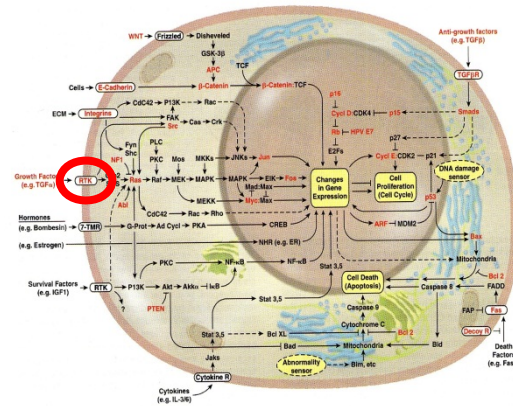
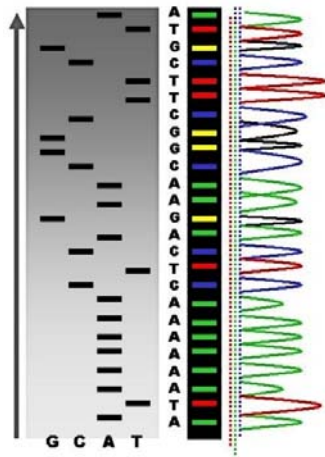


Thérapeutiques innovantes en cancérologie : promesses, limites et perspectives

AE2BM
Septembre 2014

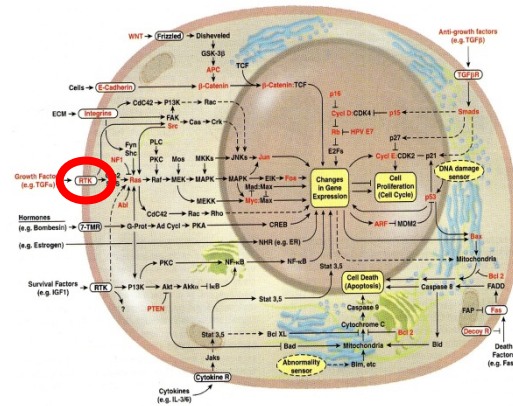
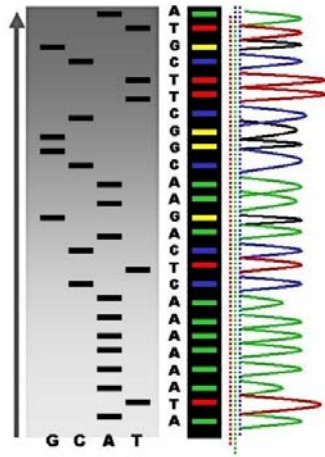
Alain Puisieux
ISPB - CRCL - Lyon

Caractérisation moléculaire des cancers et thérapeutique : entre logique et paradoxe



Mutations causales

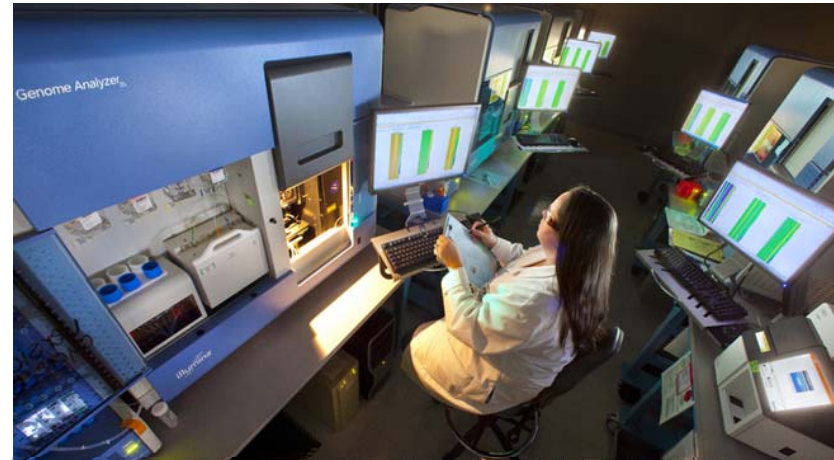
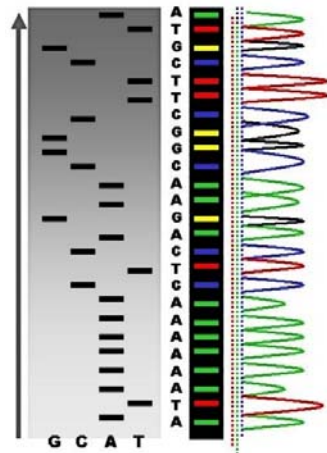
Caractérisation moléculaire des cancers et thérapeutique : entre logique et paradoxe



« Thérapeutique ciblée »
=
« une tumeur : une cible »



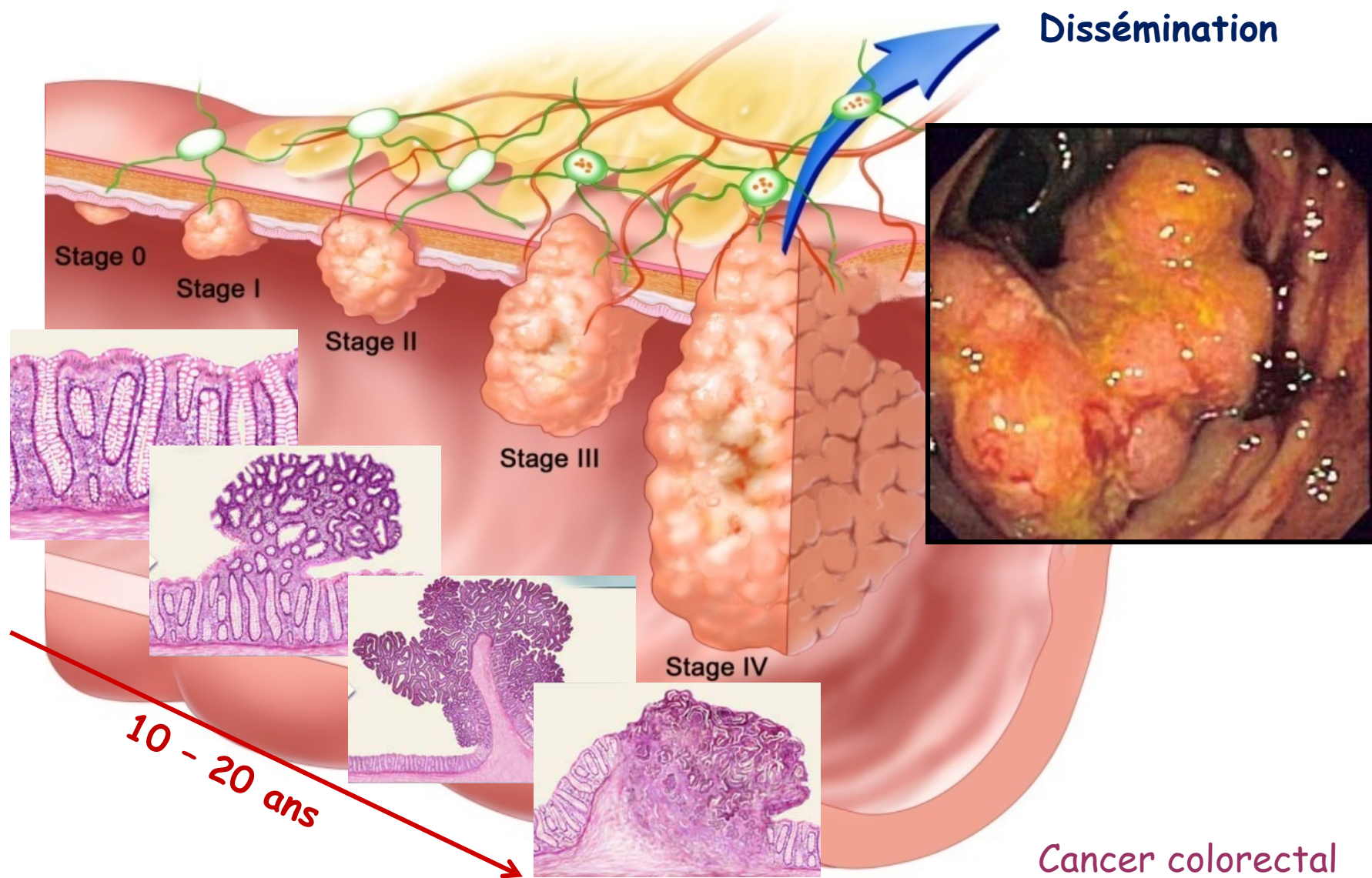
Caractérisation moléculaire des cancers et thérapeutique : entre logique et paradoxe



A complex collage of images. On the left, a cartoon rabbit (Wile E. Coyote) holds a sign that says 'HELP!' and a large syringe. In the center, a nest of colorful eggs is surrounded by yellow twigs. On the right, there are several circular diagrams showing complex biological networks with nodes and connections, some highlighted in red, green, and blue. Below these are several target symbols of various colors and patterns. The background consists of a black and white wavy, hypnotic pattern.

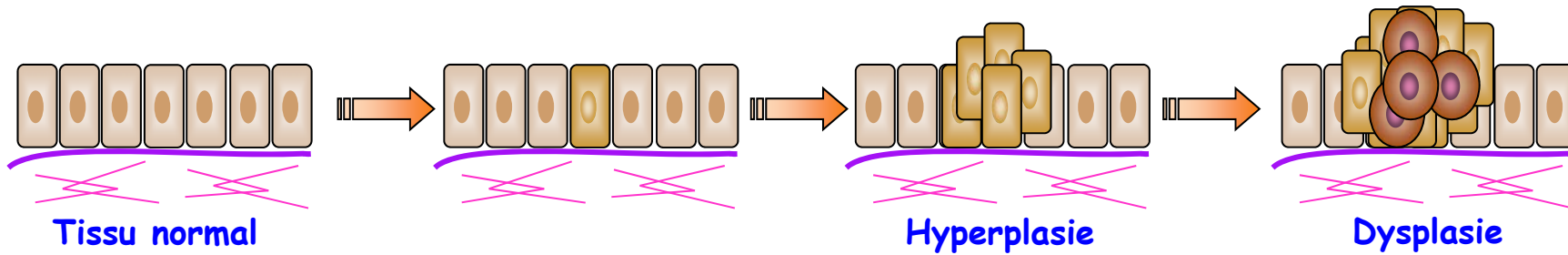
« une tumeur : une cible » ?

Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

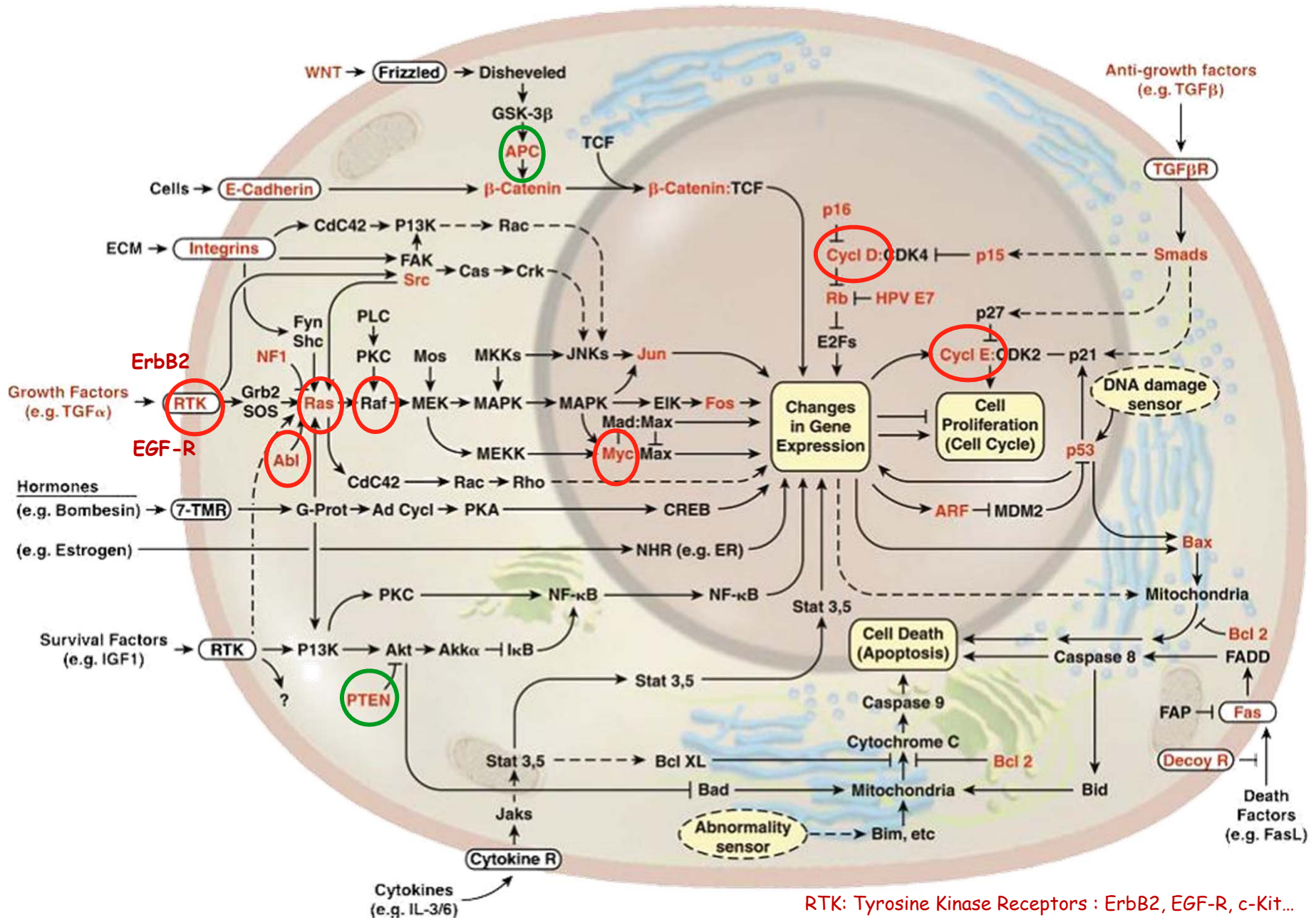


Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

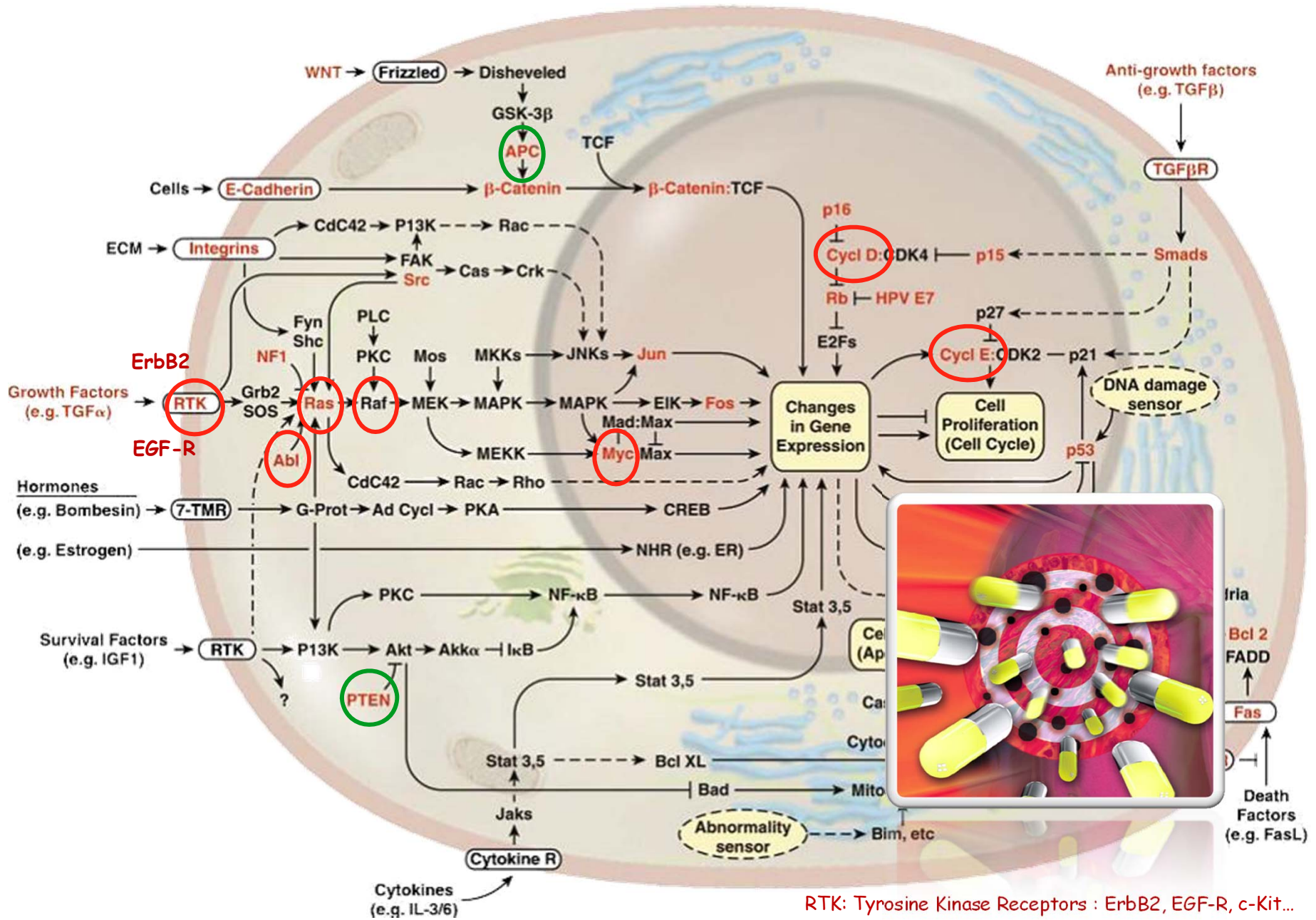
Activité mitogénique aberrante



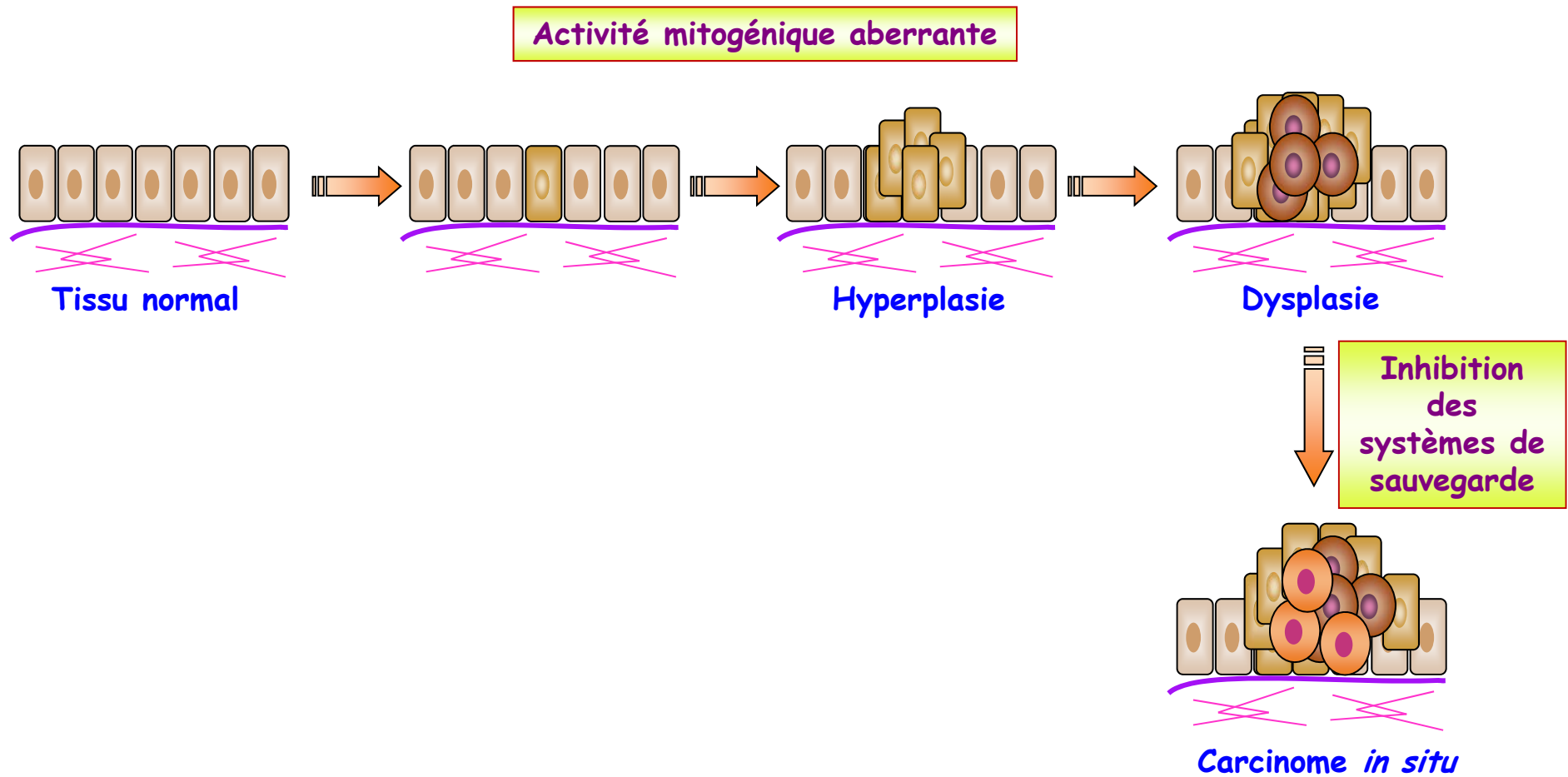
Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe



Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

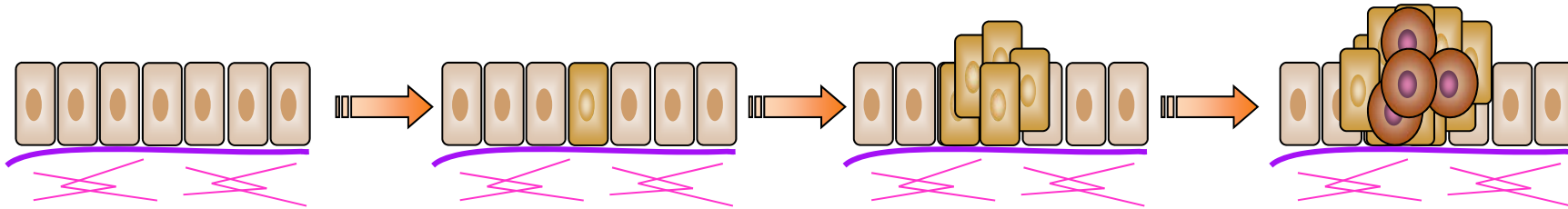


Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe



Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

Activité mitogénique aberrante



Nevus



Polype

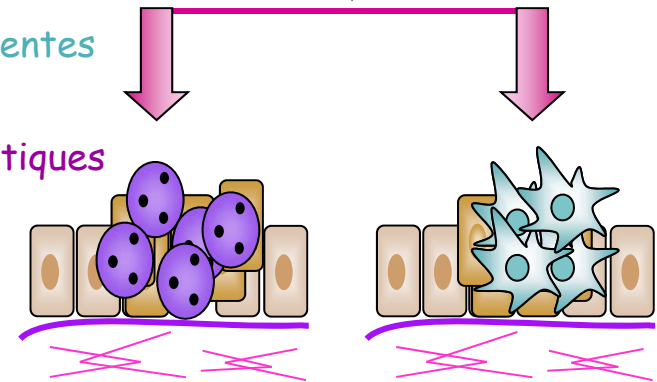
Programmes de sauvegarde



Cellules sénescentes

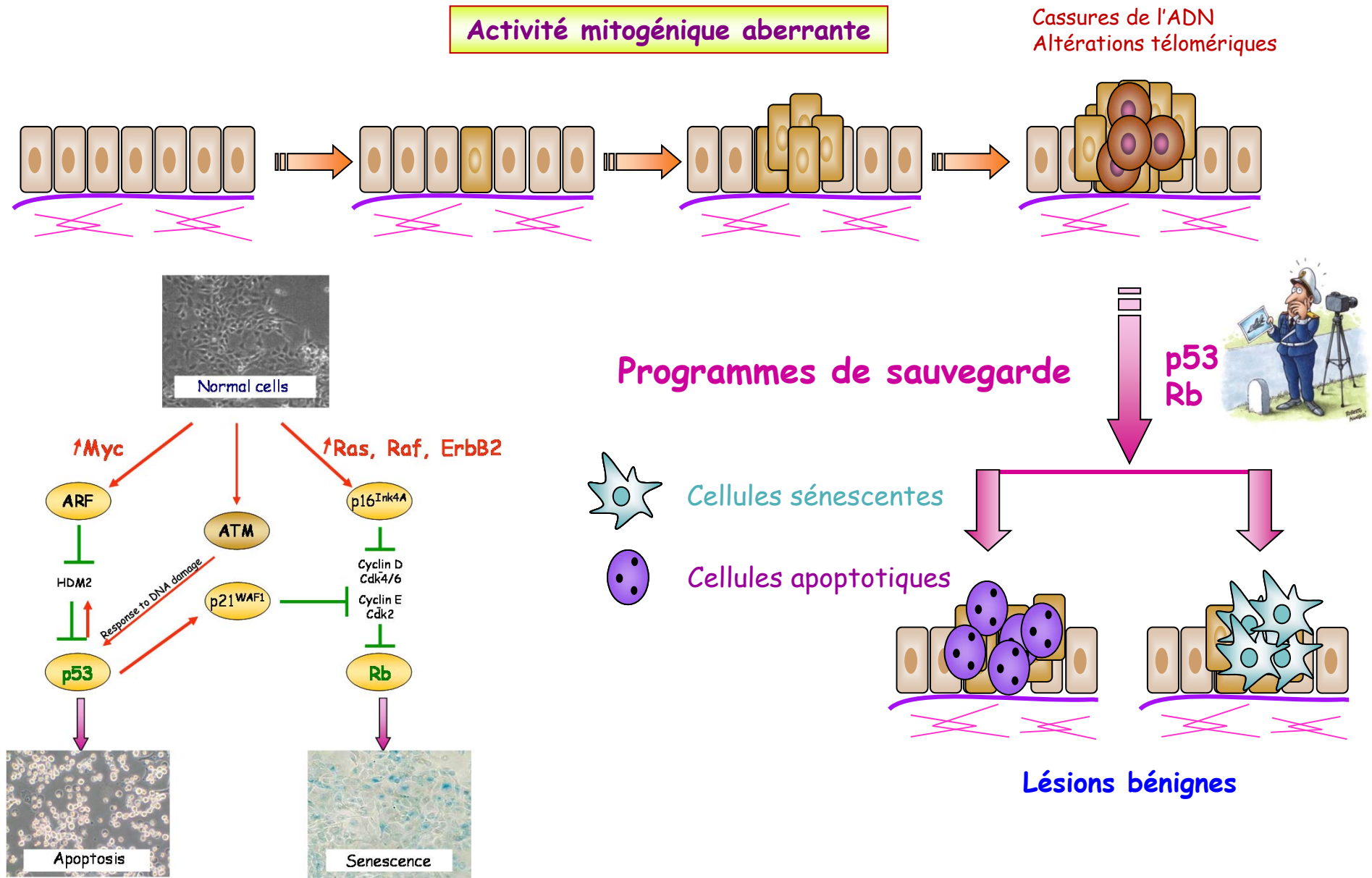


Cellules apoptotiques



Lésions bénignes

Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

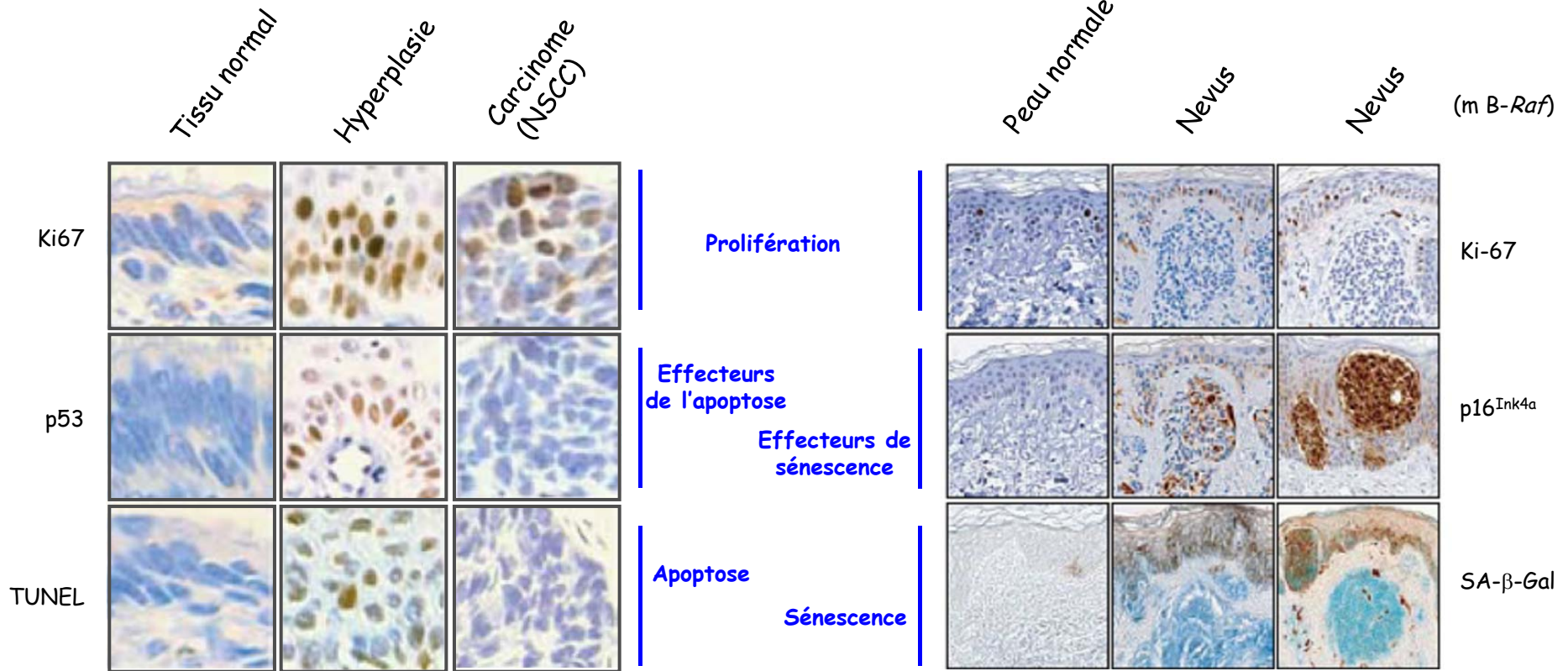


Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

Lésions pulmonaires



Lésions mélanocytaires

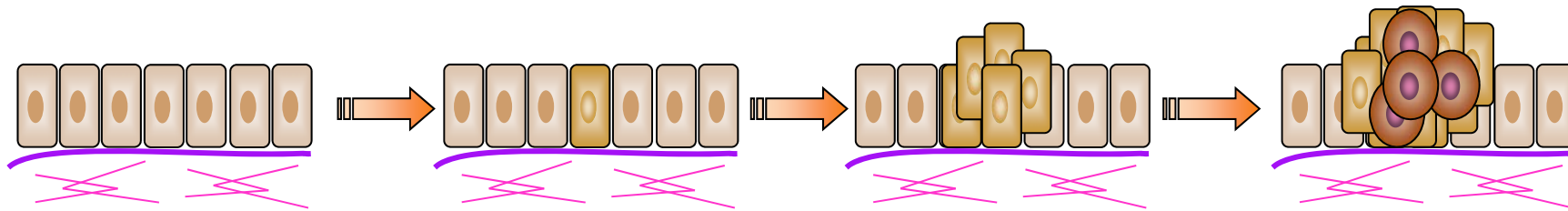


(Gorgoulis et al., Nature 2005)

(Michaloglou et al., Nature, 2005)

Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

Activité mitogénique aberrante



Nevus



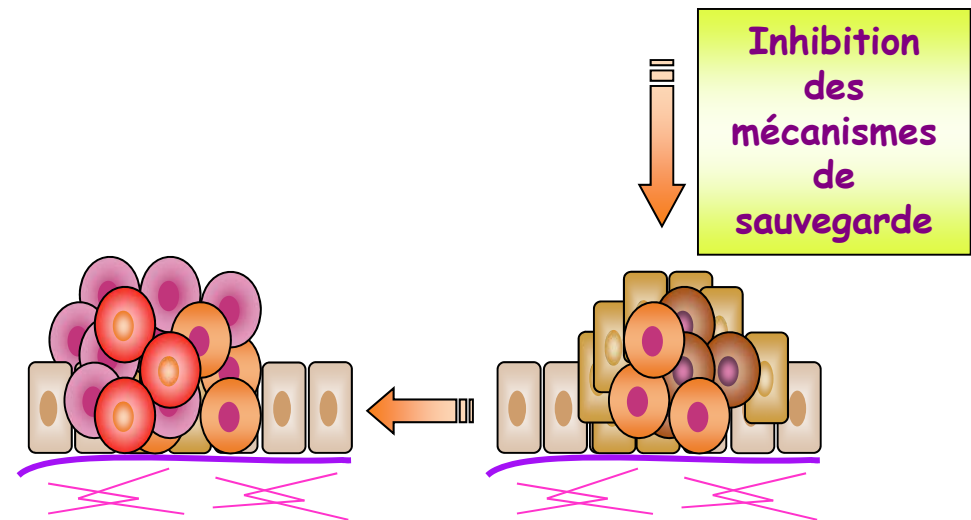
Mélanome



Polype



Carcinome

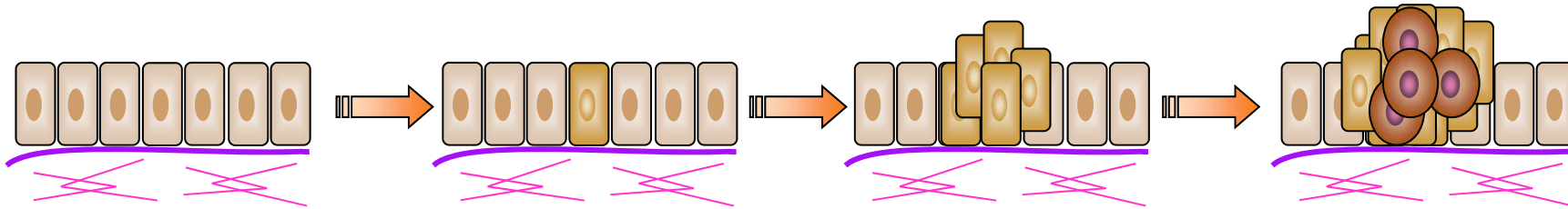


Carcinome

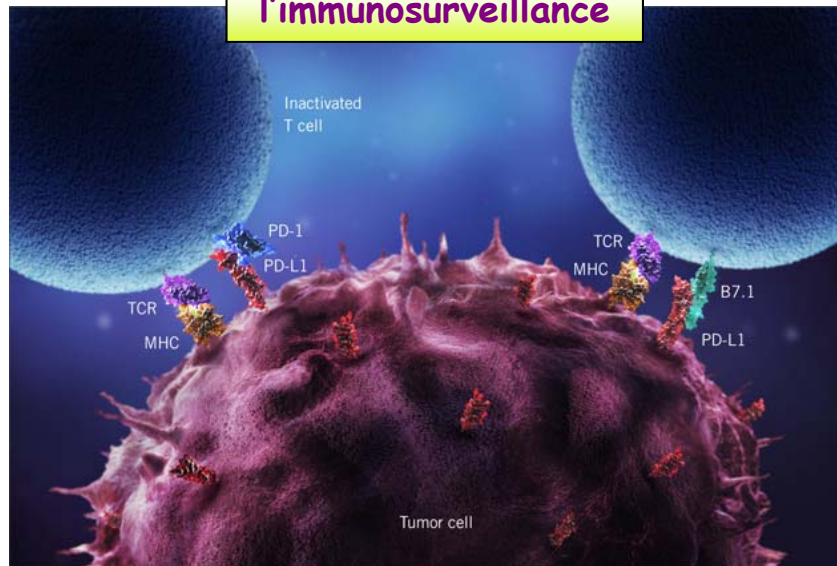
- Fréquence des mutations des p53 dans les cancers humains
- *In vitro*, coopération entre l'activation de Ras ou de Myc et l'inhibition de p53

Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

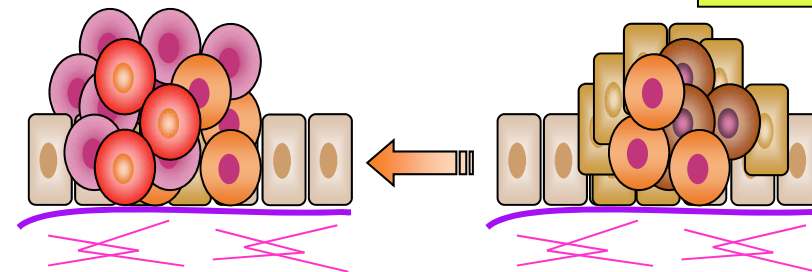
Activité mitogénique aberrante



Echappement à l'immunosurveillance



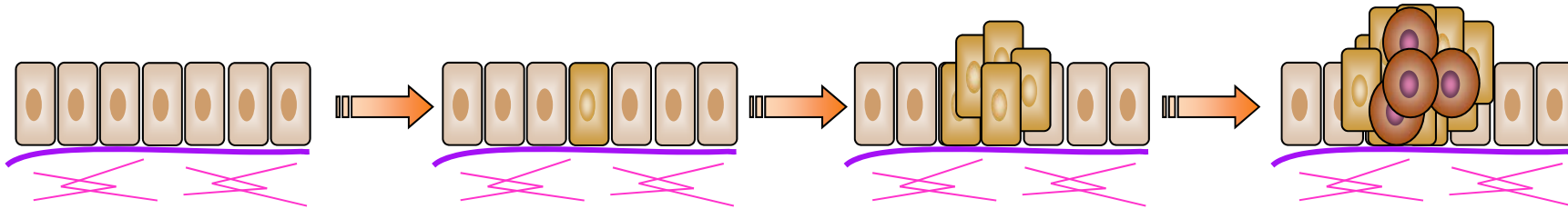
Inhibition des mécanismes de sauvegarde



Carcinome

Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

Activité mitogénique aberrante



Néoangiogenèse

Phase Dormante

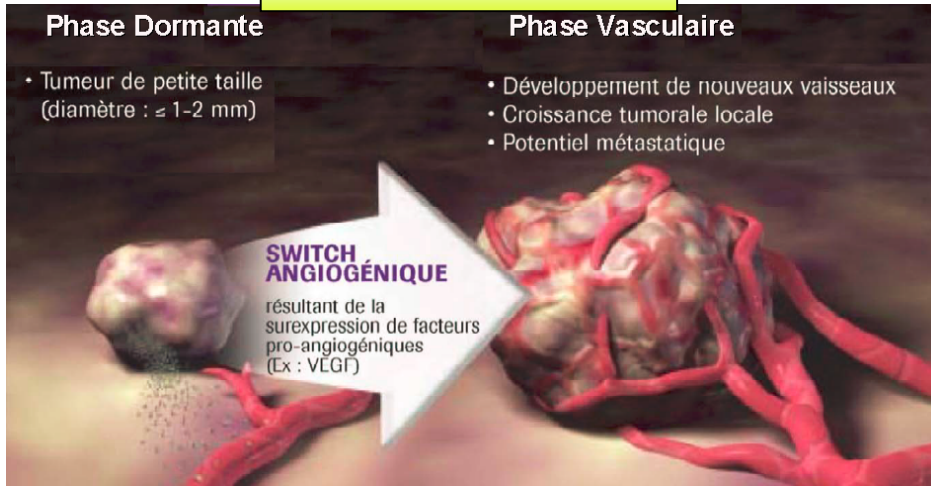
- Tumeur de petite taille (diamètre : $\leq 1-2$ mm)

Phase Vasculaire

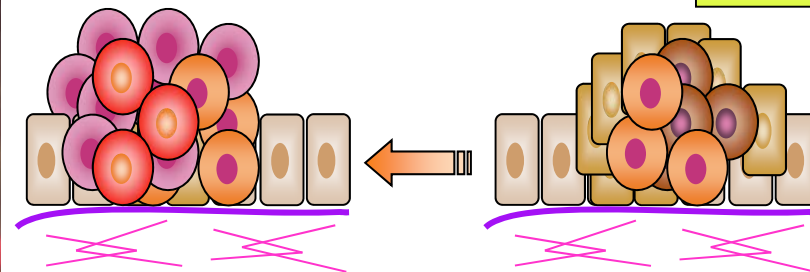
- Développement de nouveaux vaisseaux
- Croissance tumorale locale
- Potentiel métastatique

SWITCH ANGIOGÉNIQUE

résultant de la surexpression de facteurs pro-angiogéniques (Ex : VEGF)



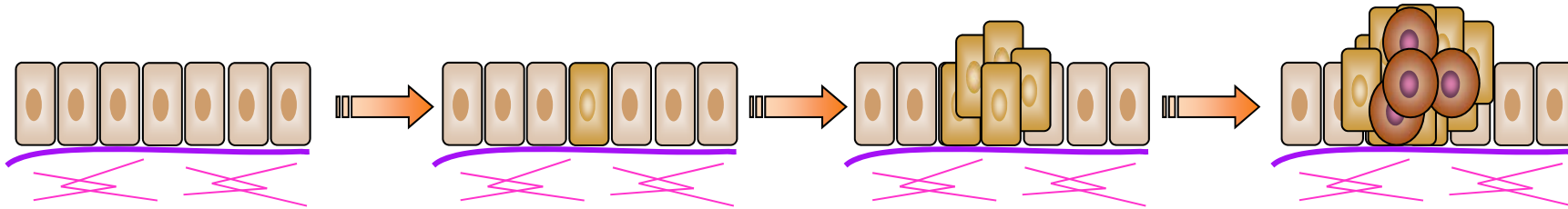
Inhibition des mécanismes de sauvegarde



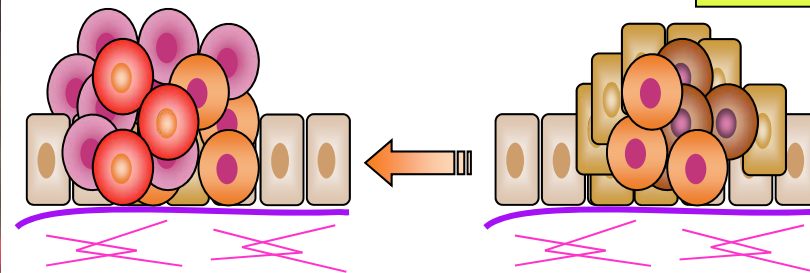
Carcinome

Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

Activité mitogénique aberrante



Inhibition
des
mécanismes
de
sauvegarde

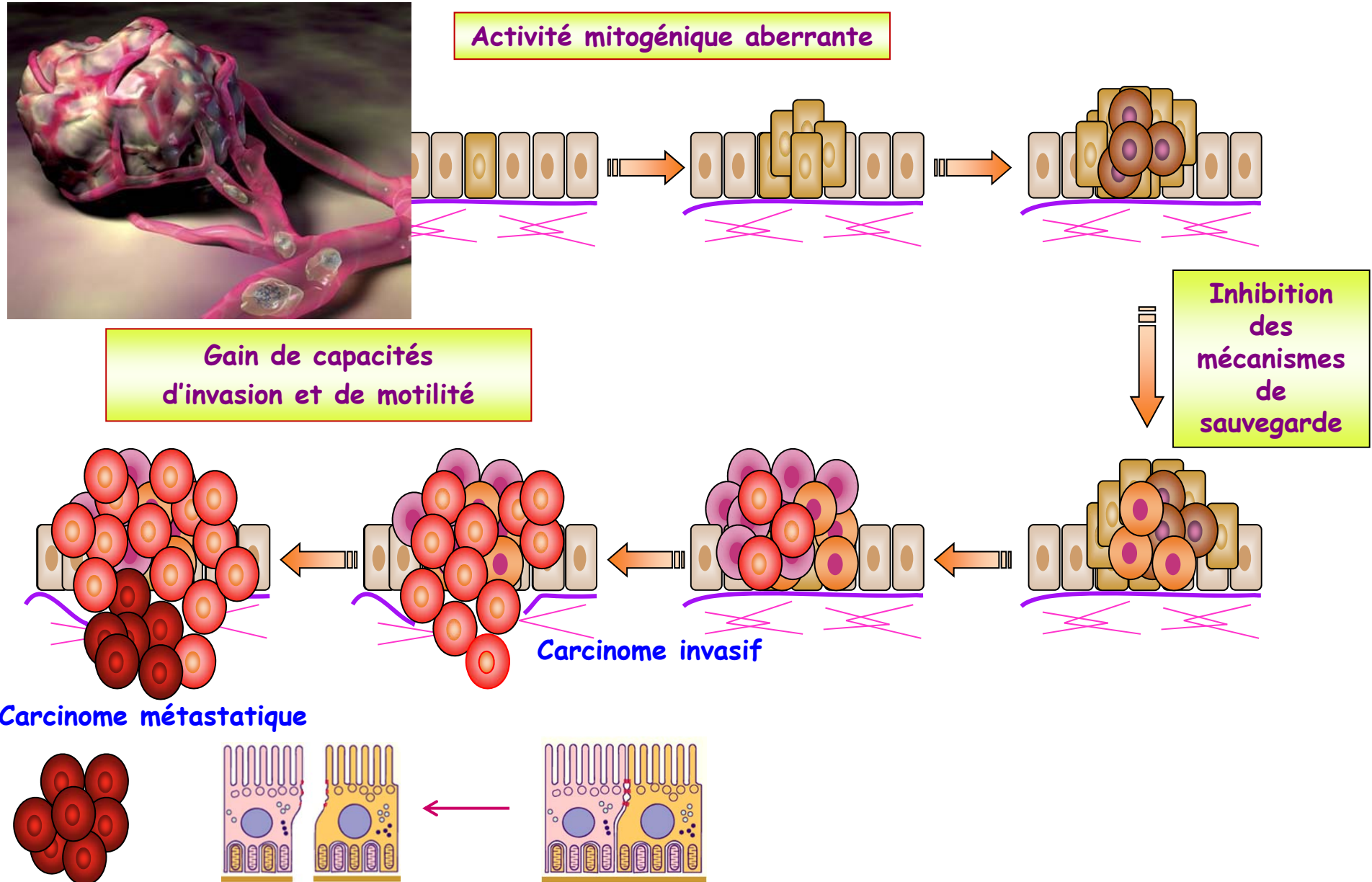


Carcinome

Phase Dormante	Phase Vasculaire
<ul style="list-style-type: none">• Tumeur de petite taille (diamètre : $\leq 1-2$ mm)	<ul style="list-style-type: none">• Développement de nouveaux vaisseaux• Croissance tumorale locale• Potentiel métastatique

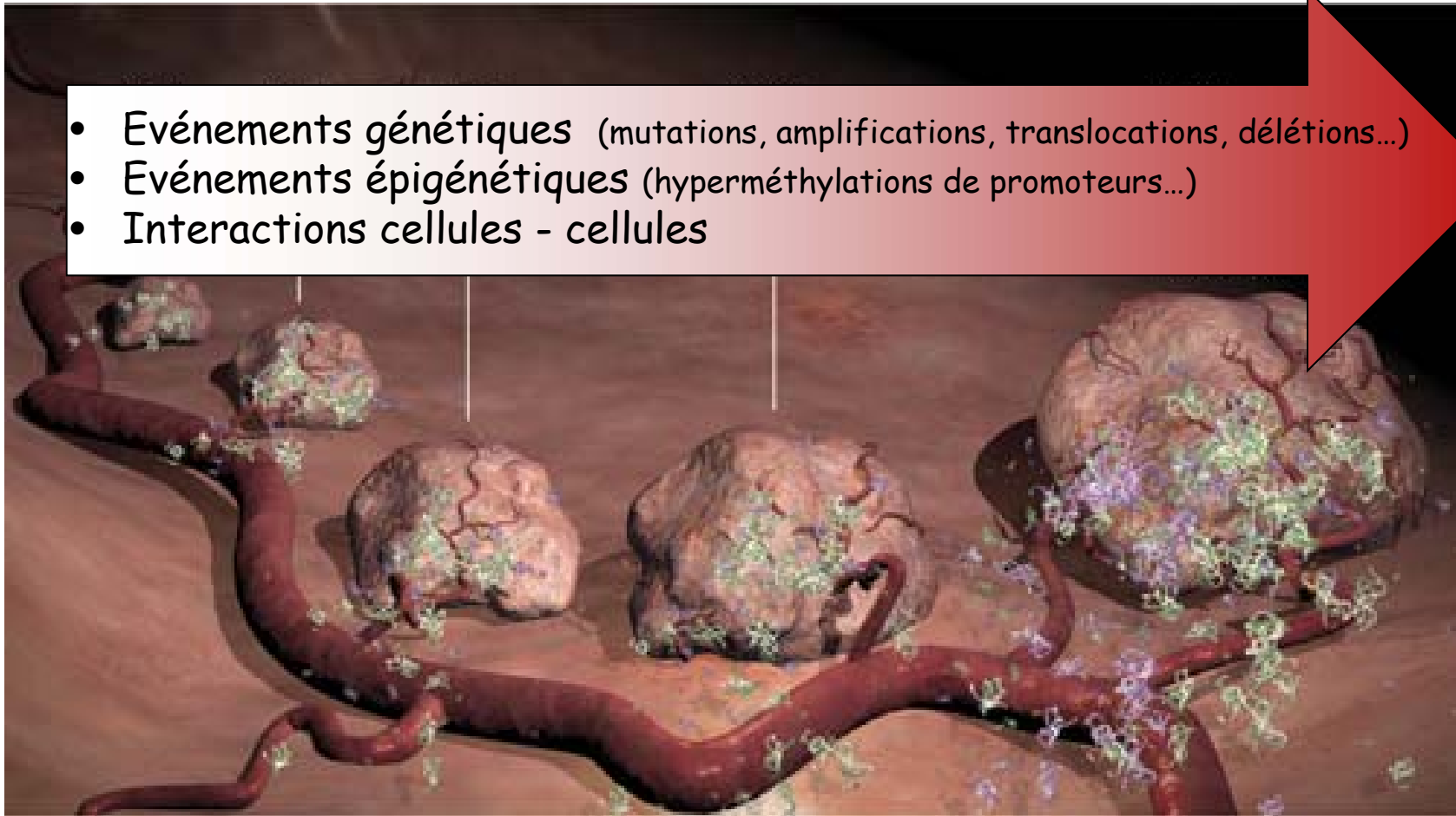


Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe



Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

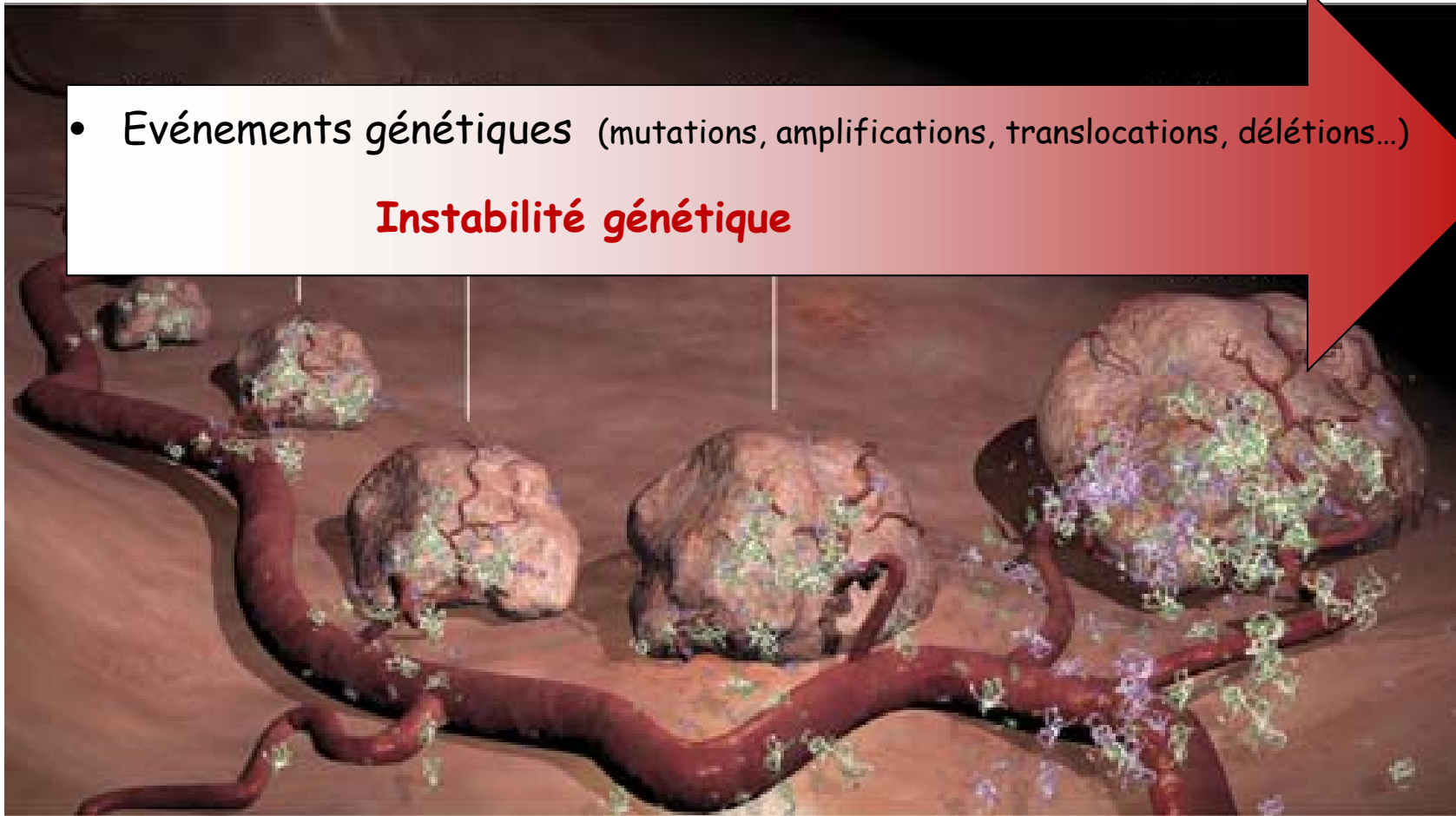
- Événements génétiques (mutations, amplifications, translocations, délétions...)
- Événements épigénétiques (hyperméthylations de promoteurs...)
- Interactions cellules - cellules



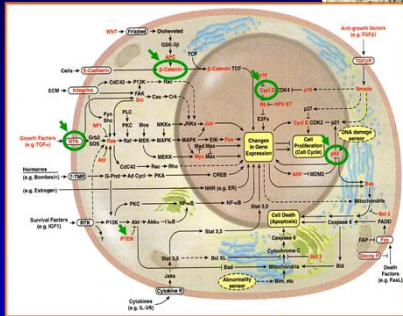
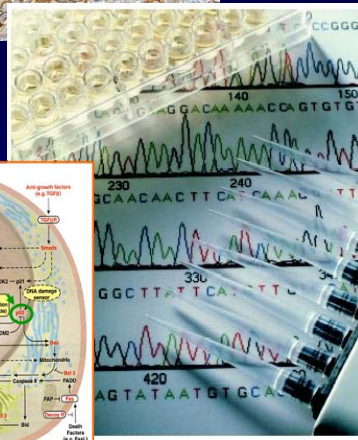
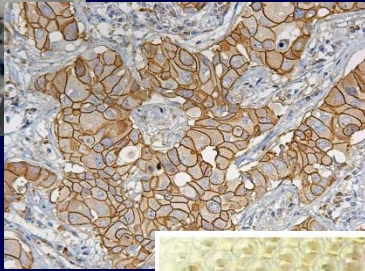
Cancérogenèse : un processus dynamique et complexe

- Événements génétiques (mutations, amplifications, translocations, délétions...)

Instabilité génétique



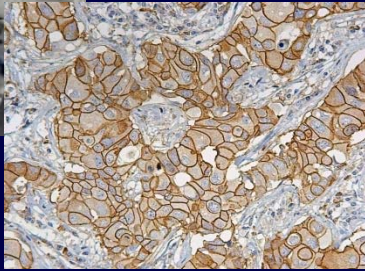
Analyses moléculaires en Cancérologie



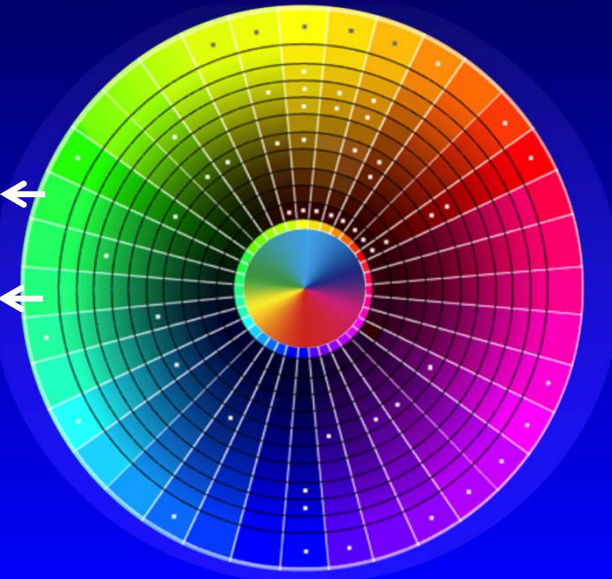
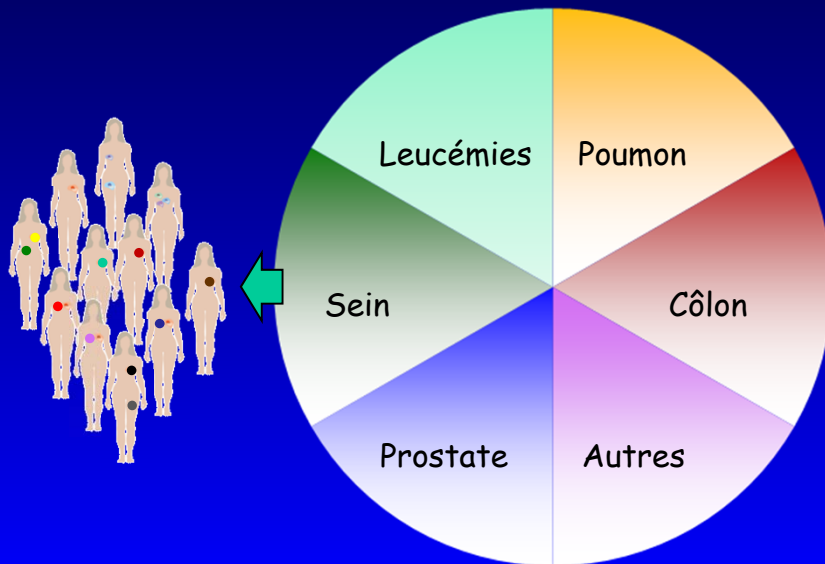
WHOLE GENOME SEQUENCING



Analyses moléculaires en Cancérologie

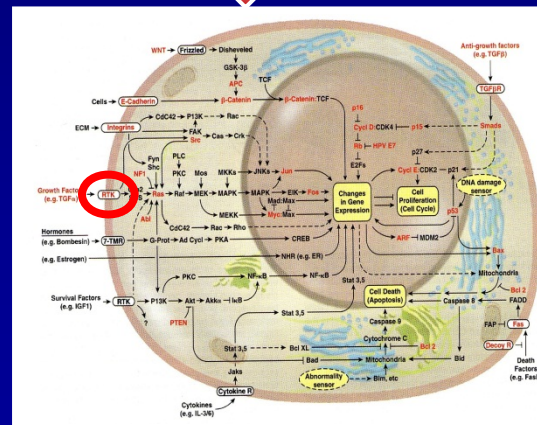


+



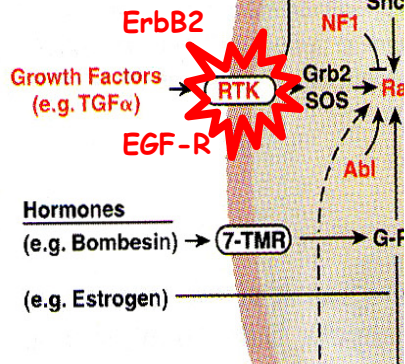
Analyses moléculaires en Cancérologie

ACACTGGAAC T GAGACACGGTCCAGACT
GGGGA AACCC T GAAGCAGCAACGCCCG
TTAGGG AAGAACCATGACGGTACCTAAC
GTAATACGGAGGGTGCAGCGTTACTCGG
AAGTCTTTTGTGA MUTATION AATCT
ATCTAGAGT GAGGGAGAGGCAGATGG
GGAA TACCCATTGCGAAGGCGATCTGCG
AGCAAACAGGATTAGATACCC TGGTAG
CTAGT CACGGCAGTAATGCACCTAACG

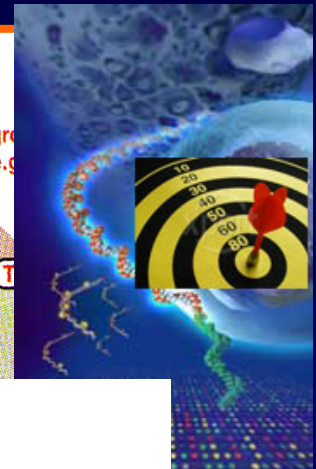


Thérapie ciblée
=
« une tumeur : une cible »





Anti-gr
(e.g.)



The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

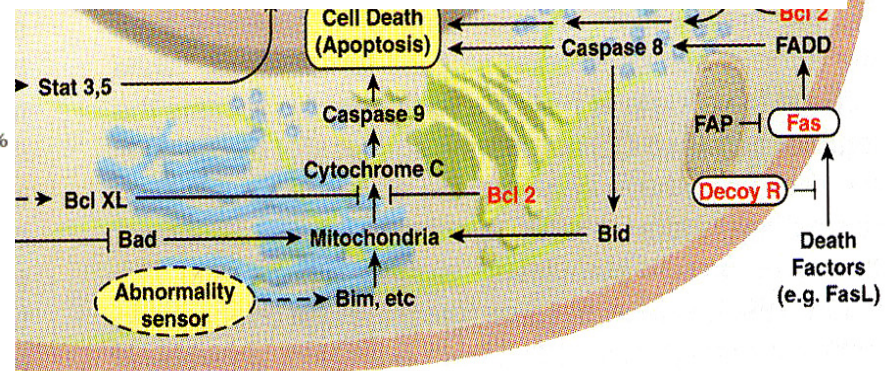
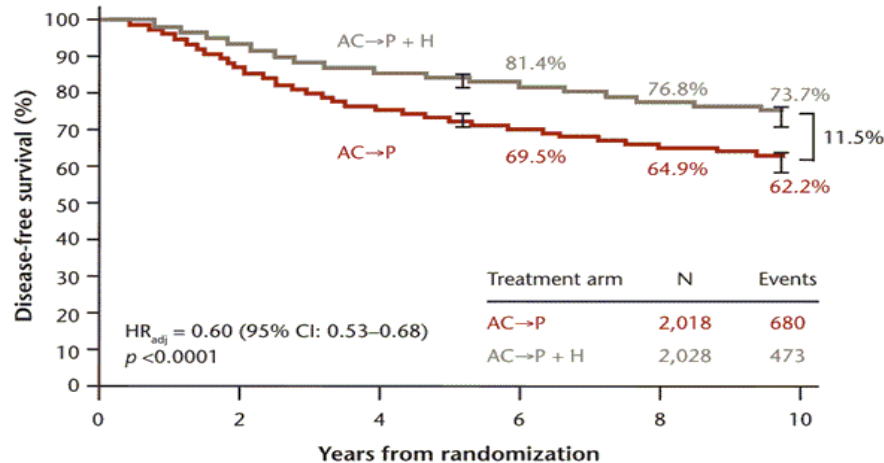
MARCH 15, 2001

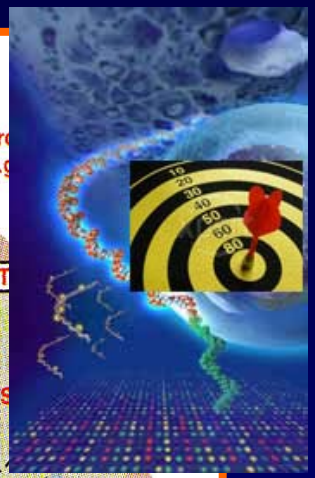
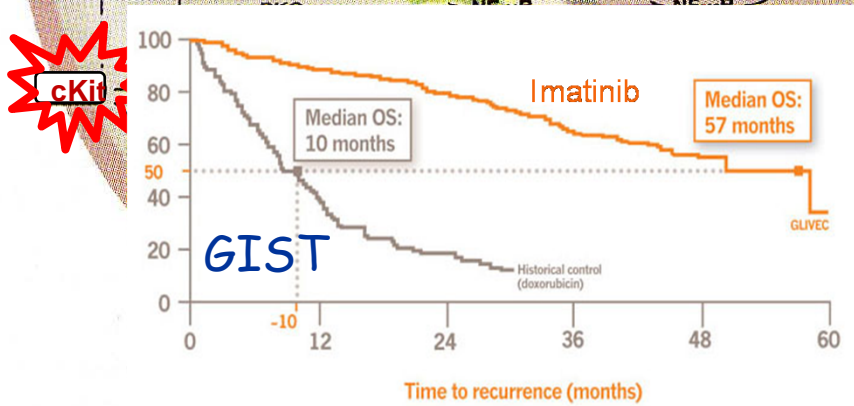
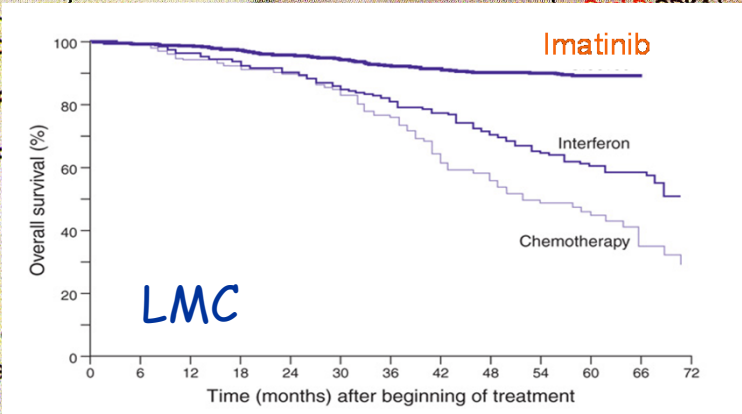
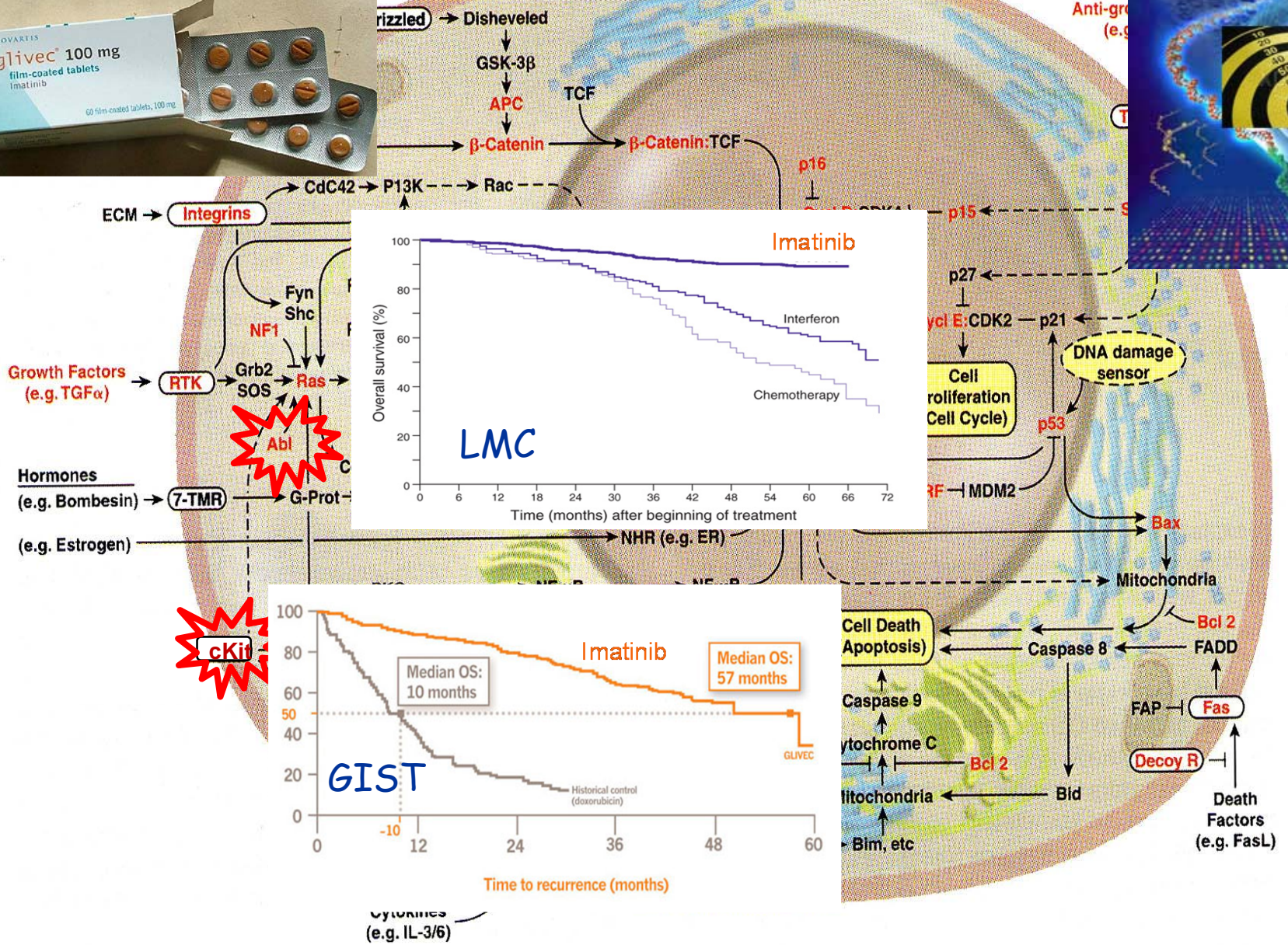
NUMBER 11



