



Stratégies pluridisciplinaires

TRATEMENT PLURIDICIPLINAIRE

CURATIF



Guérison des patients



Destruction de toutes les cellules tumorales

PALLIATIF



Amélioration de la qualité de vie et de survie du patient



Réduction de la masse tumorale

MOYENS

Traitement local



Chirurgie
Radio /Curiethérapie

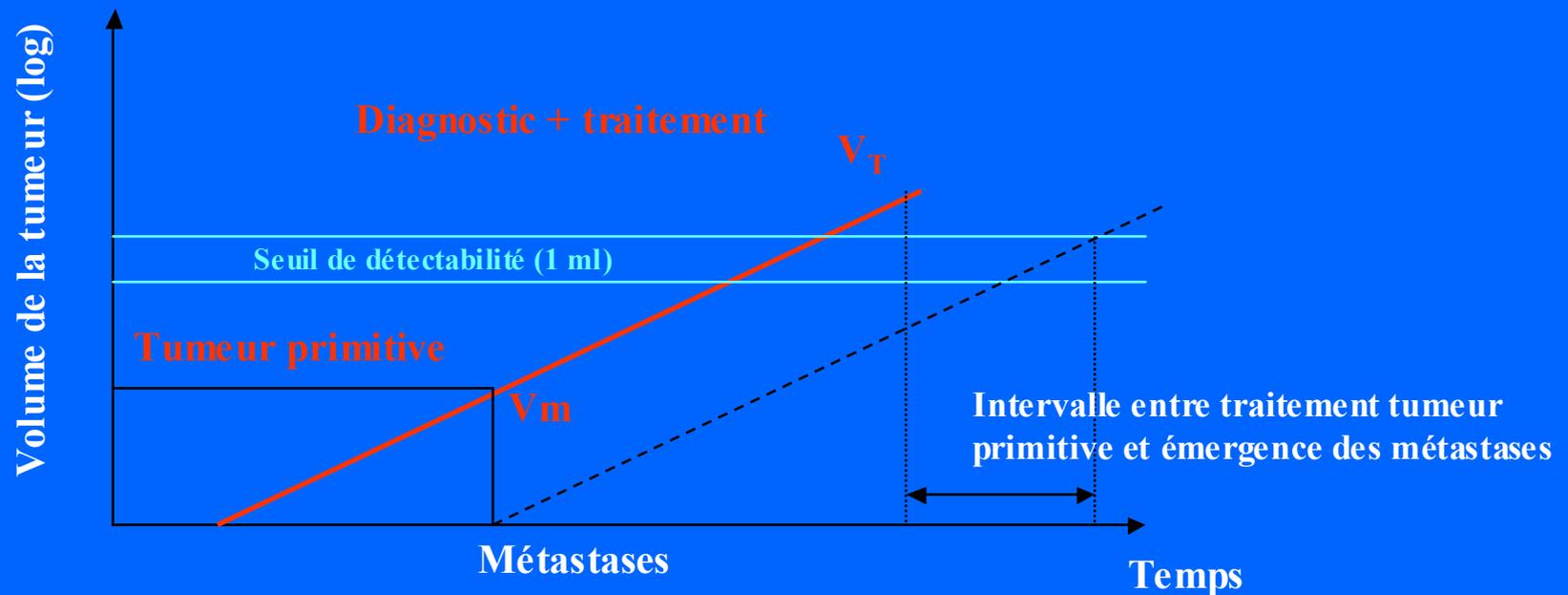
Traitement systématique



Chimio /Immuno /Hormonothérapie
AC monoclonaux, antiangiogénique

Les objectifs de la Chimiothérapie

- ↳ Thérapeutique curative, cancers chimiocurables, peu nombreux
- ↳ Thérapeutique adjuvante (après la phase locale)



- ↳ Thérapeutique néoadjuvante (avant la phase locale)
- ↳ Thérapeutique palliative

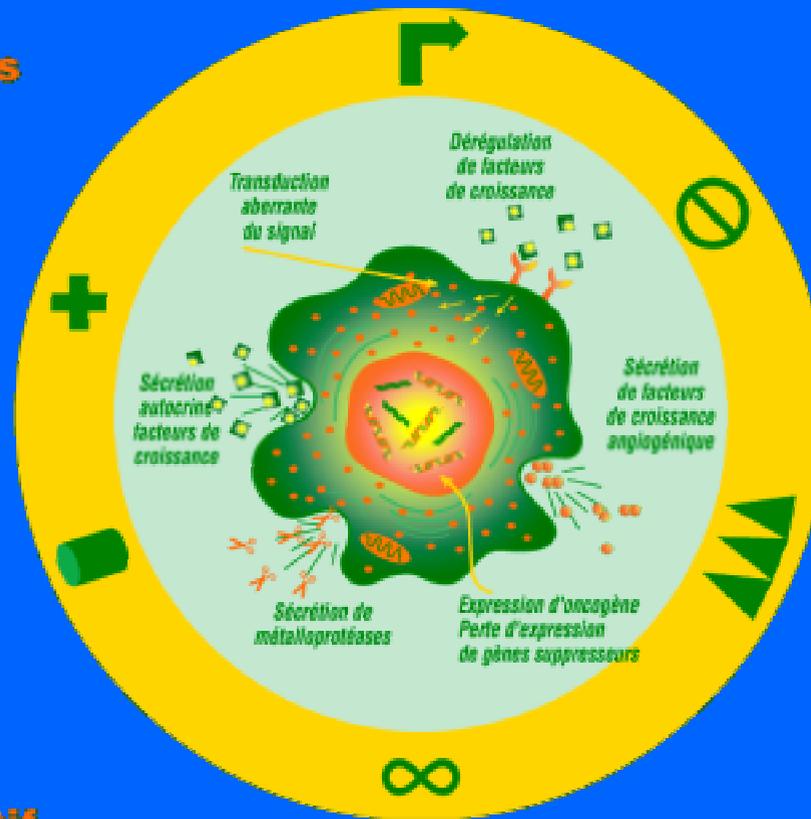
Les 6 propriétés acquises de la cellule cancéreuse

↪ **Indépendance vis à vis des facteurs de croissance**

+ **Échappement à l'apoptose**

👤 **Angiogénèse**

∞ **Potentiel répliatif illimité**



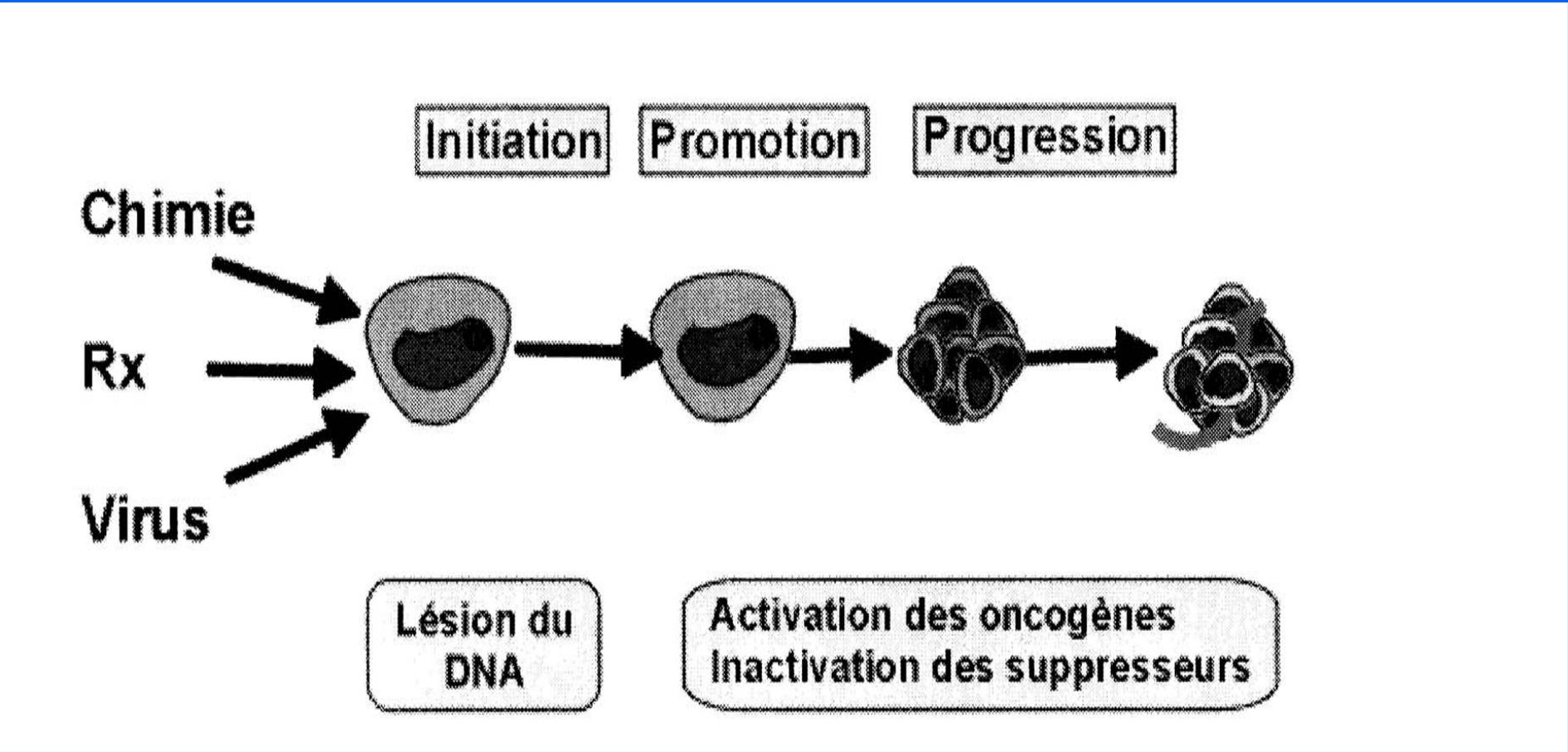
⊘ **Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs**

