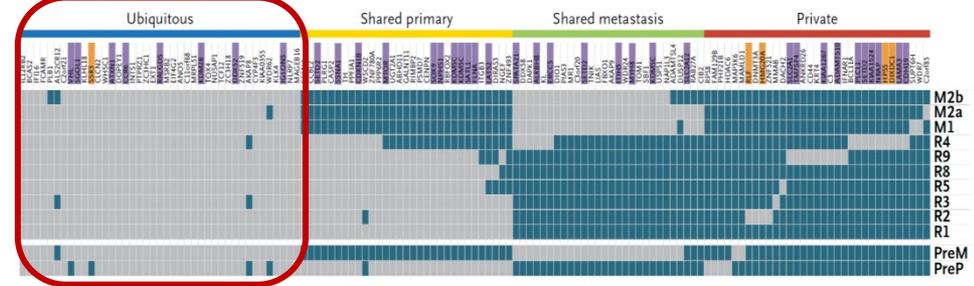
Mutations communes à tous les échantillons: régions de la tumeur primaire et métastases

Patient 1
Carcinome du rein à cellules claires

A Biopsy Sites



B Regional Distribution of Mutations



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 8, 2012

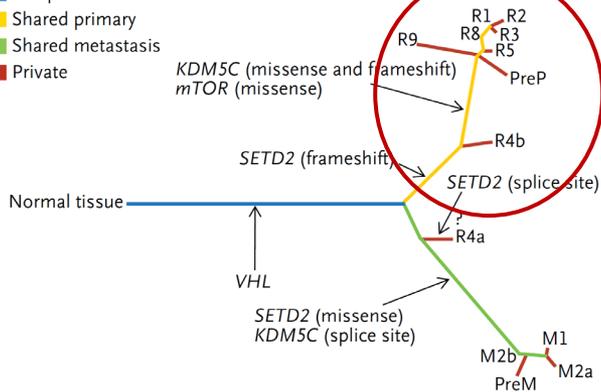
VOL. 366 NO. 10

Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D., David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gronroos, Ph.D., Pierre Martinez, Ph.D., Nicholas Matthews, B.Sc., Aengus Stewart, M.Sc., Patrick Tarpey, Ph.D., Ignacio Varela, Ph.D., Benjamin Phillimore, B.Sc., Sharmin Begum, M.Sc., Neil Q. McDonald, Ph.D., Adam Butler, B.Sc., David Jones, M.Sc., Keiran Raine, M.Sc., Calli Latimer, B.Sc., Claudio R. Santos, Ph.D., Mahrokh Nohadani, H.N.C., Aron C. Eklund, Ph.D., Bradley Spencer-Dene, Ph.D., Graham Clark, B.Sc., Lisa Pickering, M.D., Ph.D., Gordon Stamp, M.D., Martin Gore, M.D., Ph.D., Zoltan Szallasi, M.D., Julian Downward, Ph.D., P. Andrew Futreal, Ph.D., and Charles Swanton, M.D., Ph.D.

Phylogenetic Relationships of Tumor Regions

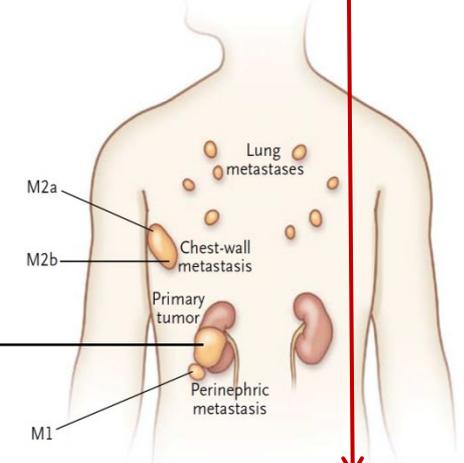
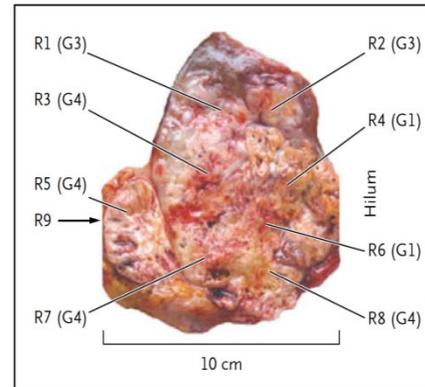
- Ubiquitous
- Shared primary
- Shared metastasis
- Private



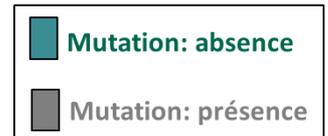
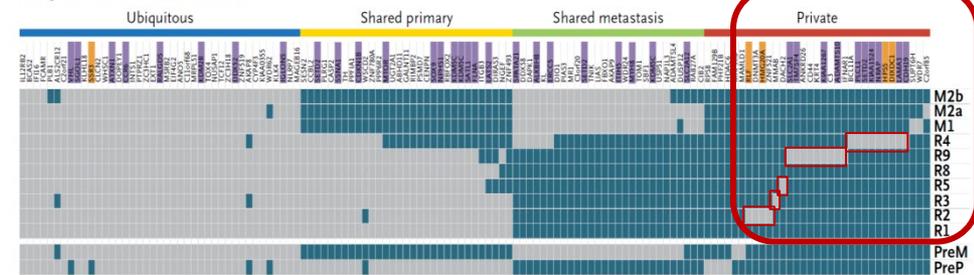
Patient 1
Carcinome du rein à cellules claires

Mutations identifiées seulement dans certaines régions de la tumeur primaire

A Biopsy Sites



B Regional Distribution of Mutations

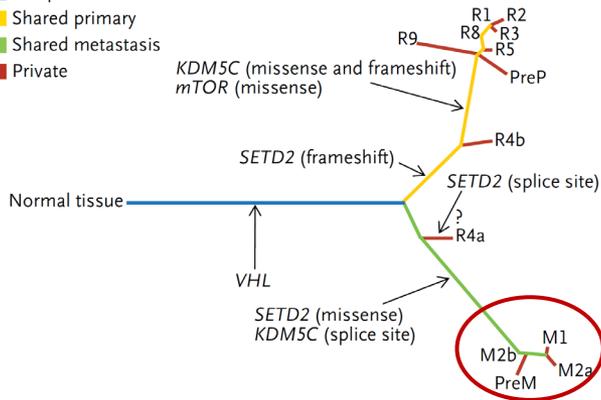


Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D., David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gronroos, Ph.D., Pierre Martinez, Ph.D., Nicholas Matthews, B.Sc., Aengus Stewart, M.Sc., Patrick Tarpey, Ph.D., Ignacio Varela, Ph.D., Benjamin Phillimore, B.Sc., Sharmin Begum, M.Sc., Neil Q. McDonald, Ph.D., Adam Butler, B.Sc., David Jones, M.Sc., Keiran Raine, M.Sc., Calli Latimer, B.Sc., Claudio R. Santos, Ph.D., Mahrokh Nohadani, H.N.C., Aron C. Eklund, Ph.D., Bradley Spencer-Dene, Ph.D., Graham Clark, B.Sc., Lisa Pickering, M.D., Ph.D., Gordon Stamp, M.D., Martin Gore, M.D., Ph.D., Zoltan Szallasi, M.D., Julian Downward, Ph.D., P. Andrew Futreal, Ph.D., and Charles Swanton, M.D., Ph.D.

Phylogenetic Relationships of Tumor Regions

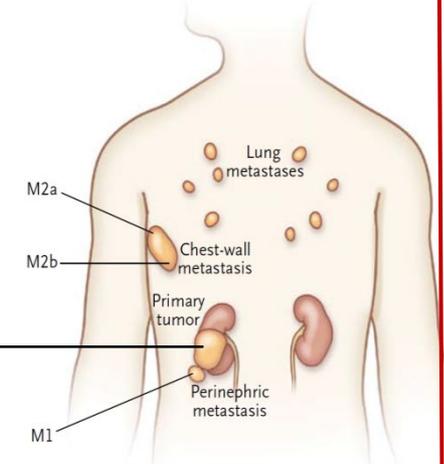
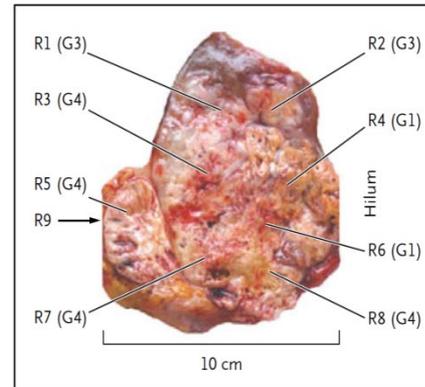
- Ubiquitous
- Shared primary
- Shared metastasis
- Private



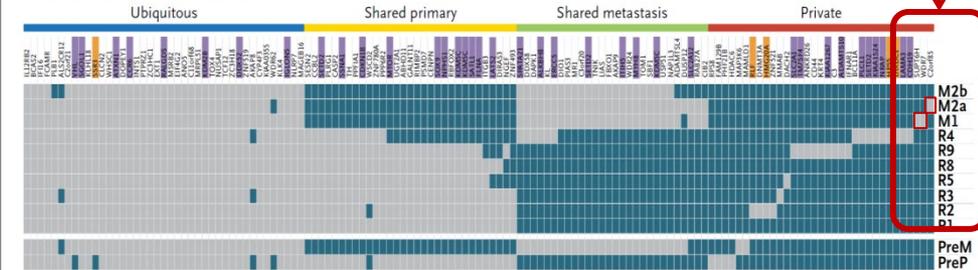
Patient 1
Carcinome du rein à cellules claires

Mutations identifiées seulement dans certaines métastases

A Biopsy Sites



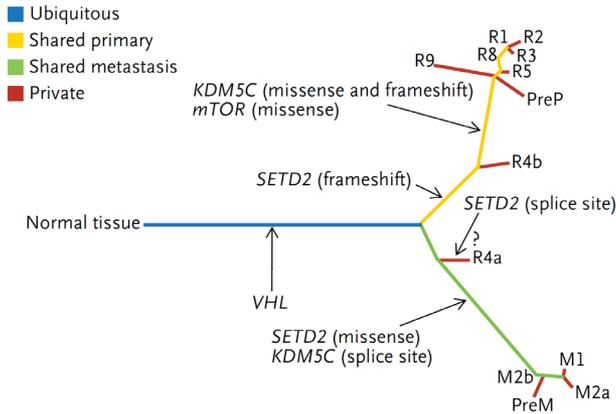
B Regional Distribution of Mutations



Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D., David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gronroos, Ph.D., Pierre Martinez, Ph.D., Nicholas Matthews, B.Sc., Aengus Stewart, M.Sc., Patrick Tarpey, Ph.D., Ignacio Varela, Ph.D., Benjamin Phillimore, B.Sc., Sharmin Begum, M.Sc., Neil Q. McDonald, Ph.D., Adam Butler, B.Sc., David Jones, M.Sc., Keiran Raine, M.Sc., Calli Latimer, B.Sc., Claudio R. Santos, Ph.D., Mahrokh Nohadani, H.N.C., Aron C. Eklund, Ph.D., Bradley Spencer-Dene, Ph.D., Graham Clark, B.Sc., Lisa Pickering, M.D., Ph.D., Gordon Stamp, M.D., Martin Gore, M.D., Ph.D., Zoltan Szallasi, M.D., Julian Downward, Ph.D., P. Andrew Futreal, Ph.D., and Charles Swanton, M.D., Ph.D.

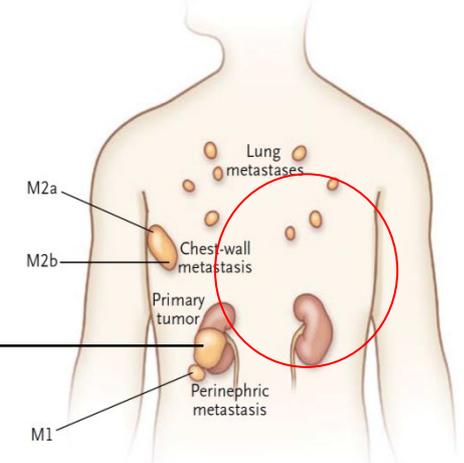
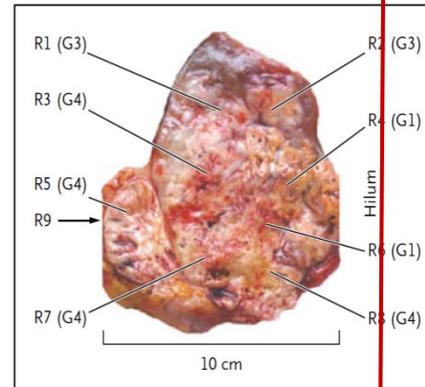
Phylogenetic Relationships of Tumor Regions



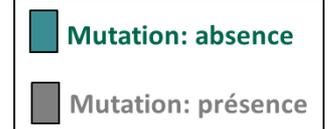
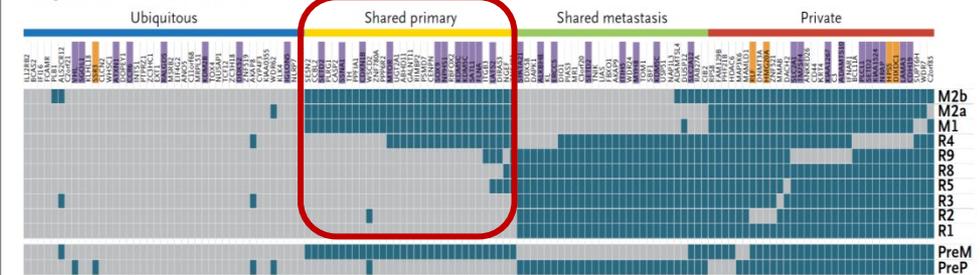
Patient 1
Carcinome du rein à cellules claires