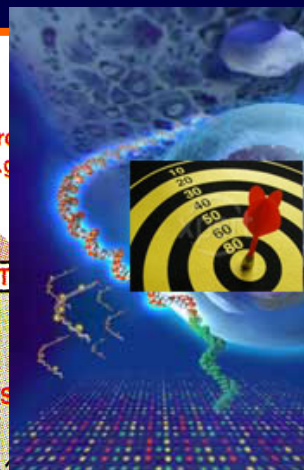
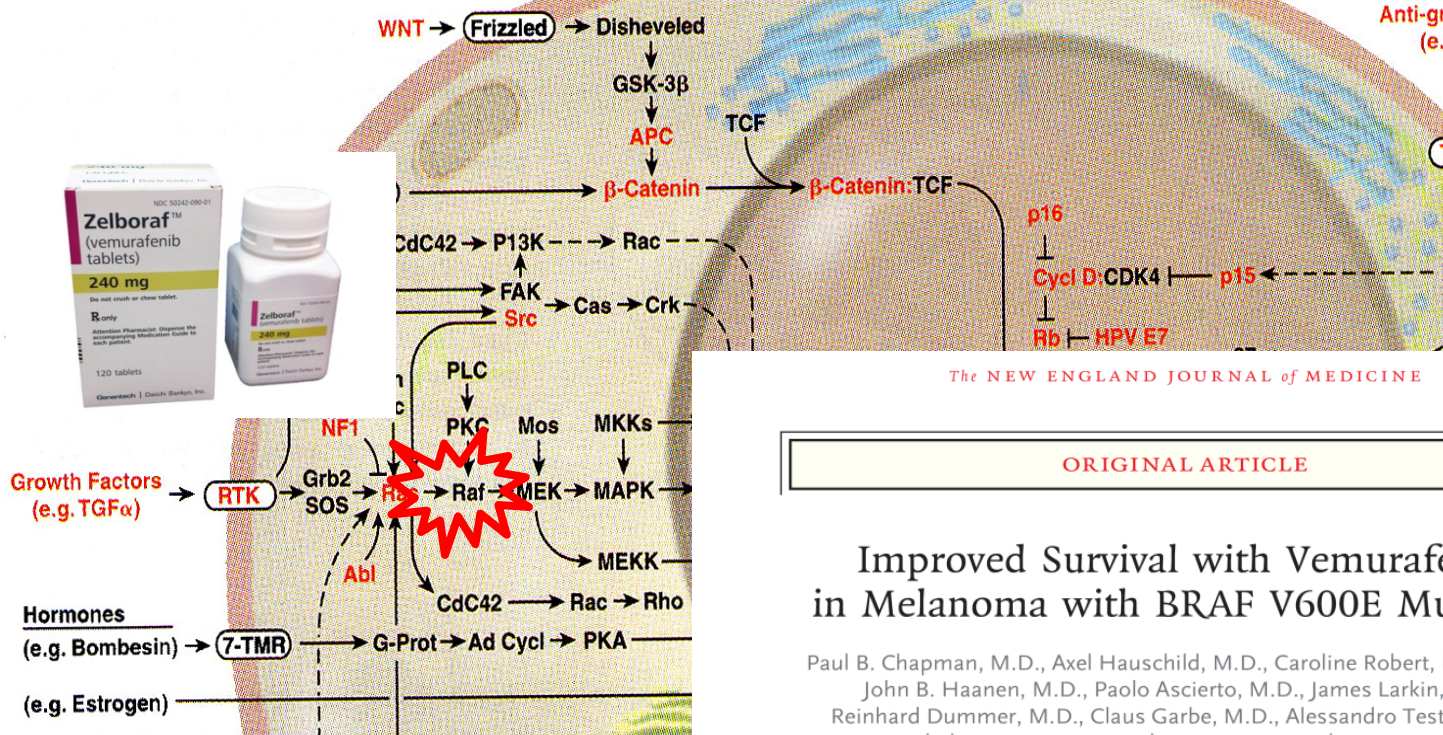
USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D., VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D., JAMES WOODS, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.*





Cytokines (e.g. IL-3/6)

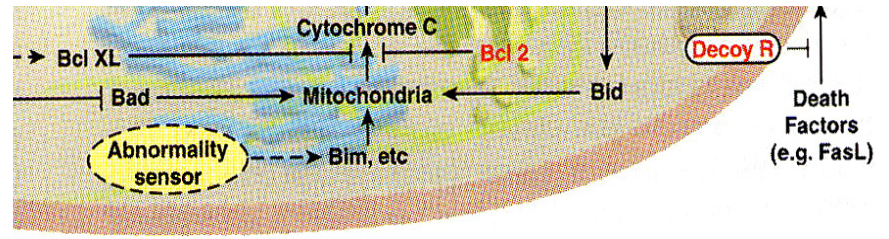
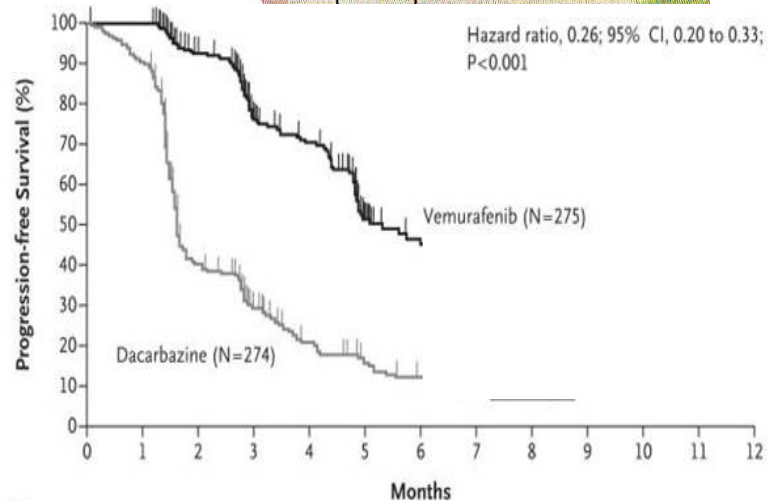


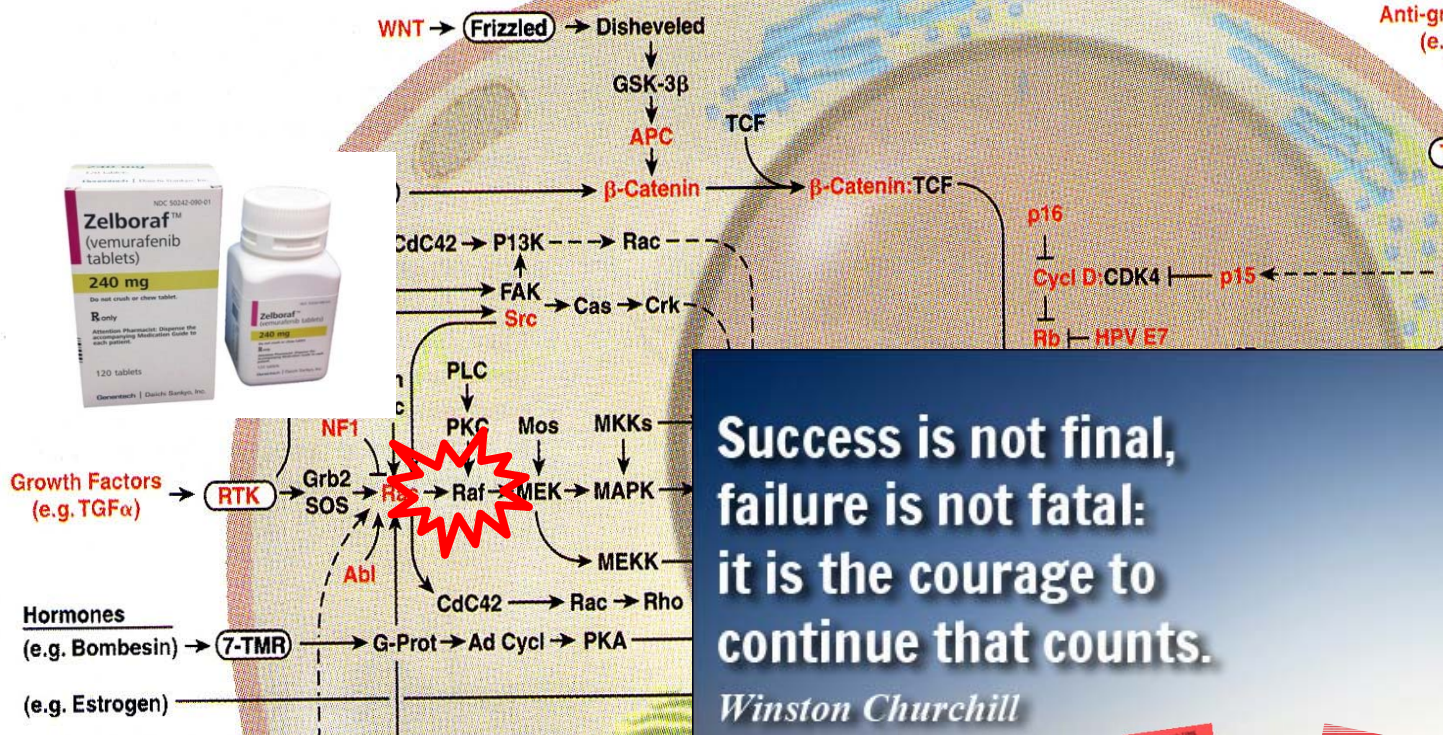
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

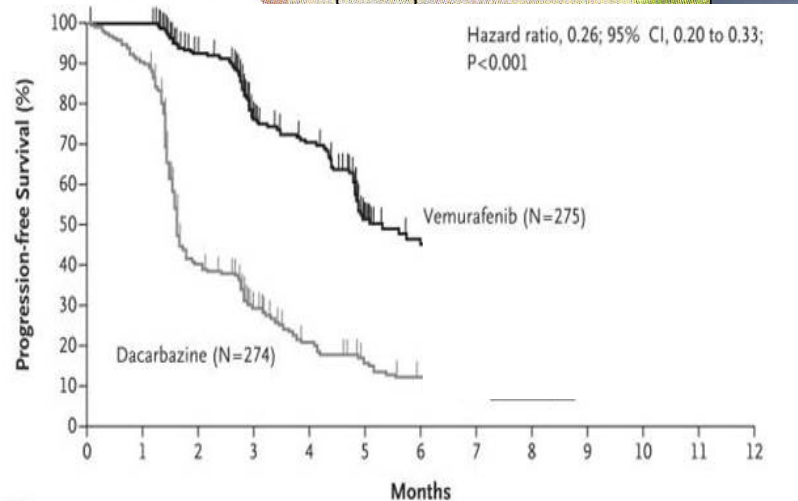
Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D., Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Antoni Ribas, M.D., Steven J. O'Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Brigitte Dreno, M.D., Ph.D., Keith Nolop, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nelson, M.A., Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D., and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group*

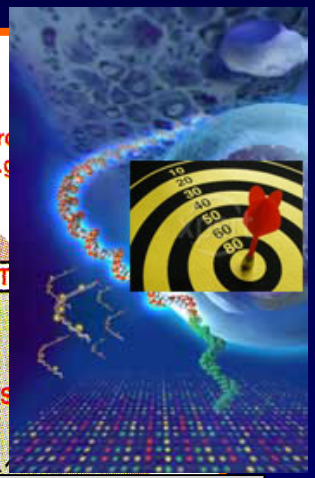
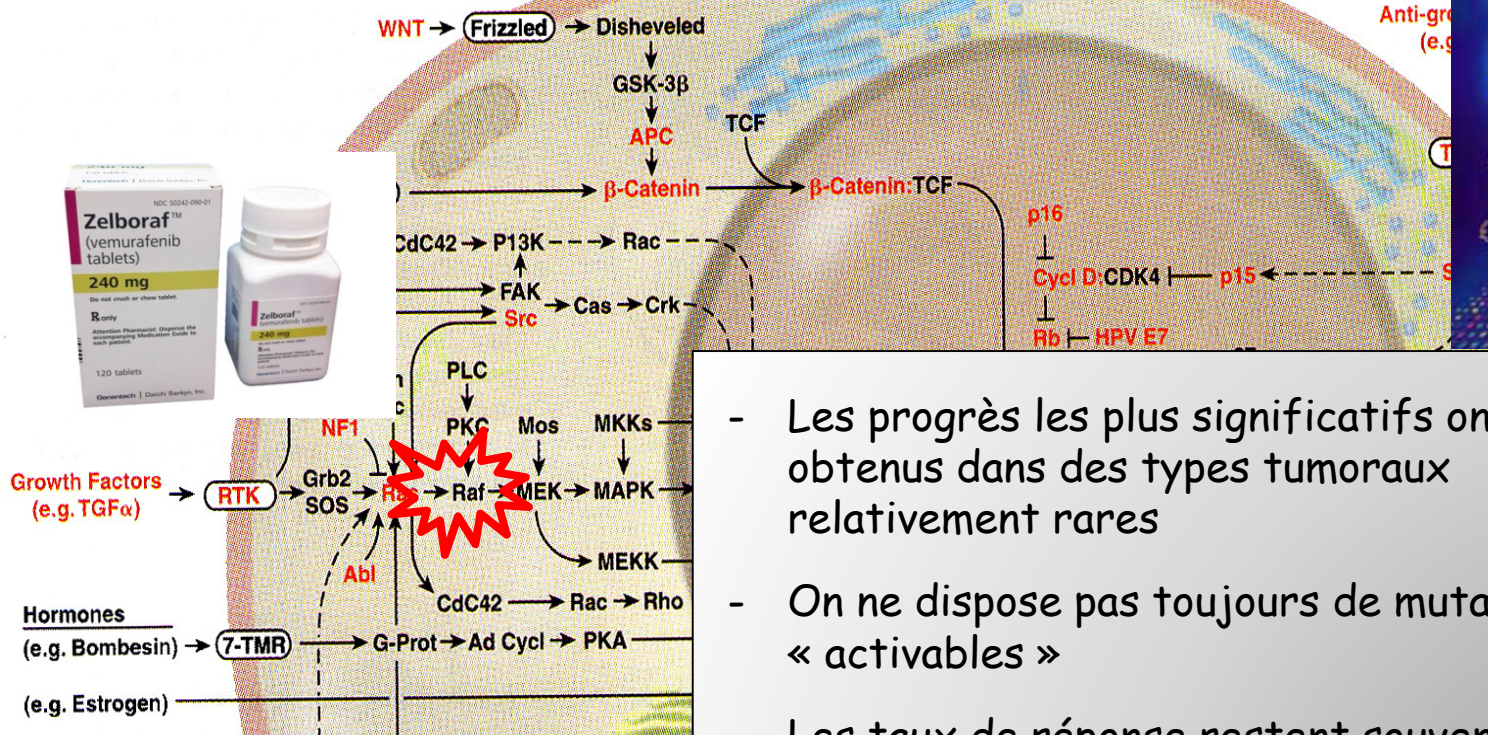




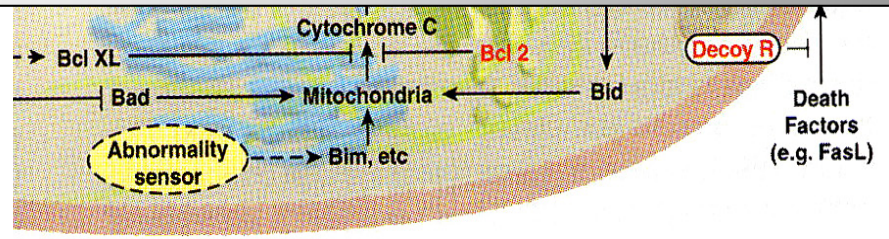
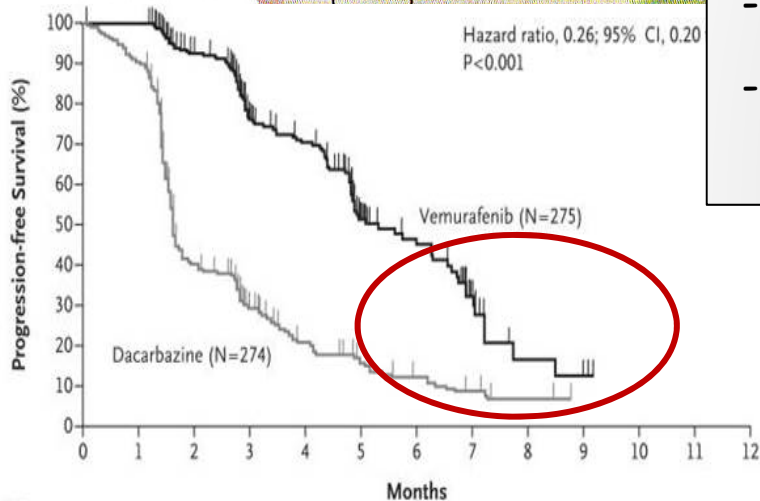
**Success is not final,
failure is not fatal:
it is the courage to
continue that counts.**

Winston Churchill





- Les progrès les plus significatifs ont été obtenus dans des types tumoraux relativement rares
- On ne dispose pas toujours de mutations « activables »
- Les taux de réponse restent souvent limités
- Les réponses observées sont généralement spectaculaires... mais limitées dans le temps





Homme, 38 ans.

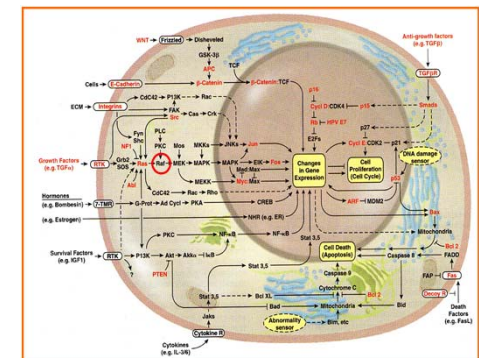
Mélanome avec métastases multiples
(poumon, foie, os, subcutanées).

Résistance à ipilimumab et dacarbazine et à
combinaisons de carboplatine, paclitaxel,
interféron α , et interleukine-2.



Mutation de B-RAF:

***BRAF*^{V600E}**



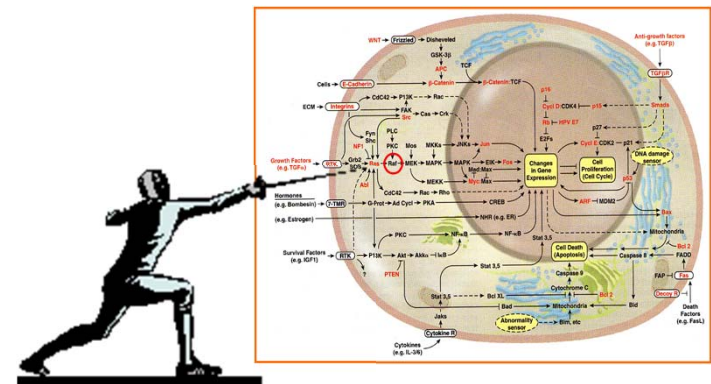
(Wagle *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2011)



Régression
complète des
nodules cutanés
et des métastases
en 15 semaines
de traitement



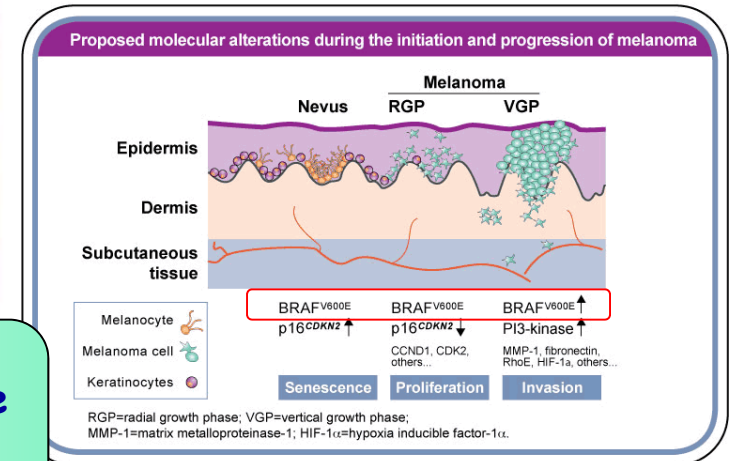
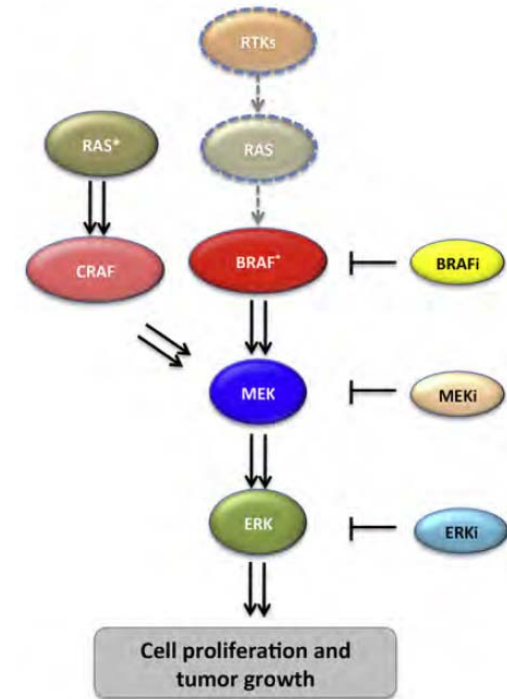
Inhibiteur de B-RAF



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



23 semaines de traitement:
récidives viscérales
et sous-cutanées



Importance biologique de la cible thérapeutique

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

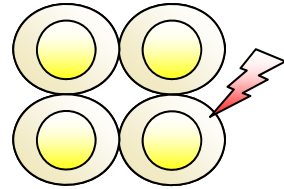


I think
**Complexité génétique et cellulaire
des cancers :**
**Diversité et capacités d'adaptation
des cellules cancéreuses !**

Then lecture A.B. ...

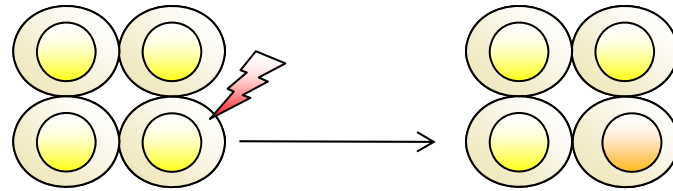
(Wagle et al., J. Clin. Oncol. 2011)

Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



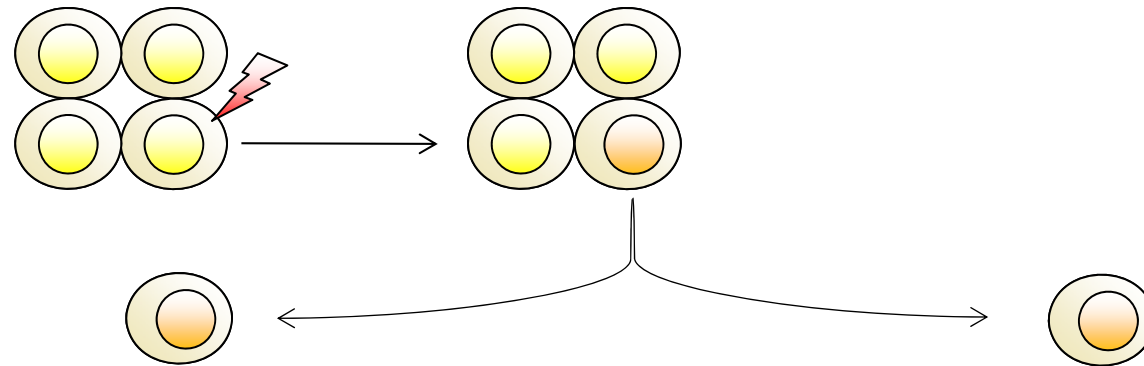
: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie

Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



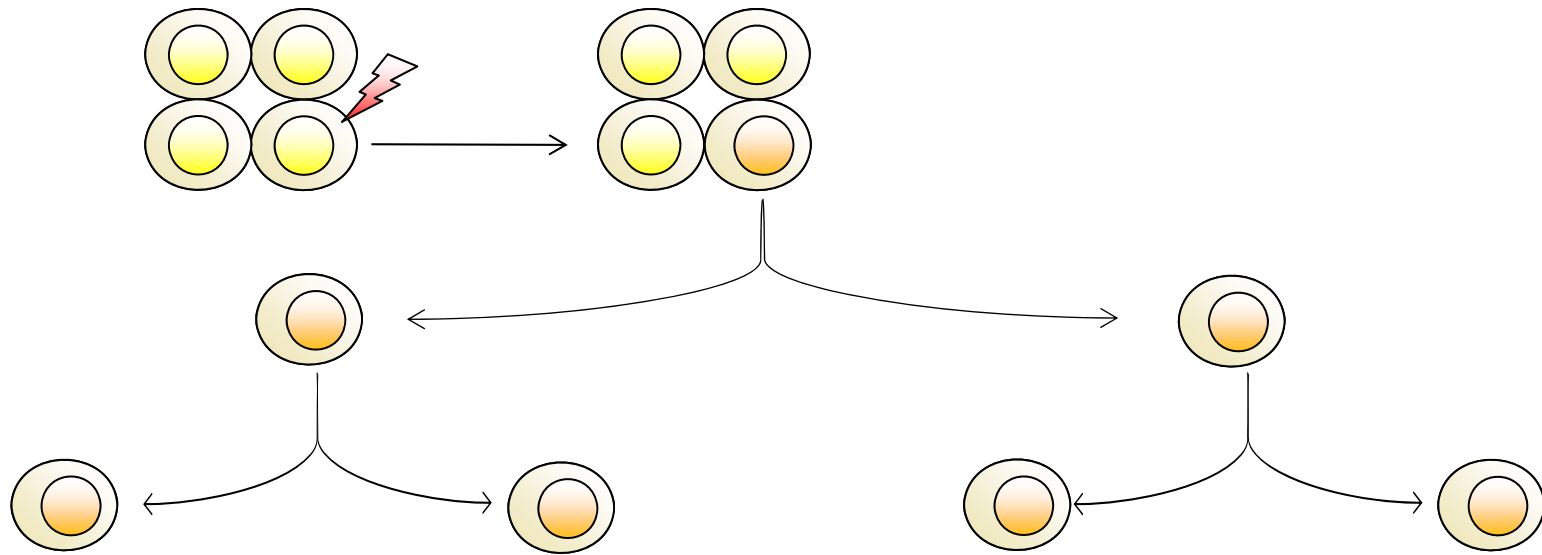
: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie

Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



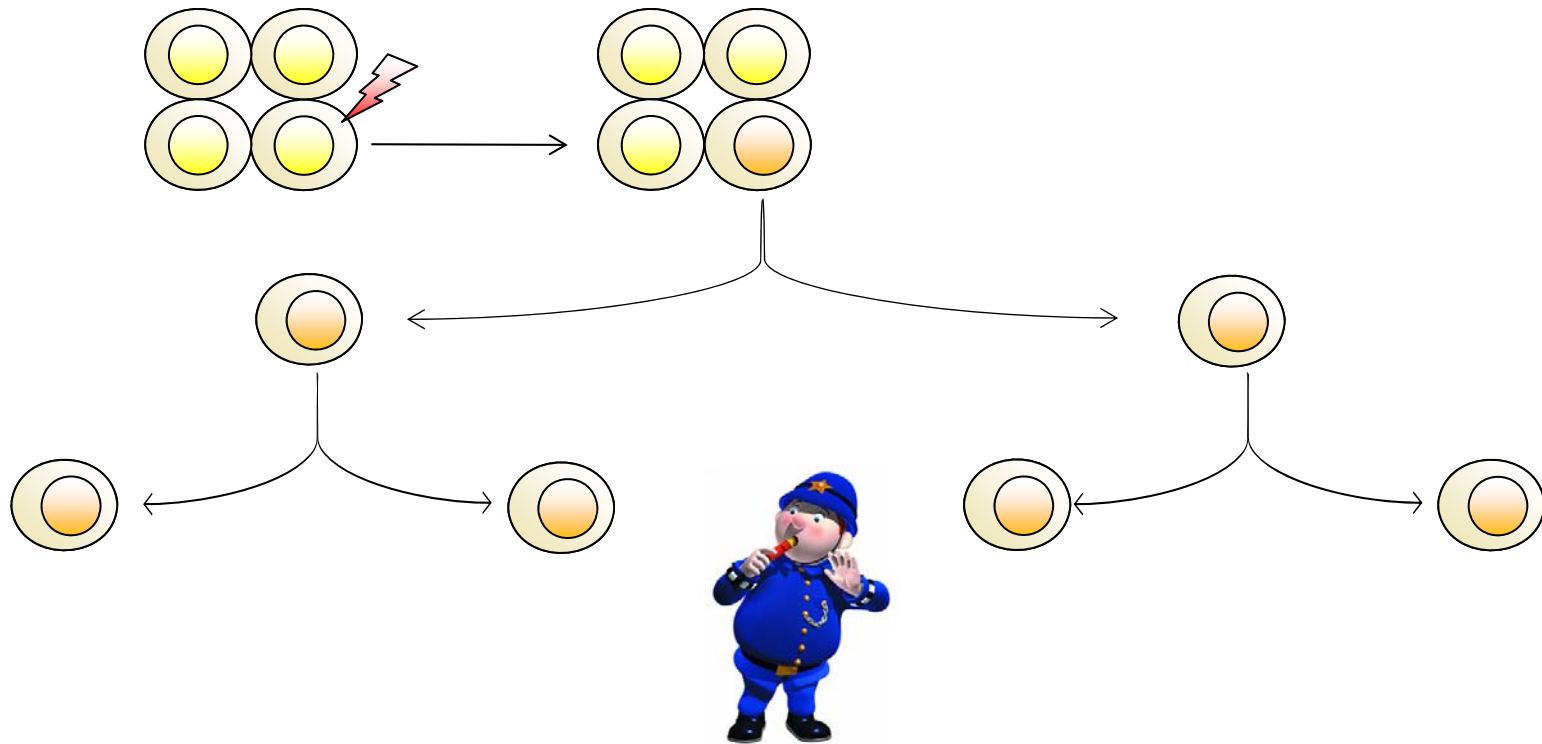
: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie

Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



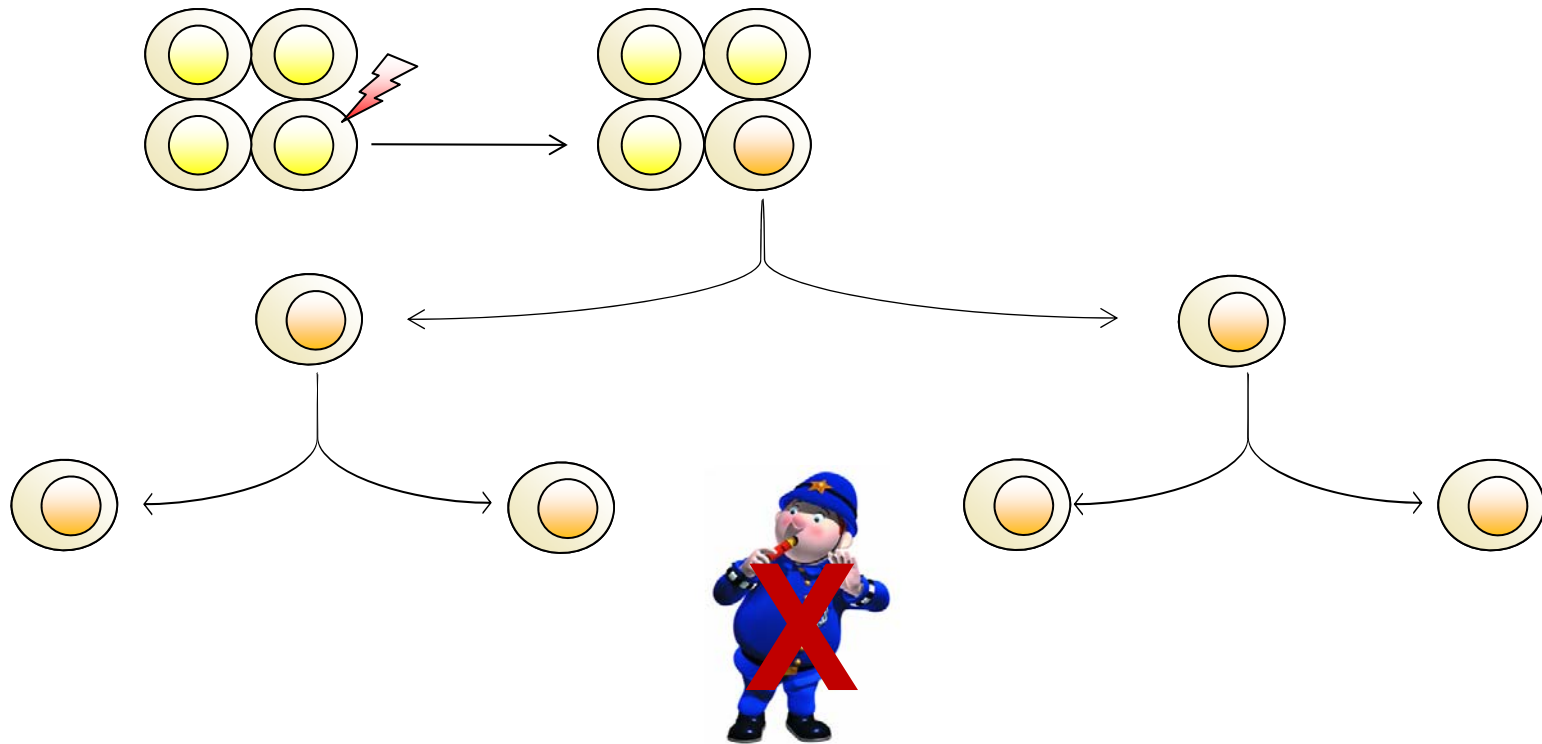
: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie

Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



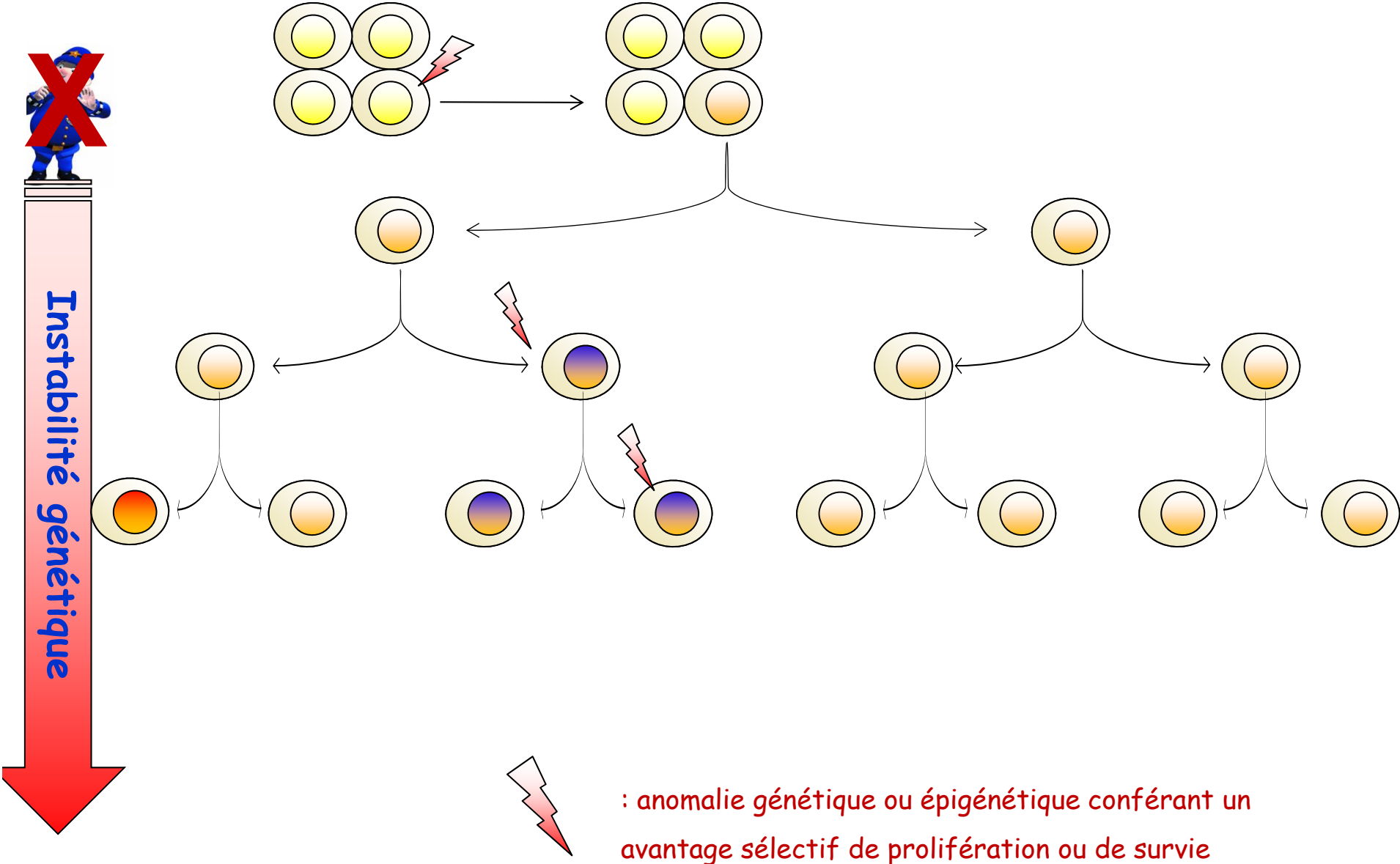
: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie

Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale

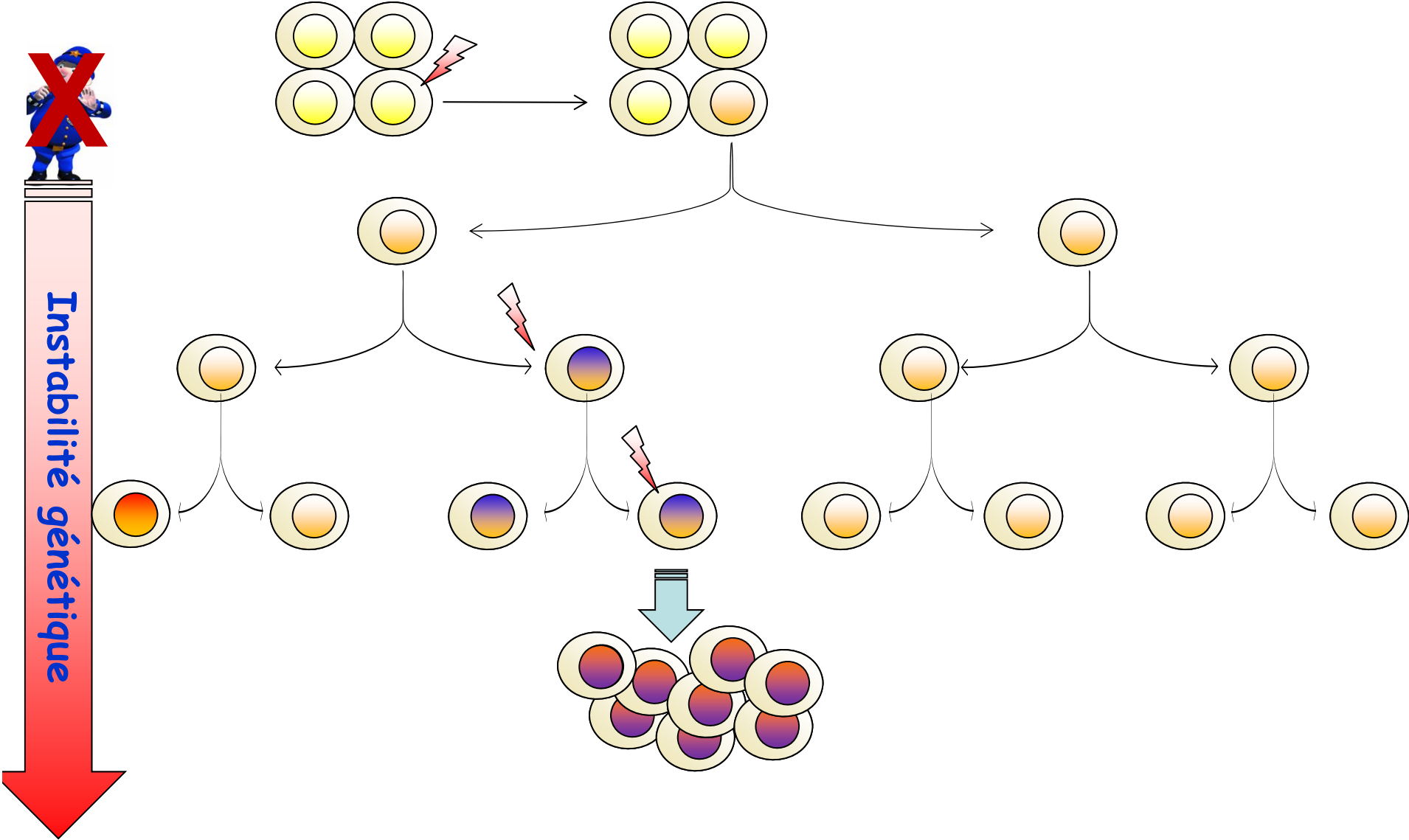


: anomalie génétique ou épigénétique conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie

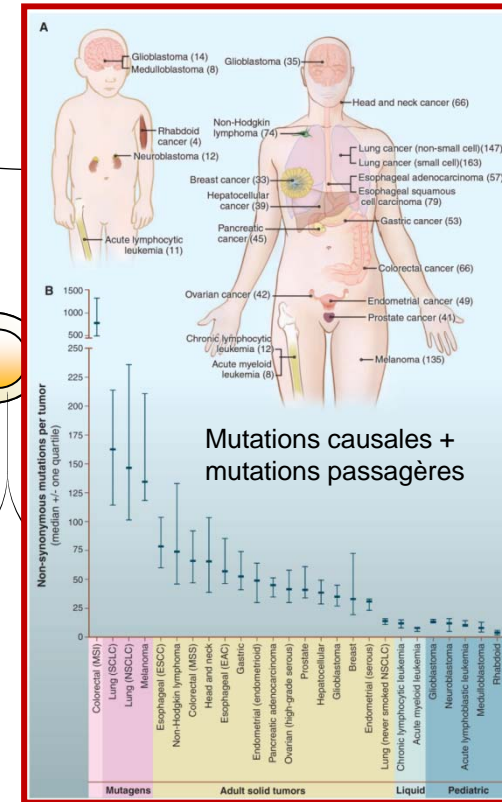
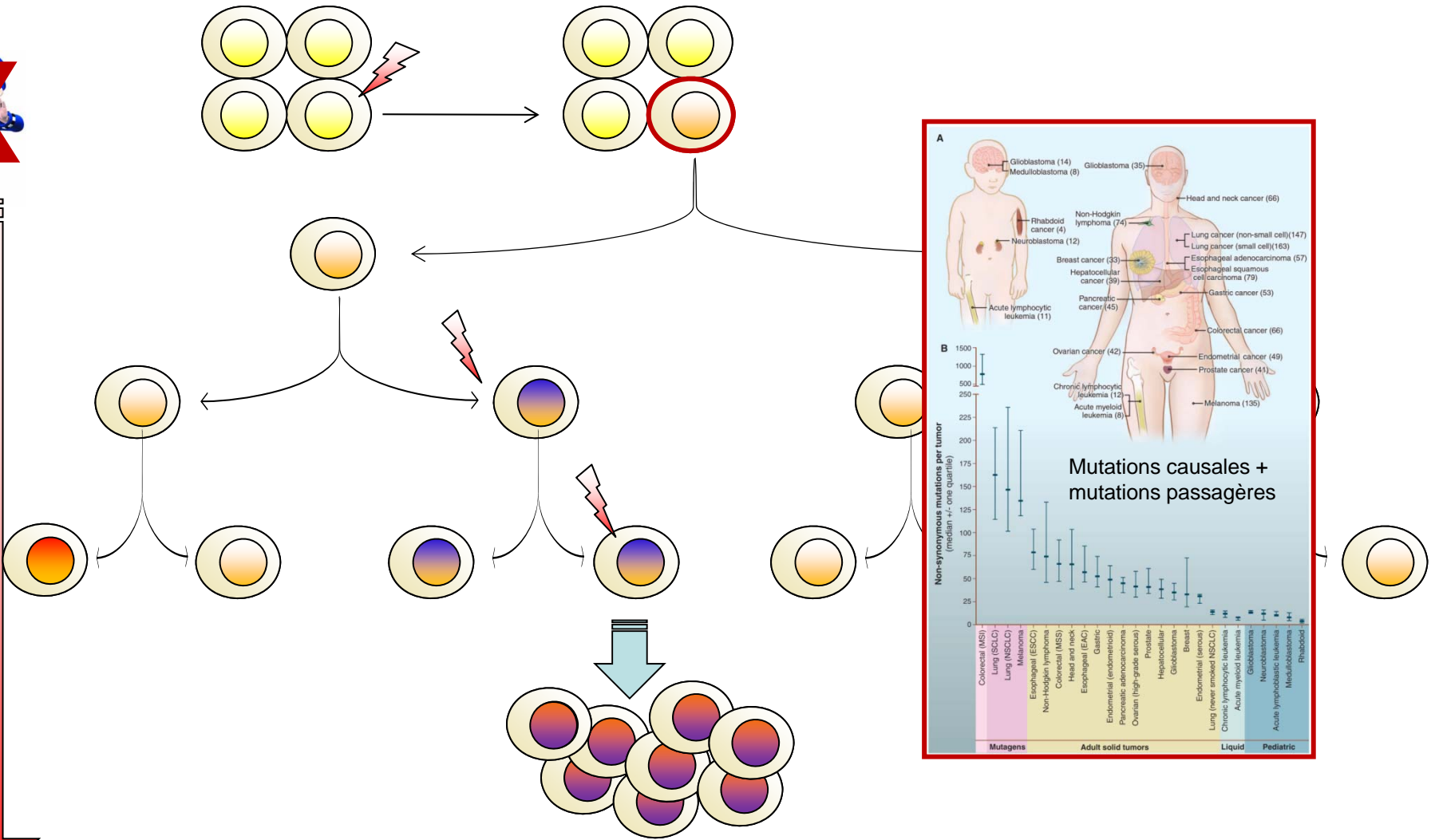
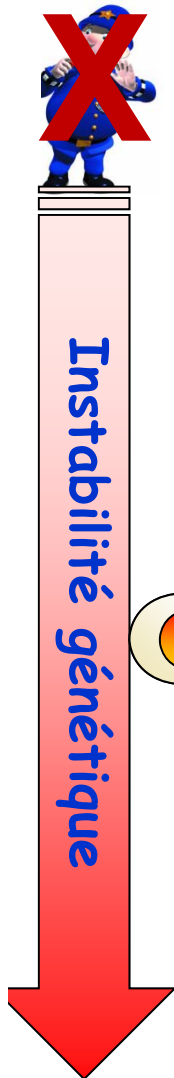
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



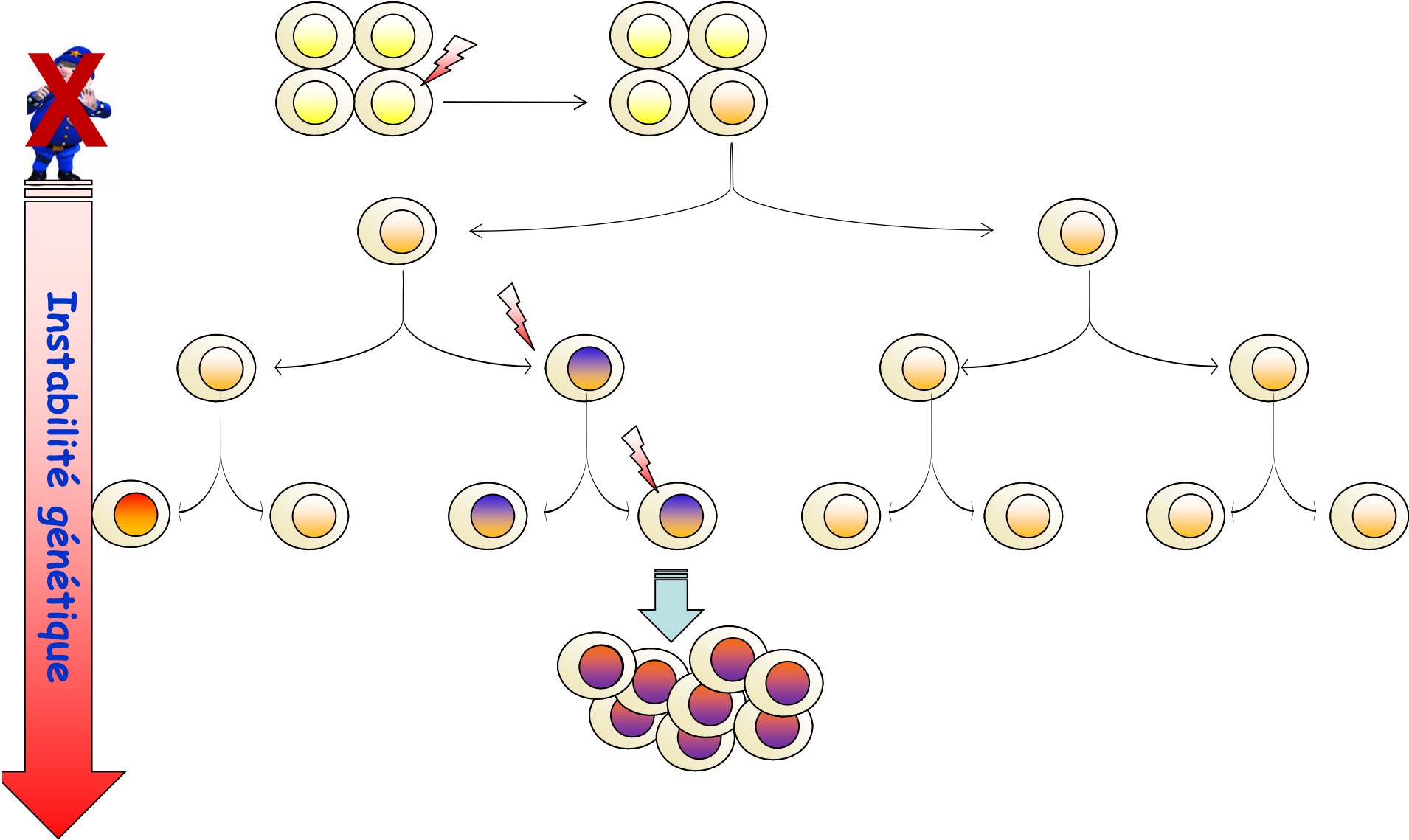
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



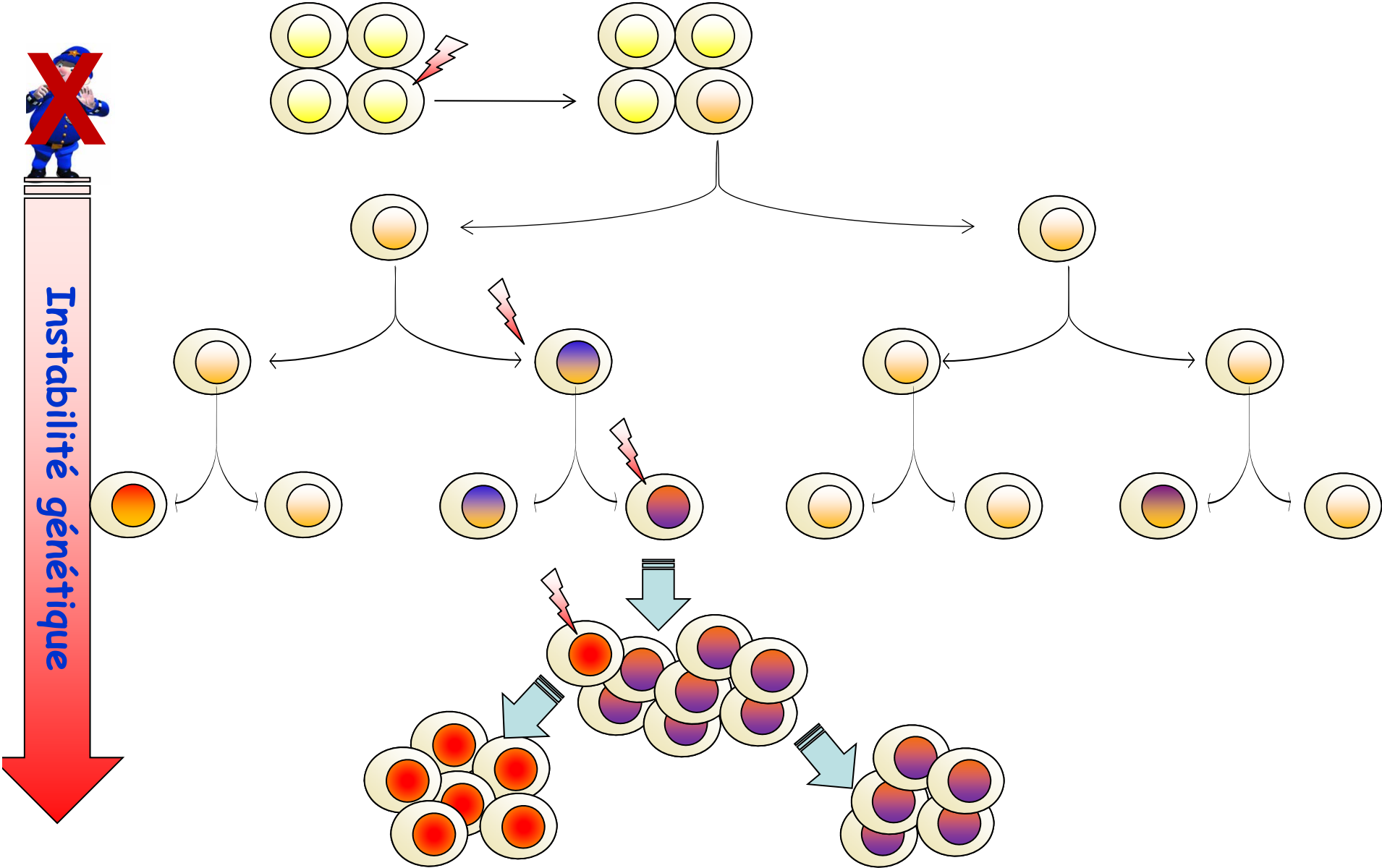
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



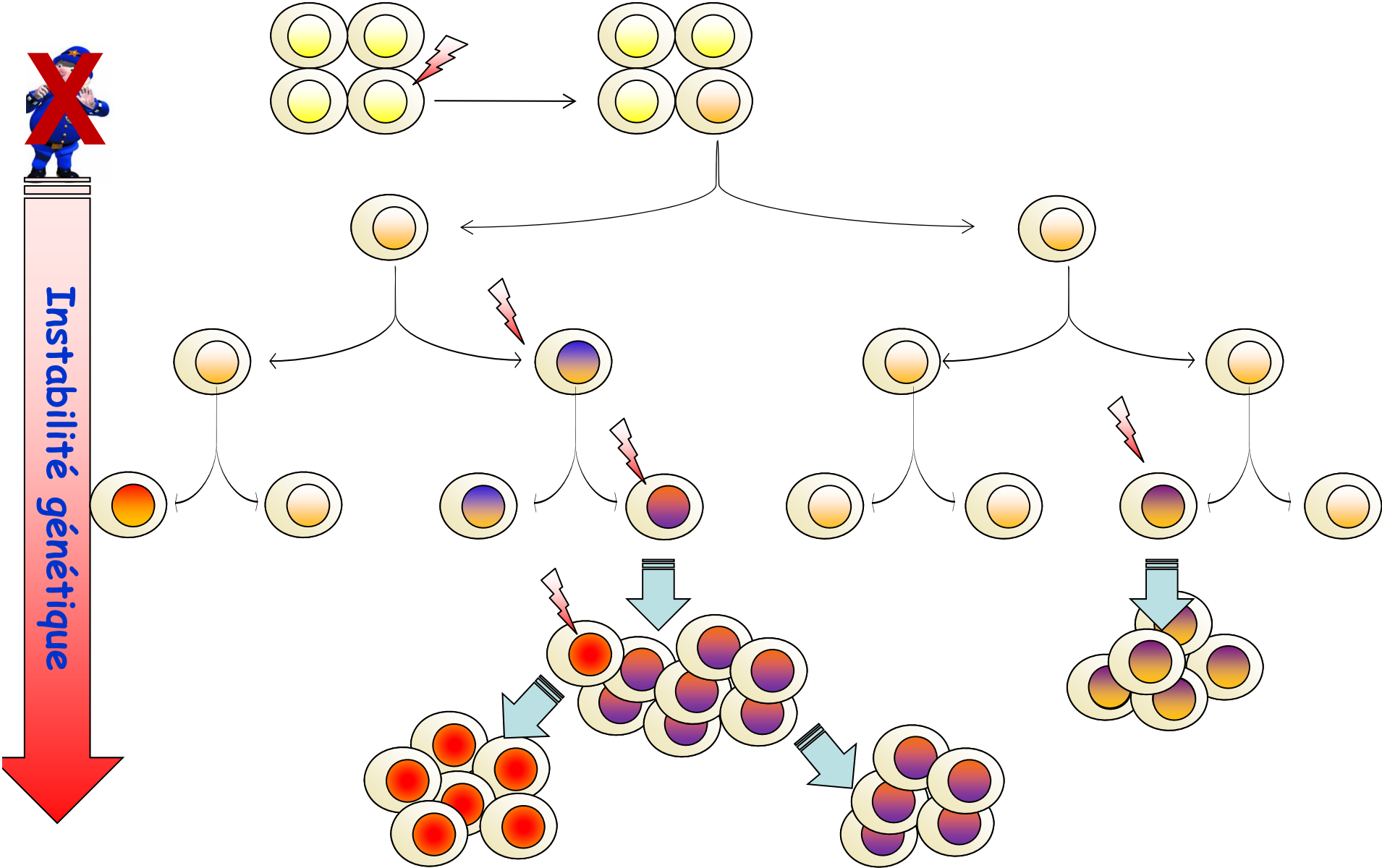
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



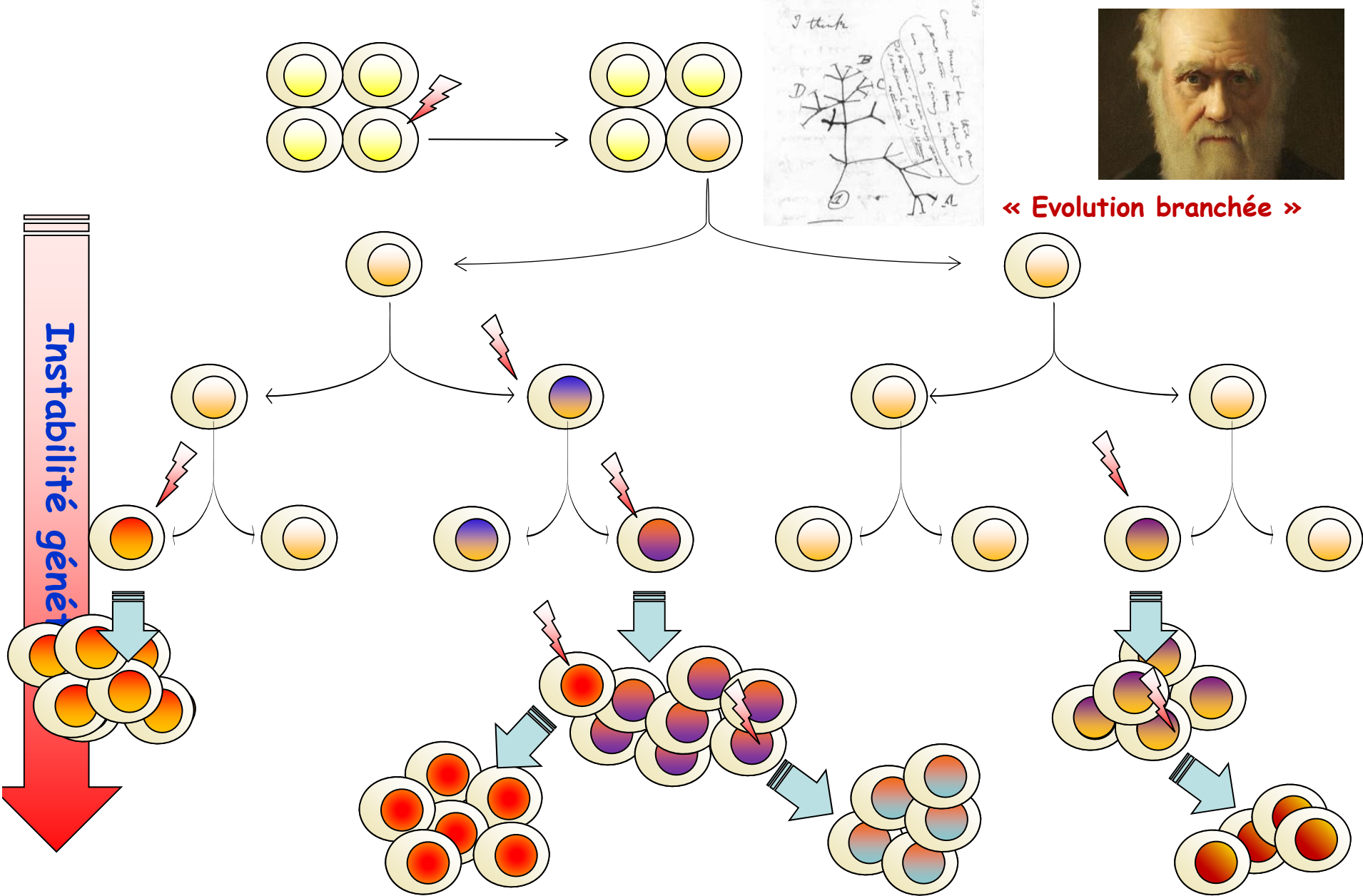
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



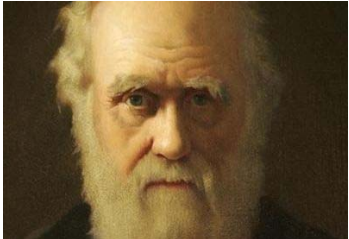
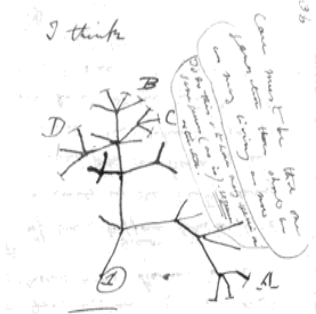
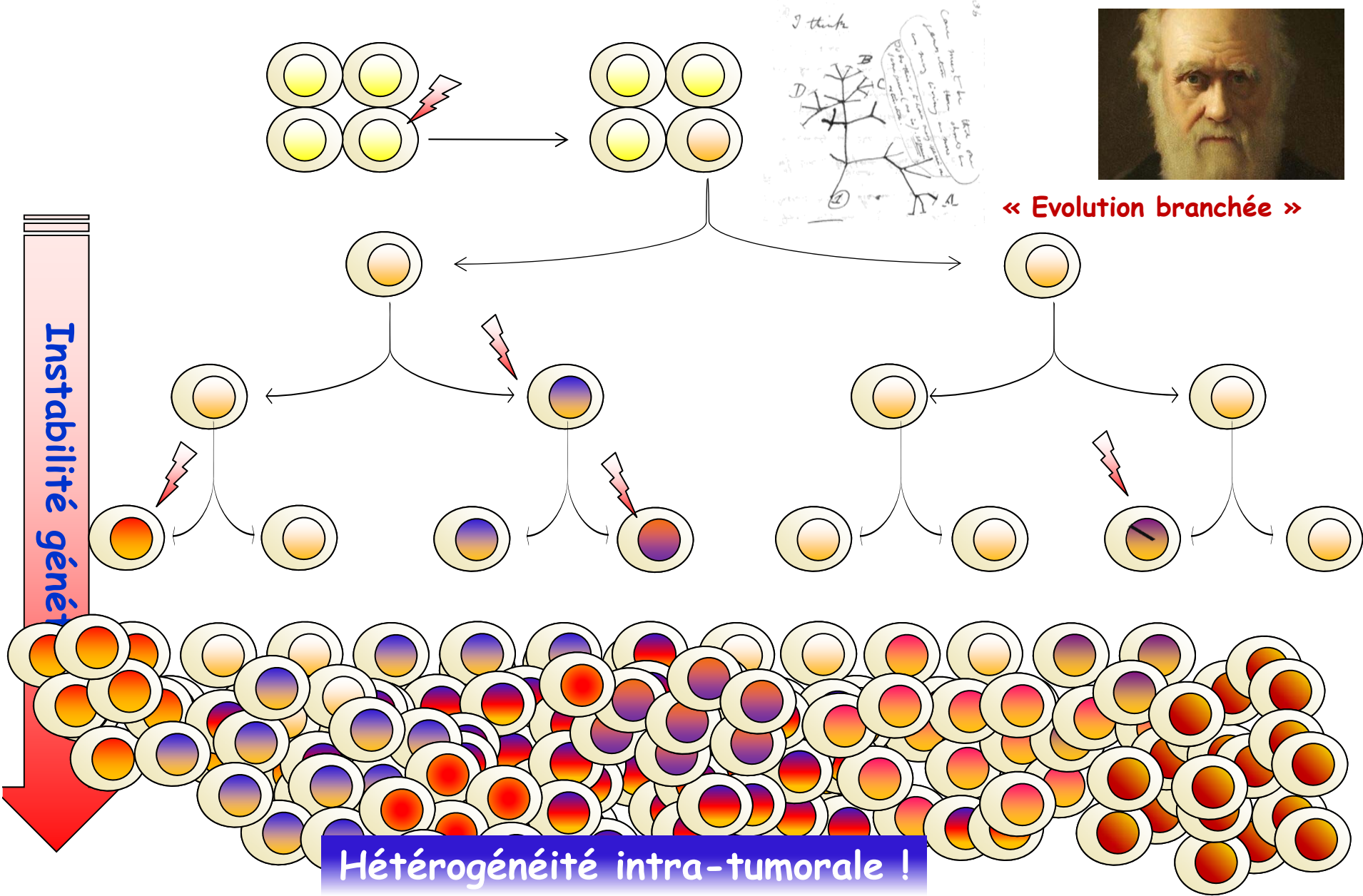
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