👤 **Phénotype invasif & métastasant**

Développement tumoral sur le plan clinico-biologique

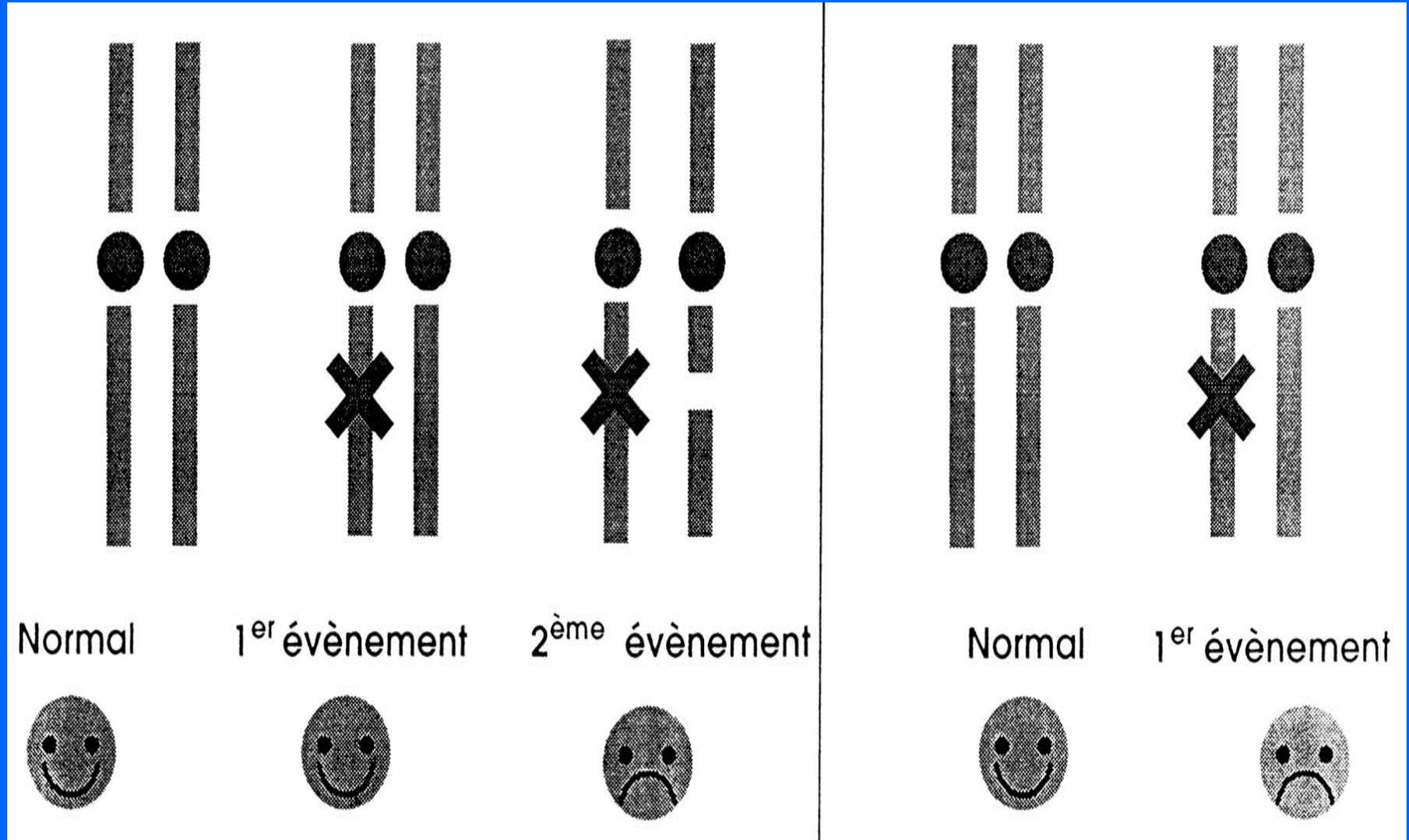
- Phase Pré-clinique
- Phase Infra-clinique
 - Etape d'initiation (oncogène & gènes suppresseurs de tumeurs)
 - Etape de promotion tissulaire
 - Etape de progression (FDC et angiogenèse)
- Phase clinique
- Phase terminale

Schéma des premières étapes de la cancérisation



Phase infra-clinique

Oncogène et gènes suppresseurs de tumeurs



L'oncogenèse, phénomène favorisé par un déséquilibre oncogènes/gènes suppresseurs de tumeurs



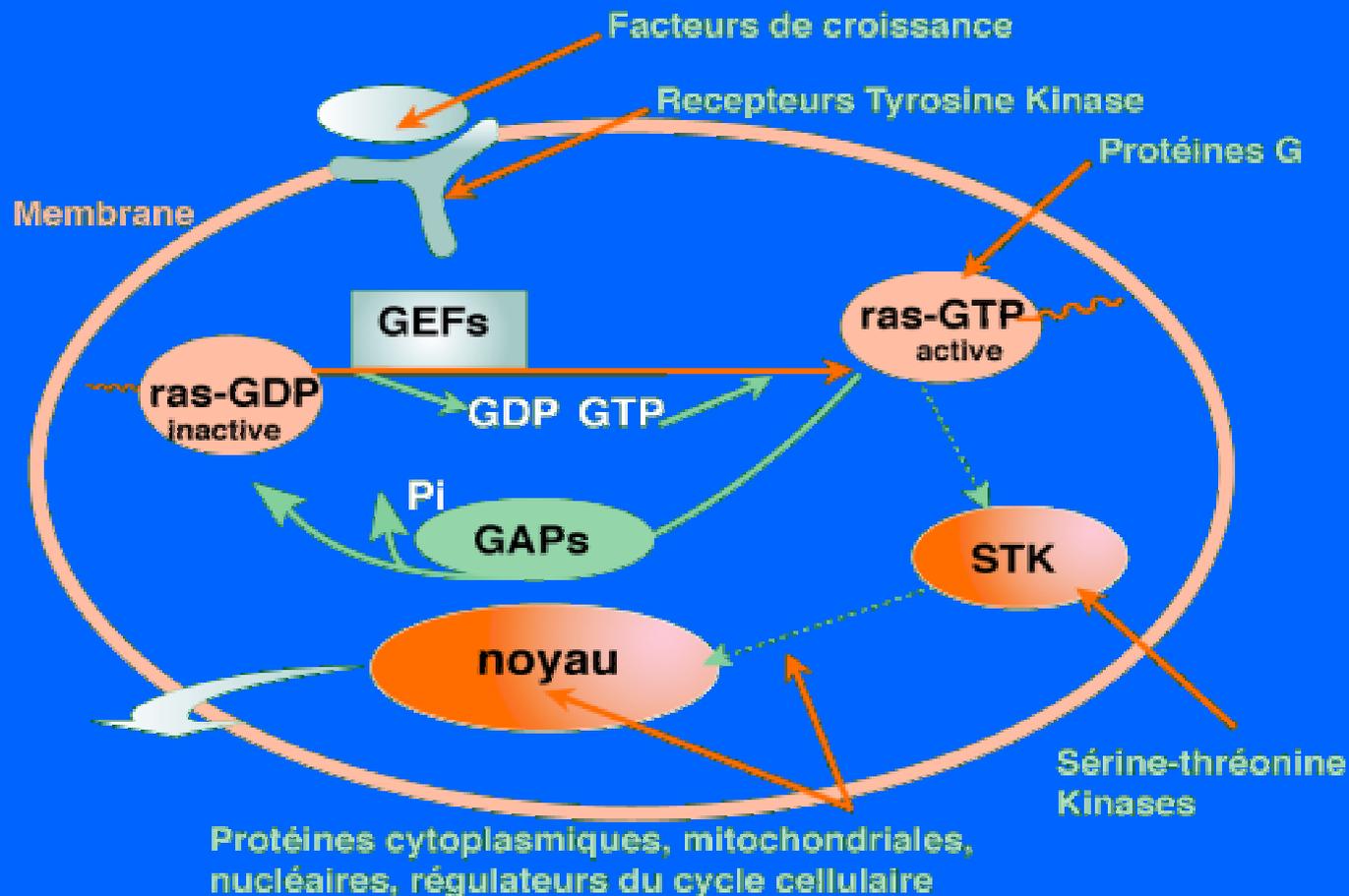
Implication des oncogènes

- Les oncogènes codent pour des protéines participant à la transduction d'un signal :
 - Favorisant la transition de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire
 - La survie cellulaire
 - L'invasion cellulaire et la migration