Mutations identifiées dans la tumeur primaire
mais pas dans les métastases

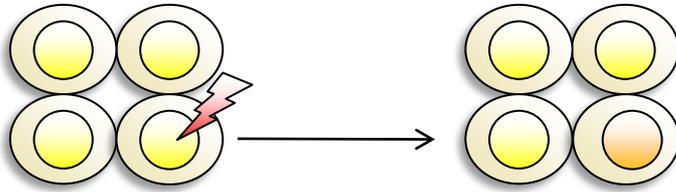
A Biopsy Sites



B Regional Distribution of Mutations



Principes généraux qui régissent le processus de cancérogenèse



Origine monoclonale des cancers



J1

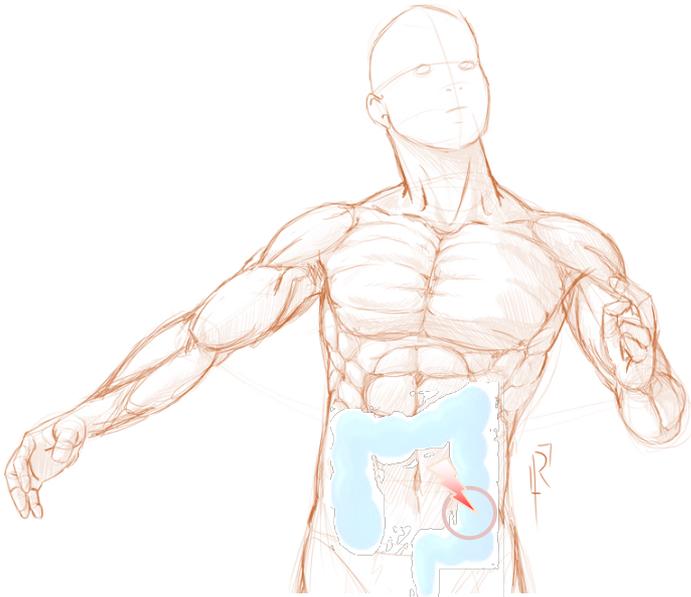
Jours

Semaines

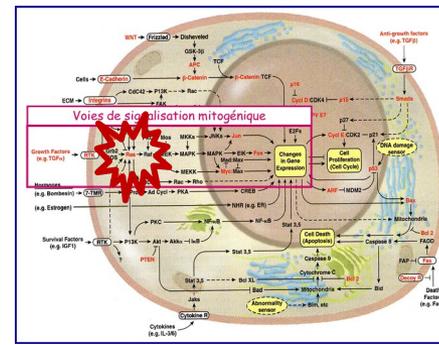
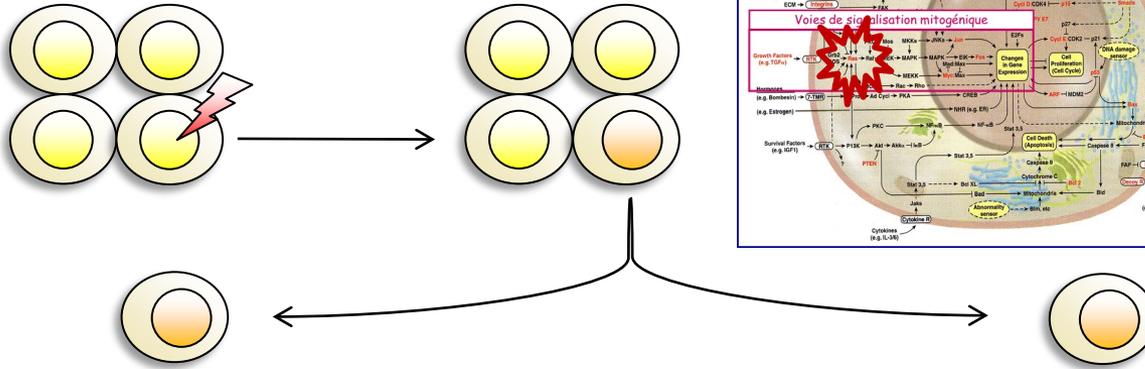
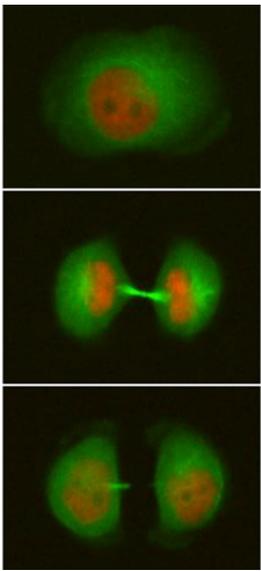
Mois

Années

Décennies



: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie



J1

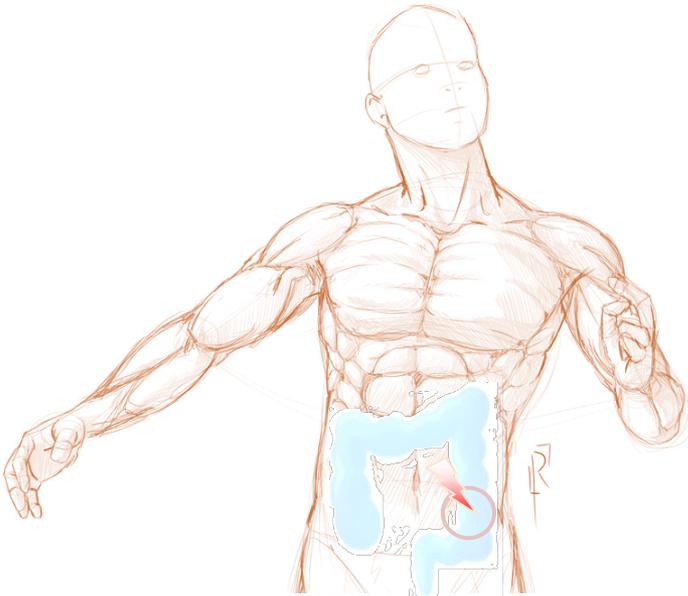
Jours

Semaines

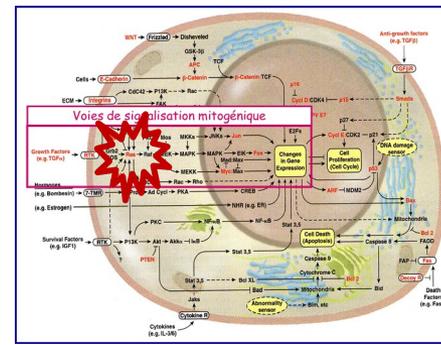
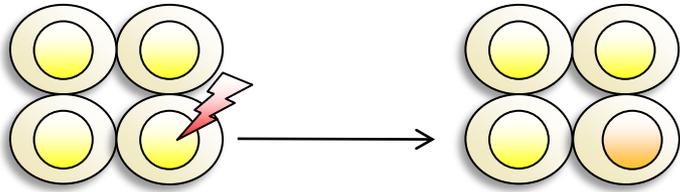
Mois

Années

Décennies



: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie



J1

Jours

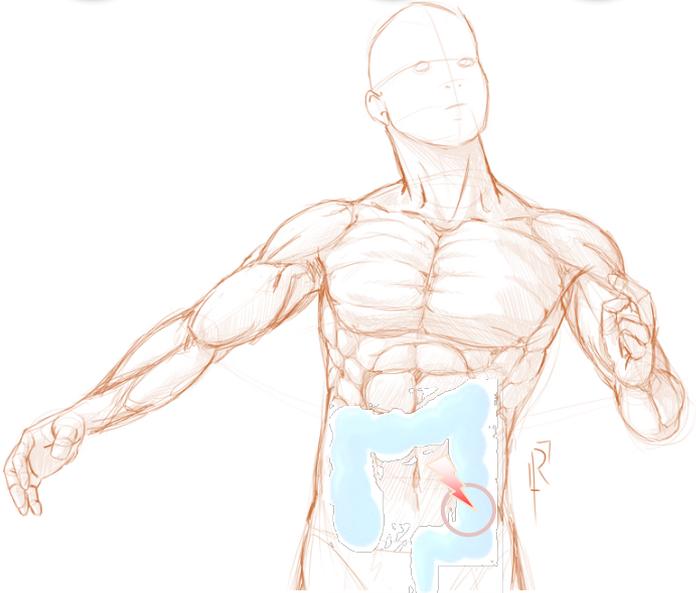
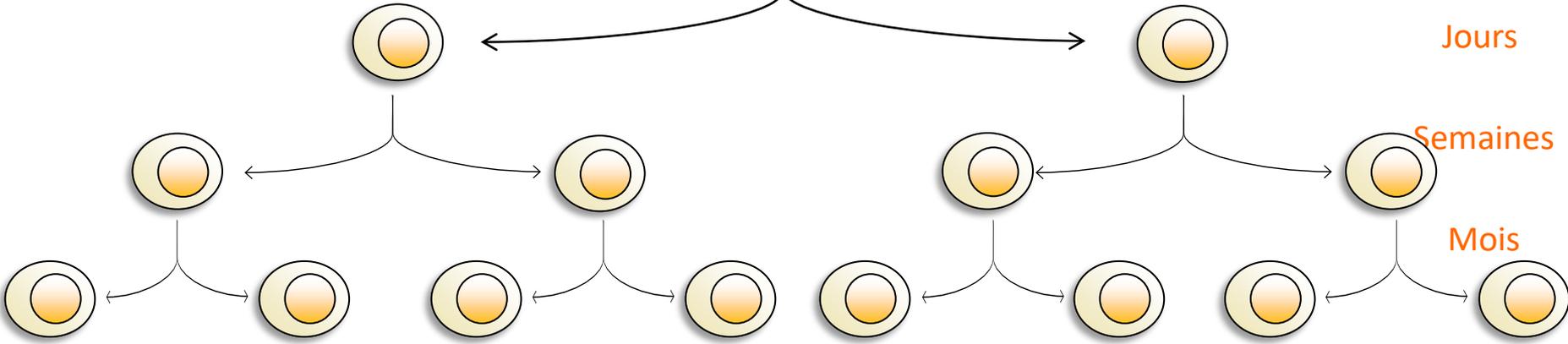
Semaines

Mois

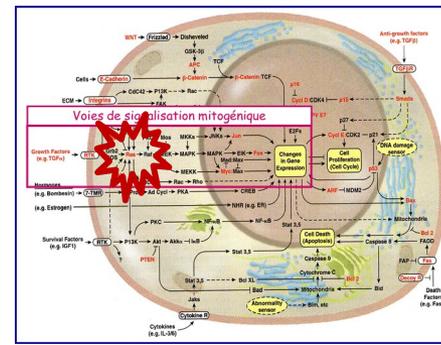
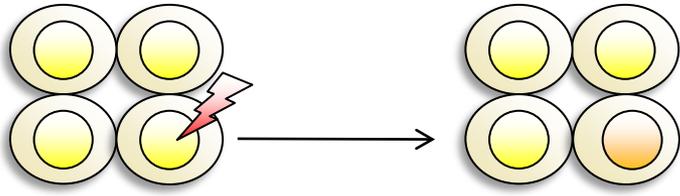
Années

Décennies

Processus d'expansion clonale



: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie

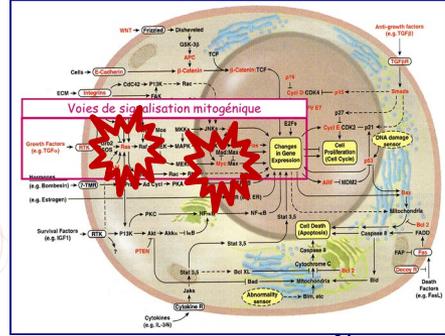
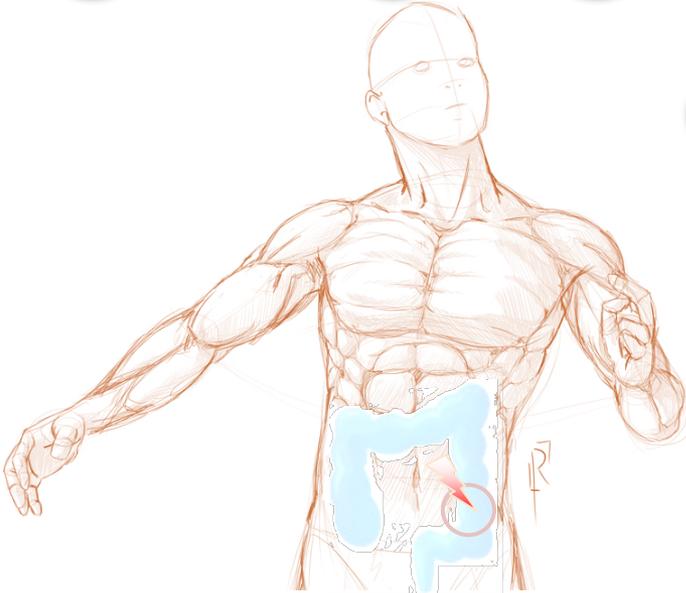
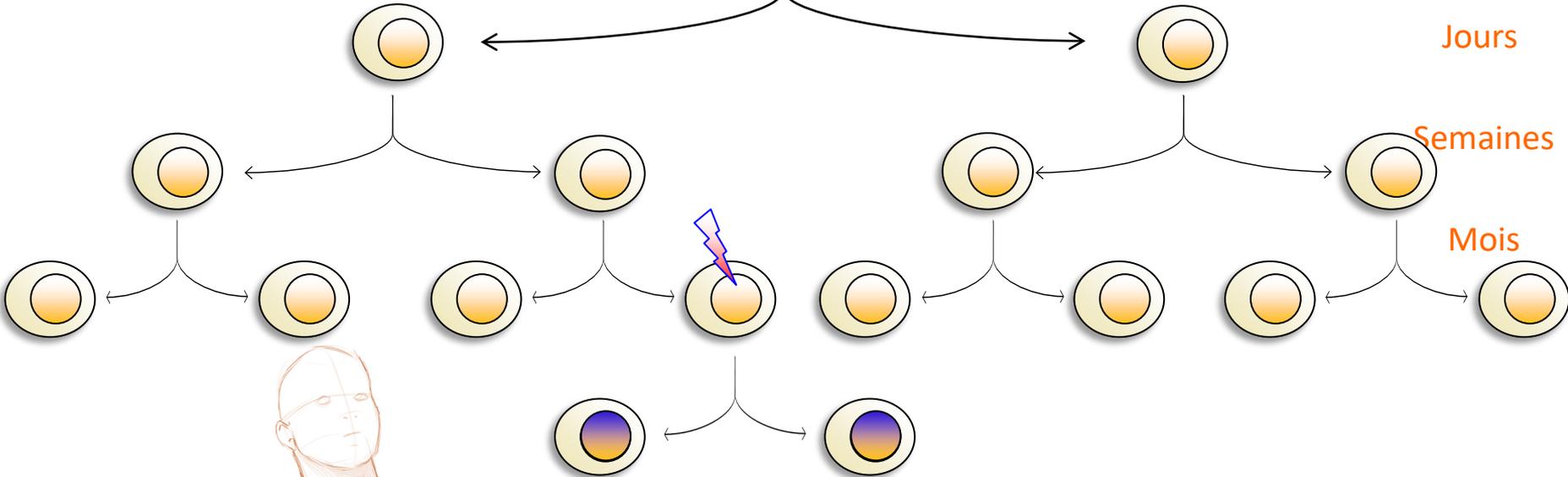