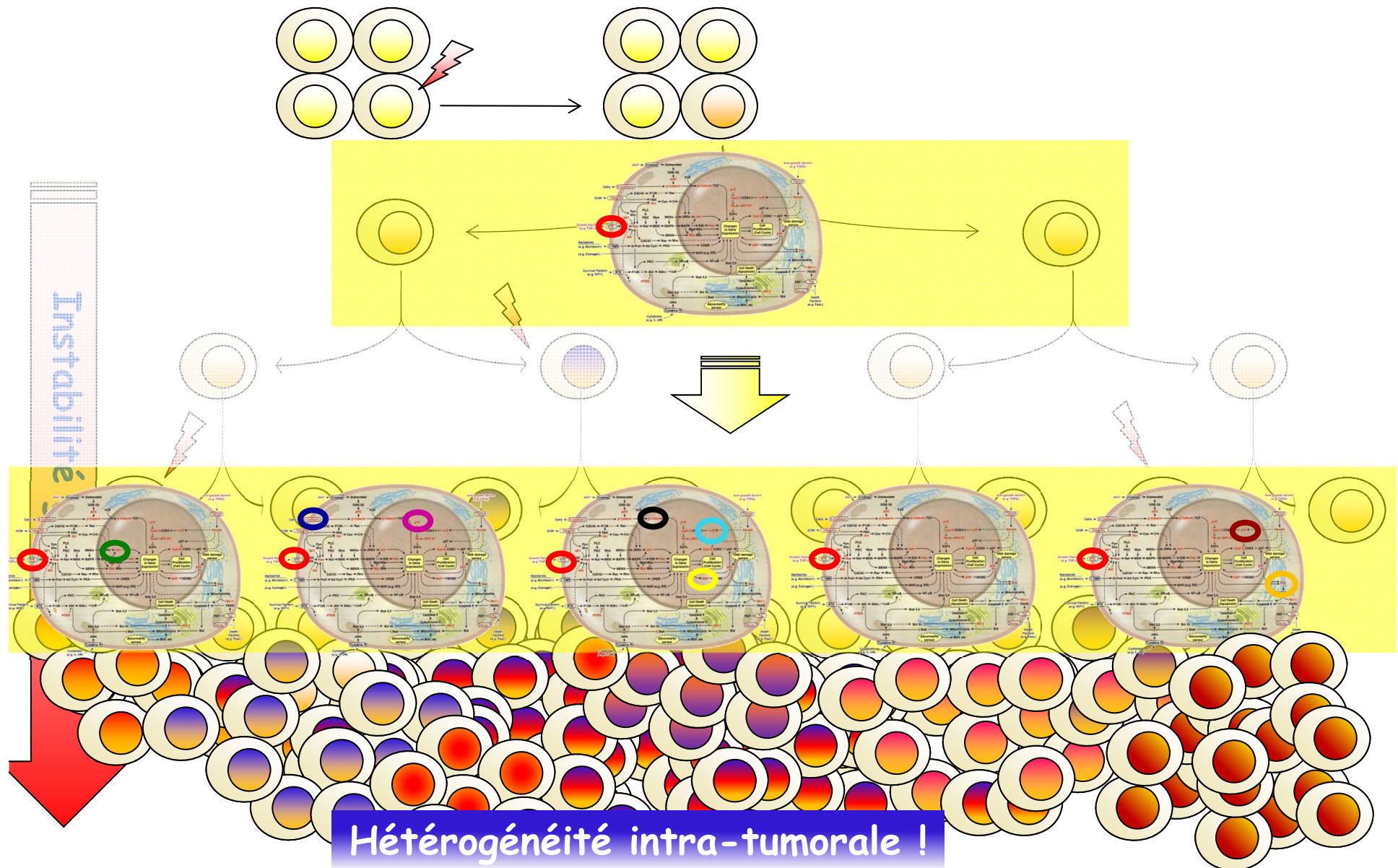
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

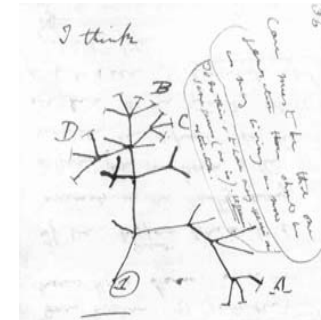
ESTABLISHED IN 1812

MARCH 8, 2012

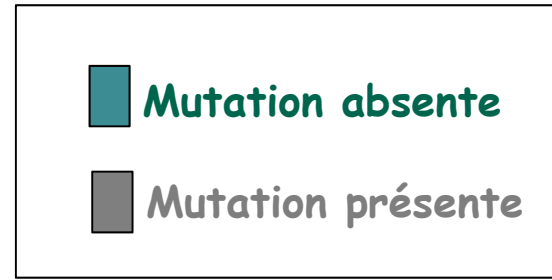
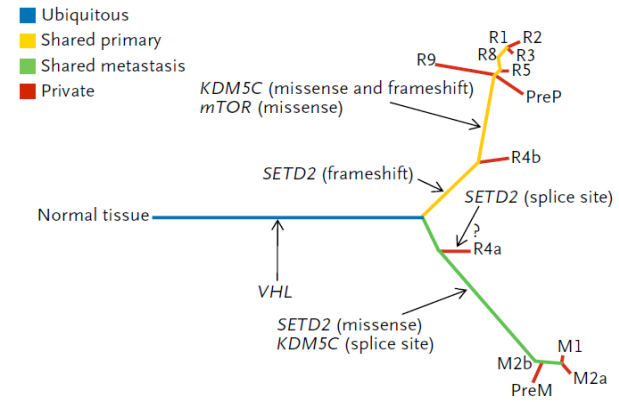
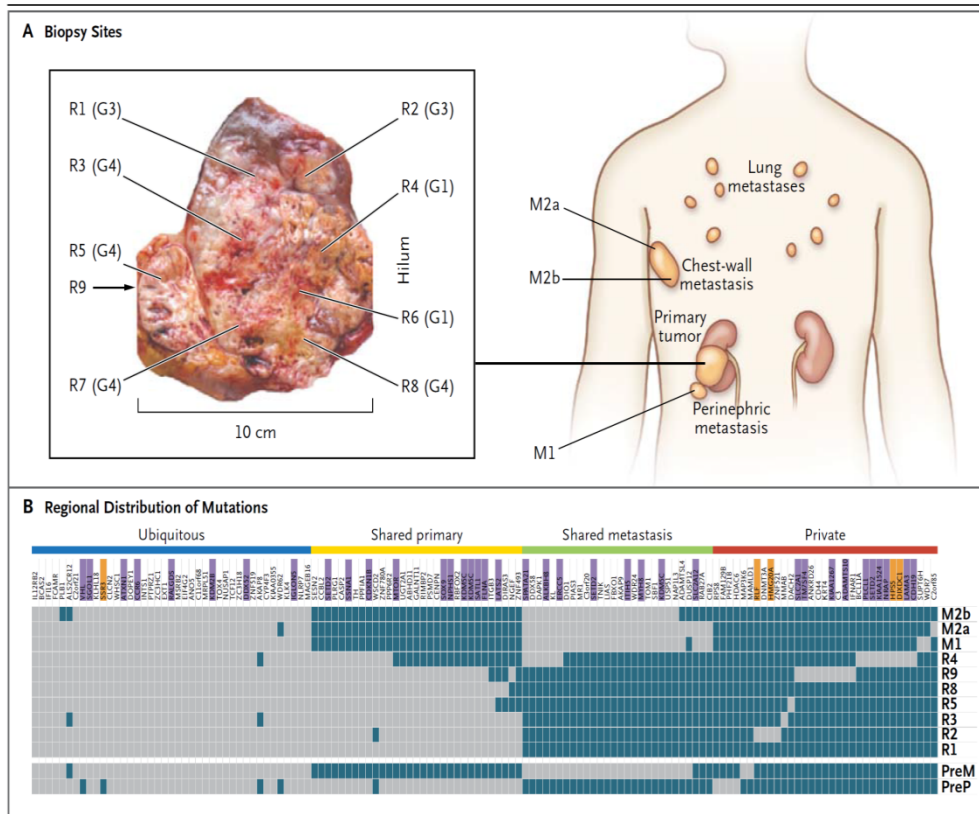
VOL. 366 NO. 10

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.



Patient 1
Primary renal carcinoma

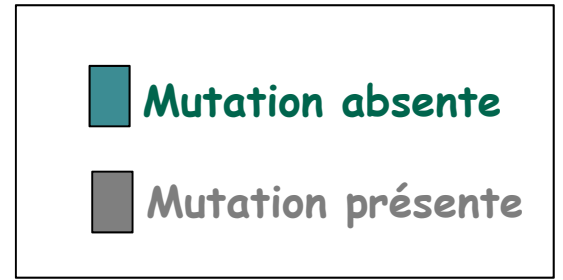
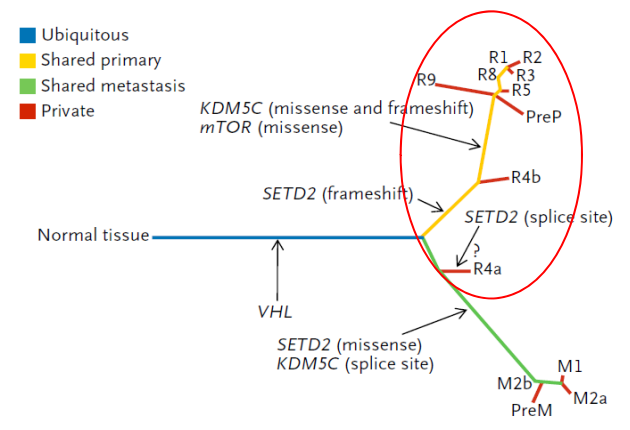
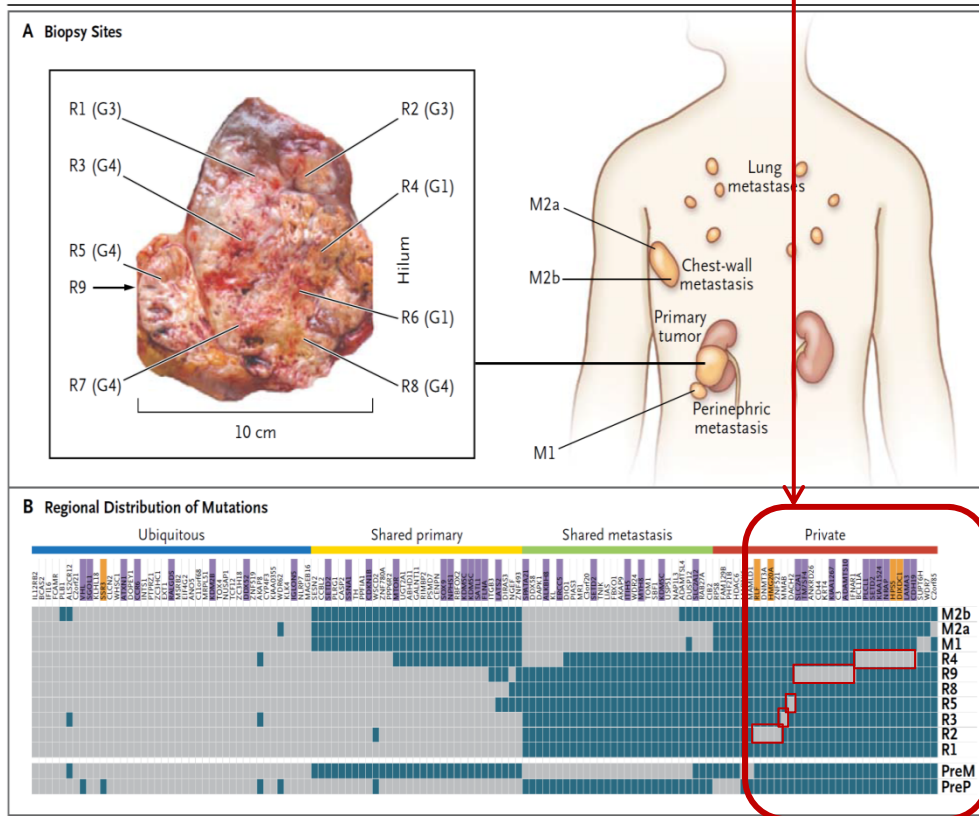


Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale

Hétérogénéité génétique spatiale

Mutations identifiées seulement dans certaines régions de la tumeur primaire

Patient 1
Carcinome du rein à cellules claires

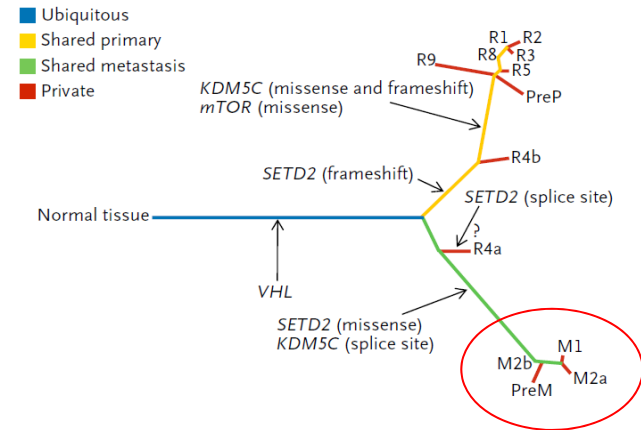
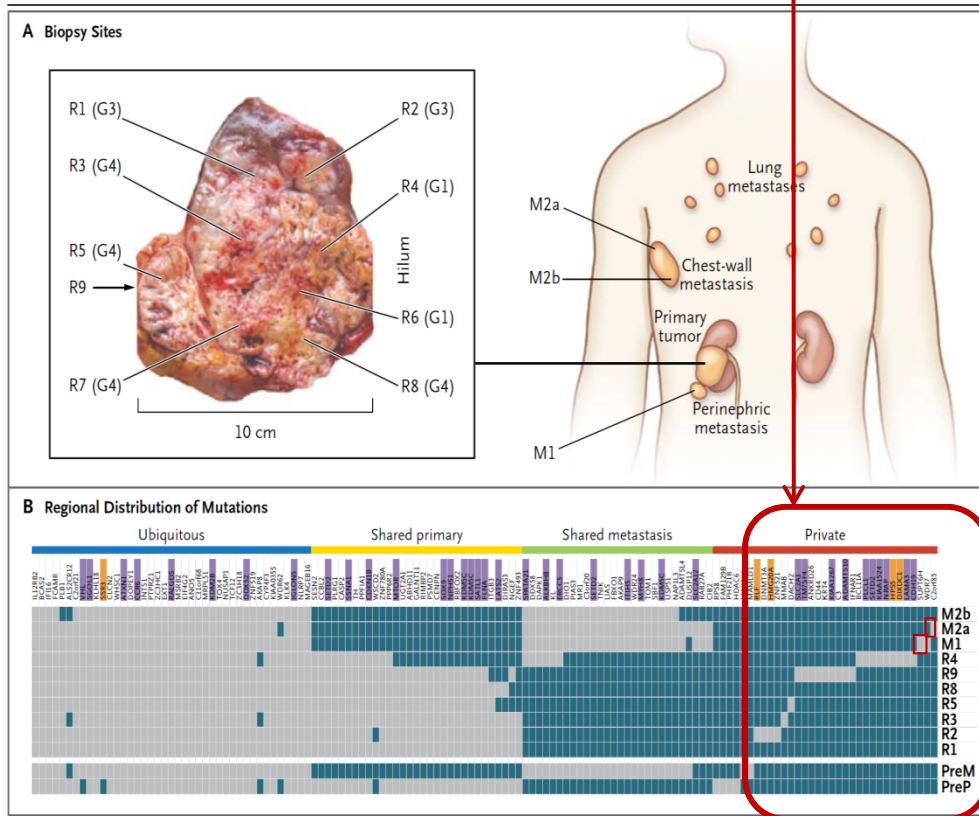


Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale

Hétérogénéité génétique spatiale

Mutations identifiées seulement dans certaines métastases

Patient 1
Carcinome du rein à cellules claires



Mutation absente

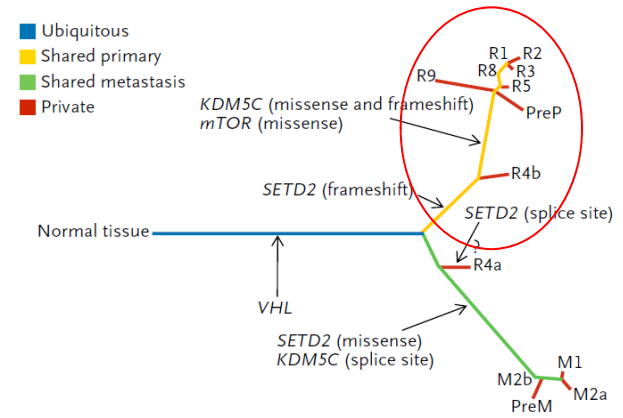
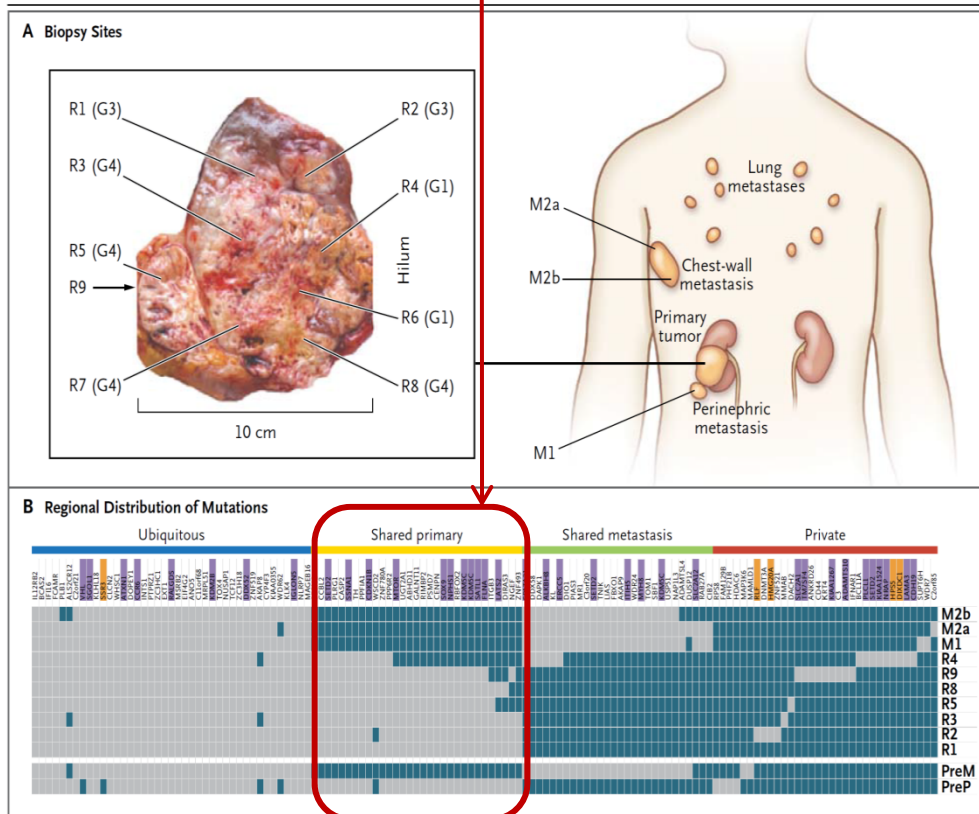
Mutation présente

Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale

Hétérogénéité génétique spatiale

Mutations identifiées dans la tumeur primaire mais pas dans la métastase !

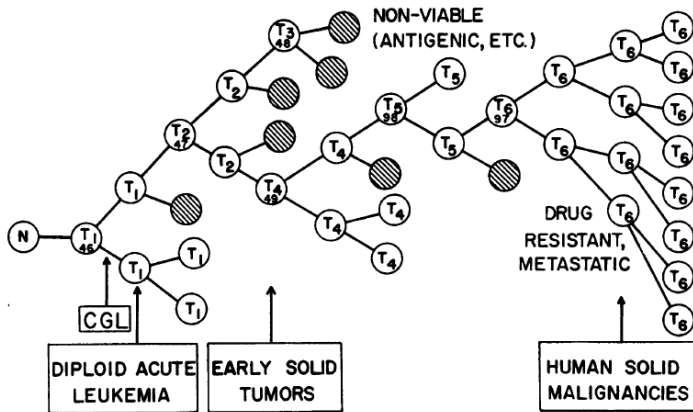
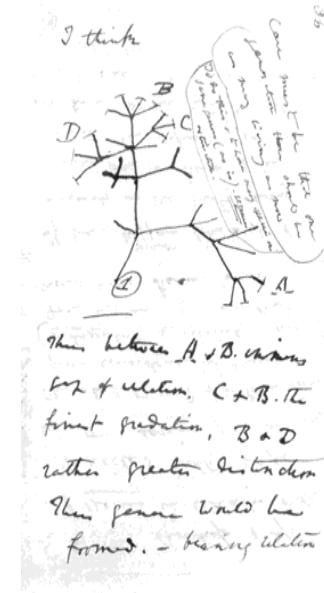
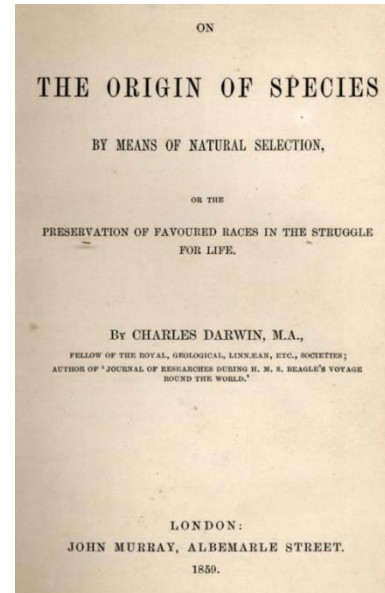
Patient 1
Carcinome du rein à cellules claires



■ Mutation absente

■ Mutation présente

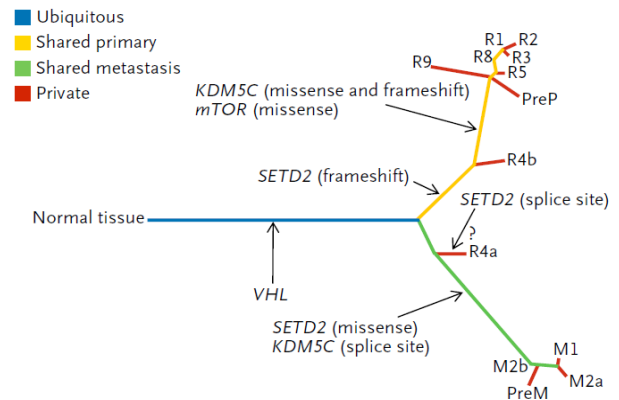
(Darwin, 1838; The origin of species 1859)



(Nowell, *Science*, 1976)

The Clonal Evolution of Tumor Cell Populations
Acquired genetic lability permits stepwise selection of variant sublines and underlies tumor progression.
Peter C. Nowell

(Gerlinger ... Swanton, *NEJM*, 2012)



Branched evolution of cancers:

- Breast cancers :

- . Shah et al., *Nature* 2009
- . Ding et al., *Nature* 2010
- . Nik-Zainal et al., *Cell* 2012
- . Shah et al., *Nature* 2012

- Pancreatic cancers :

- . Campbell et al., *Nature* 2010
- . Yachida et al., *Nature* 2011

- Esophagal carcinomas :

- . Maley et al., *Nat Genet* 2006

- Glioblastoma :

- . Inda et al., *Genes Dev* 2010
- . Nickel et al., *PLoS ONE* 2012
- . Szerlip et al., *PNAS* 2012

- Medulloblastoma :

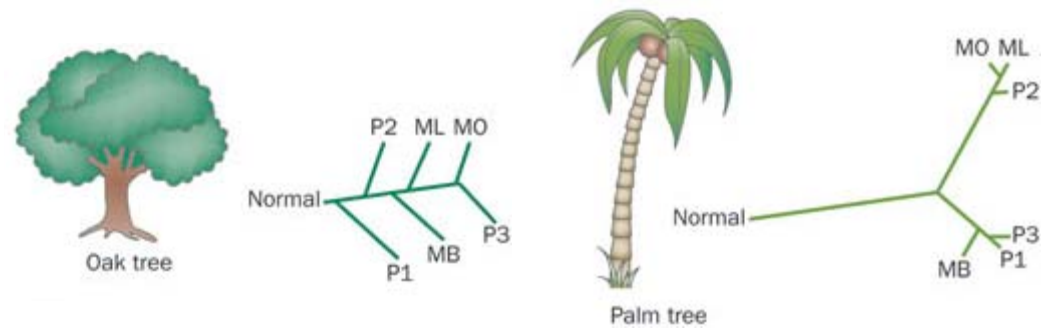
- . Wu et al., *Nature* 2012

- Multiple myeloma :

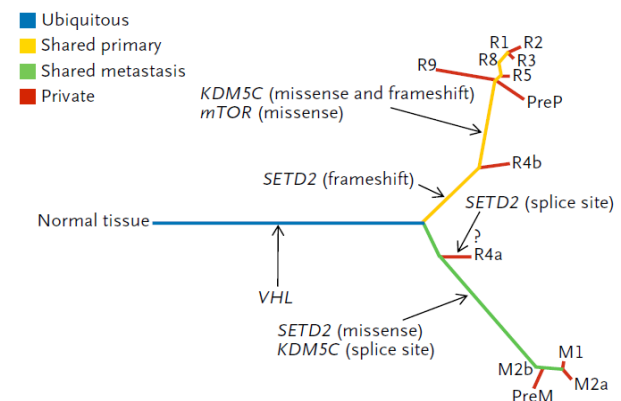
- . Keats et al., *Blood* 2012

- Leukemias (CLL, AML) :

- . Anderson et al., *Nature* 2011
- . Ding et al., *Nature* 2012



(Collinson et al., *Nat Rev Clin Oncol*, 2012)

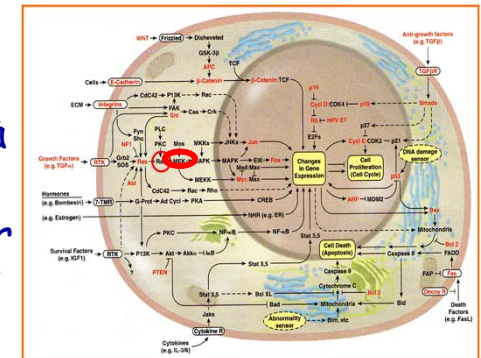


...



23 semaines de traitement:
récidives viscérales
et sous-cutanées

Mutation
de MEK1
associée à
la Rce à
l'inhibiteur
de B-RAF



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

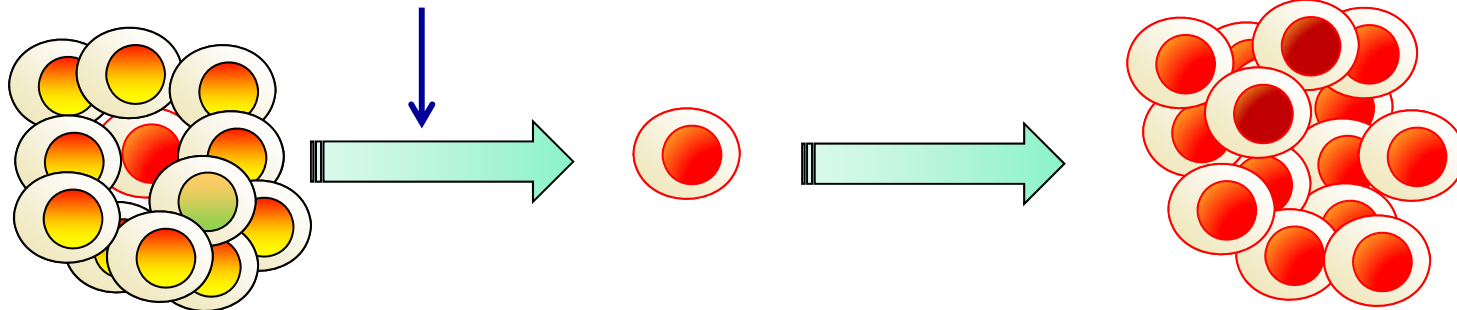


BRAFm

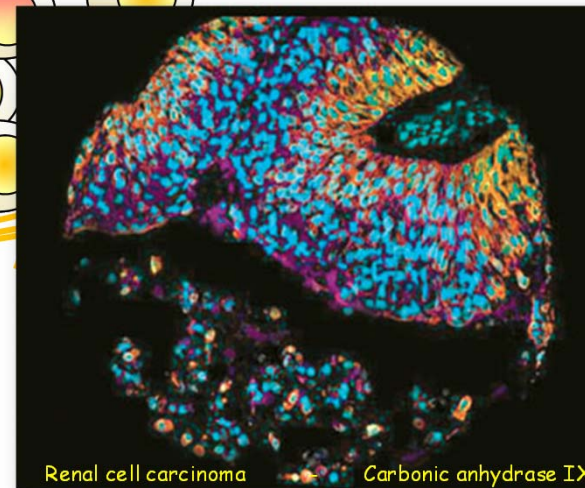
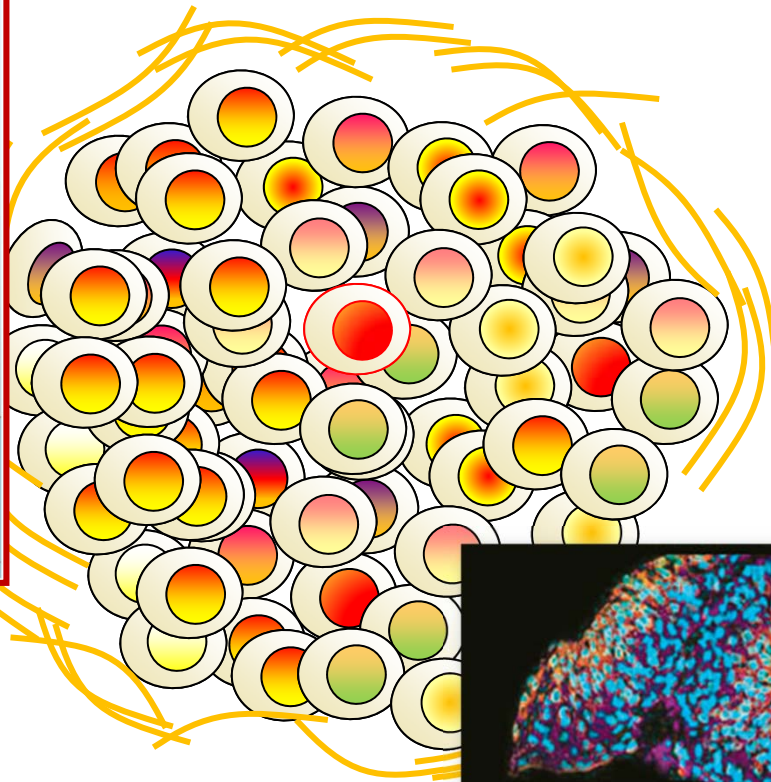
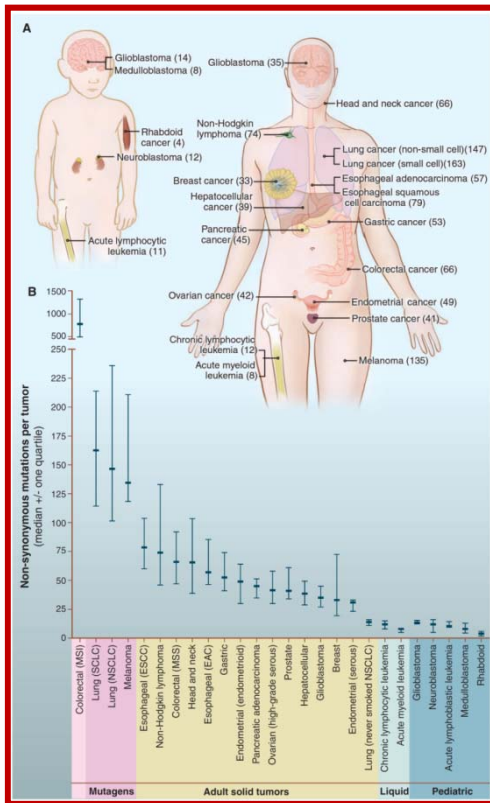