Les 7 classes de protéines codées par les oncogènes

- 1 Facteurs de croissance :
 - Sis (chaîne bêta du PDGF), int-2 (FGF-3), hst/Ks3 (FGF4)
- 2 Récepteurs tyrosine kinases :
 - erbB1 (EGF-R), erbB2, Fms (R-CSF1 muté), met (HGF-R), trk (NGF-R), Kit
- 3 Tyrosine kinases non récepteurs :
 - Src, yes, nck, lck, abl, fyn ...
- 4 Protéines G associées aux membranes :
 - K, N, H-Ras ...
- 5 Sérine-thréonine kinases :
 - Raf1, c-raf/mil, mos
- 6 Adaptateurs cytoplasmiques, protéines mitochondriales, & régulateurs nucléaires du cycle cellulaire :
 - crk, bcl2, Prad1
- 7 Facteurs de transcription :
 - C, N, L myc, myb, fos, jun, erba, rel ...

Les oncogènes potentiels suivent la signalisation cellulaire : par exemple la voie K-ras



Gènes suppresseurs de tumeurs

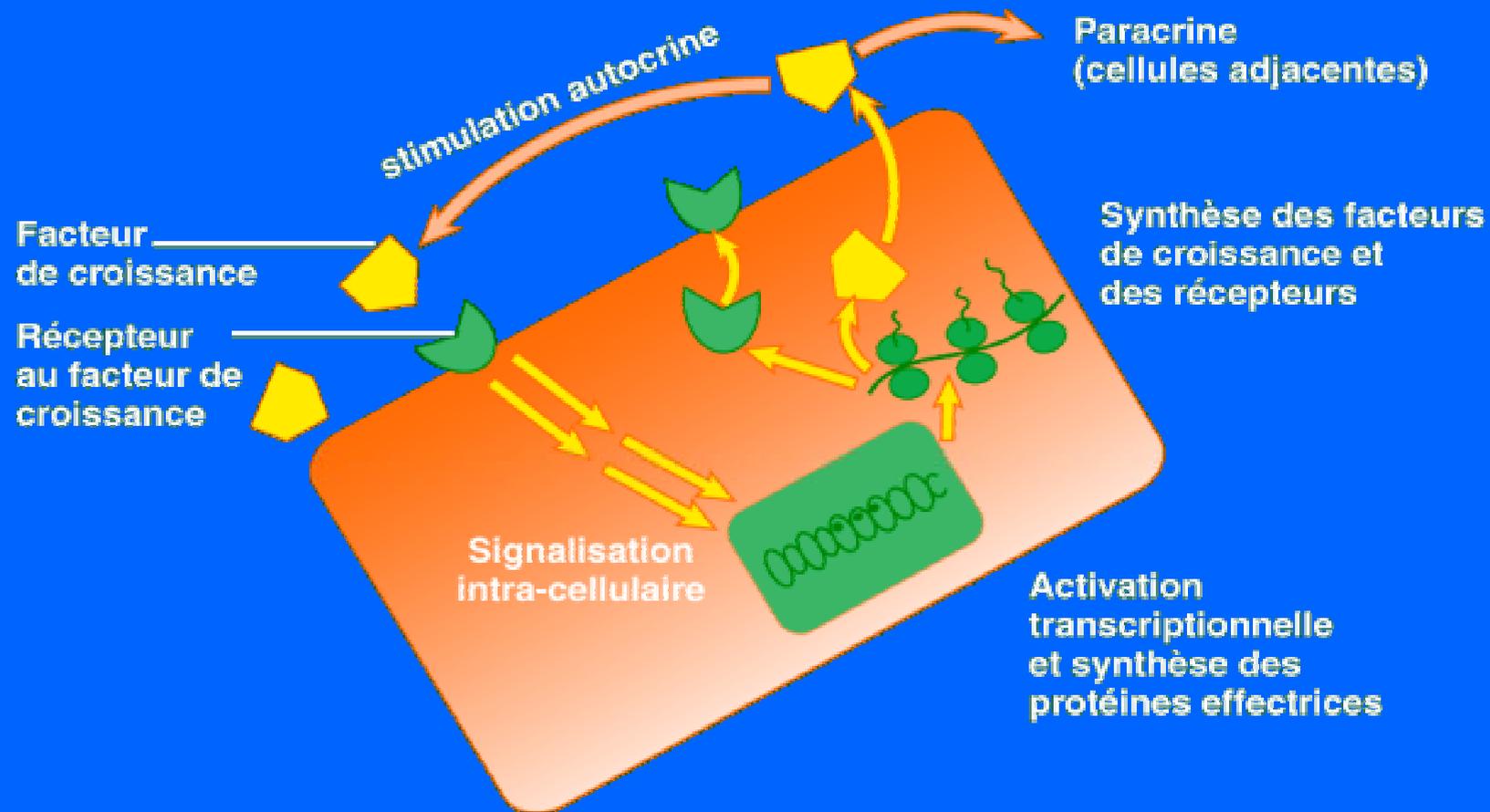
- Les gènes suppresseurs codent pour :
 - Des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire (inhibiteurs de cyclines p16 et p15, Rb, TGF β -RII)
 - Des protéines stimulant l'apoptose (DAP-K, Rassf1, p53/p14_{ARF}, APAF-1, PTEN)
 - Des gardiens de l'intégrité du génome (p53, ATM)
 - Des protéines contrôlant la réparation de l'ADN (BRCA, p53)



Leur inactivation par la perte de leurs deux allèles actifs se fait par mutation, délétion ou méthylation de leur promoteur. La perte de ces régulateurs négatifs favorise la prolifération incontrôlée.

Classe 1 :

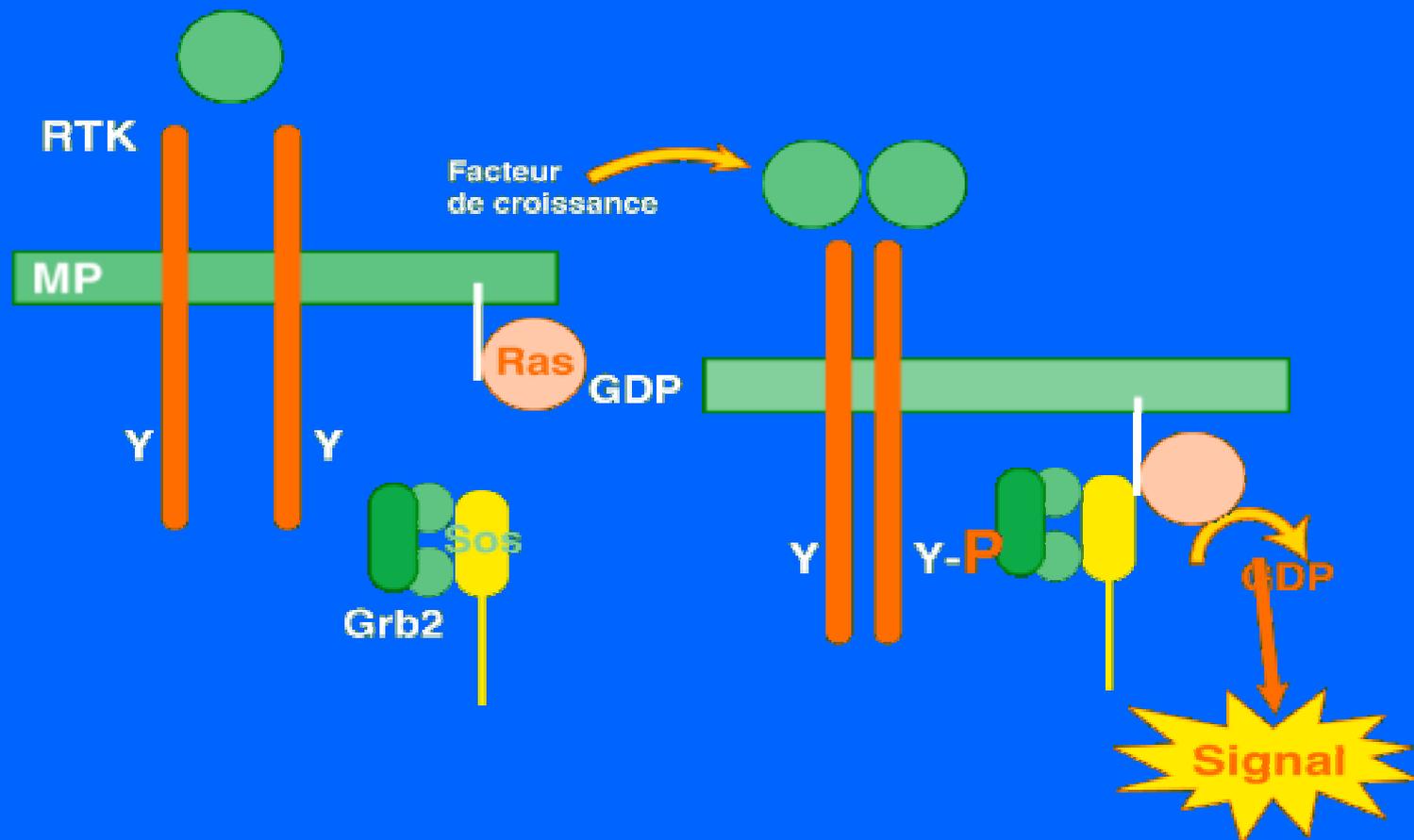
Facteurs de croissance : indispensables à la survie de la cellule normale