J1

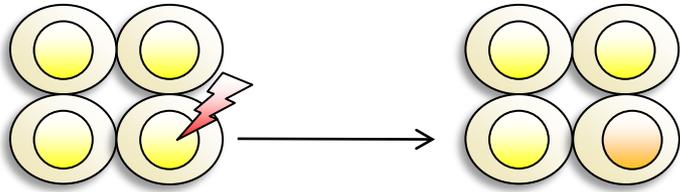
Jours

Semaines

Mois



: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie



J1

Jours

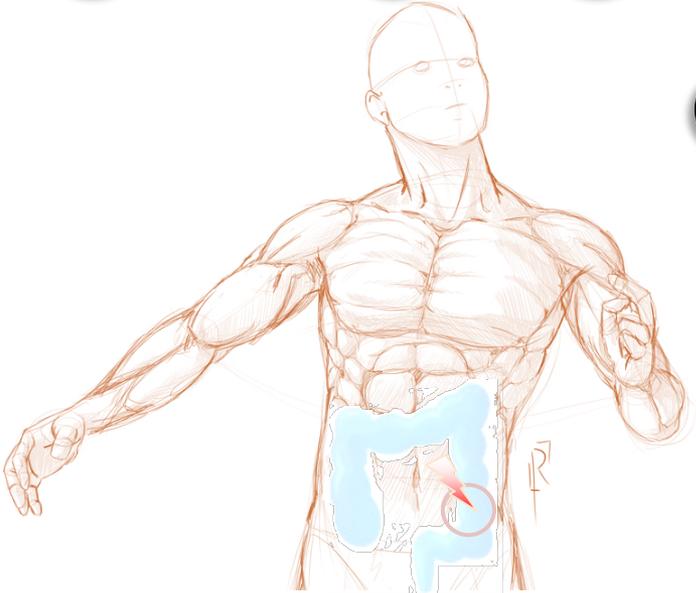
Semaines

Mois

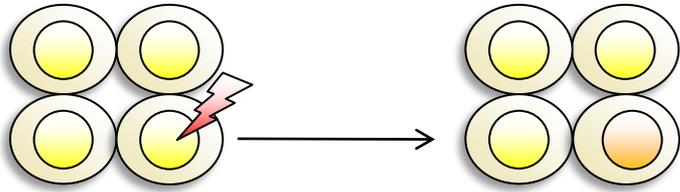
Années

Décennies

- Stress réplicatif
- Cassures de l'ADN



p53



J1

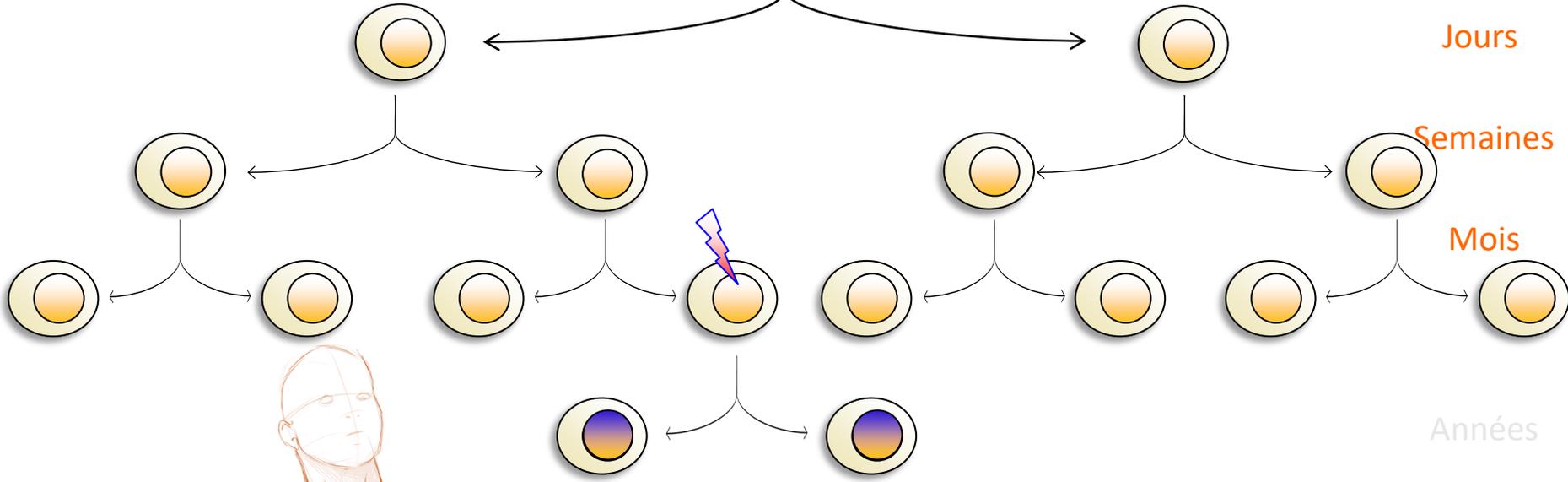
Jours

Semaines

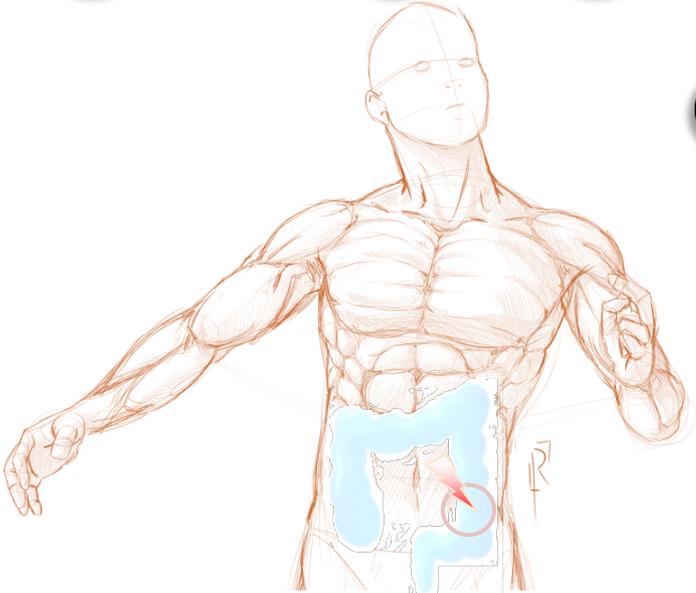
Mois

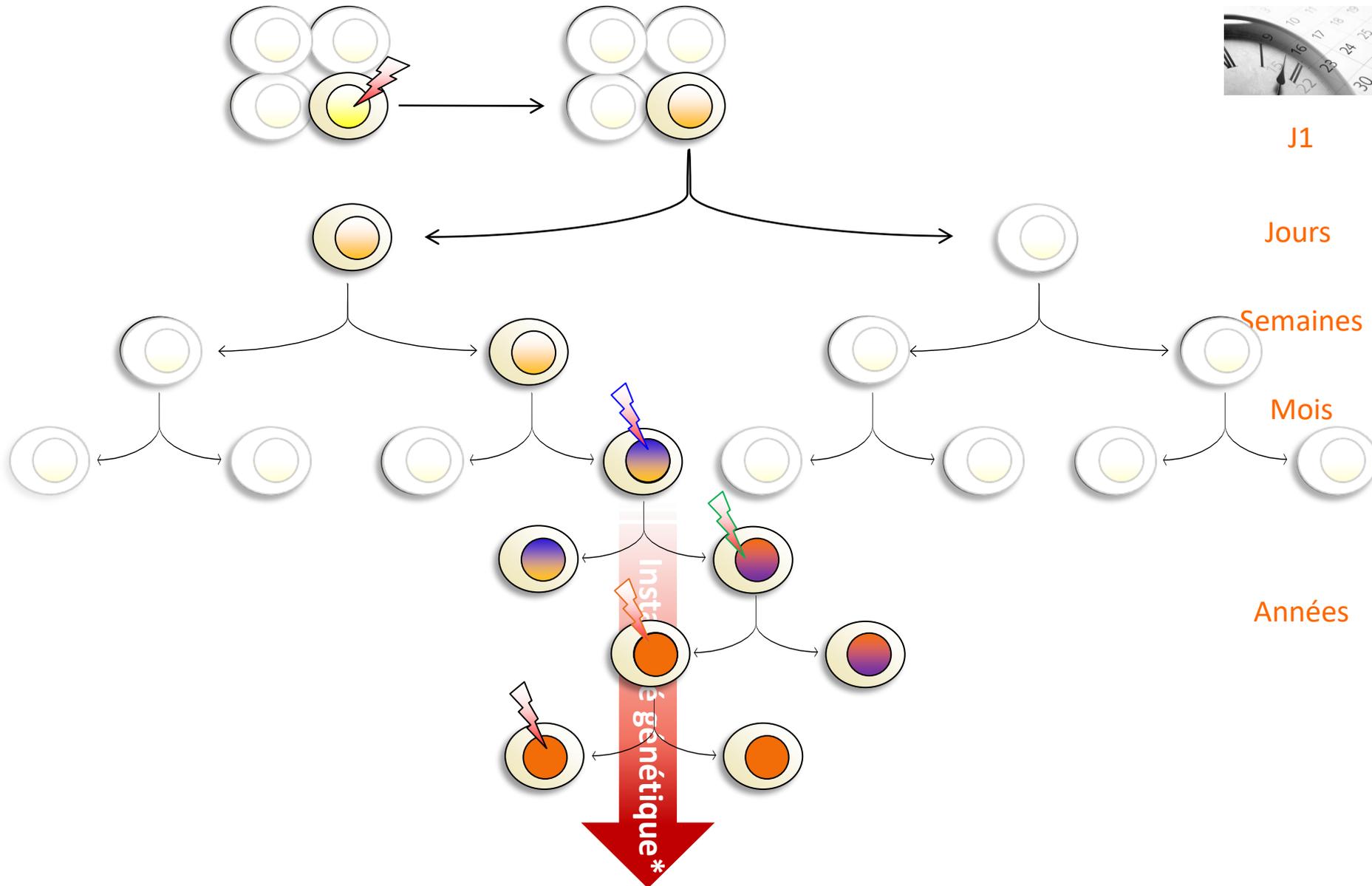
Années

Décennies

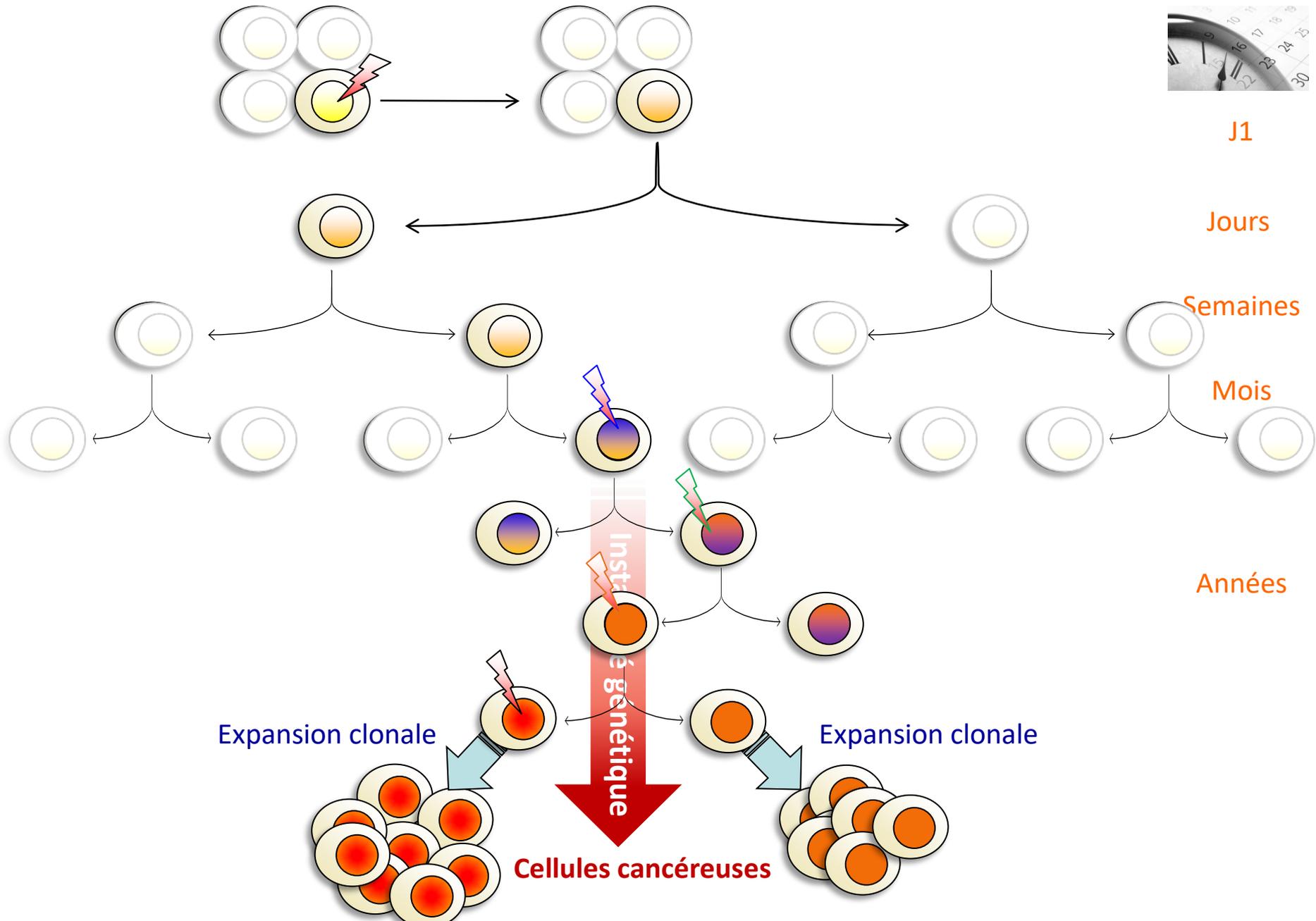


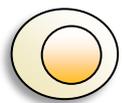
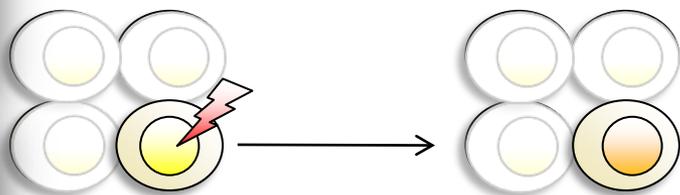
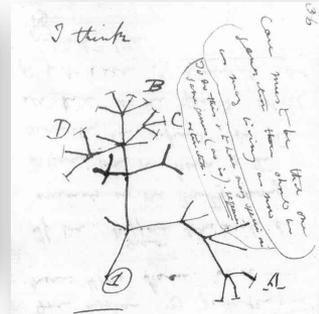
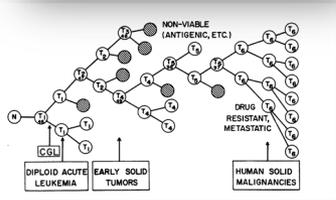
- Stress réplicatif
- Cassures de l'ADN