BRAFm
+
MEK1m

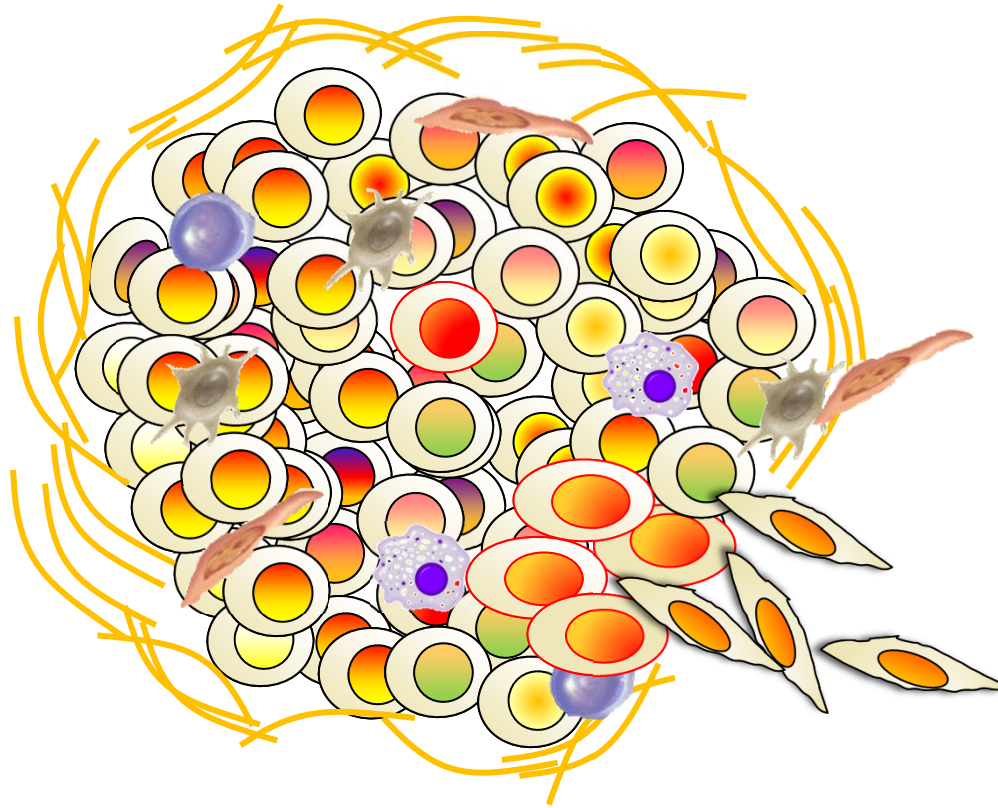
Inhibiteur de BRaf



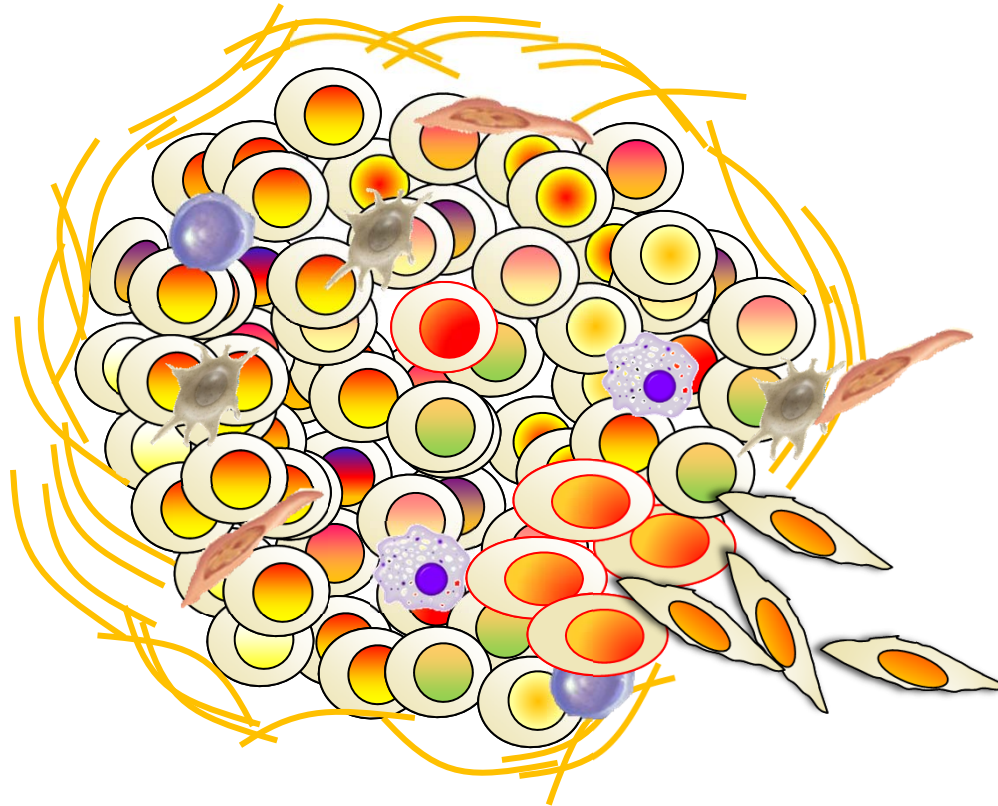
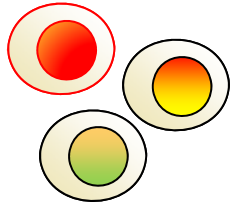
Hétérogénéité intra-tumorale: génétique ...



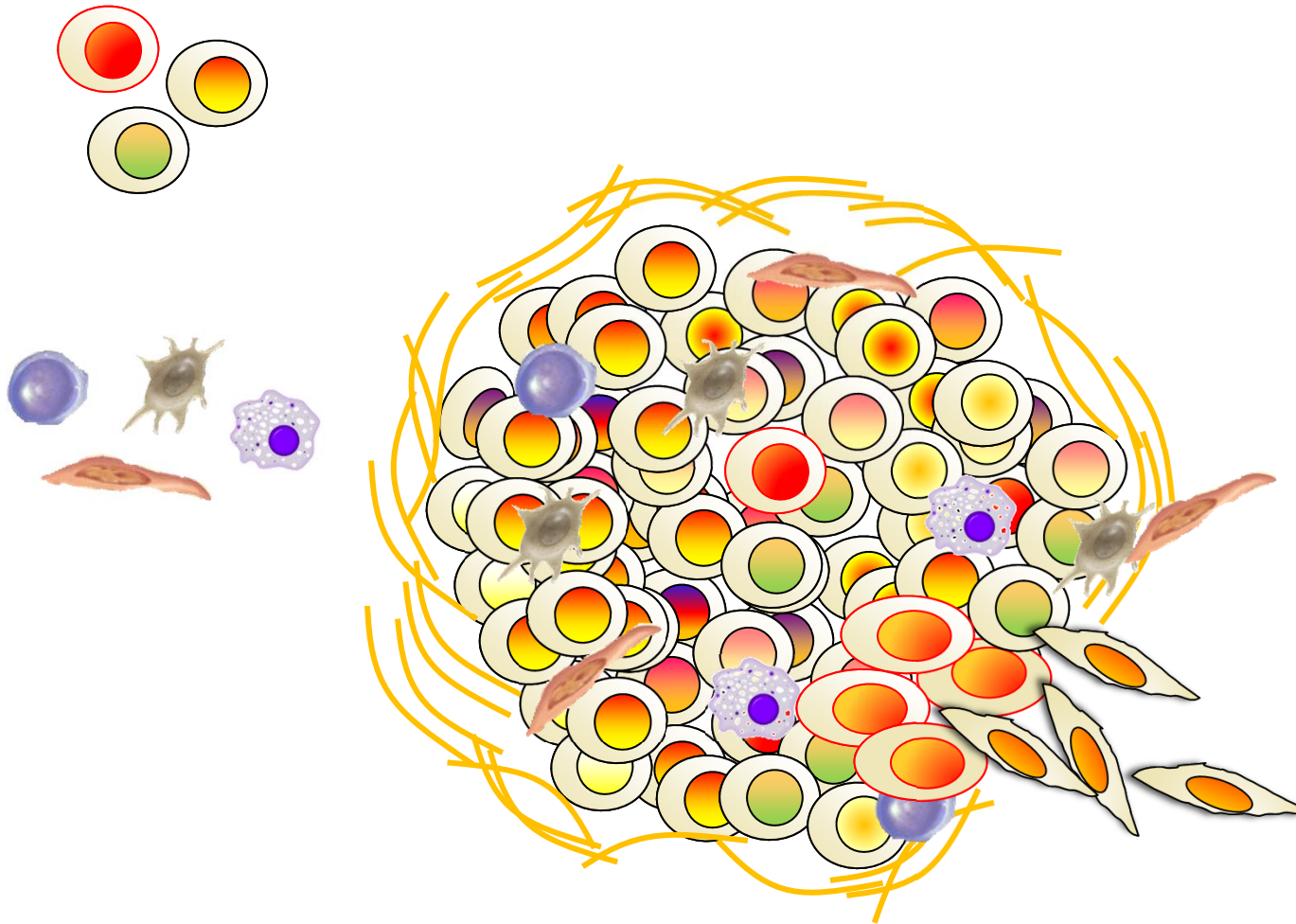
Hétérogénéité intra-tumorale: génétique ... et cellulaire



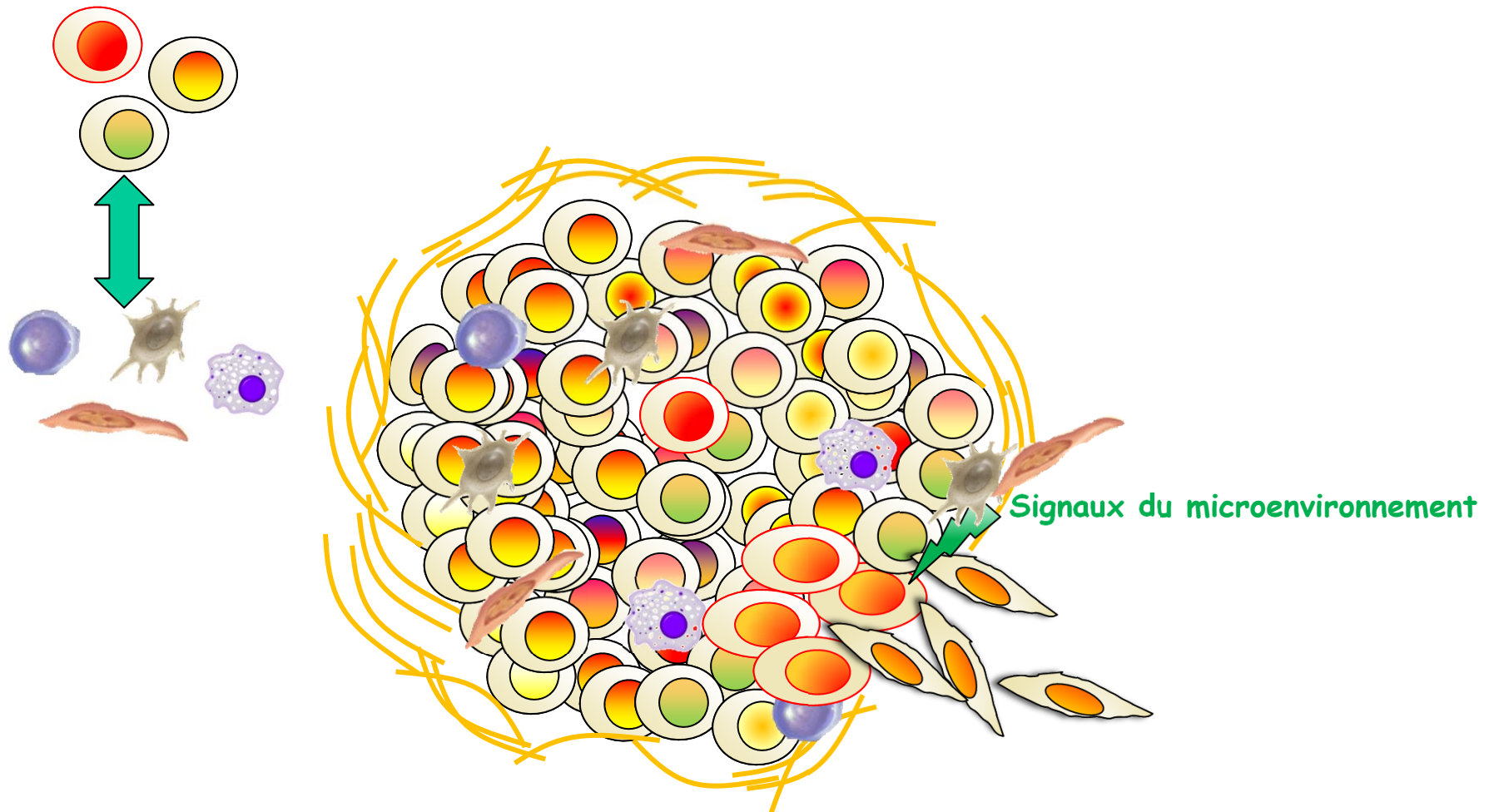
Hétérogénéité intra-tumorale: génétique ... et cellulaire



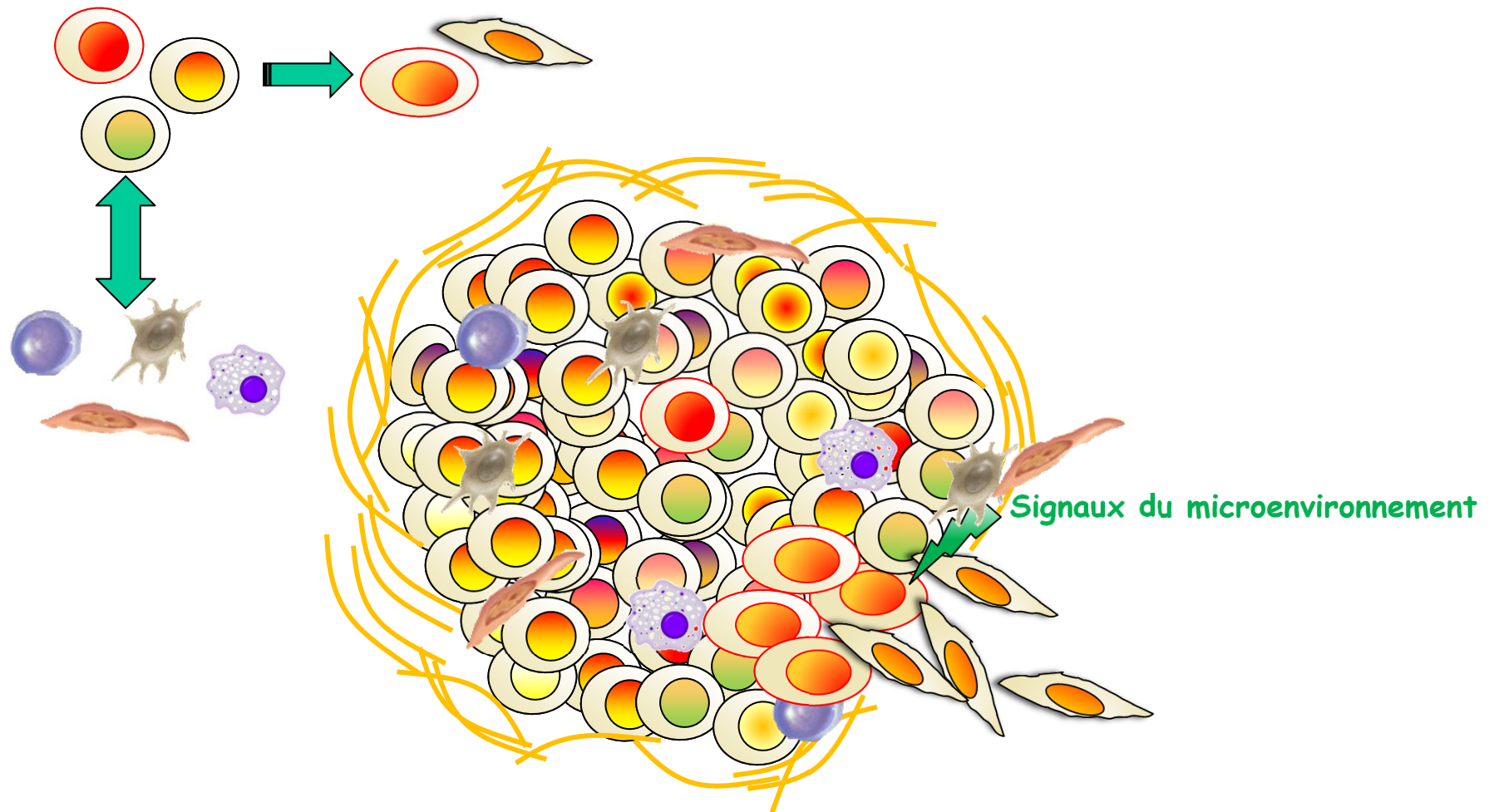
Hétérogénéité intra-tumorale: génétique ... et cellulaire



Hétérogénéité intra-tumorale: génétique ... et cellulaire



Hétérogénéité intra-tumorale: génétique ... et cellulaire



Transition épithélio-mésenchymateuse



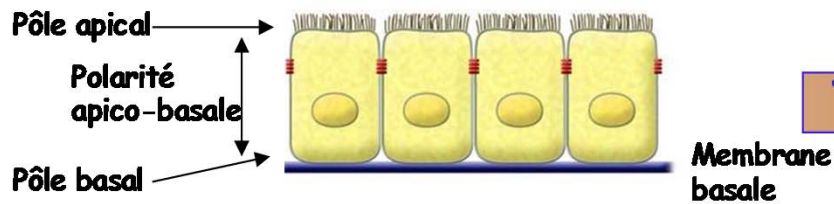
Perte de polarité cellulaire

Perte des jonctions inter-cellulaires

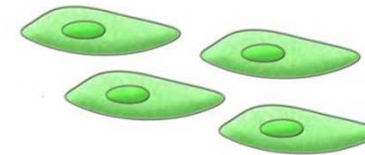
Remodelage du cytosquelette

Gain de marqueurs mésenchymateux

Activation de la motilité cellulaire

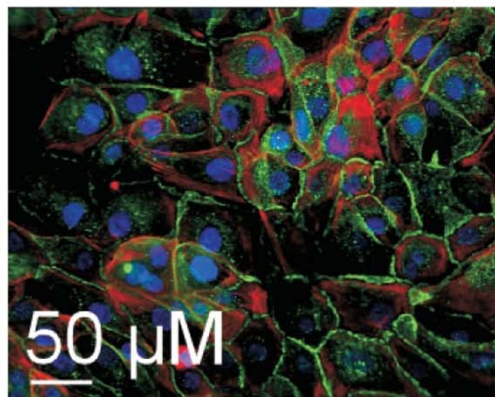


TEM

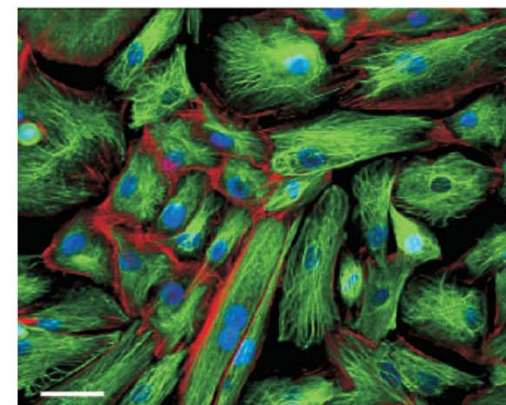


Cellules épithéliales

Cellules mésenchymateuses

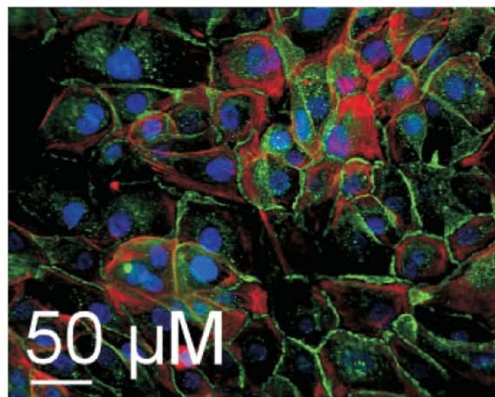
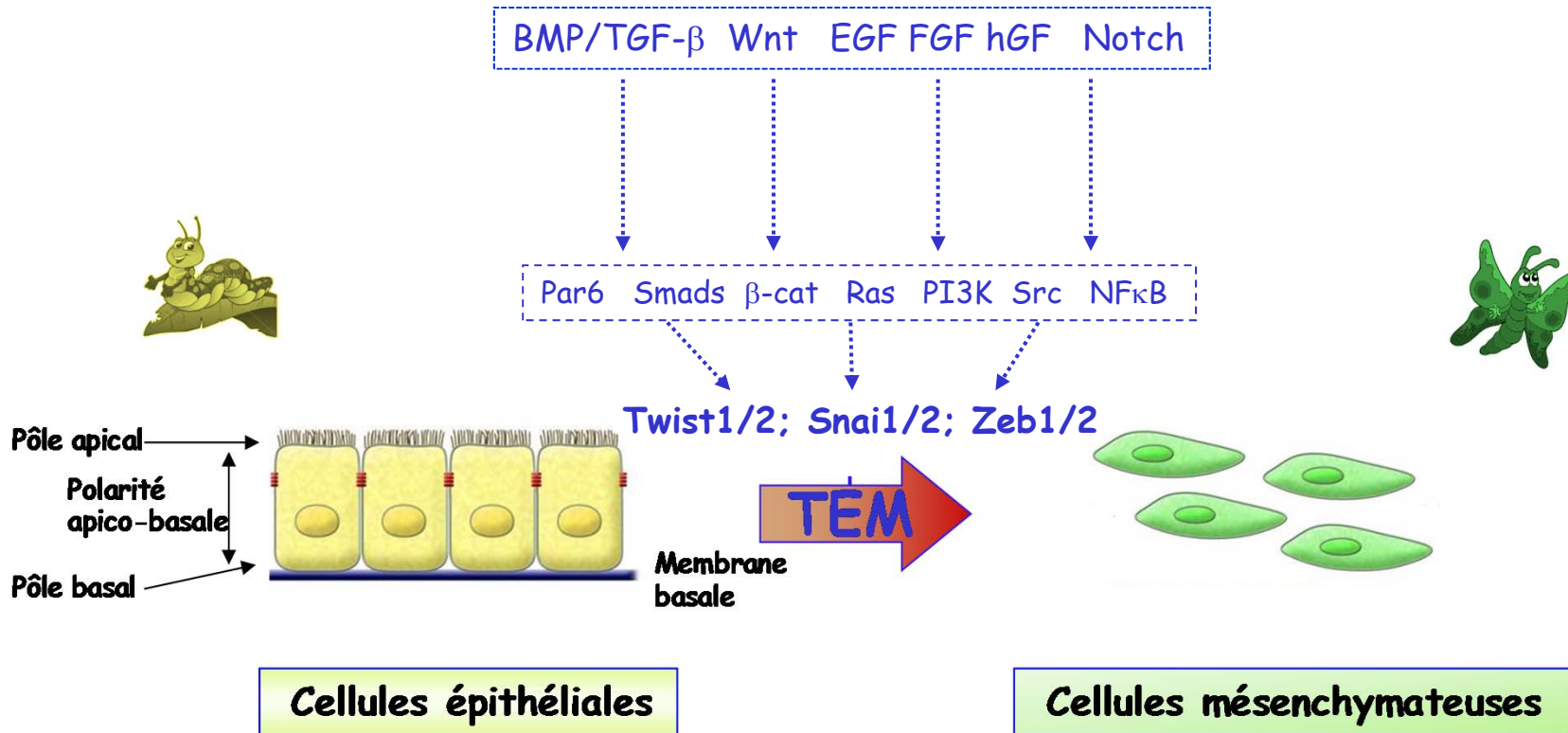


E-cadherin / Phalloidin
Hoechst staining

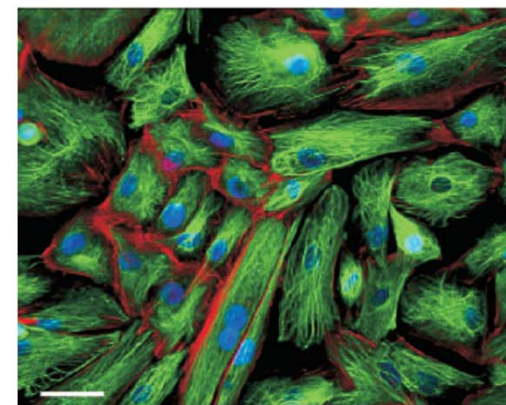


Vimentin / Phalloidin
Hoechst staining

Transition épithélio-mésenchymateuse

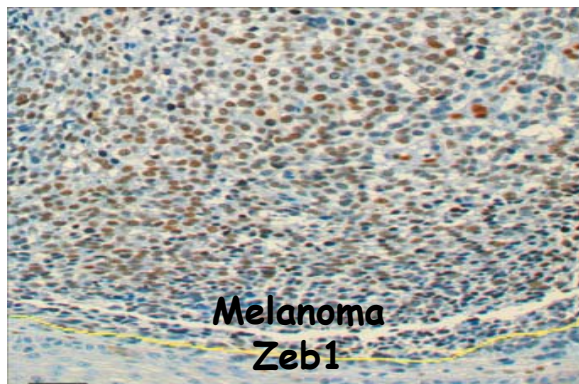
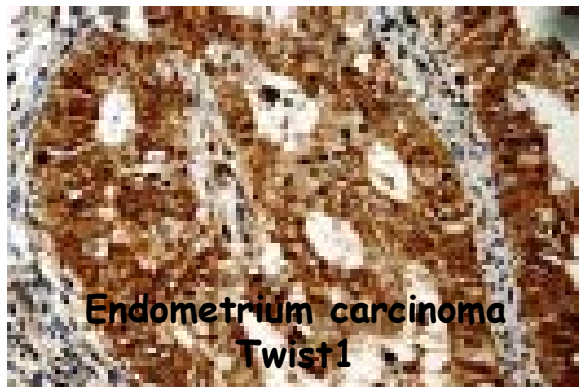
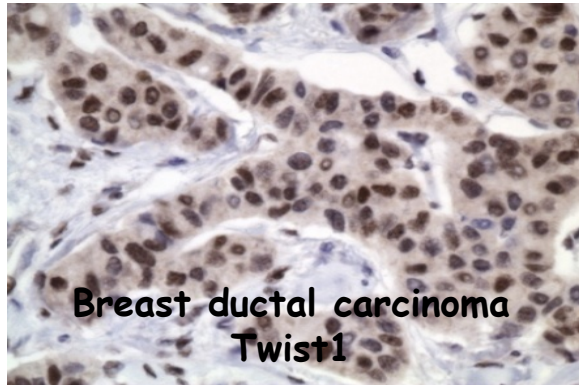


E-cadherin / Phalloidin
Hoechst staining



Vimentin / Phalloidin
Hoechst staining

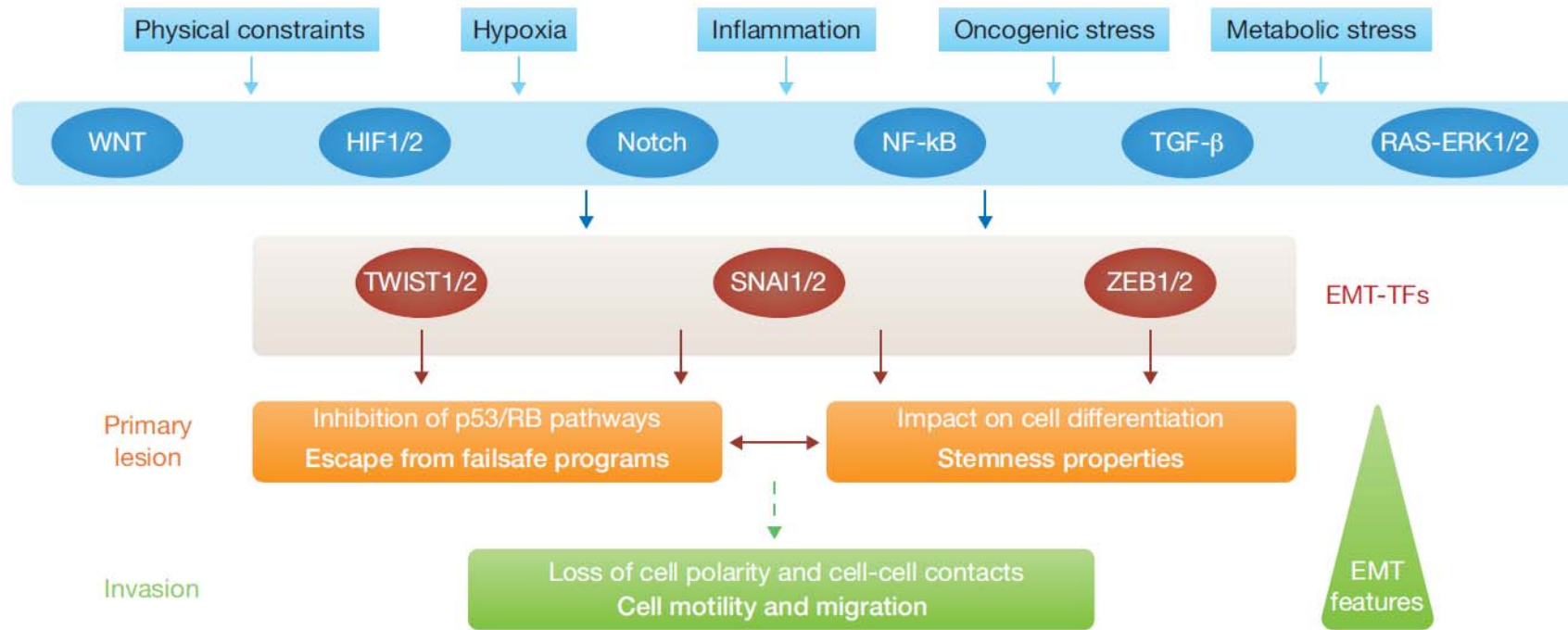
Réactivation des inducteurs de TEM au cours de la progression tumorale



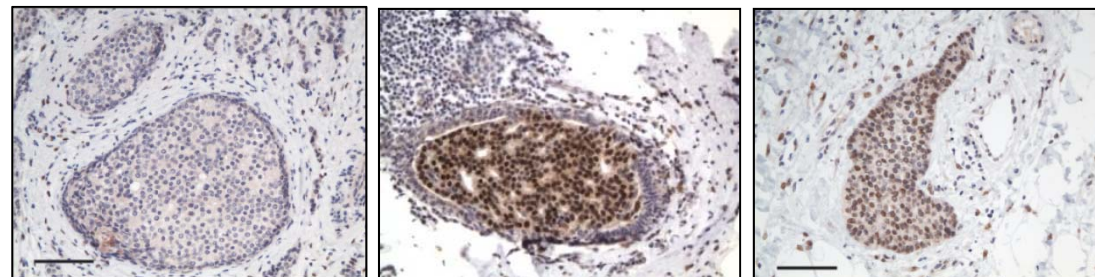
- Neuroblastomas (Valesia-Wittmann *et al.*, *Cancer Cell* 2004)
- Breast cancers (Yang *et al.*, *Cell* 2004)
- Colorectal cancers (Valdès-Mora *et al.*, *Annals Surg Oncol* 2008)
- Prostate cancers (Kwok *et al.*, *Cancer Res* 2005)
- Endometrium cancers (Kyo *et al.*, *Human Pathol* 2006)
- Hepatocarcinomas (Lee *et al.*, *Clin Cancer Res* 2006)
- Cervical cancers (Shibata *et al.*, *Ann Oncol* 2007)
- Gastric cancers (Yan-Qi *et al.*, *Pathology* 2007)
- Bladder cancers (Zhang *et al.*, *Human Pathol* 2007)
- Pancreatic cancers (Ohuchida *et al.*, *Int J Cancer* 2007)
- Nasopharynx cancers (Zhang *et al.*, *Int J Cancer* 2007)
- Lung cancers (Pallier *et al.*, *PLoS One* 2012)
- Osteosarcomas (Entz-Werle *et al.*, *Int J Cancer* 2005)
- Gliomas (Elias *et al.*, *Neoplasia* 2005)
- Melanomas (Caramel *et al.*, *Cancer Cell* 2013)
- Chronic Myeloid Leukemias (Cosset *et al.*, *Blood*, 2011)

...