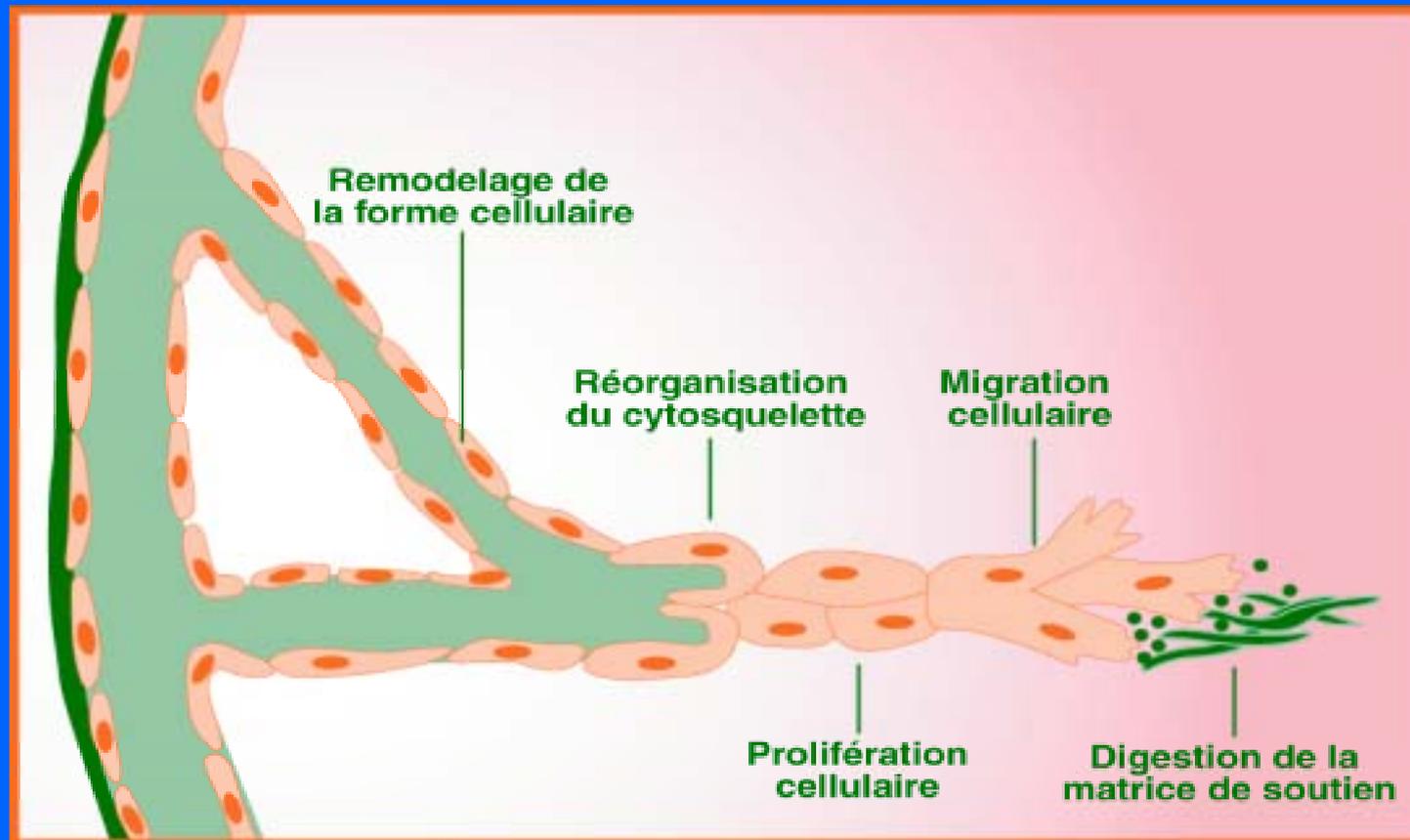
Facteurs de croissance

- Polypeptides de faible masse moléculaire
- Régulateurs positif ou négatif de la croissance cellulaire
- Principales familles :
 - EGF (Epidermal Growth Factor)
 - PDGF (Platelet Derived Growth Factor)
 - FGF (Fibroblast Growth Factor)
 - TGF (Transforming Growth Factor)
- Types de récepteurs de FDC :
 - Récepteurs à activité tyrosine kinase
 - Récepteurs à activité non tyrosine kinase

Exemples : Signalisation des Récepteurs membranaires Tyrosine Kinase (RTK) aux facteurs de croissance

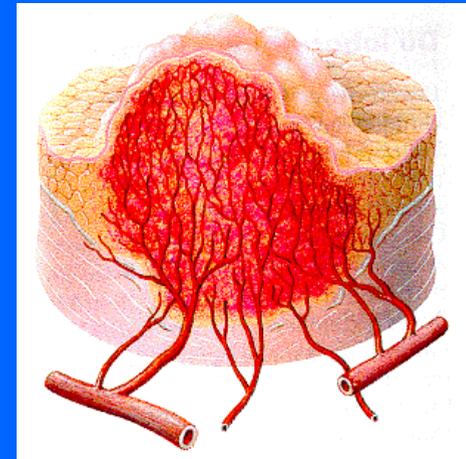
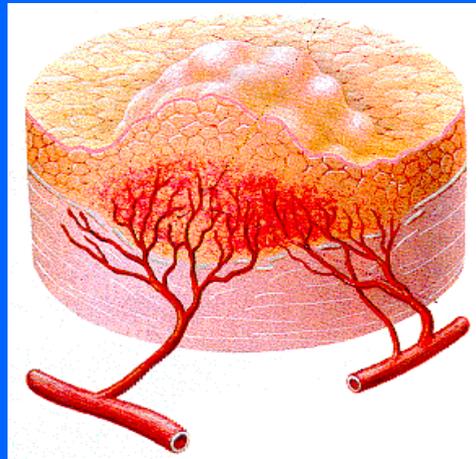
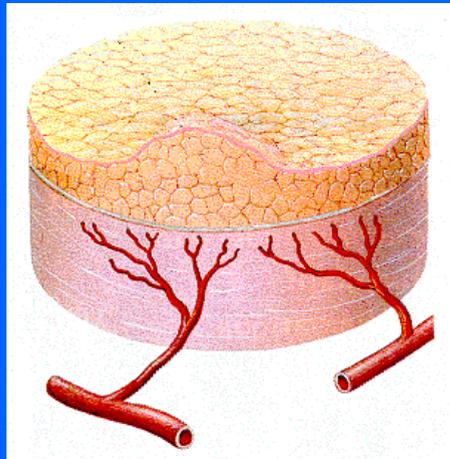


Qu'est-ce que l'angiogenèse ?