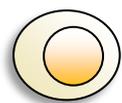


*: Instabilité chromosomique
ou Instabilité microsatellitaire

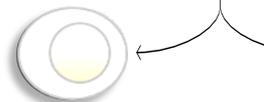
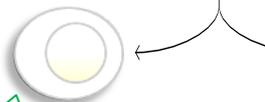
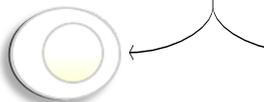




Jours



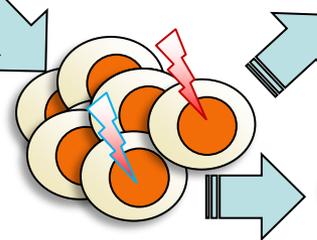
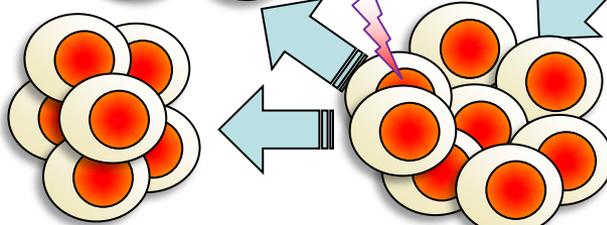
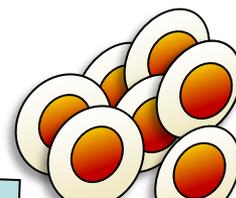
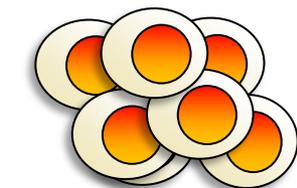
Semaines



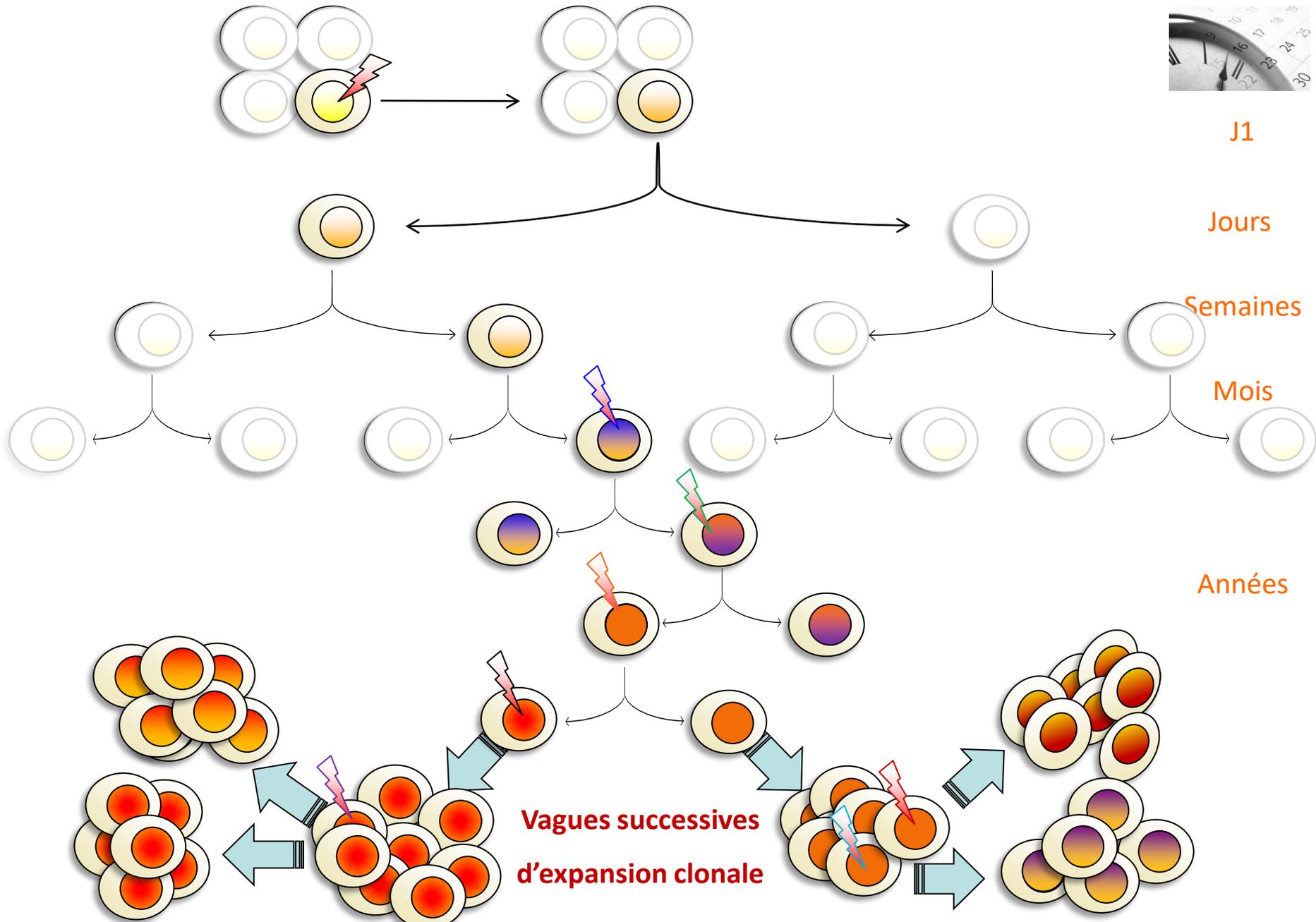
Mois

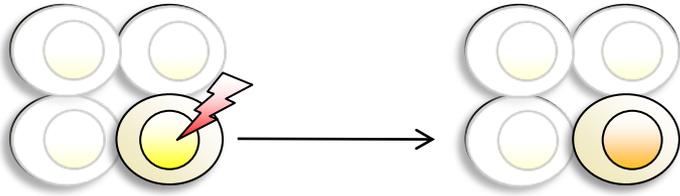


Années

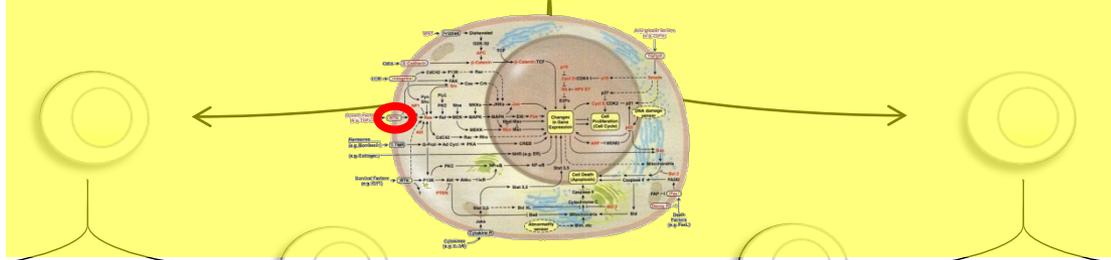


Evolution branchée

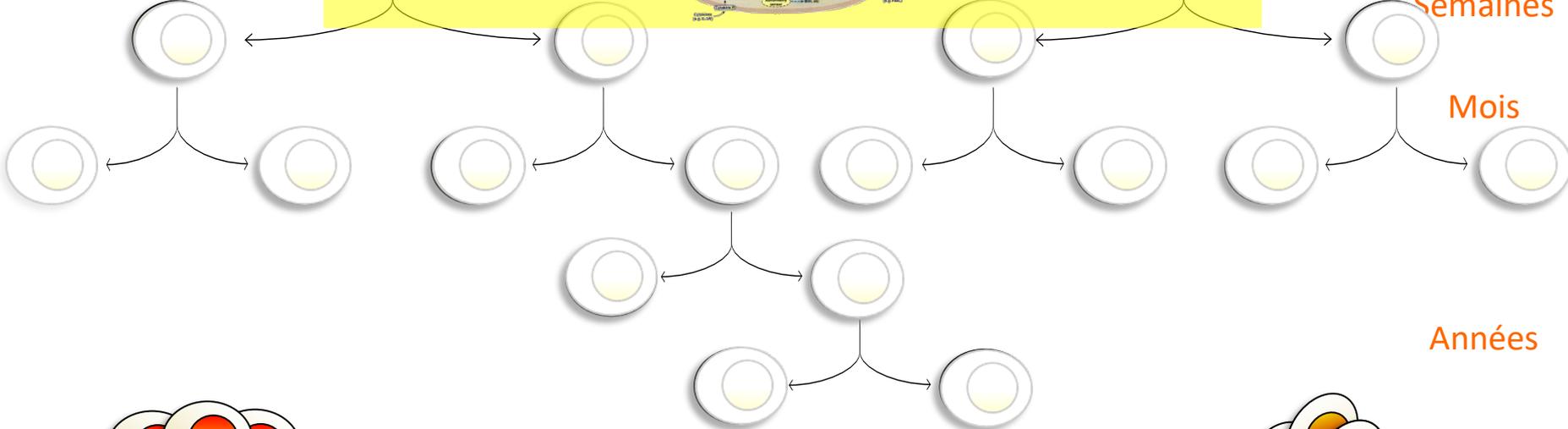




J1



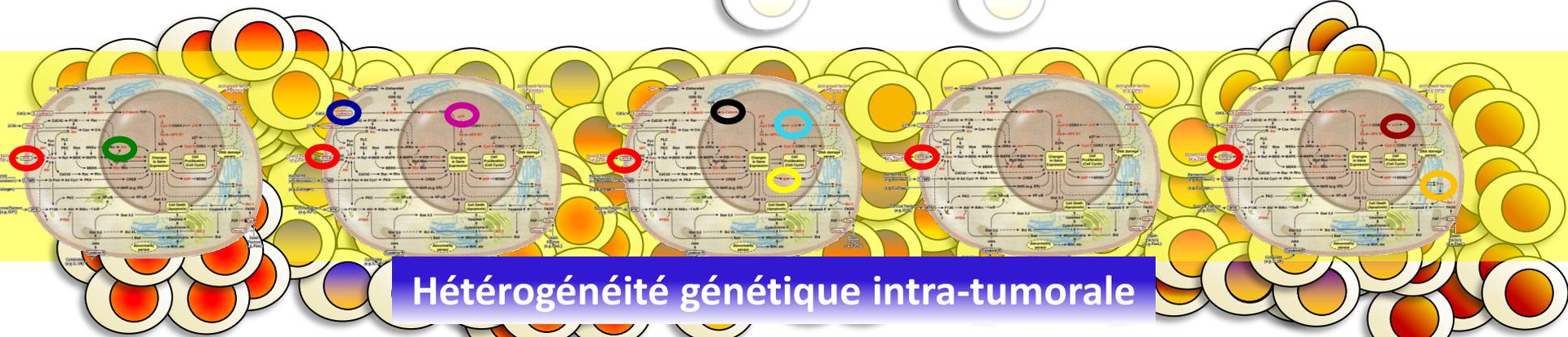
Jours



Semaines

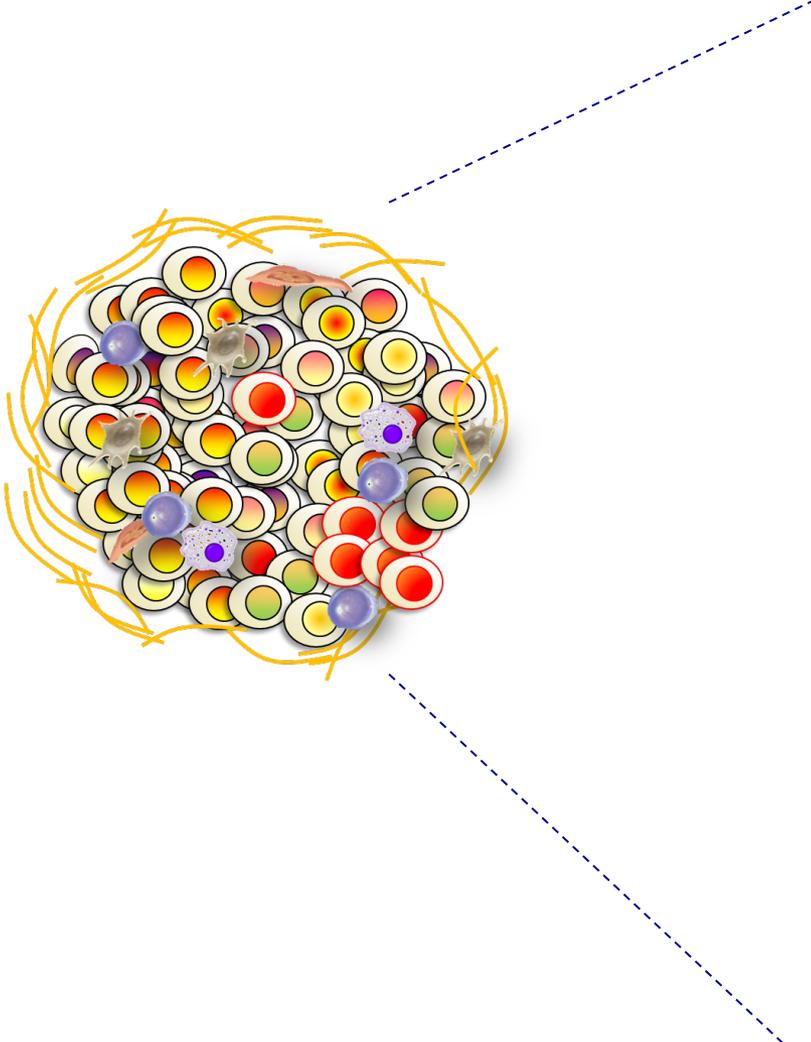
Mois

Années

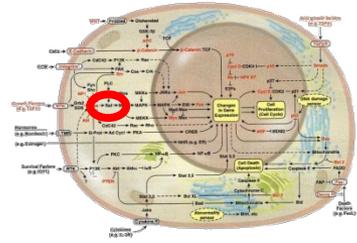


Hétérogénéité génétique intra-tumorale

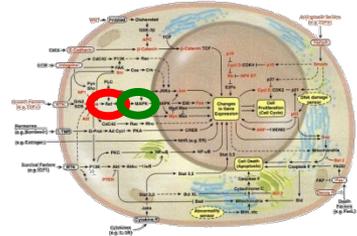
Hétérogénéité intra-tumorale et résistance aux traitements