Activité oncogénique des inducteurs de TEM



(Puisieux et al., *Nat Cell Biol* 2014)



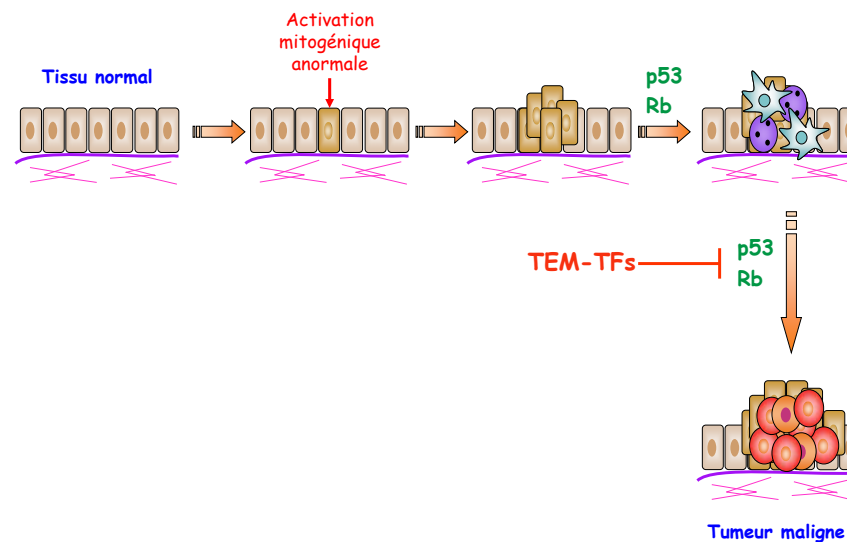
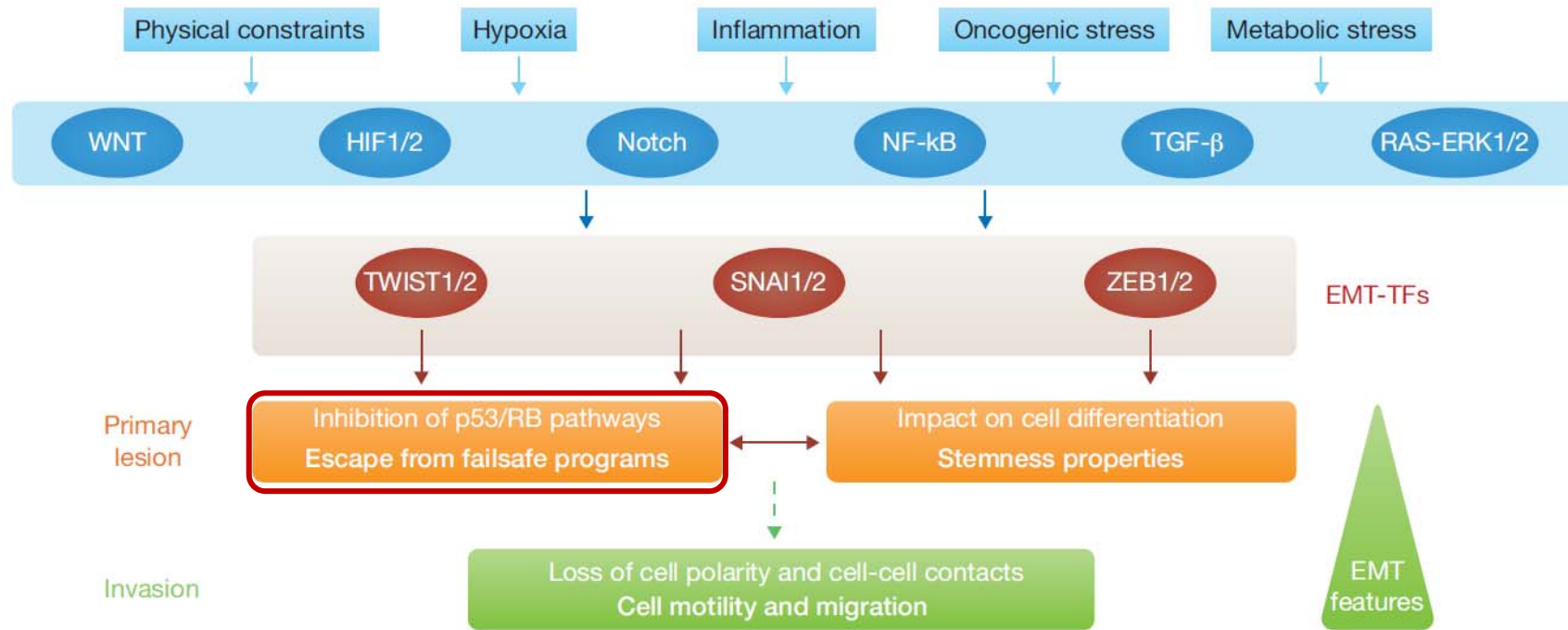
Twist1 -

Twist1 +

Twist1 +

Twist1 (IHC) - Carcinomes canauxaires *in situ* du sein

Activité oncogénique des inducteurs de TEM



Valsesia-Wittmann *et al.*, *Cancer Cell*, 2004

Ansieau *et al.*, *Cancer Cell*, 2008

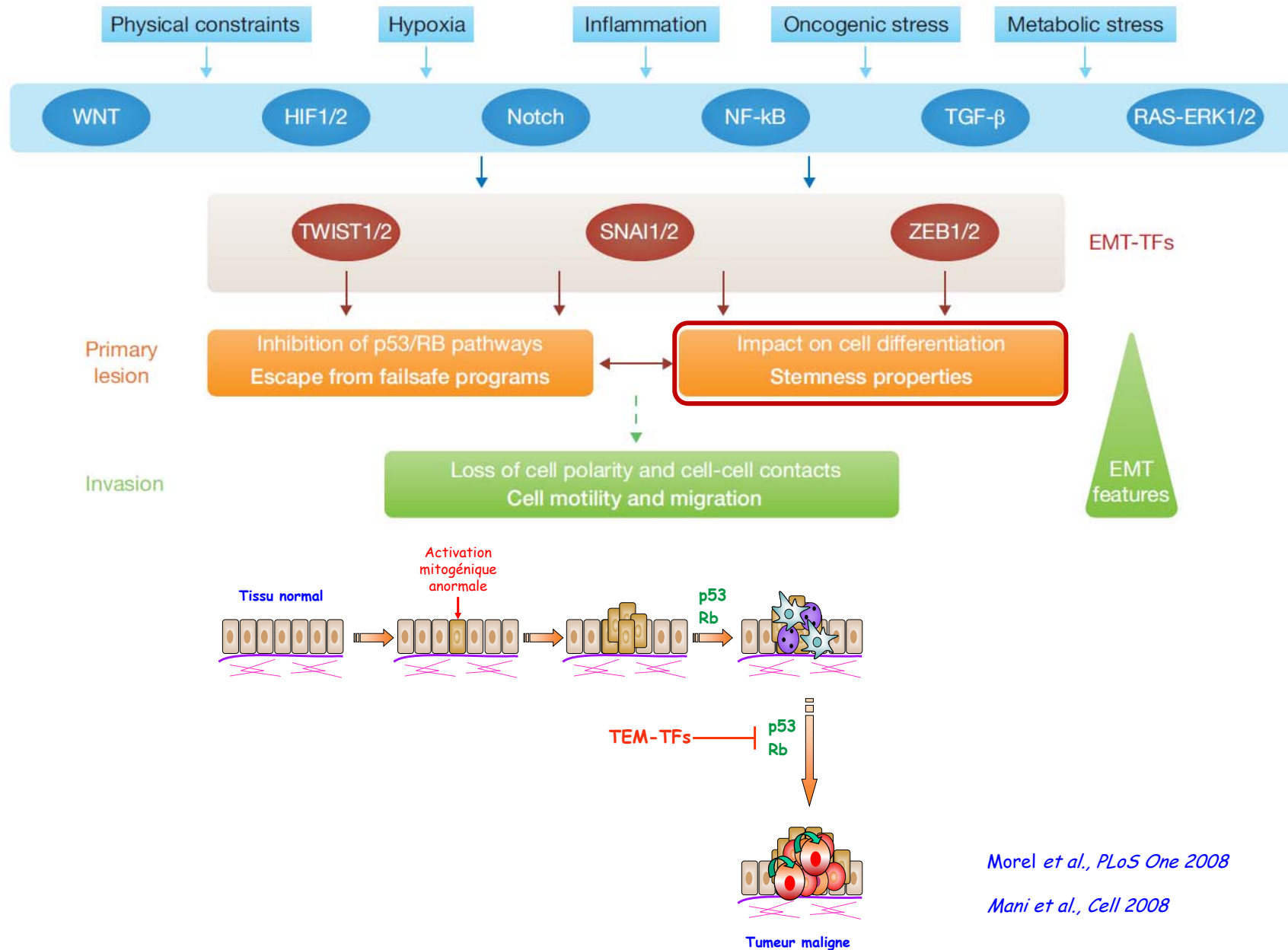
Ansieau *et al.*, *Oncogene*, 2010

Morel *et al.*, *PLoS Genetics*, 2012

Caramel *et al.*, *Cancer Cell*, 2013

Puisieux *et al.*, *Nat Cell Biol*, 2014

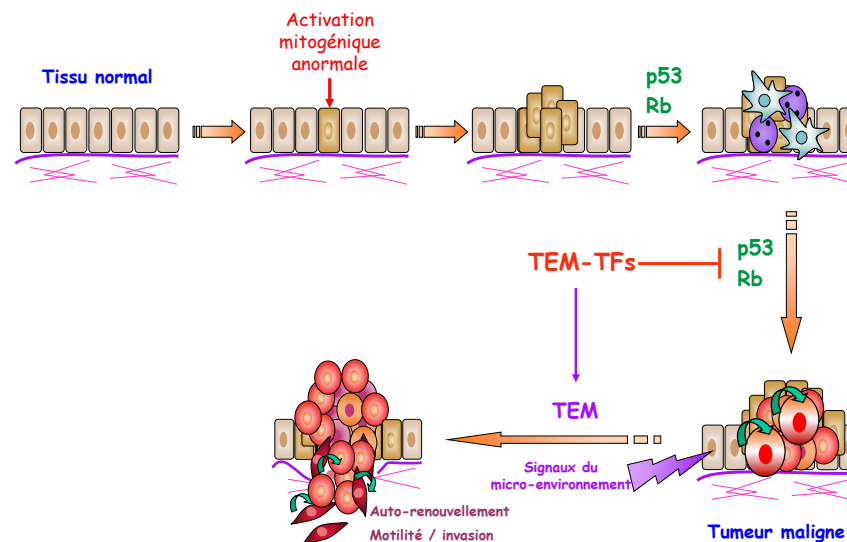
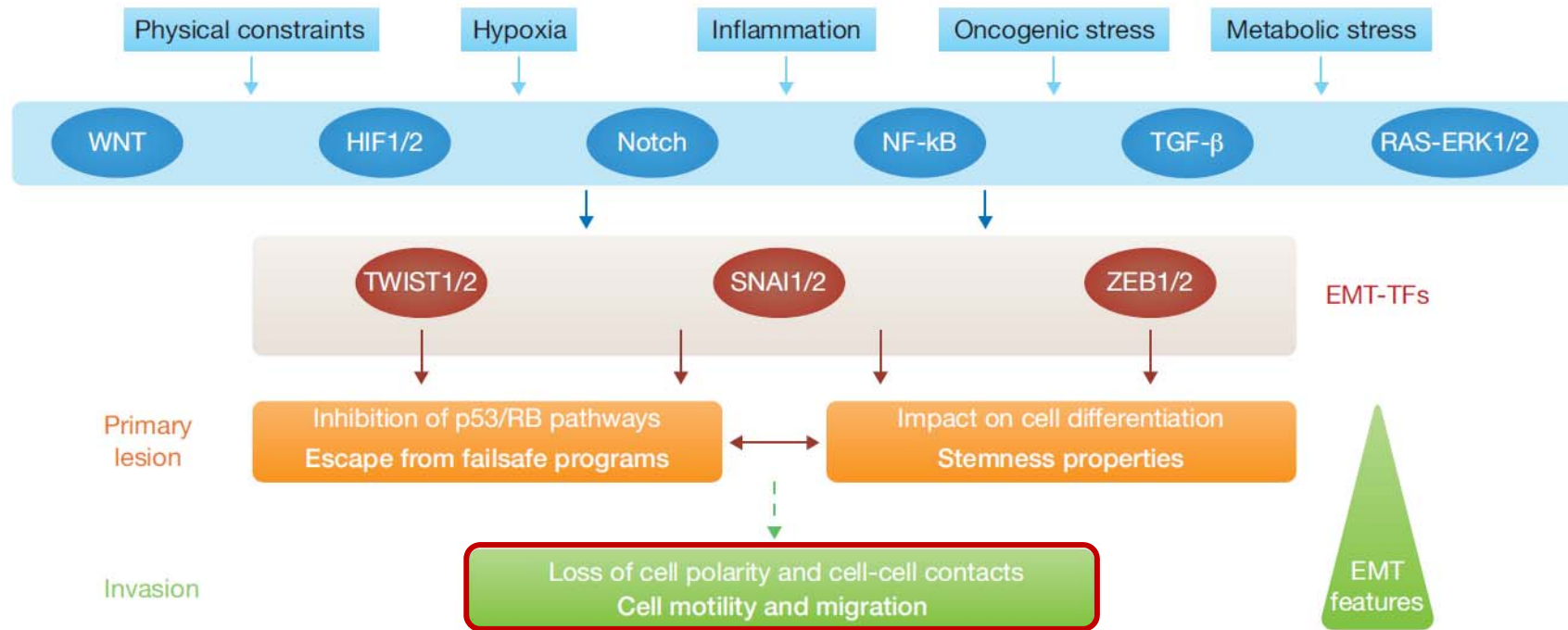
Activité oncogénique des inducteurs de TEM



Morel et al., PLoS One 2008

Mani et al., Cell 2008

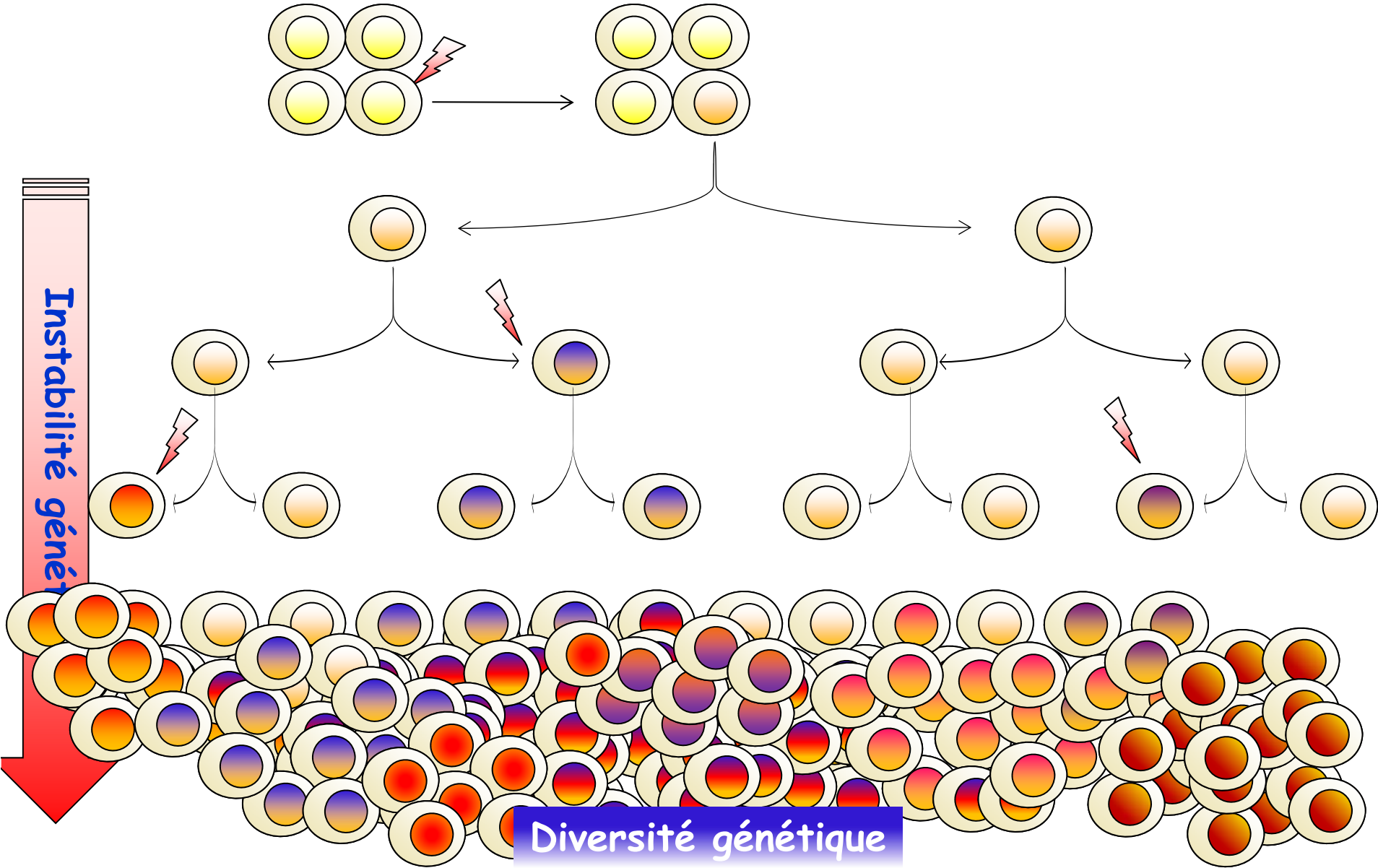
Activité oncogénique des inducteurs de TEM



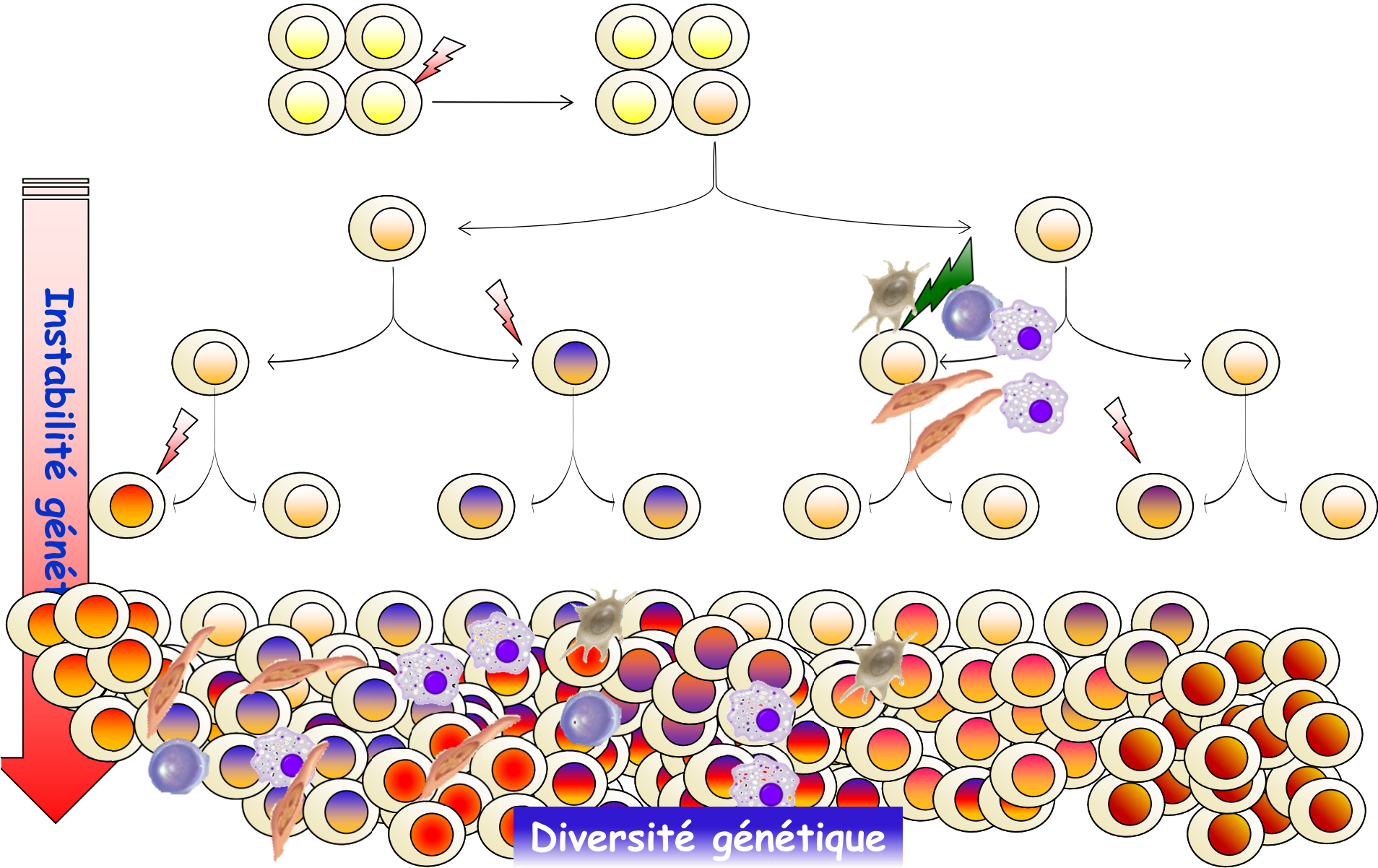
Thiery et al., *Cell* 2009

Puisieux et al., *Nat Cell Biol*, 2014

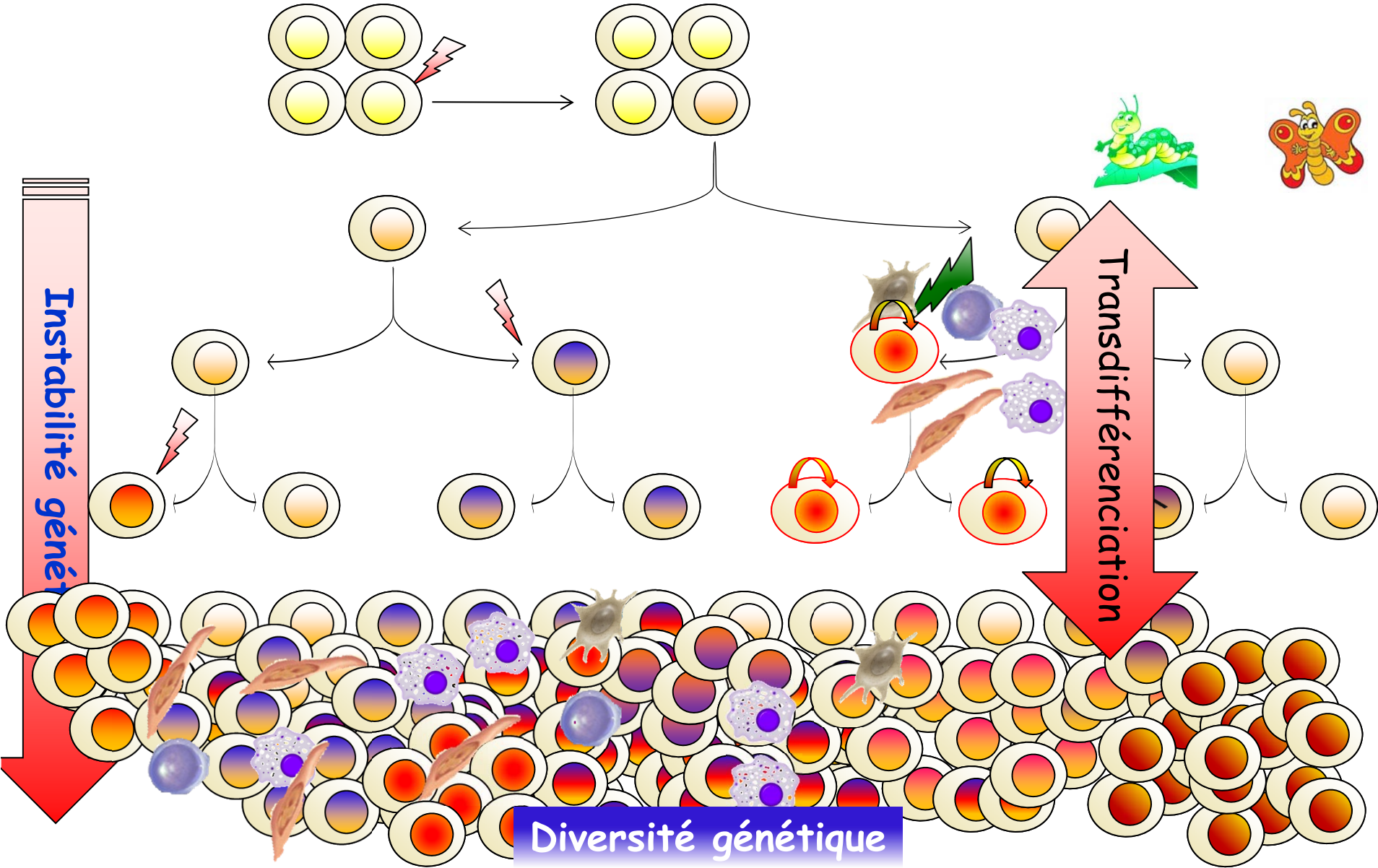
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



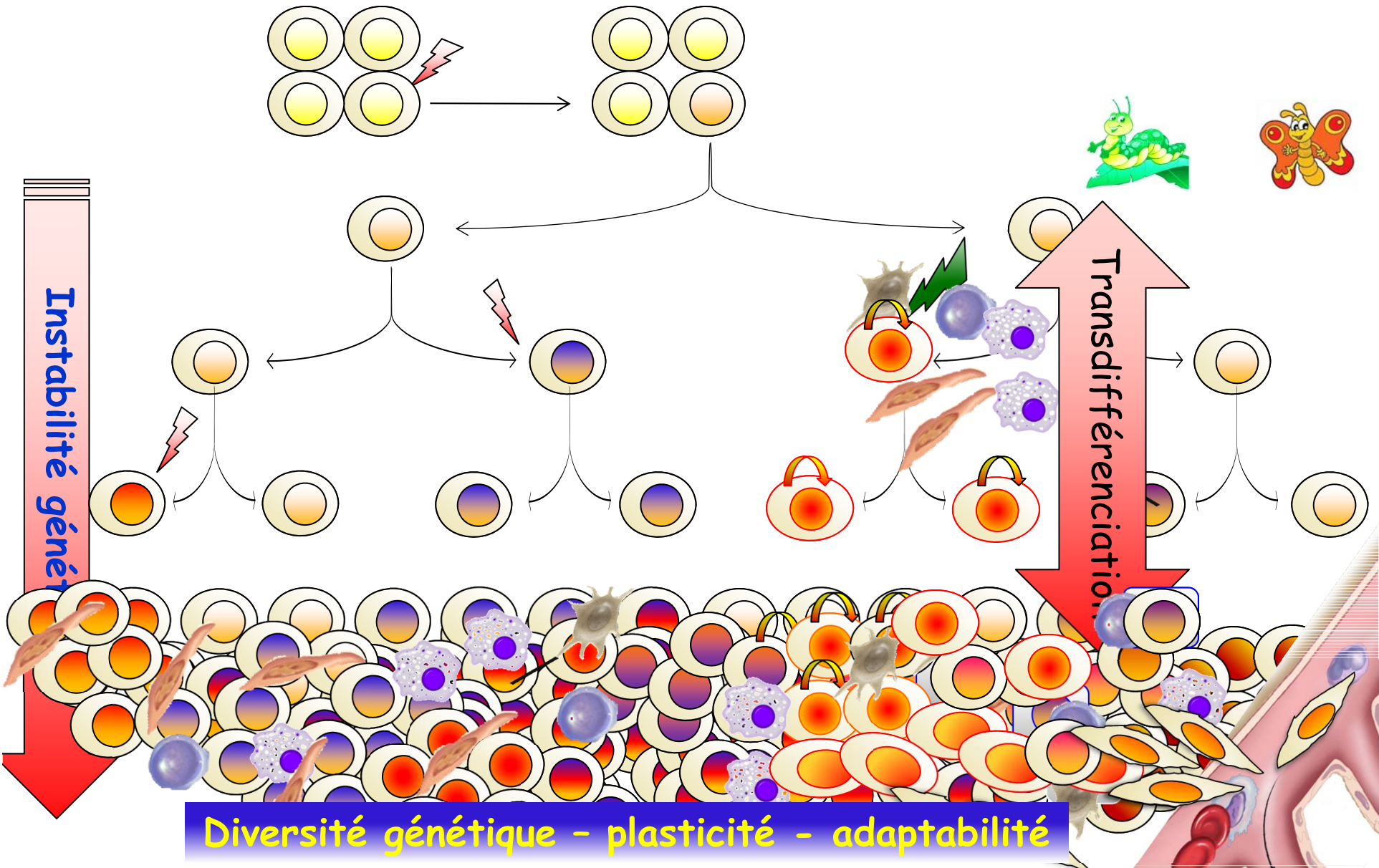
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



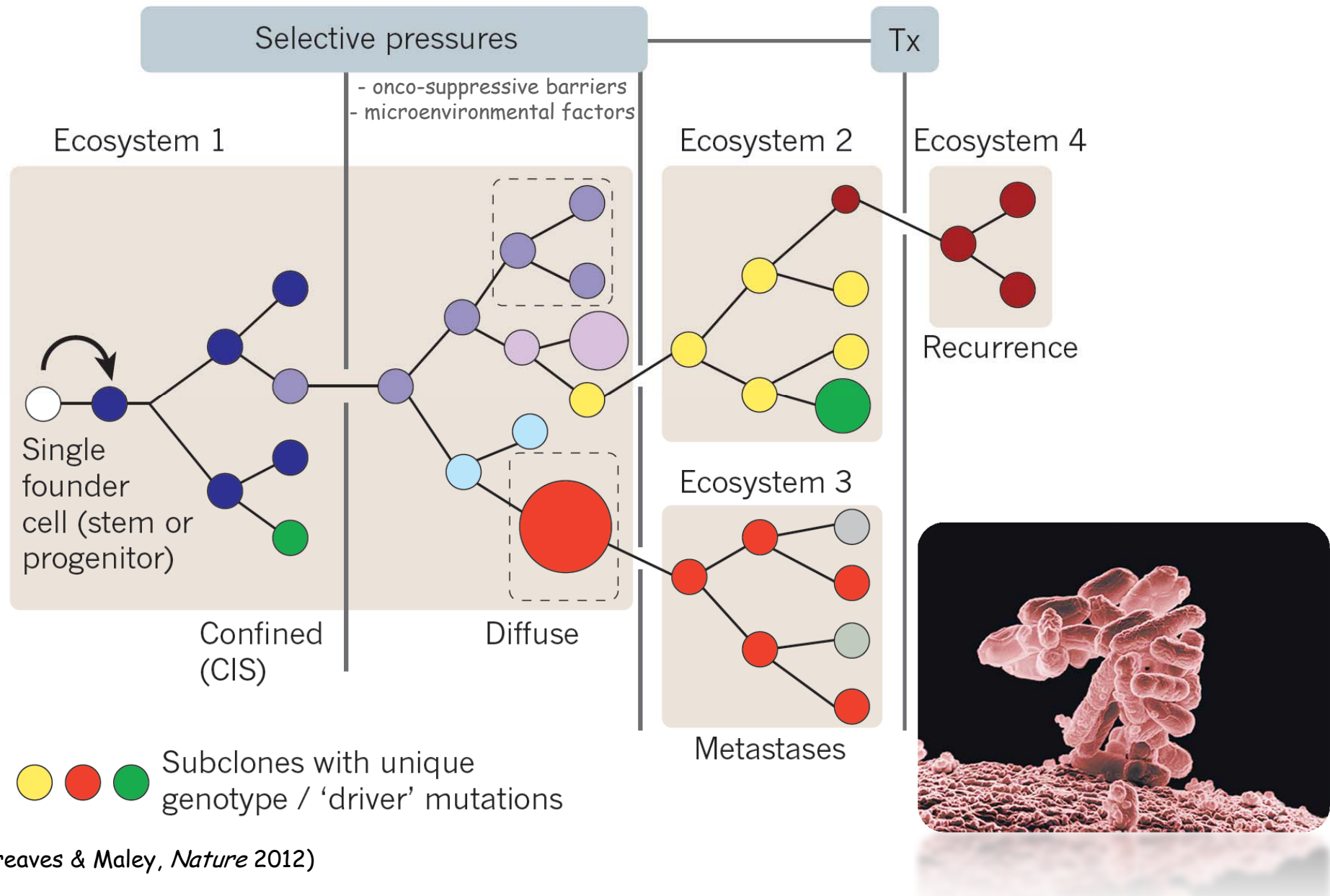
Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale



Evolution clonale des cancers et hétérogénéité intra-tumorale

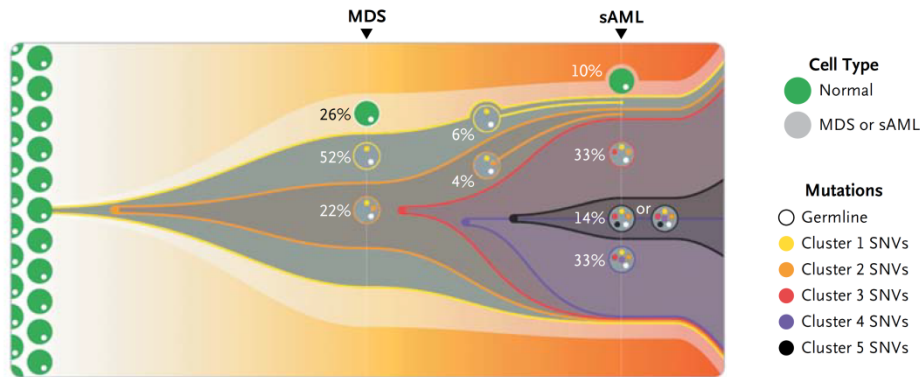


Evolution des cancers: Ecosystèmes et pression de sélection



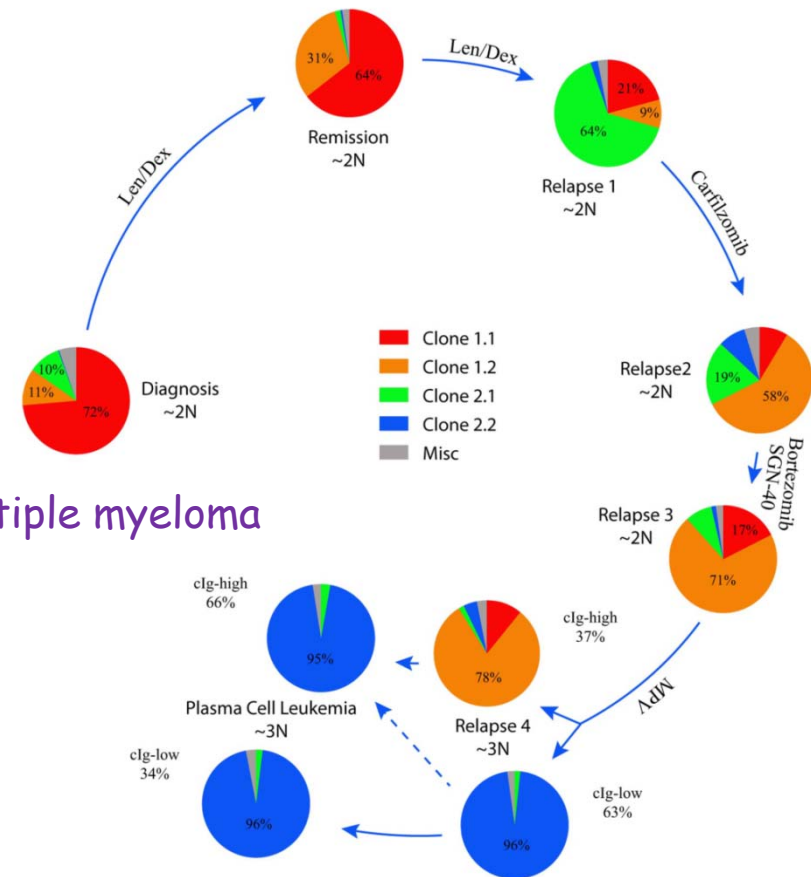
Evolution des cancers: Ecosystèmes et pression de sélection