Néoangiogenèse tumorale

La tumeur maligne induit localement la prolifération de cellules endothéliales et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins ou lymphatiques



Au cours de la carcinogenèse par étape, les lésions sécrètent de plus en plus d'agents angiogéniques

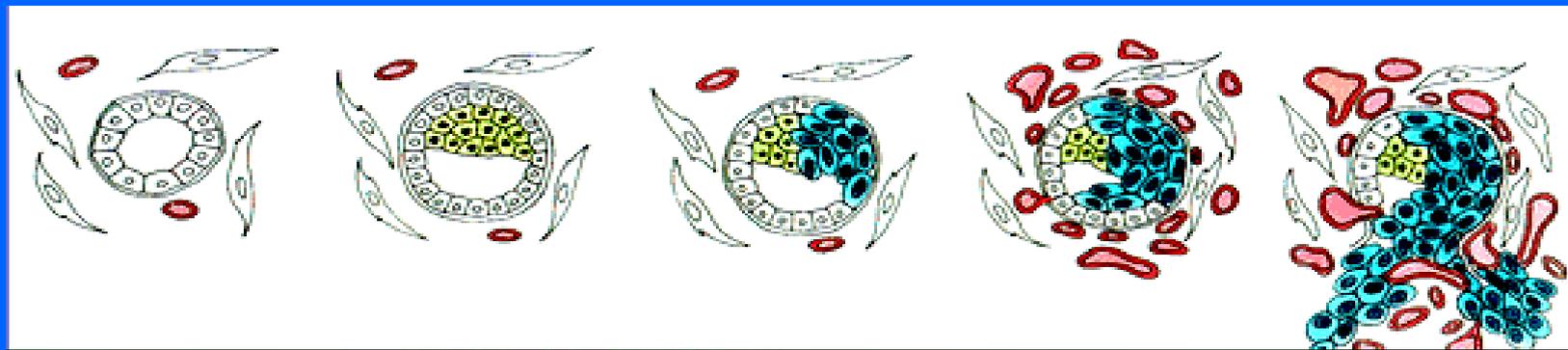
Vaisseau normal

Hyperplasie

Dysplasie/CIS

Angiogenèse CIS

Carcinome invasif



bFGF

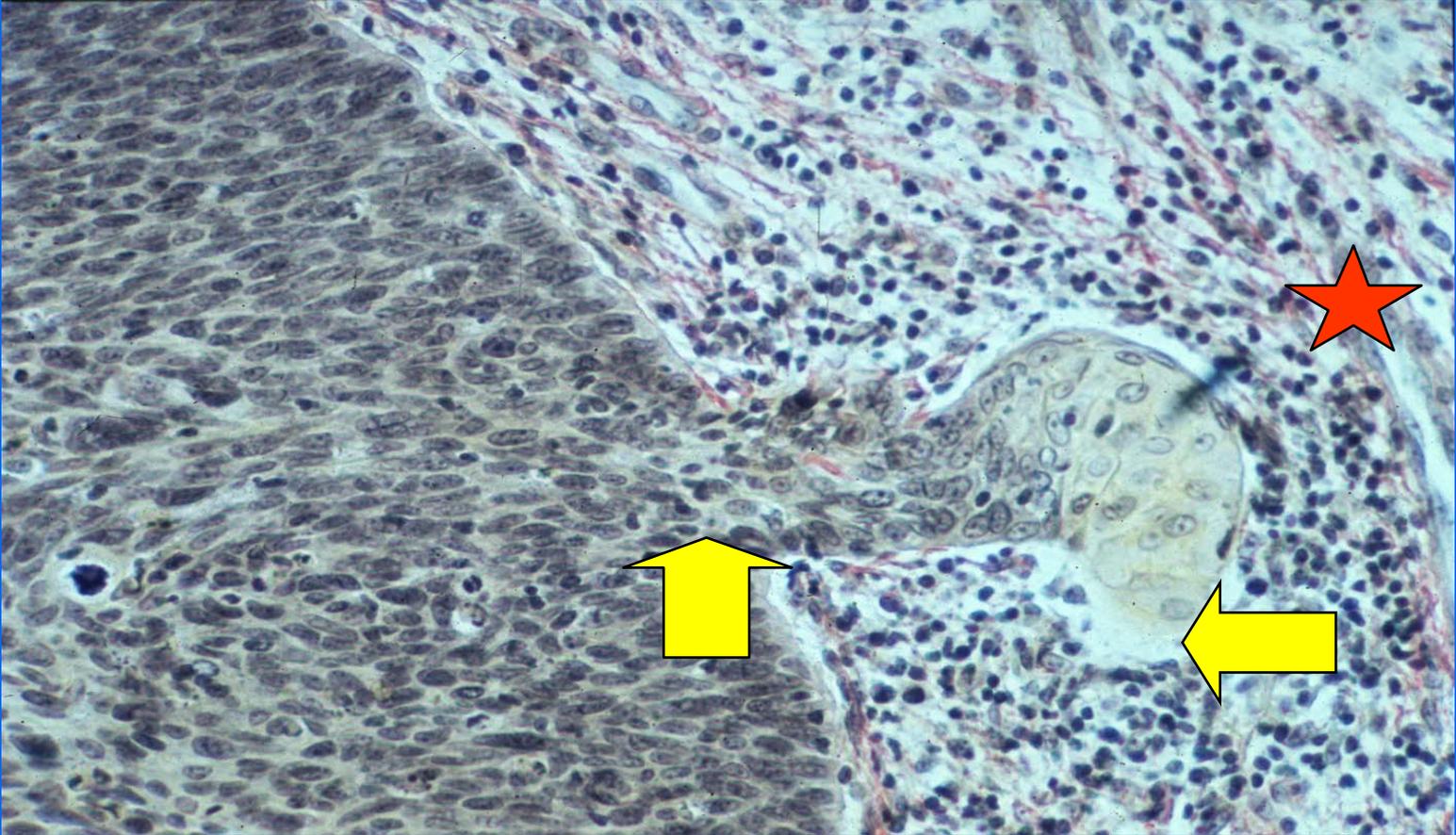
bFGF
VEGF

bFGF
VEGF
PDECGF

bFGF
VEGF
PDECGF
IL8

Phase Clinique : processus métastatique

- Echappement & perte d'adhésion
 - Perte d'adhésion : Synthèse de Scatter Factor
 - Lamaline, Fibronectine, Acide hyaluronique
 - Destruction membrane basale
 - Collagénase, héparinase, cathepsines
- Etape sanguine
- Implantation
- Prolifération



Tumeur

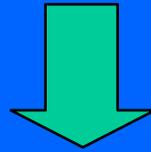
Tissu normal

Impact thérapeutique cellulaire

- Interaction directe avec l'ADN
- Interaction indirecte avec l'ADN
- Interaction avec récepteurs TK
 - Exemples de ciblage thérapeutique

Classes médicamenteuses

Mécanismes d'action



« Avant l'ADN »

Métabolisme des
acides nucléiques

Interaction
directe avec l'ADN

Alkylants pont
empêchant la
réplication

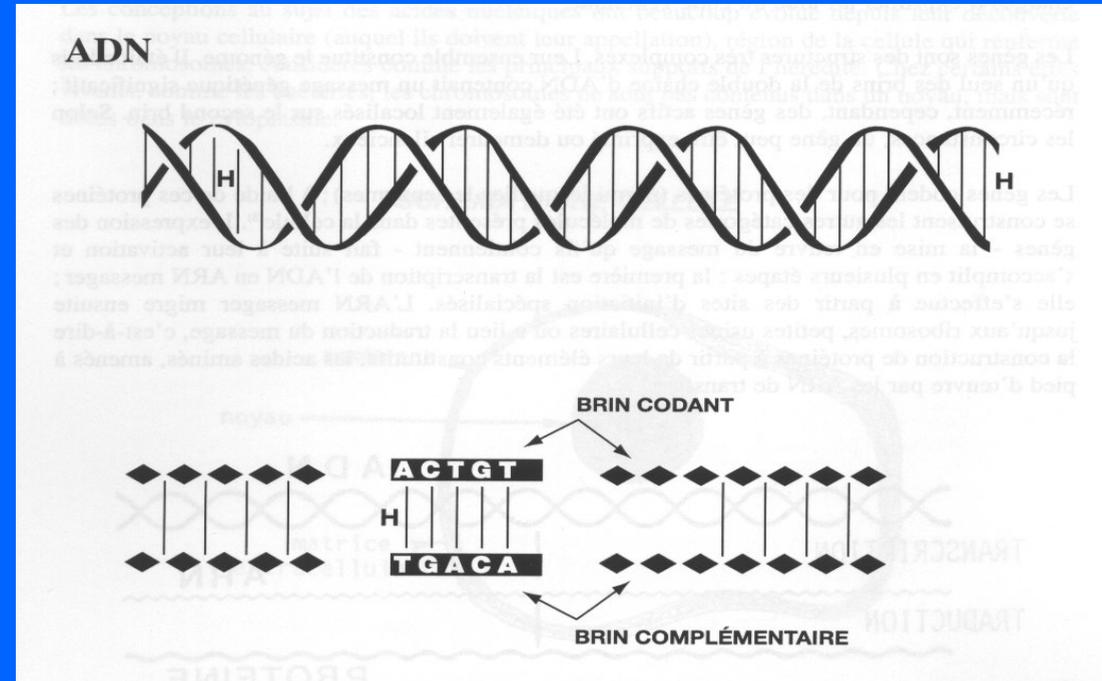
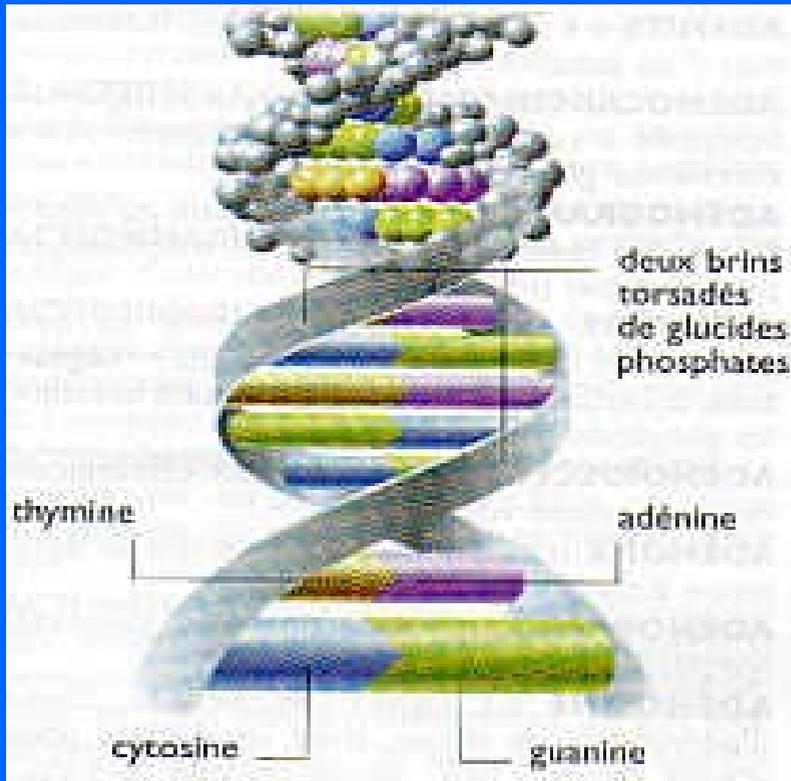
Inhibiteurs des
topoisomérases