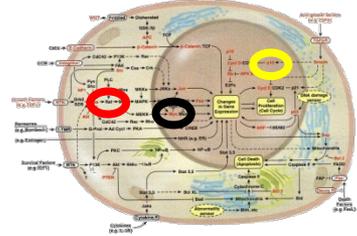
=



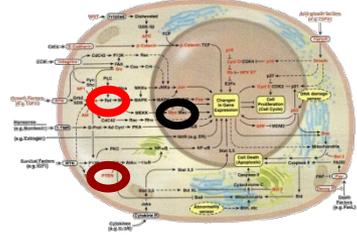
=



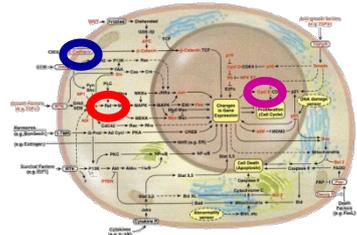
=

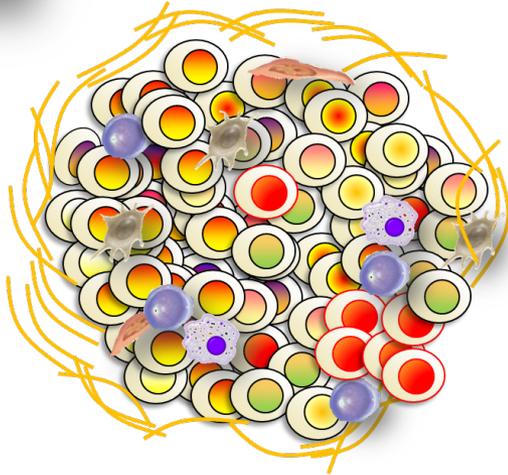


=



=





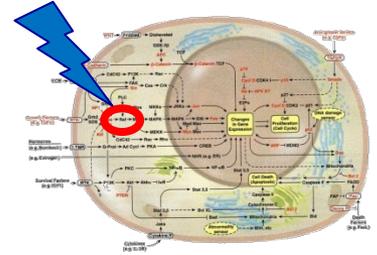
(Wagle et al., J. Clin. Oncol. 2011)

Mélanome
métastatique
BRAF^{V600}

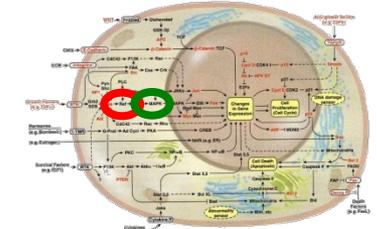
Vemurafenib (BRAFi)



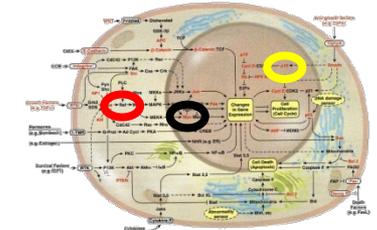
=



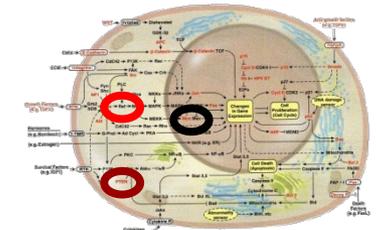
=



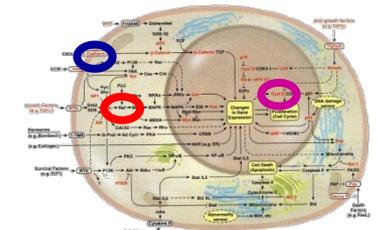
=

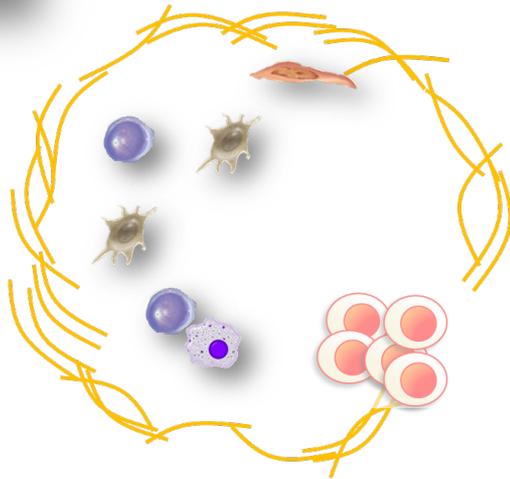


=



=

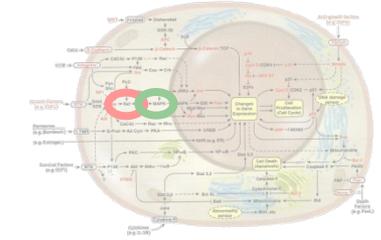




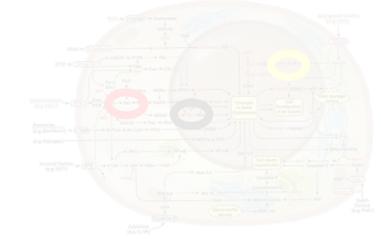
=



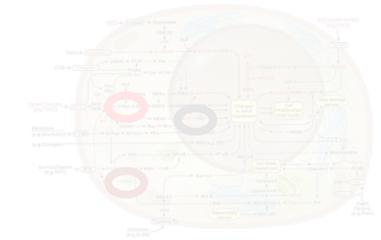
=



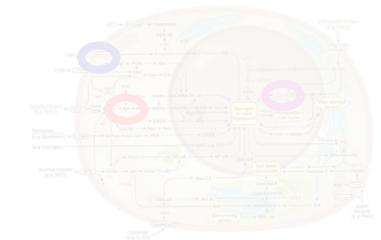
=



=



=



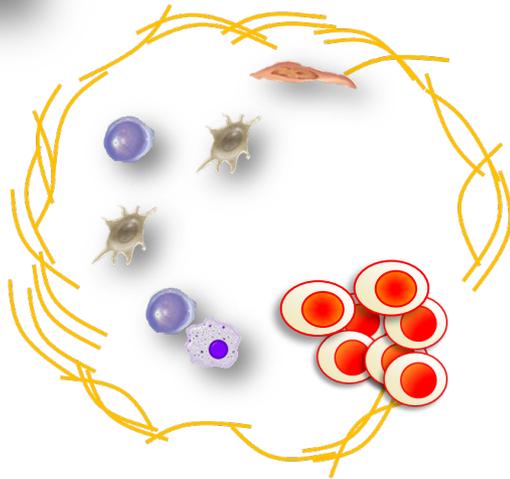
(Wagle et al., J. Clin. Oncol. 2011)



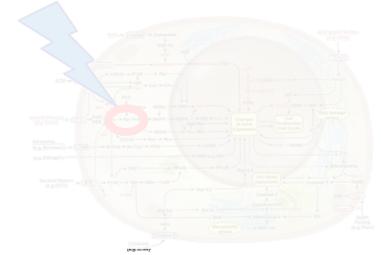
Mélanome
métastatique
BRAF^{V600}

Vemurafenib (BRAFi)
15 semaines 23 semaines

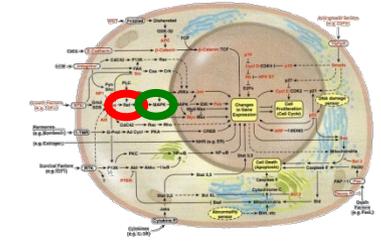




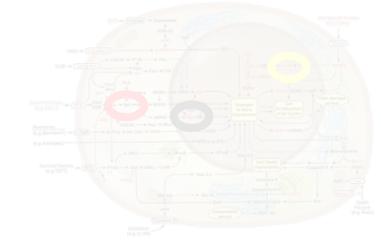
=



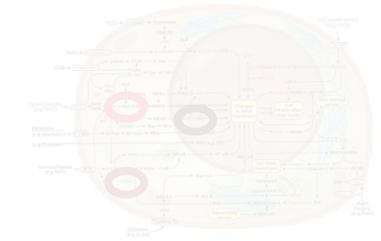
=



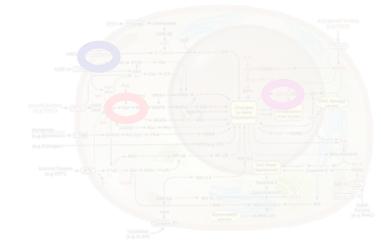
=



=



=



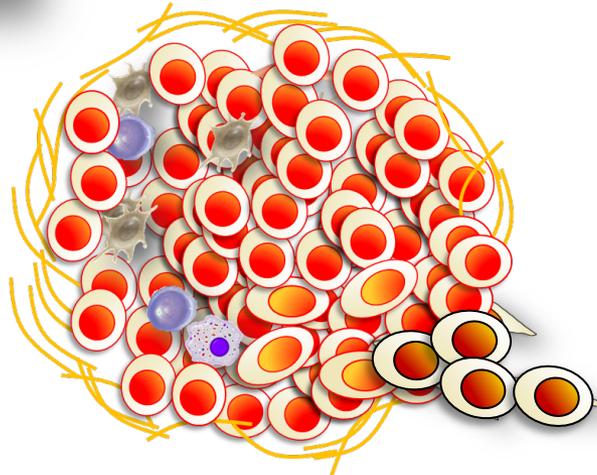
(Wagle et al., J. Clin. Oncol. 2011)



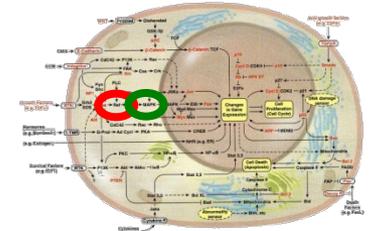
Mélanome
métastatique
BRAF^{V600}

Vemurafenib (BRAFi)
15 semaines 23 semaines

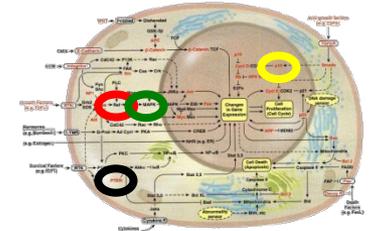




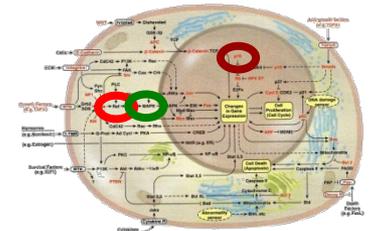
==



==



==



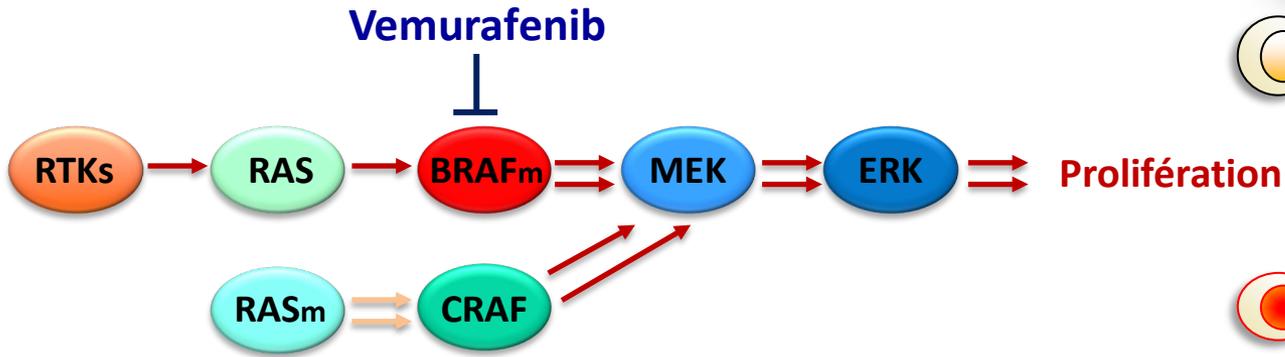
(Wagle et al., J. Clin. Oncol. 2011)



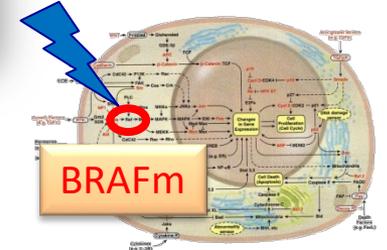
Mélanome
métastatique
BRAF^{V600}

Vemurafenib (BRAFi)
15 semaines 23 semaines

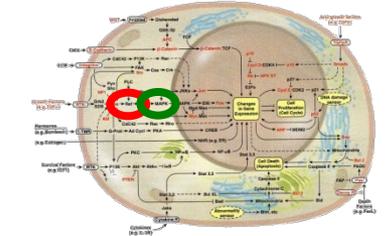




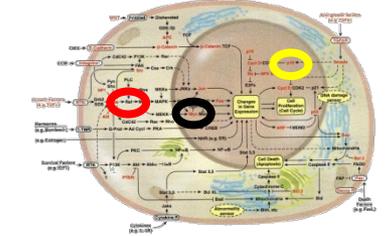
=



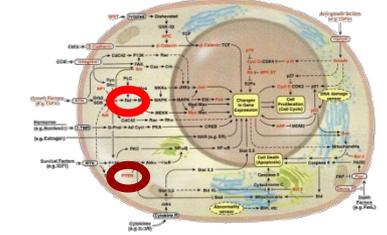
=



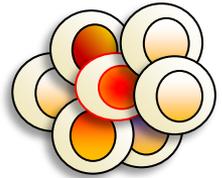
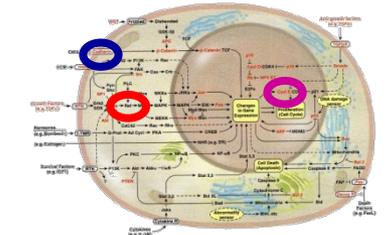
=



=



=



(Wagle et al., J. Clin. Oncol. 2011)