Clonal progression from myelodysplastic syndrome to secondary AML



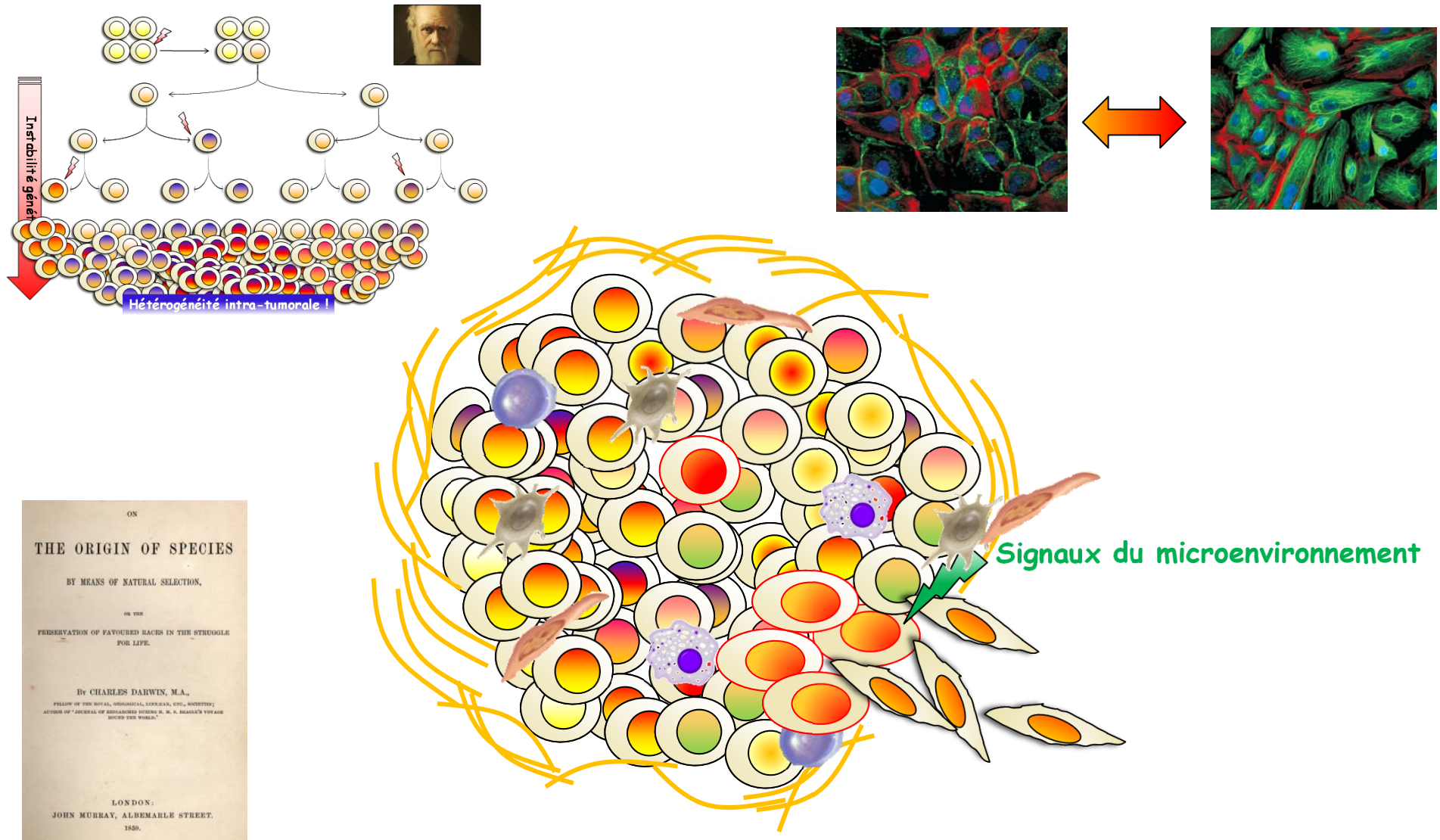
(Walter et al *NEJM* 2012)

Multiple myeloma



(Keats et al., *Blood* 2012)

Diversité et Plasticité des cellules cancéreuses : le véritable fléau



« Les espèces qui survivent ne sont ni les espèces les plus fortes, ni les plus intelligentes, mais celles qui s'adaptent le mieux aux changements. »

Tous types de cancers



8% de survie à 5 ans →

1920



55% de survie à 5 ans →

2014

Chirurgie

Radiothérapie

Chimiothérapies

➡ Thérapeutiques ciblées

Tous types de cancers



8% de survie à 5 ans →

1920



55% de survie à 5 ans →

2014

Chirurgie

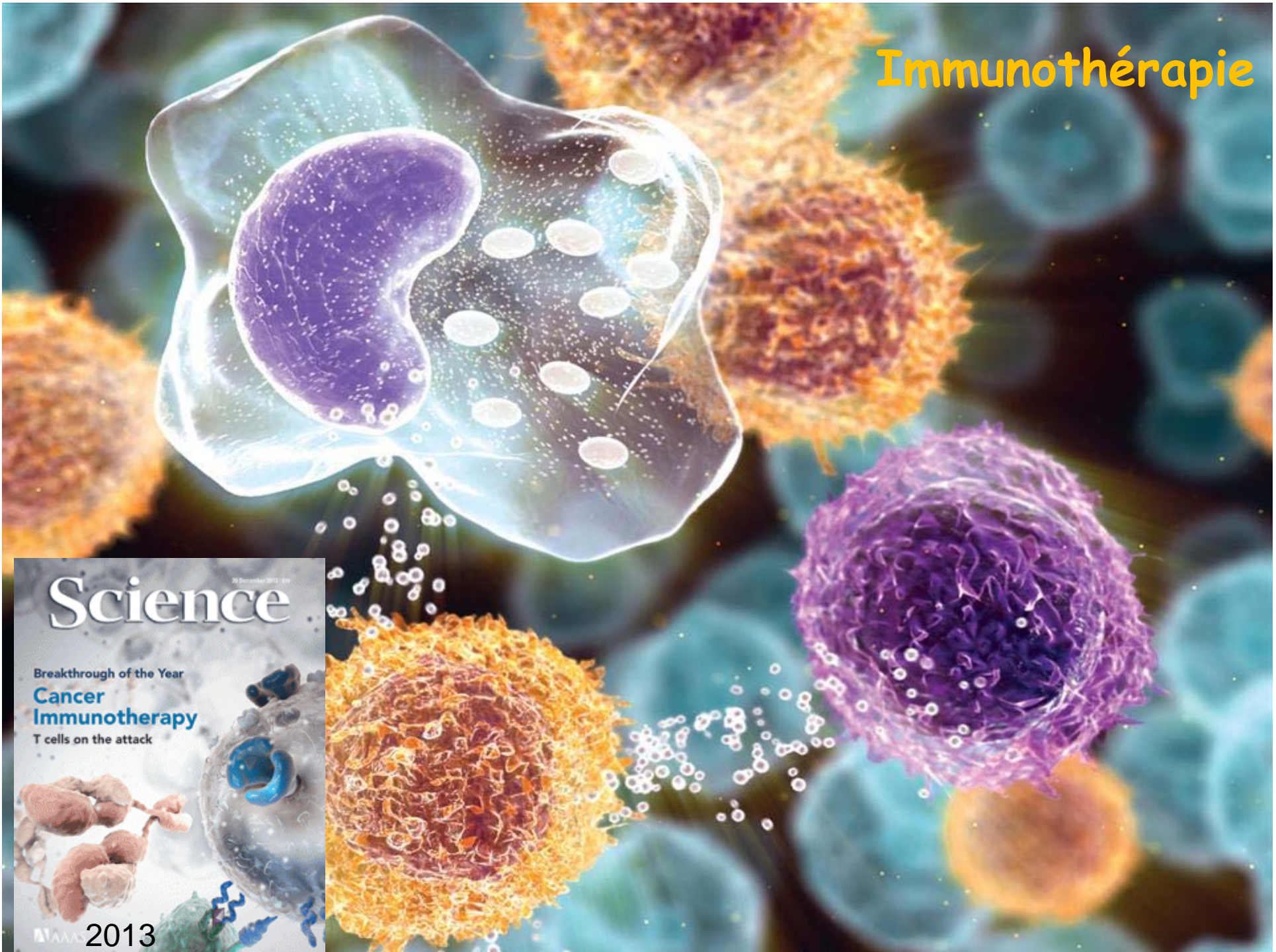
Radiothérapie

Chimiothérapies

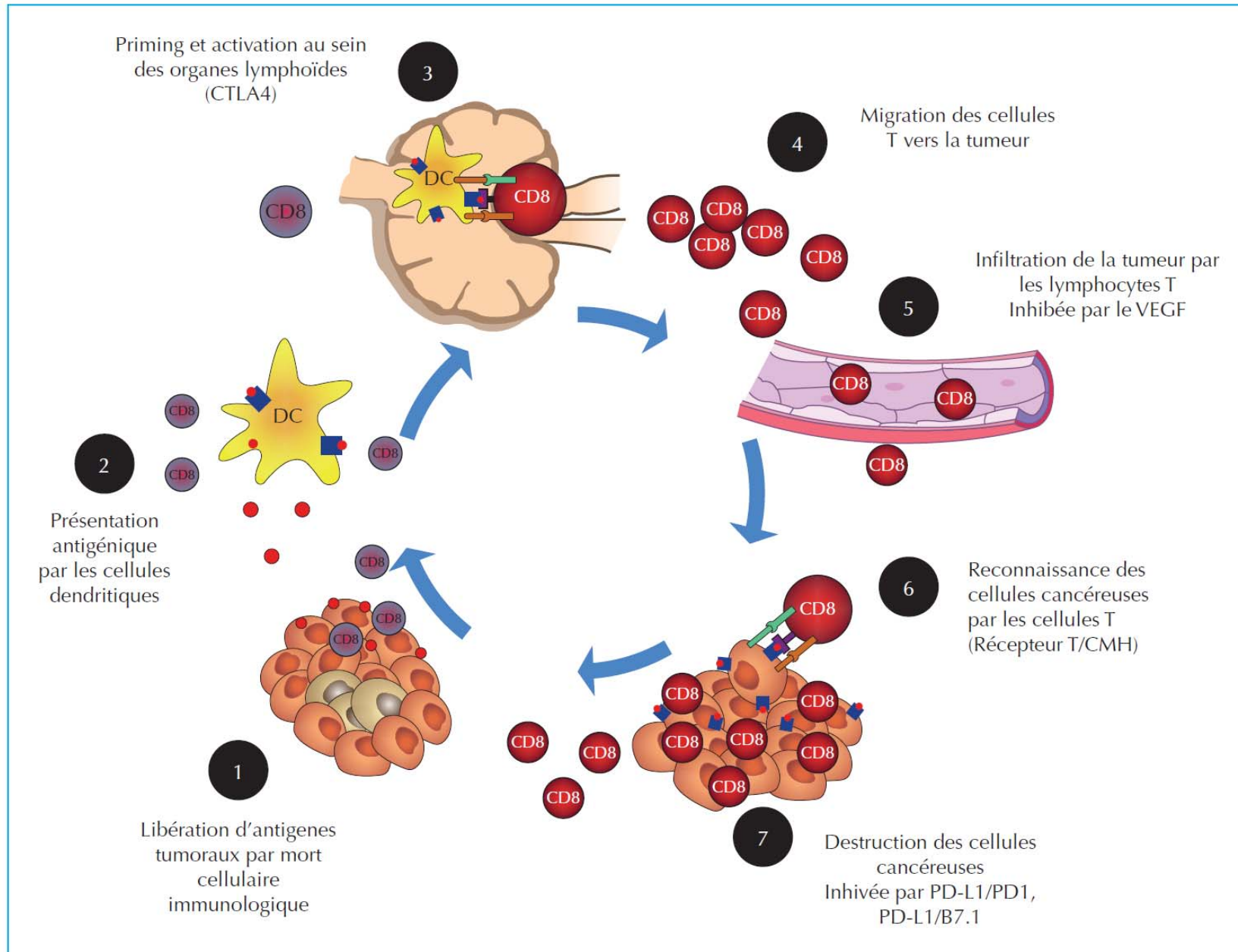
→ Thérapeutiques ciblées

→ Contrer les capacités d'adaptation des cellules cancéreuses

Immunothérapie



Caractérisation des mécanismes d'immunosurveillance

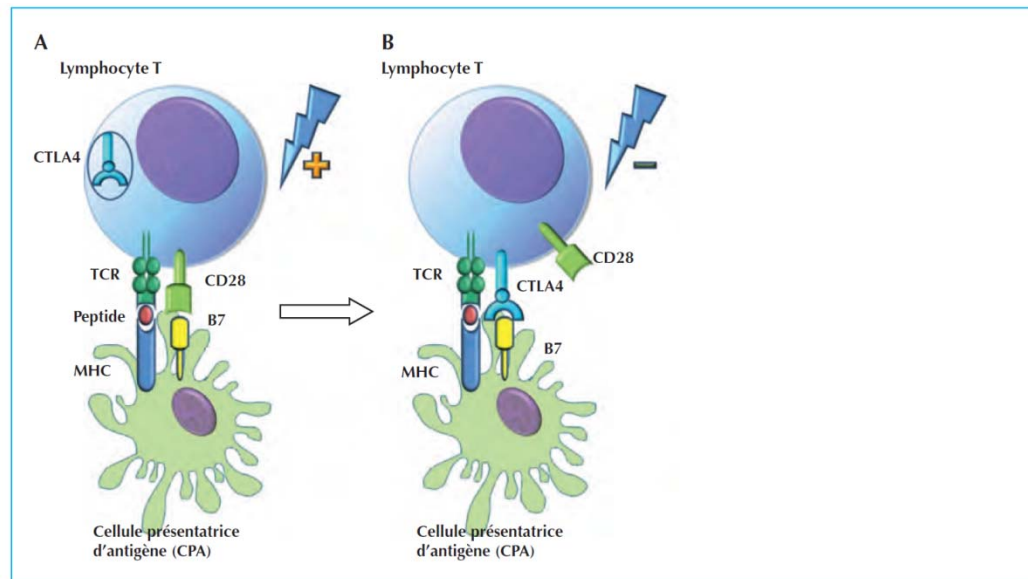


Caractérisation des mécanismes d'immunosurveillance

Récepteurs des « checkpoints » immunologiques

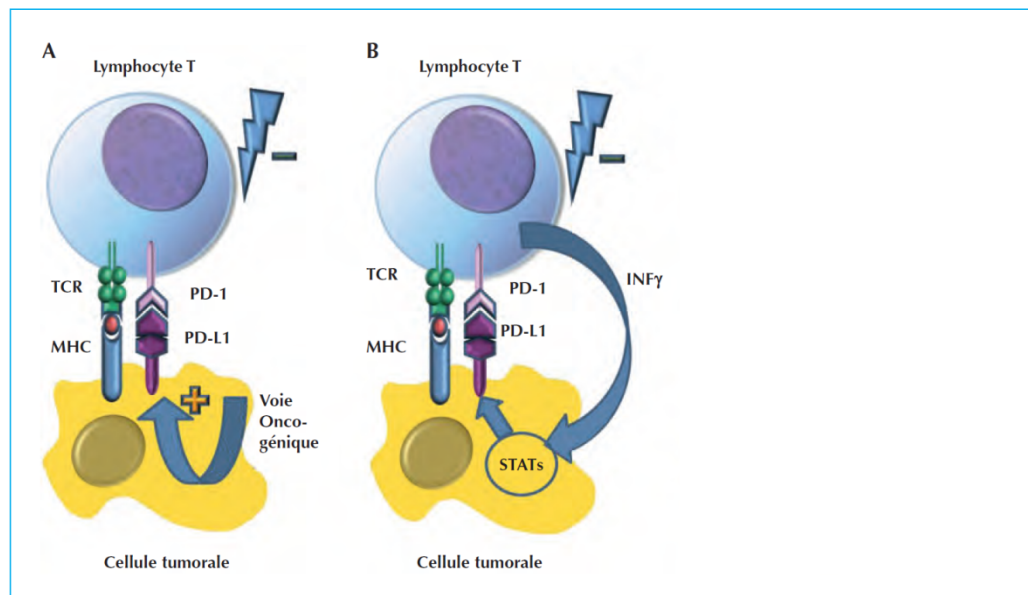
CTLA4:

. récepteur des LT
 . régule l'amplitude
 de l'activation
 précoce des LT



PD1:

. récepteur des
 LT, LB, NK
 . diminue
 l'activation des
 LT dans tissus
 cibles



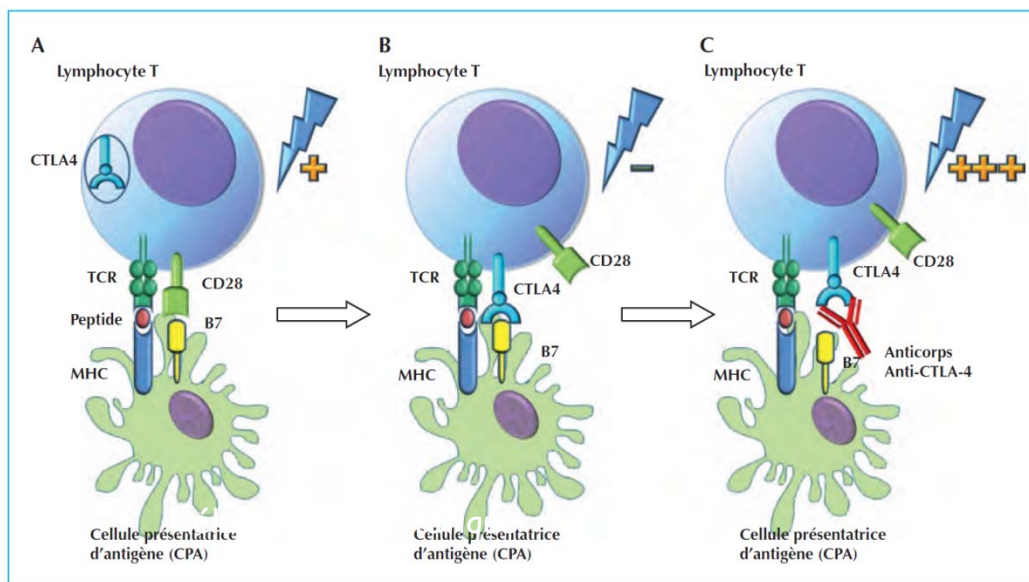
(Ileana et al., *Bull Cancer* 2013)

Caractérisation des mécanismes d'immunosurveillance

Récepteurs des « checkpoints » immunologiques

CTLA4:

. récepteur des LT
 . régule l'amplitude de l'activation précoce des LT

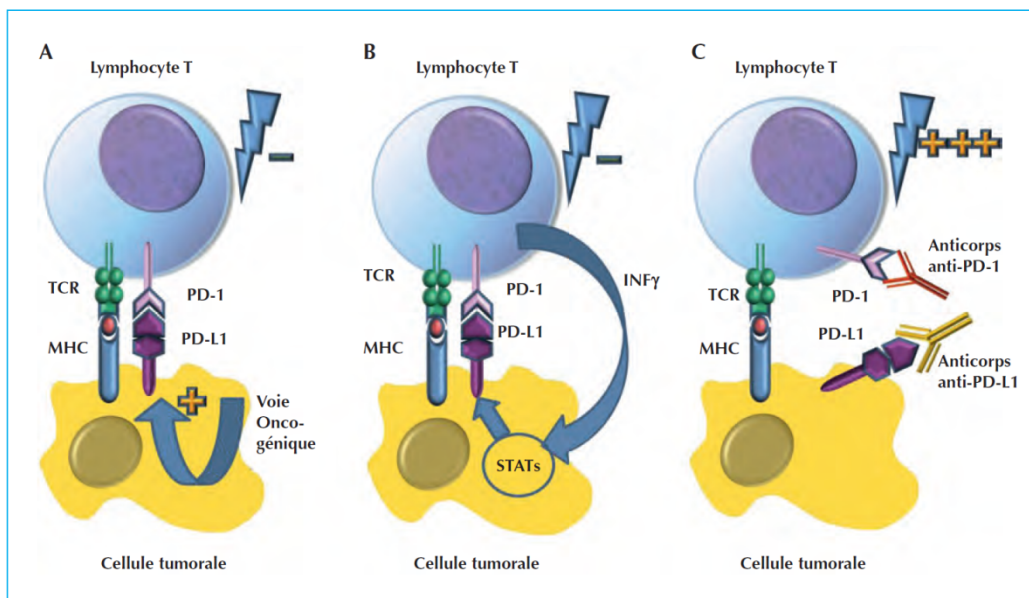


Ac anti-CTLA4:

Ipilimumab et Tremelimumab; réponse dans 10-20% des mélanomes métastatiques avec fréquence de réponse persistante (2 ans).

PD1:

. récepteur des LT, LB, NK
 . diminue l'activation des LT dans tissus cibles



Ac anti-PD1:

Nivolumab; réponse dans 20 à 35% des mélanomes, cancers du rein, cancers bronchiques non à petites cellules, cancers colorectaux métastatiques avec réponses persistantes. Autres Ac anti-PD1 et anti-PDL1 en dvt.

Caractérisation des mécanismes d'immunosurveillance

Récepteurs des « checkpoints » immunologiques



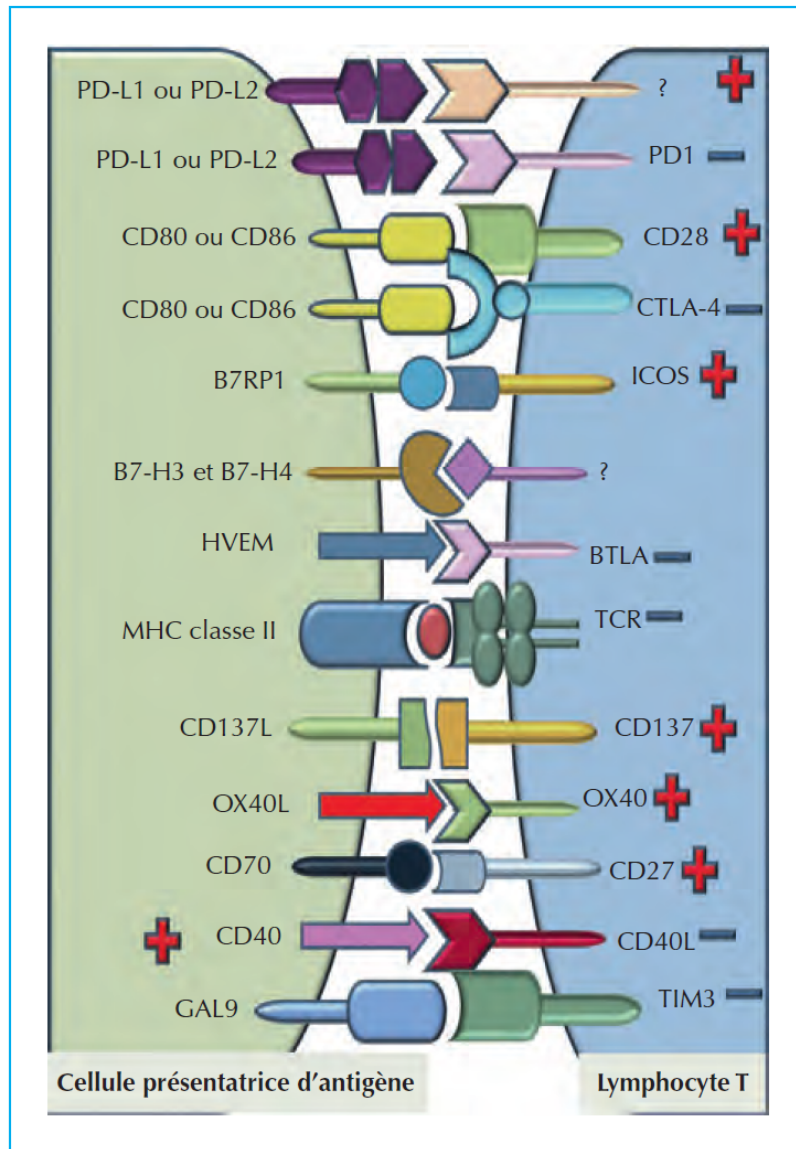
Ac anti-CTLA4:

Ipilimumab et
Tremelimumab;
réponse dans 10-20%
des mélanomes
métastatiques avec
fréquence de réponse
persistante (2 ans).



Caractérisation des mécanismes d'immunosurveillance

Récepteurs des « checkpoints » immunologiques



Ligands et récepteurs impliqués dans les checkpoints immunologiques

Cible	Agent	Laboratoire	Indication	Stade de développement
CTLA4	Ipilimumab (anti CTLA-4)	BMS	Mélanome Multiple	AMM (2011) Phase I-III
	Tremilimumab (anti CTLA-4)	MedImmune	Multiple	Phase I-III
PD-1	BMS-936558/MDX-1106/ONO64538 (anti PD-1)	Bristol-Myers Squibb (BMS)	Multiple	Phase I-III
	CT-011 (anti PD-1)	Curetech/Teva	Multiple	Phase I
PD-L1	MK-3475 (anti PD-1)	Merck	Multiple	Phase I-III
	MPDL3280ARG7446 (anti PD-L1)	Genetech	Multiple	Phase I-III
PD-L2	BMS-936559/MDX-1105 (anti PD-L1)	BMS	Multiple	Phase I
PD-L2	AMP-224 (B7-DC/IgG1 (protéine de fusion))	GSK	Multiple	Phase I
B7-H3	MGA271 (anti B7-H3)	Macrogenics	Multiple	Phase I
LAG3	Imp321 (inhib TCR, LAG 3)	Immutep	Multiple	Phase I
CD137	BMS663513 (anti CD137)	BMS	Multiple	Phase I/II
OX-40	Agonist anti OX-40	AgonOX	Multiple	Phase I/II
CD27	CDX-1127 (anti CD27)	Celidex	Multiple	Phase I
CD40	CP-870893 (anti CD40)	Pfizer	Cancer du pancréas	Phase I

Nouvelles immunothérapies en cours de développement en cancérologie.

Combinaisons de thérapies ciblées et d'immunothérapies



Immuno-thérapies	Mécanismes	Thérapies ciblées	Mécanismes	Phases	Cancers	Nombre d'études
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Lénalidomide	Inhibiteur pléiotropique des voies de transduction	I	Tous	1
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Bévacizumab	Anti-VEGF-A	I et II	Mélanome	3
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Imatinib mésylate	Inhibiteur cKIT	I	Tous	1
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Dabrafénib ± tramétinib	Inhibiteur de BRAF ± MEK	I	Mélanome	3
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Cétuximab + IMRT	Anti-EGFR	Ib	ORL	2
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Vémurafénib	Inhibiteur de BRAF	II	Mélanome	2
Ipilimumab	Anti-CTLA4	A- et antagonistes de la LH-RH	Inhibition de la synthèse des stéroïdes	II	Prostate	2
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Rituximab	Anti-CD20	I	Lymphome	1
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Dasatinib	Inhibiteur de cKIT	I	GIST, sarcomes	2
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Acétate d'abiratéronne	Inhibiteur de Cyp17	I et II	Prostate	1
Ipilimumab	Anti-CTLA4	Lirilumab	Anti-KIR	I	Tous	1
Ipilimumab	Anti-CTLA4	BMS-908662	Inhibiteur de BRAF	I	Mélanome	1
Nivolumab	Anti-PD-1	Sunitinib	Inhibiteur de VEGF-R	I	Rein	1
Nivolumab	Anti-PD-1	Pazopanib	Inhibiteur de VEGF-R	I	Rein	1
Nivolumab	Anti-PD-1	Erlotinib	Inhibiteur d'EGFR	I	Poumon non à petites cellules	1
Nivolumab	Anti-PD-1	Lirilumab	Anti-KIR	I	Tous	1
Lambrolizumab	Anti-PD-1	Pas d'étude en cours				1
Trémélimumab	Anti-CTLA4	Sunitinib	Anti-VEGF-R	I	Rein	1
CT-011	Anti-PD-1	Rituximab	Anti-CD20	II	Lymphome folliculaire	1
MPDL3280A	Anti-PD-L1	Vémurafénib	Inhibiteur de BRAF	I	Mélanome	1
MPDL3280A	Anti-PD-L1	Bévacizumab	Anti-VEGF-A	I	Tous	1
MDX1105	Anti-PD-L1	Pas d'étude en cours				
AMP224	Anti-PD-L2	Pas d'étude en cours				

Essais d'association immunothérapies et thérapies ciblées recensés dans clinicaltrials.gov (au 21 septembre 2013; d'après Rousseau et al., *Bull Cancer* 2014).

• Principe:

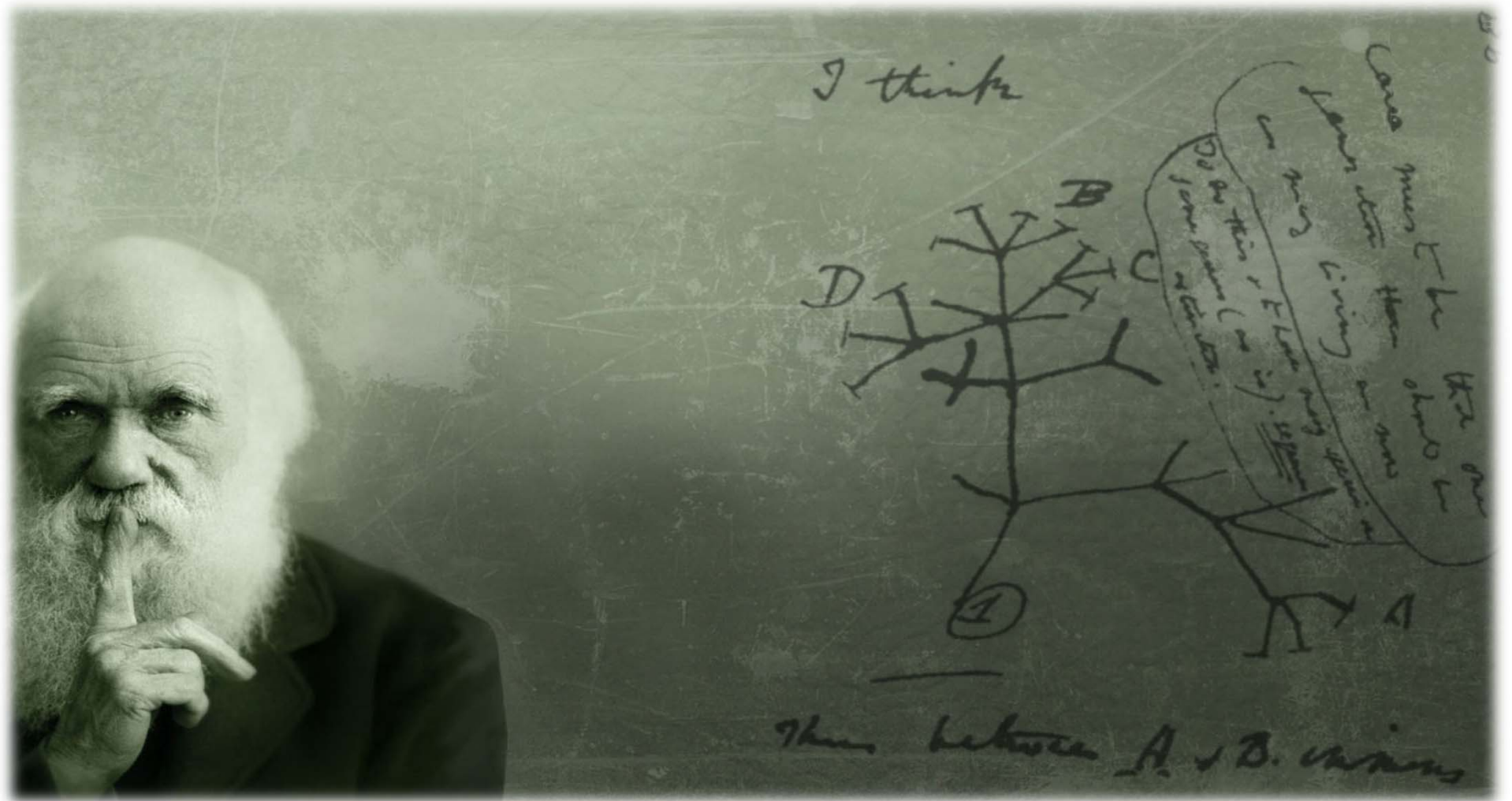
l'action pro-apoptotique des thérapies ciblées pourrait favoriser le relargage des Ag tumoraux et induire un « effet vaccin » qui pourrait être amplifié par les immunomodulateurs.

• Limites principales :

- coûts !
- toxicité ?

• Questions:

- . Quels patients ?
- . Séquences de traitements ? induction par thérapie ciblée puis immunothérapie pour induire une réponse anti-tumorale prolongée ?



Merci pour votre attention !