« Après l'ADN »

Division cellulaire

Altération ou
stabilisation du
tissu

L'ADN : double hélice



Les substances réagissant avec l'ADN

Les substances intercalantes

Molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN et donc

- ↳ un empêchement de la progression des ARN et ADN polymérase
- ↳ une inhibition de la réplication et de la transcription

Mais ces molécules induisent également

- ↳ la génération de radicaux libres
- ↳ une liaison non dissociable aux ADN topoisomérases II
- ↳ et donc des cassures mono et bicaténares

Les substances réagissant avec l'ADN

Les substances intercalantes

Ce sont des antibiotiques

➤ Anthracyclines

daunorubicine	Cérubidine®, Daunoxome®	1967
doxorubicine	Adriblastine®, Caelyx®	1991
épirubicine	Farmorubicine®	1990
idarubicine	Zavedos®	1991
pirarubicine	Théprubicine®	1990

➤ Anthracènediones

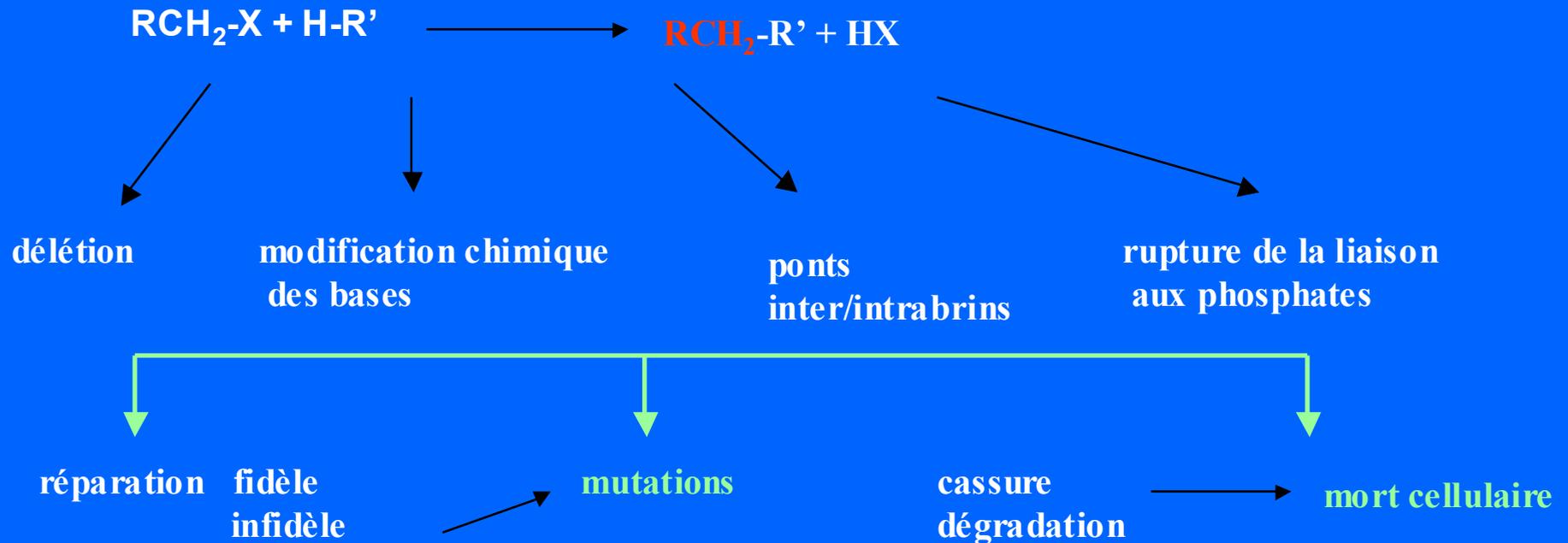
mitoxantrone	Novantrone®	1985
--------------	-------------	------

Les substances réagissant avec l'ADN

Les agents électrophiles

↳ La réaction d'alkylation

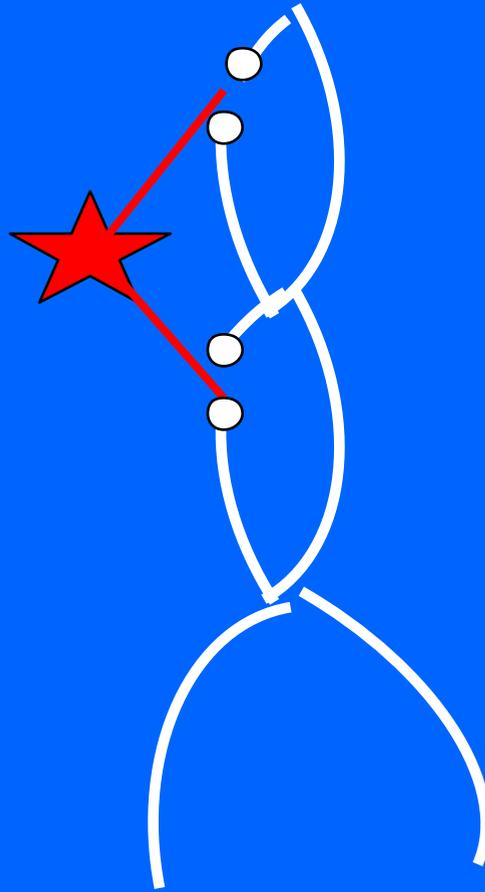
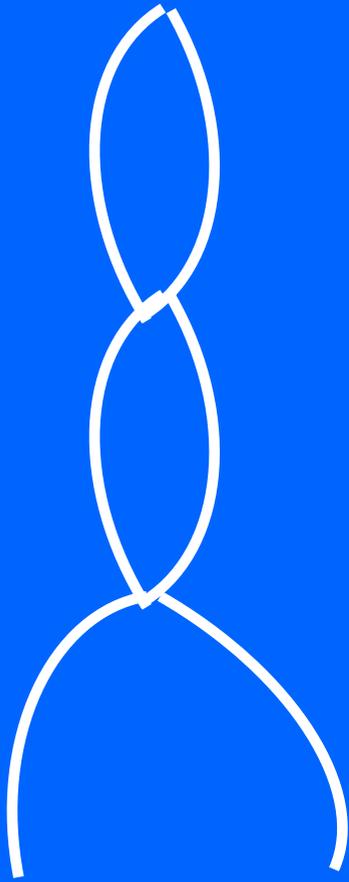
Remplacement d'un proton par un radical alkyl (alcoyl)