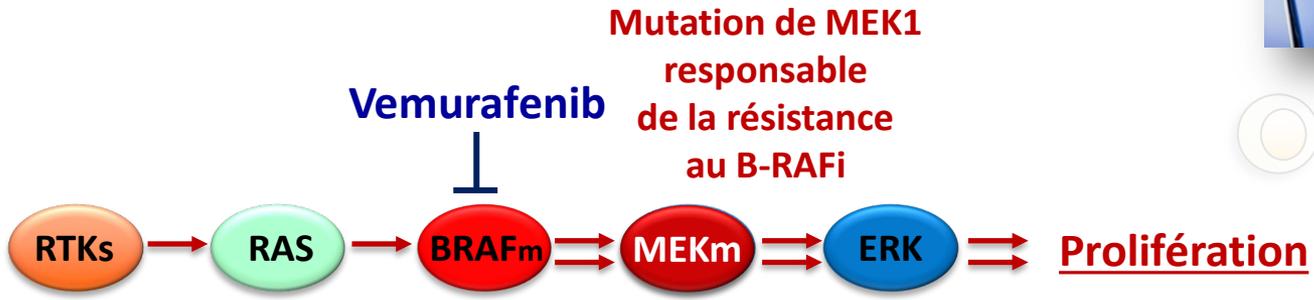
Mélanome métastatique

Vemurafenib (BRAFi)

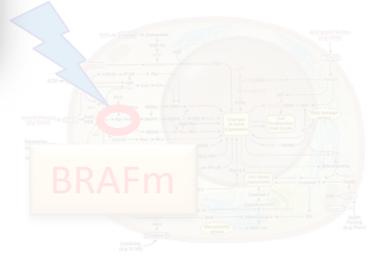
15 semaines

23 semaines

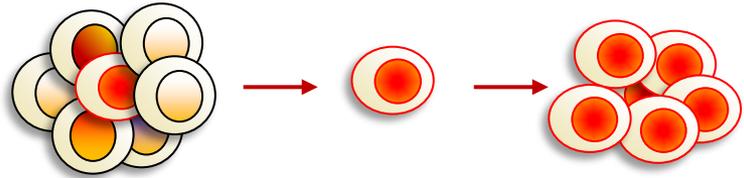
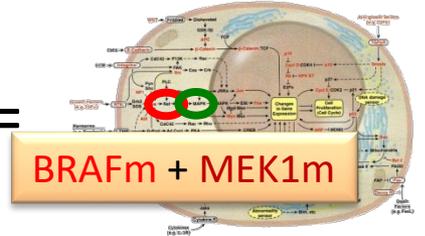




=



=



(Wagle et al., J. Clin. Oncol. 2011)



Mélanome métastatique

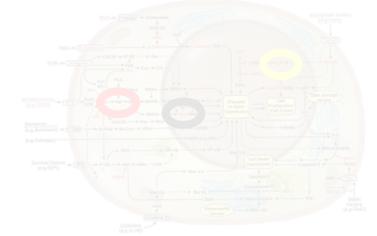
Vemurafenib (BRAFi)

15 semaines

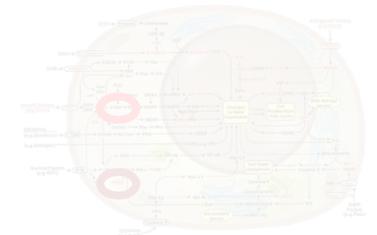
23 semaines



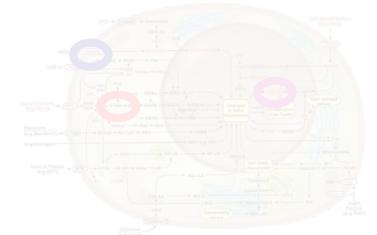
=



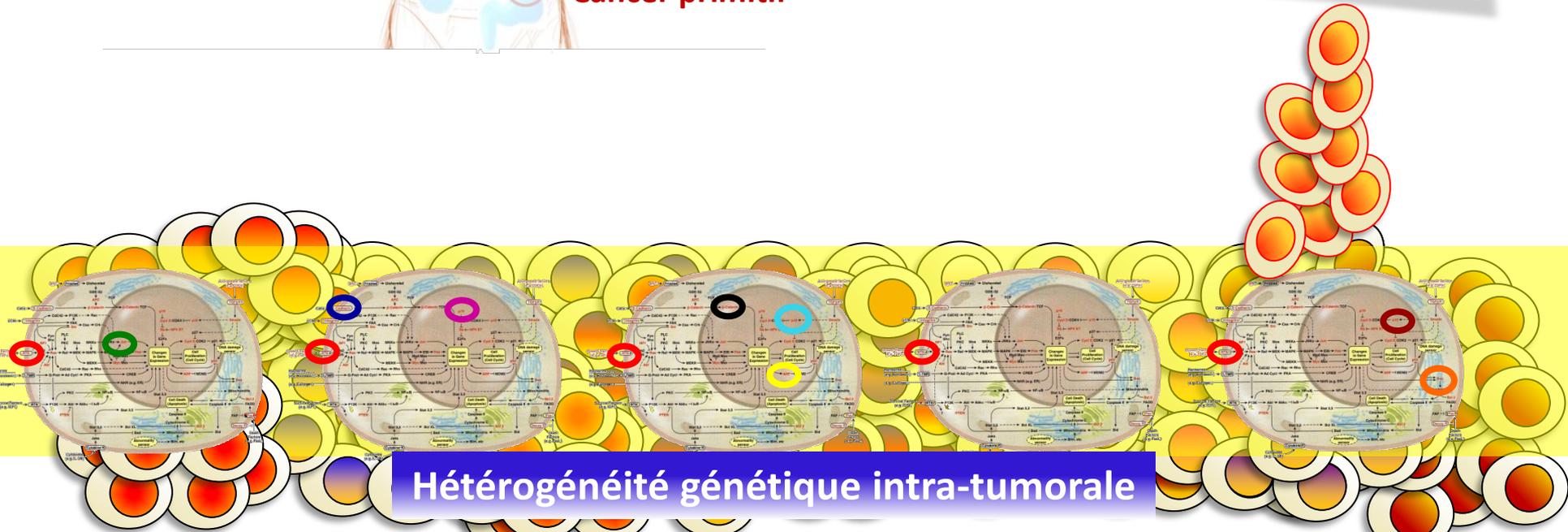
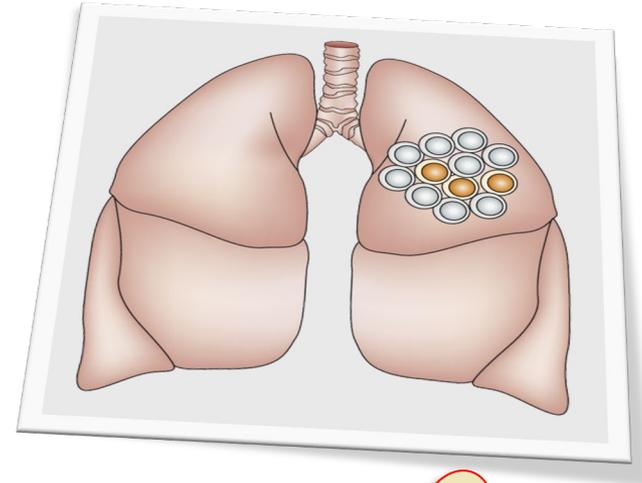
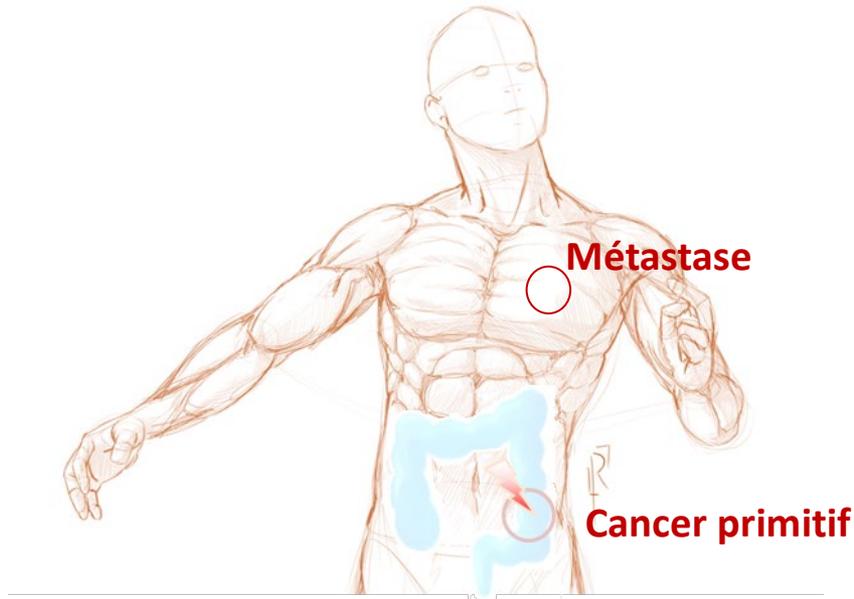
=



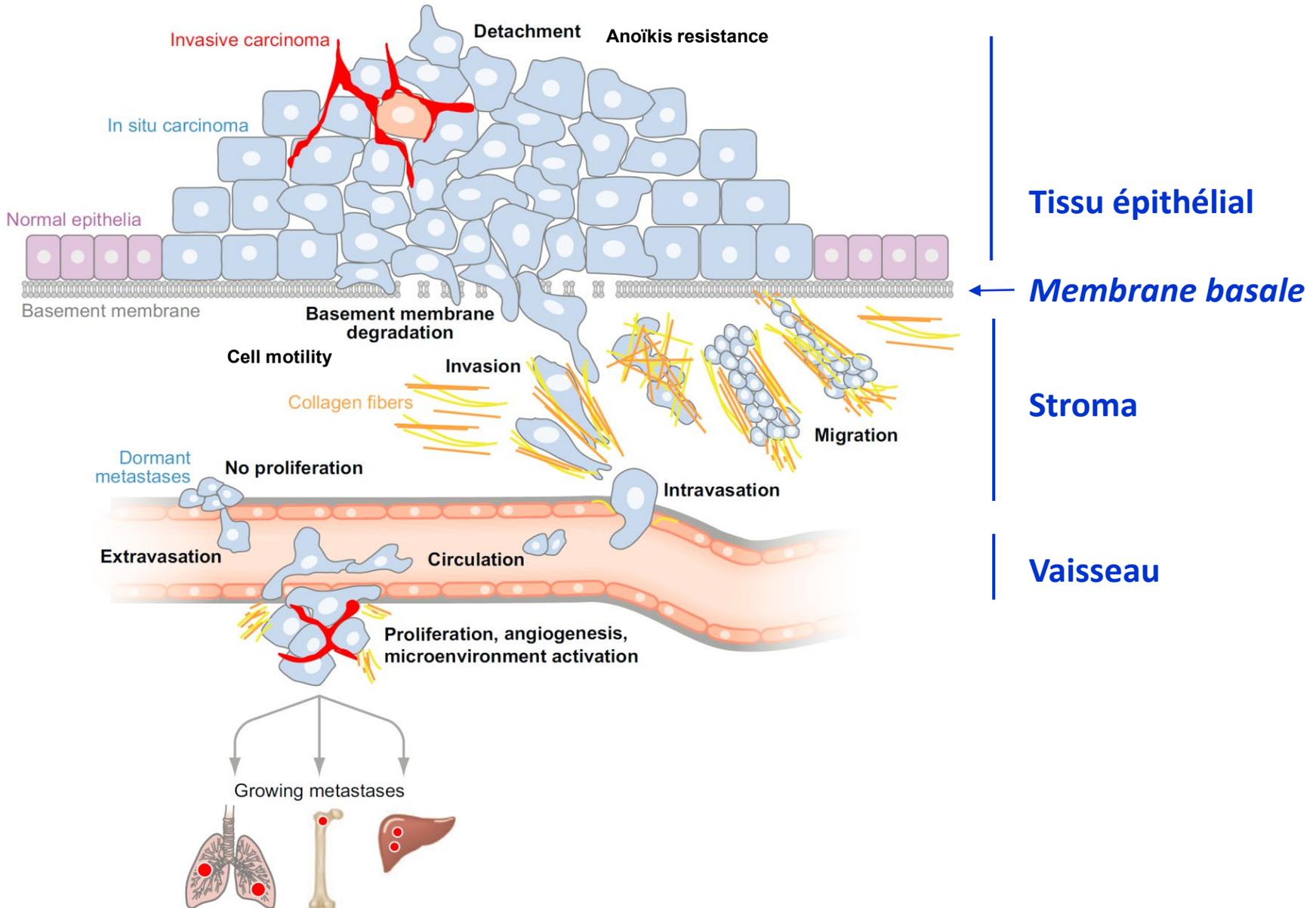
=



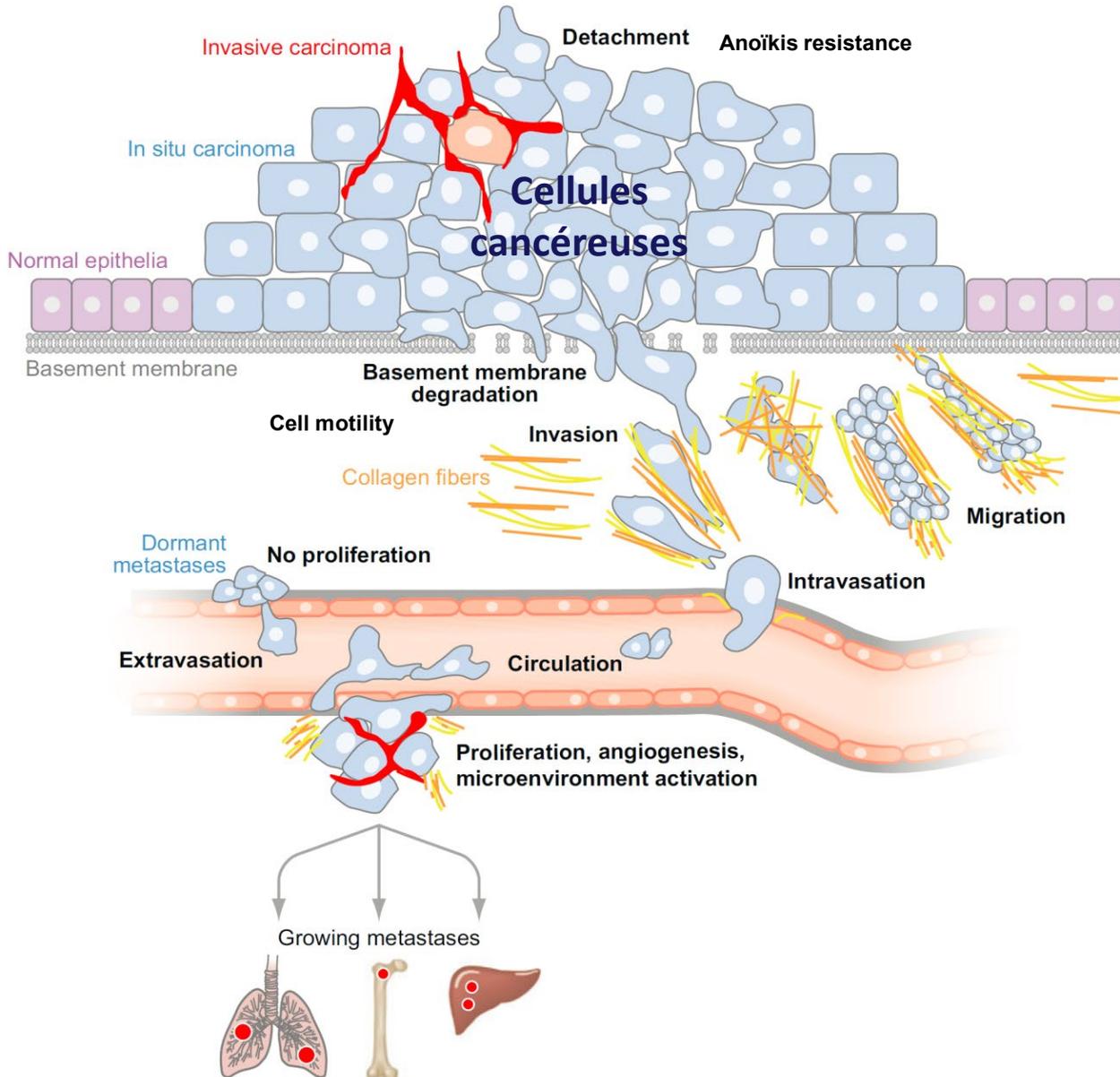
Hétérogénéité intra-tumorale et progression tumorale