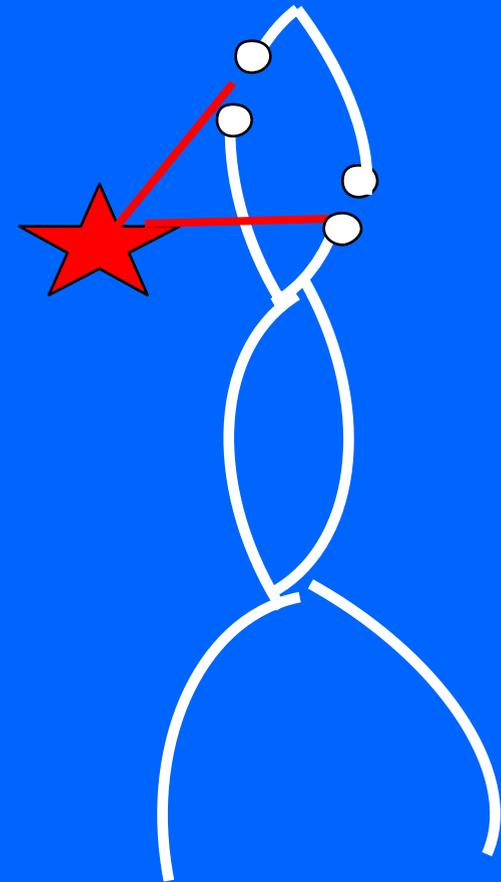
Agents alkylants



Cytotoxique



Pontage intra-brin



Pontage inter-brin

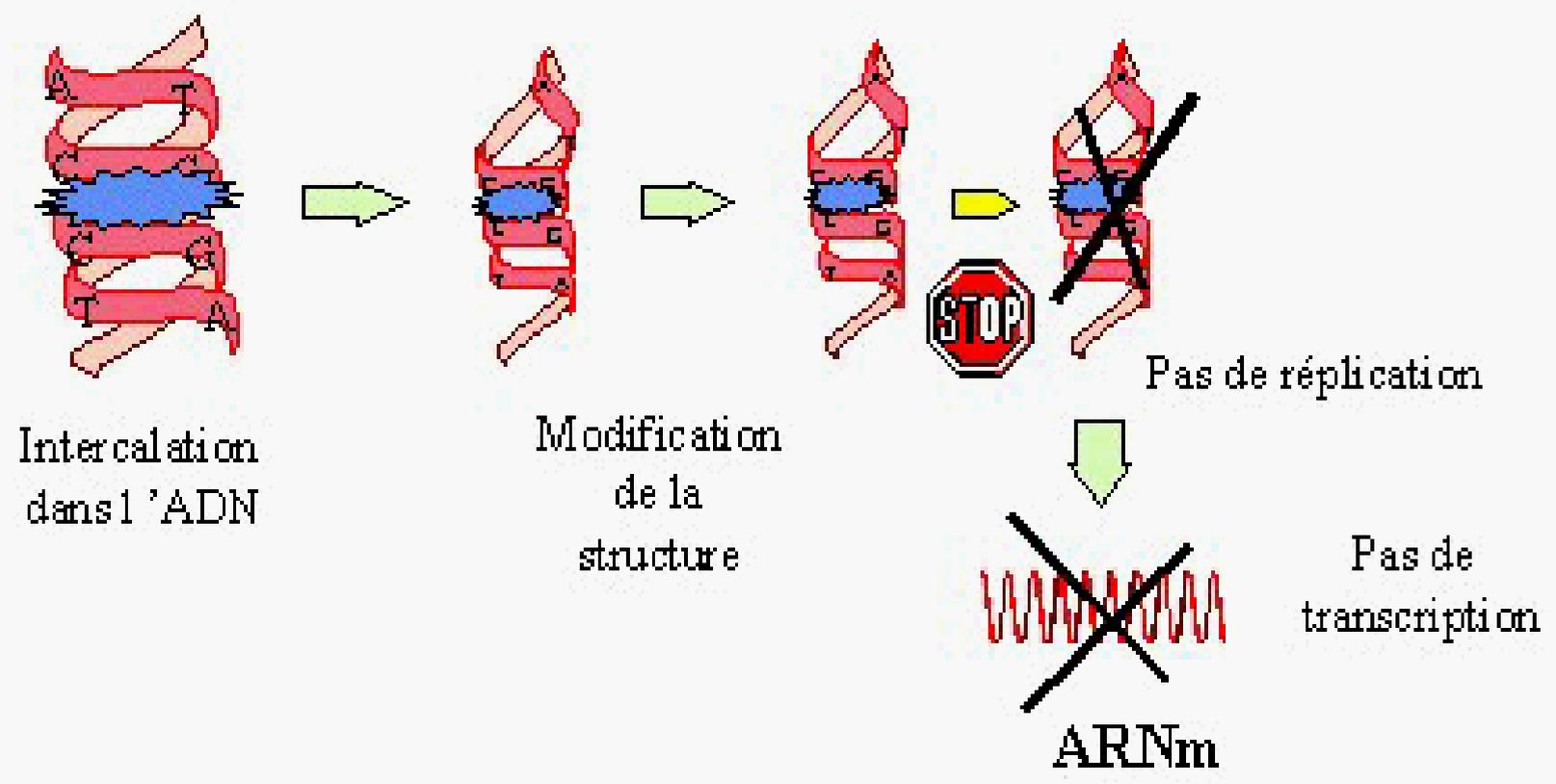
Interaction directe avec l'ADN

- Alkylants
 - Cyclophosphamide (Endoxan)
 - Ifosfamide (Holoxan)
 - Toxicités comparables (hématologiques, vésicale +++)
 - Nitrosourées (CCNU, BCNU, Fotémustine)
- Sels de platine
 - Cisplatine
 - Carboplatine
 - Oxaliplatine

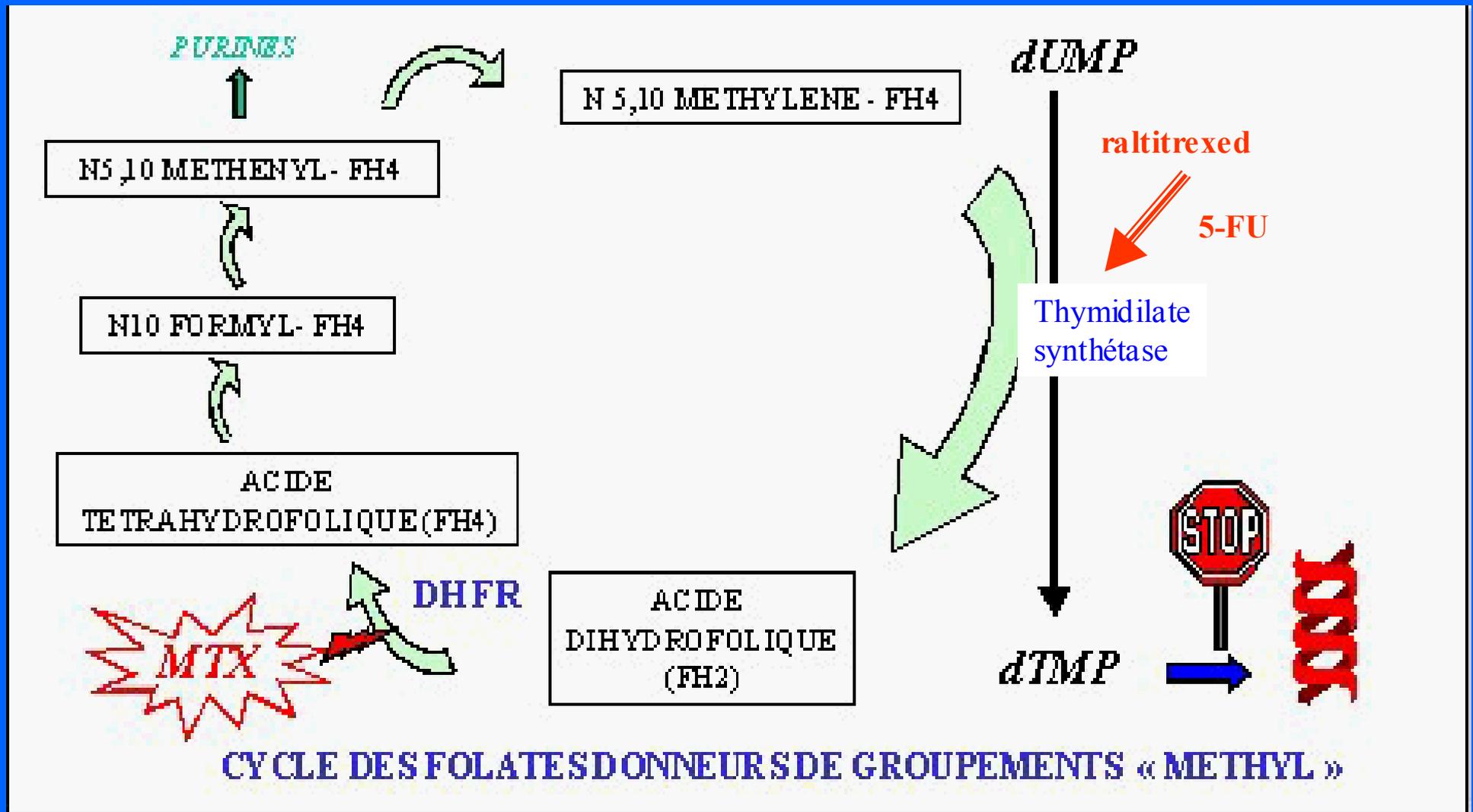
Les agents scindants

⇒ MECANISMES D'ACTION

✓ Intercalation dans L'ADN.