Le processus de dissémination métastatique



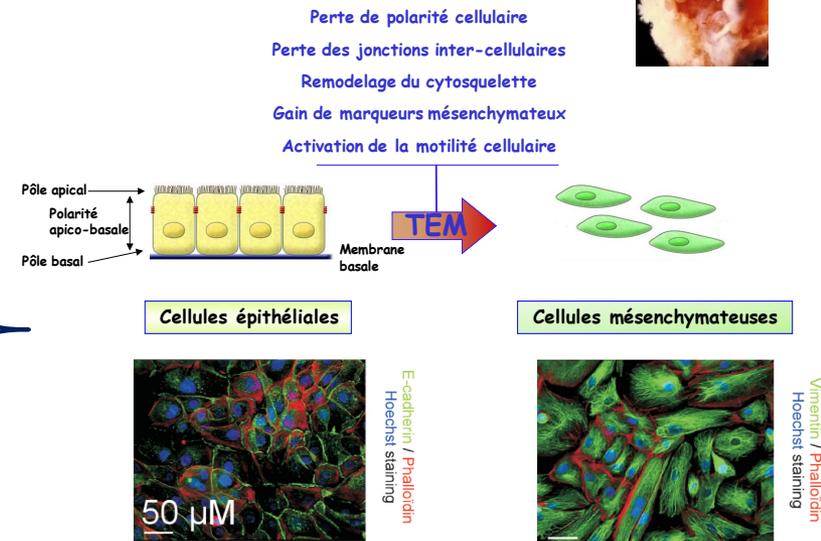
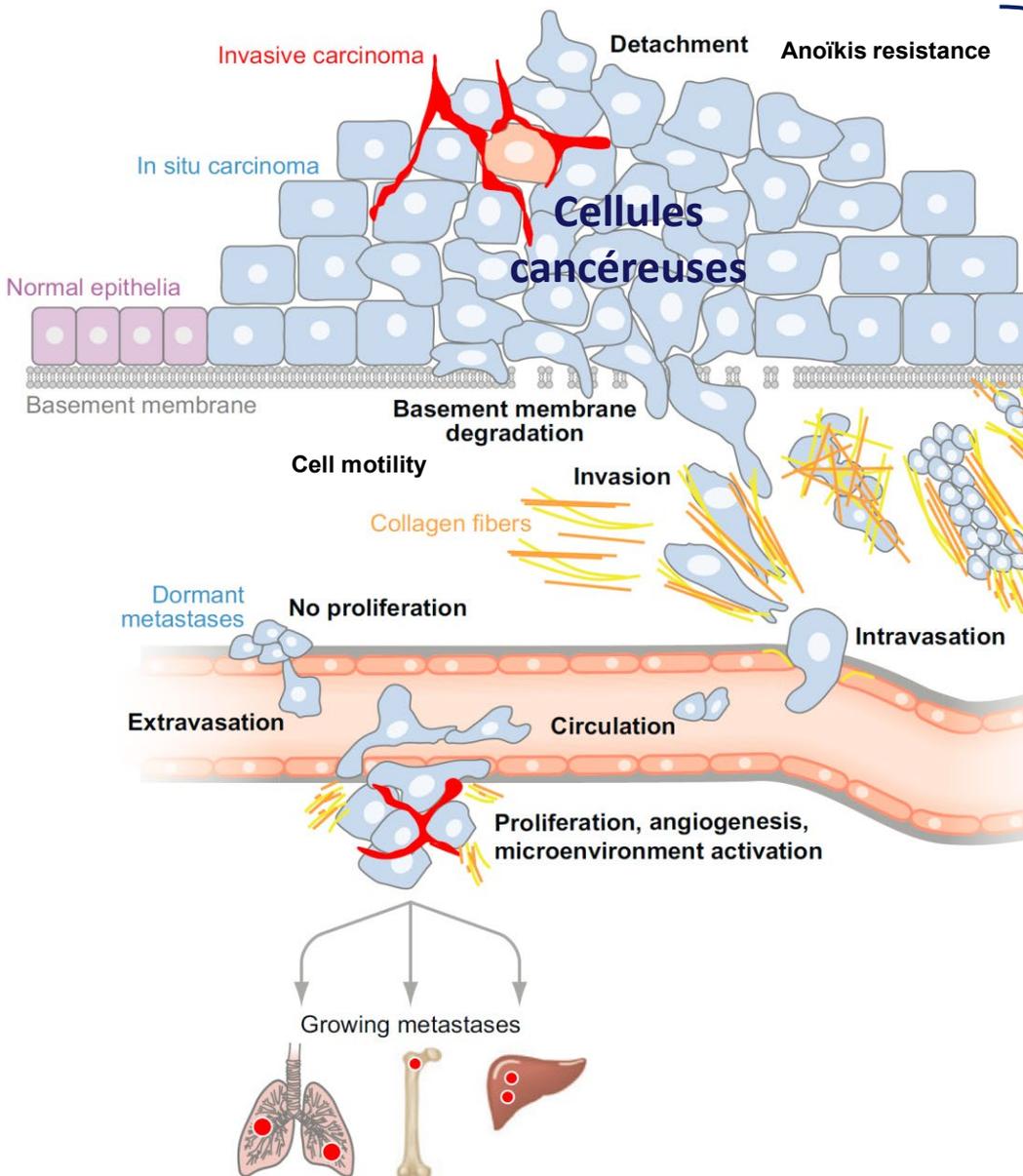
Le processus de dissémination métastatique



Cascade métastatique :

- Détachement de cellules cancéreuses de l'architecture épithéliale
- Dégradation de la membrane basale
- Invasion locale
- Entrée et survie dans la circulation
- Colonisation et formation d'une micrométastase
- Formation d'une macrométastase

Le processus de dissémination métastatique

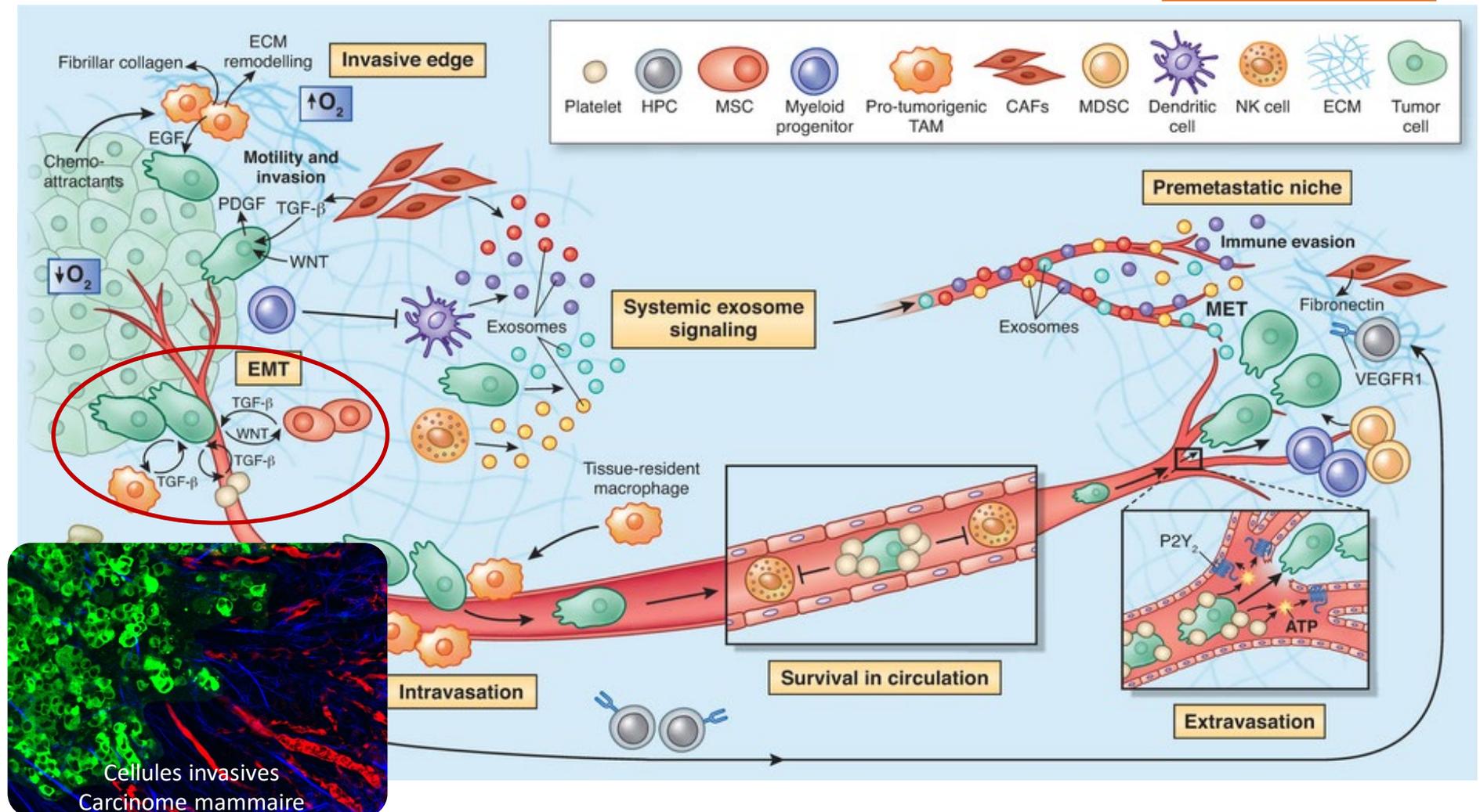


Transition épithélio-mésenchymateuse

Le processus de dissémination métastatique

Tumeur primaire

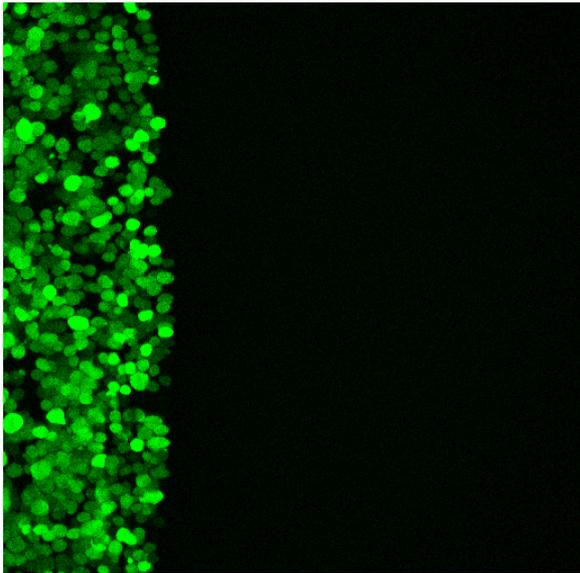
Site métastatique



EMT initiée par TGF β sécrété par cellules du microenvironnement: fibroblastes, macrophages activés...

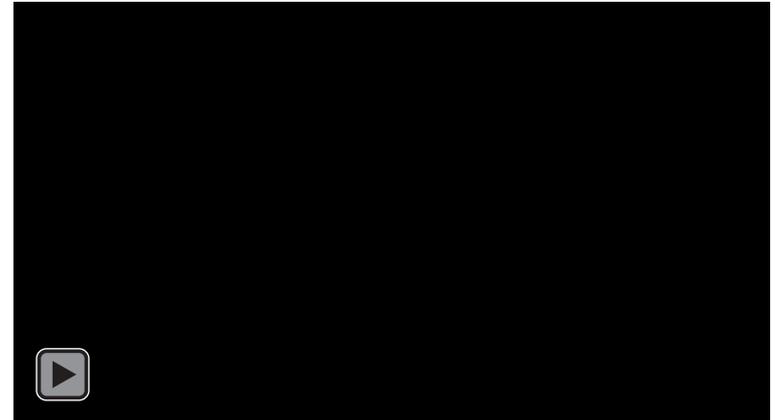
Le processus de dissémination métastatique

Transition épithélio-mésenchymateuse

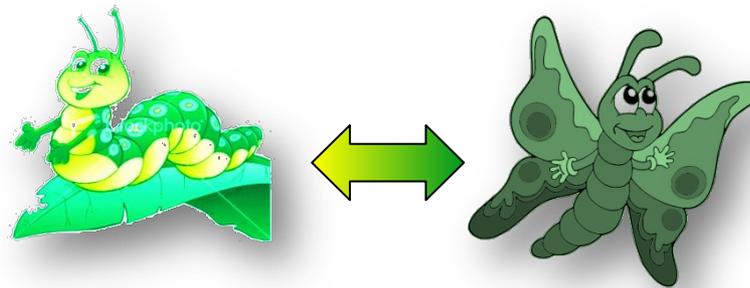


Cellules épithéliales mammaires
+ TGF β

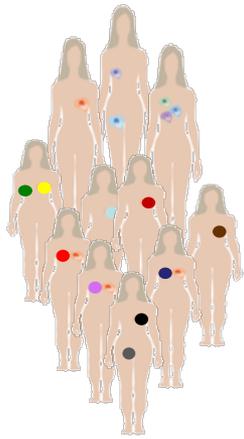
(Film : Angela Nieto)



Cellule invasive
Cellules épithéliales mammaires



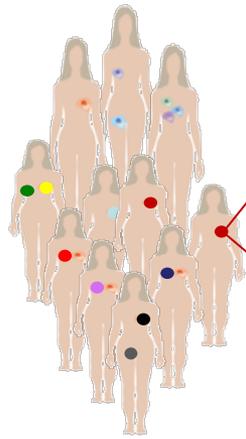
Les principaux défis inhérents à la complexité biologique des cancers



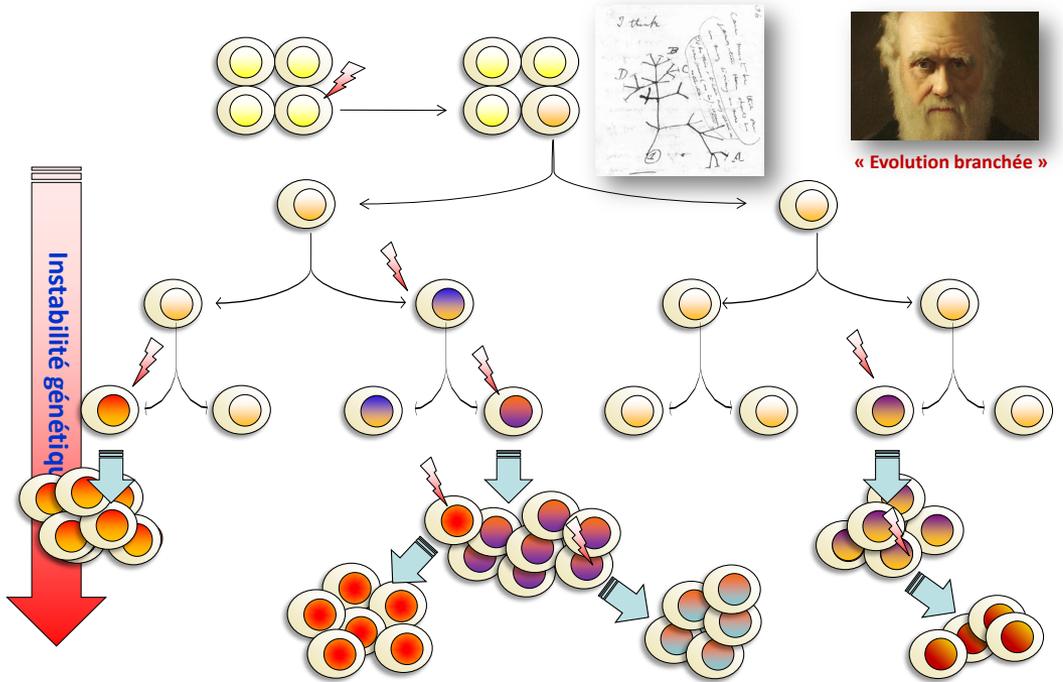
Hétérogénéité inter-tumorale

1. Diversité des événements de tumeur à tumeur

Les principaux défis inhérents à la complexité biologique des cancers



Hétérogénéité inter-tumorale

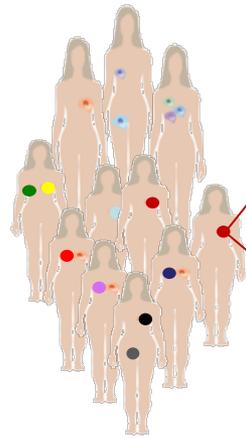


Hétérogénéité intra-tumorale

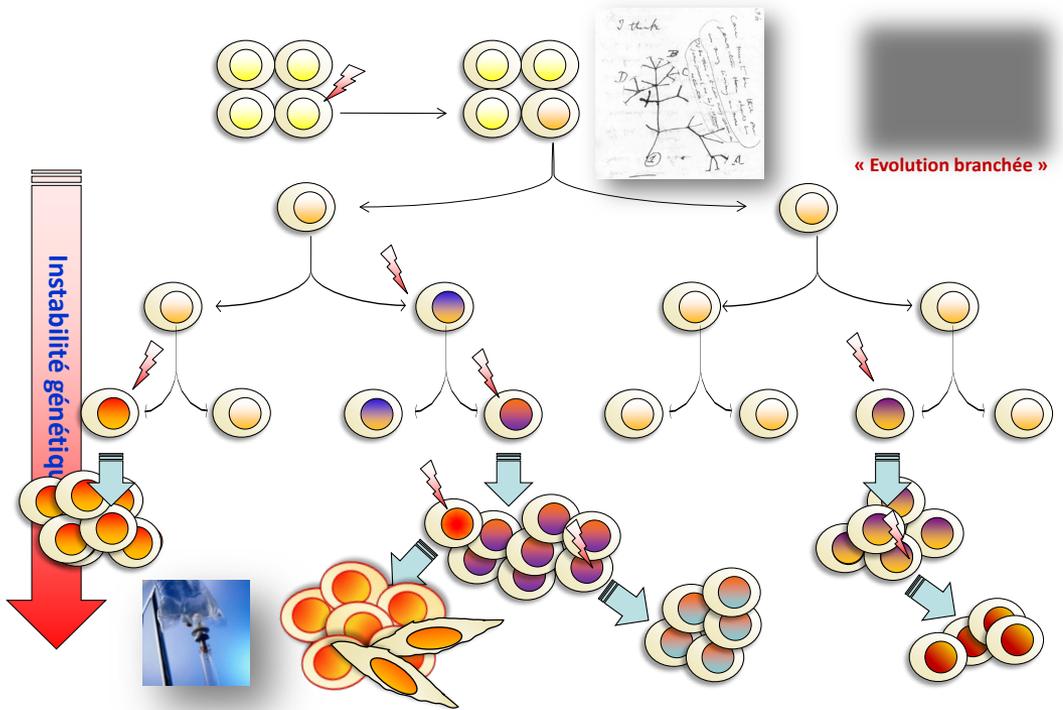
1. Diversité des événements de tumeur à tumeur
2. Multiplicité des événements dans une même tumeur



Les principaux défis inhérents à la complexité biologique des cancers



Hétérogénéité inter-tumorale



Hétérogénéité intra-tumorale
et
Plasticité des cellules cancéreuses

1. Diversité des événements de tumeur à tumeur
2. Multiplicité des événements dans une même tumeur
3. Capacité d'adaptation des cellules cancéreuses

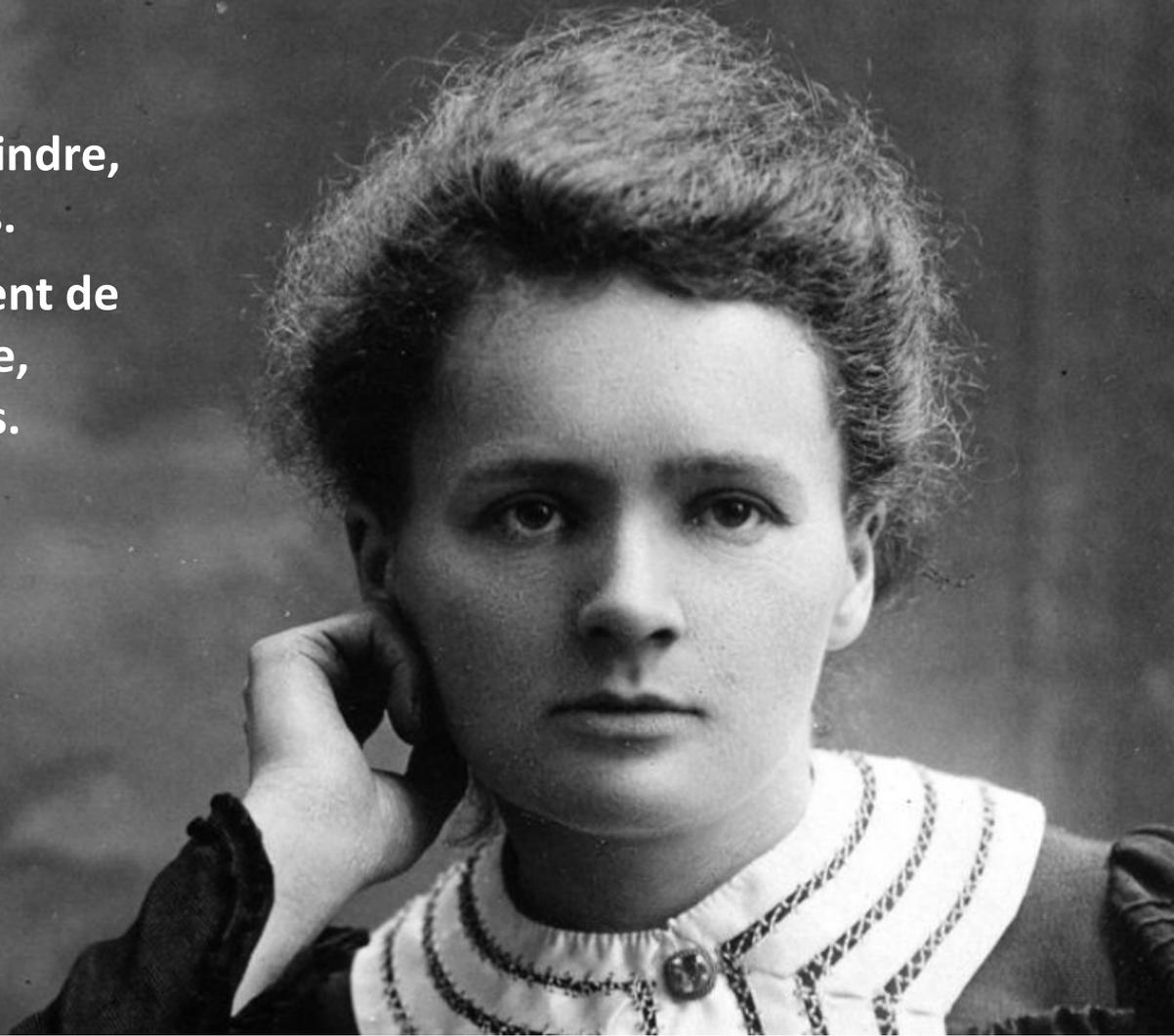


“

Rien dans la vie n'est à craindre,
tout doit être compris.

C'est maintenant le moment de
comprendre davantage,
afin de craindre moins.

Marie Curie



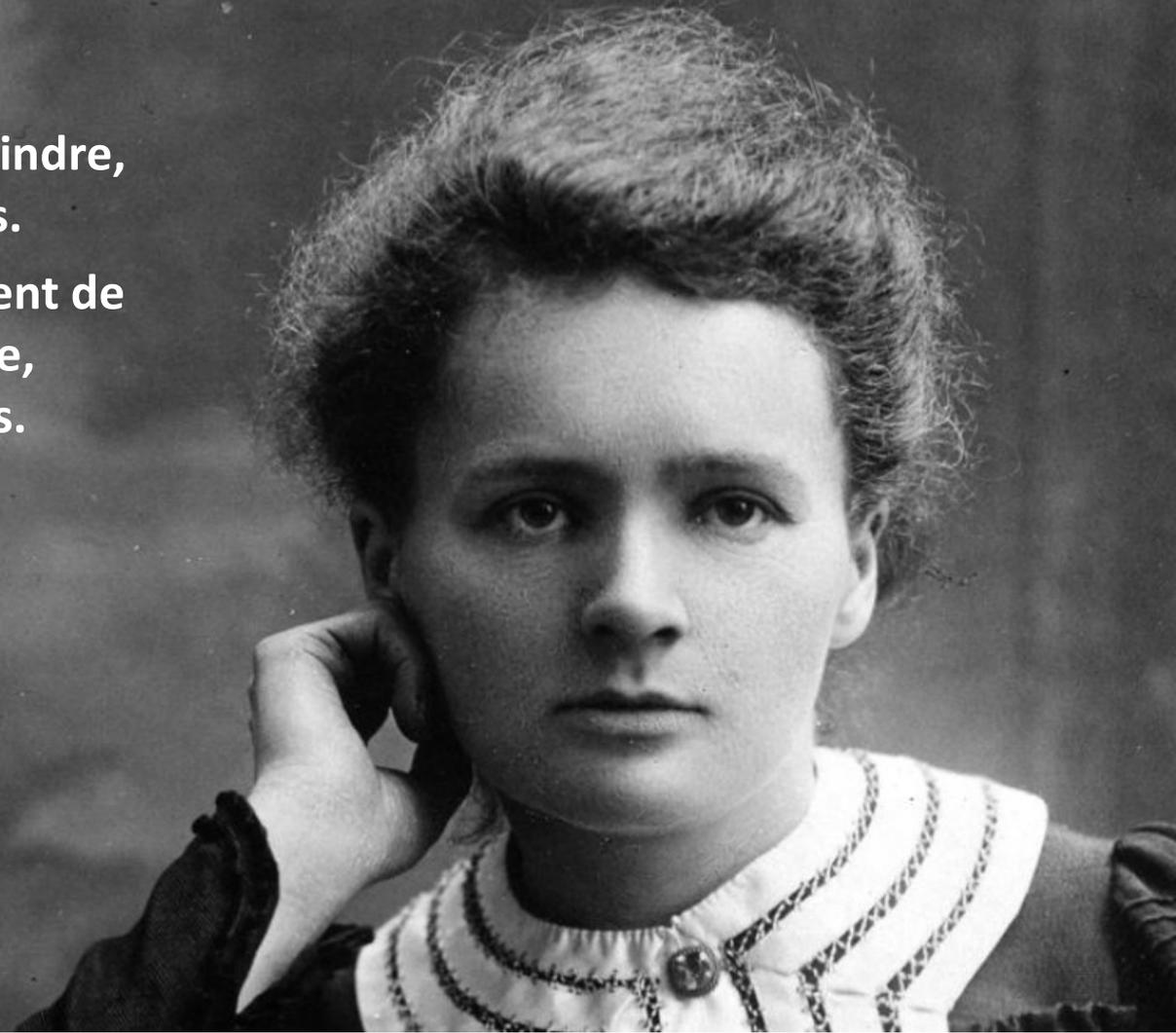
1. Diversité des événements de tumeur à tumeur
2. Multiplicité des événements dans une même tumeur
3. Capacité d'adaptation des cellules cancéreuses

“

Rien dans la vie n'est à craindre,
tout doit être compris.

C'est maintenant le moment de
comprendre davantage,
afin de craindre moins.

Marie Curie



Merci de votre attention