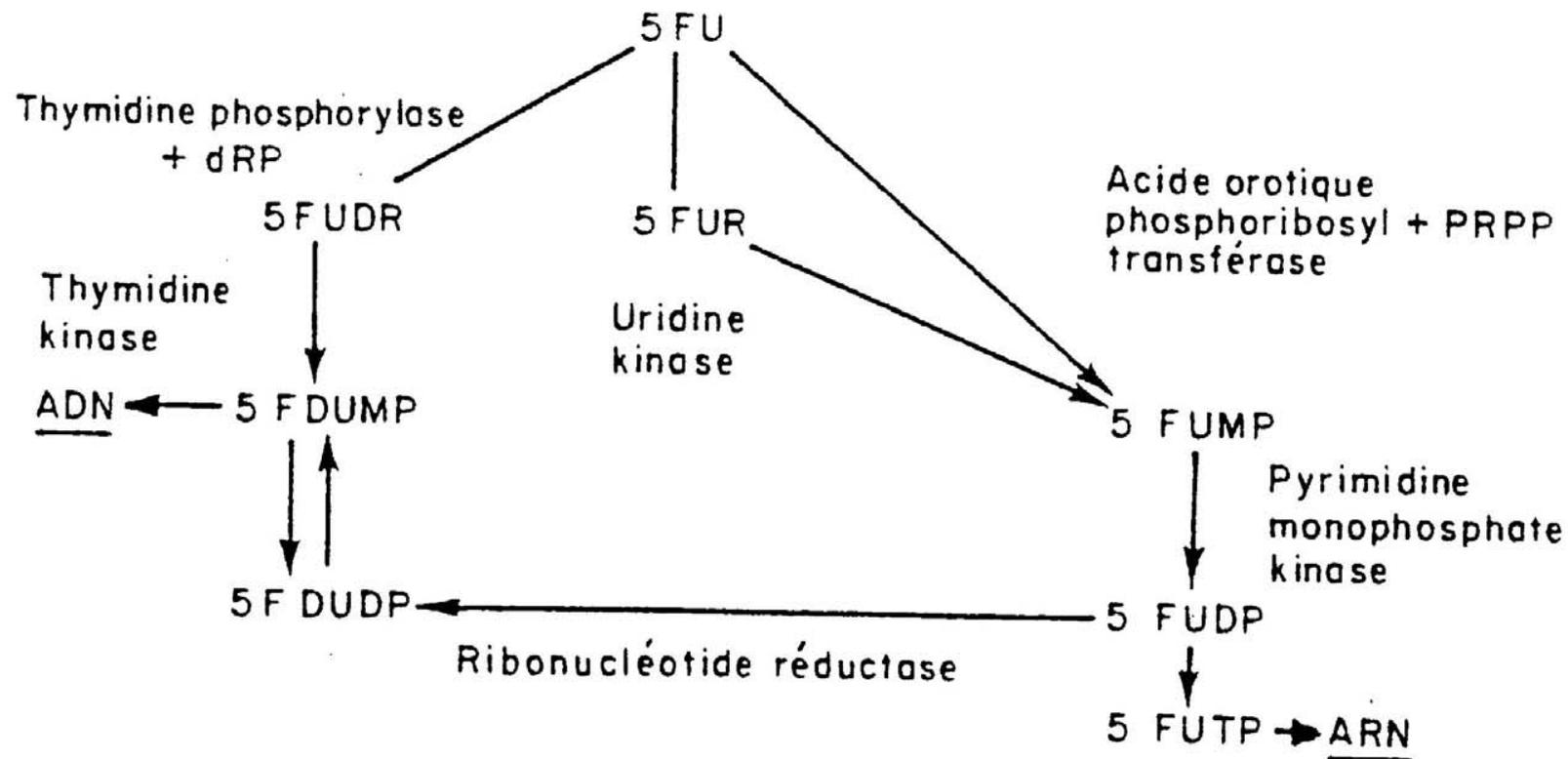
Mécanisme d'action des antifolates



Interaction indirecte avec ADN

- Inhibiteur de la synthèse des acides nucléiques
- Analogues des bases pyrimidines
 - 5 Fluoro-uracile (5FU)
 - Cytosine-arabinoside (Ara C)
 - Gemcitabine (Gemzar)

Mécanisme d'action du 5FU

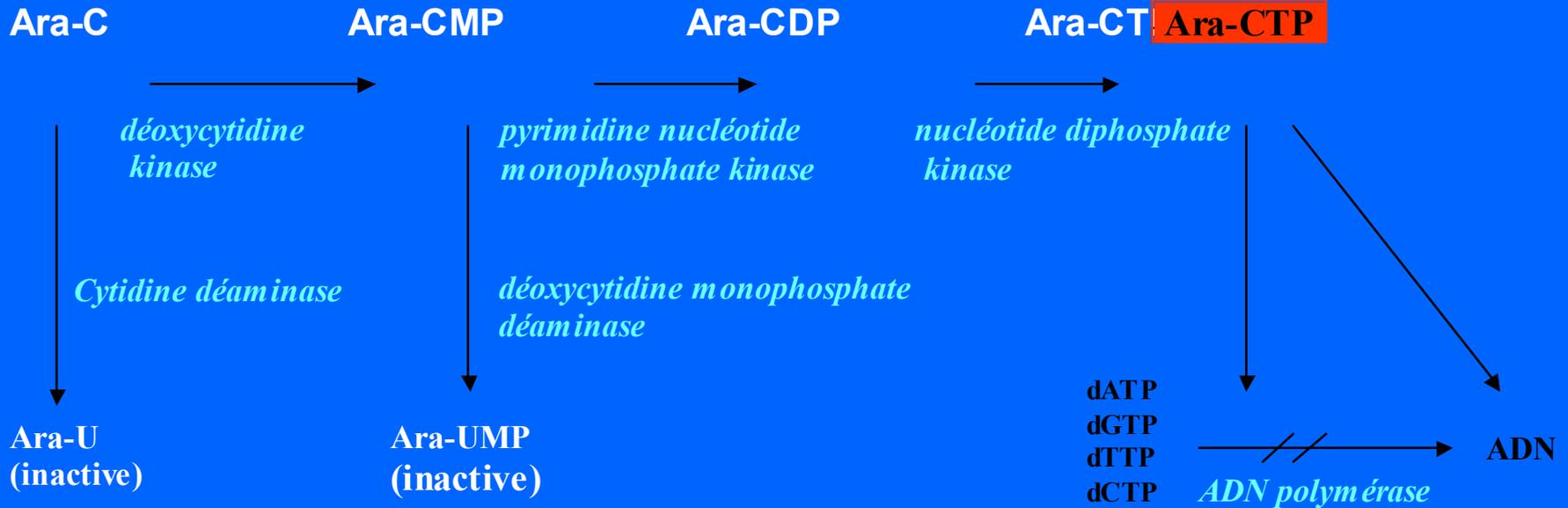


Antimétabolites : 5FU

- Agit sur la TS (thymidilate synthase)
 - $5FU \xrightarrow{TP} 5-FUDR \xrightarrow{TK} 5-FdUMP \rightarrow$ inhibition TS
- Complexe 5FU-TS stabilisé par l'acide folinique (modulateur)
- Métabolisé par la dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD)
 - Déficit en DPD = toxicité +++
- Toxicité : diarrhée, mucite, peu hématotoxique

Les inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

Exemple du mécanisme d'action de la cytarabine



Ara-CTP : inhibe les ADN polymérases + s'incorpore dans l'ADN à la place du dCTP

Exemple de mécanisme de sélectivité

Rapport kinases/ déaminases corrélé à la cytotoxicité

Interaction indirecte avec ADN

- Inhibiteur des analogues de l'acide folinique
 - Méthotrexate (MTX)
 - Analogue structural de l'acide folinique
 - Inhibition de la DHFR
 - Déstabilisation de la TS

Antimétabolites : Méthotrexate

Analogue et antagoniste de l'acide folinique

Inhibition de la dihydrofolate réductase

Blocage de la voie des purines / pyrimidines

« Rescue » par acide folinique pour éviter

toxicité excessive après fin administration MTX

Hyperdiurèse alcaline car précipitation à PH

acide

Mécanisme d'action du Méthotrexate

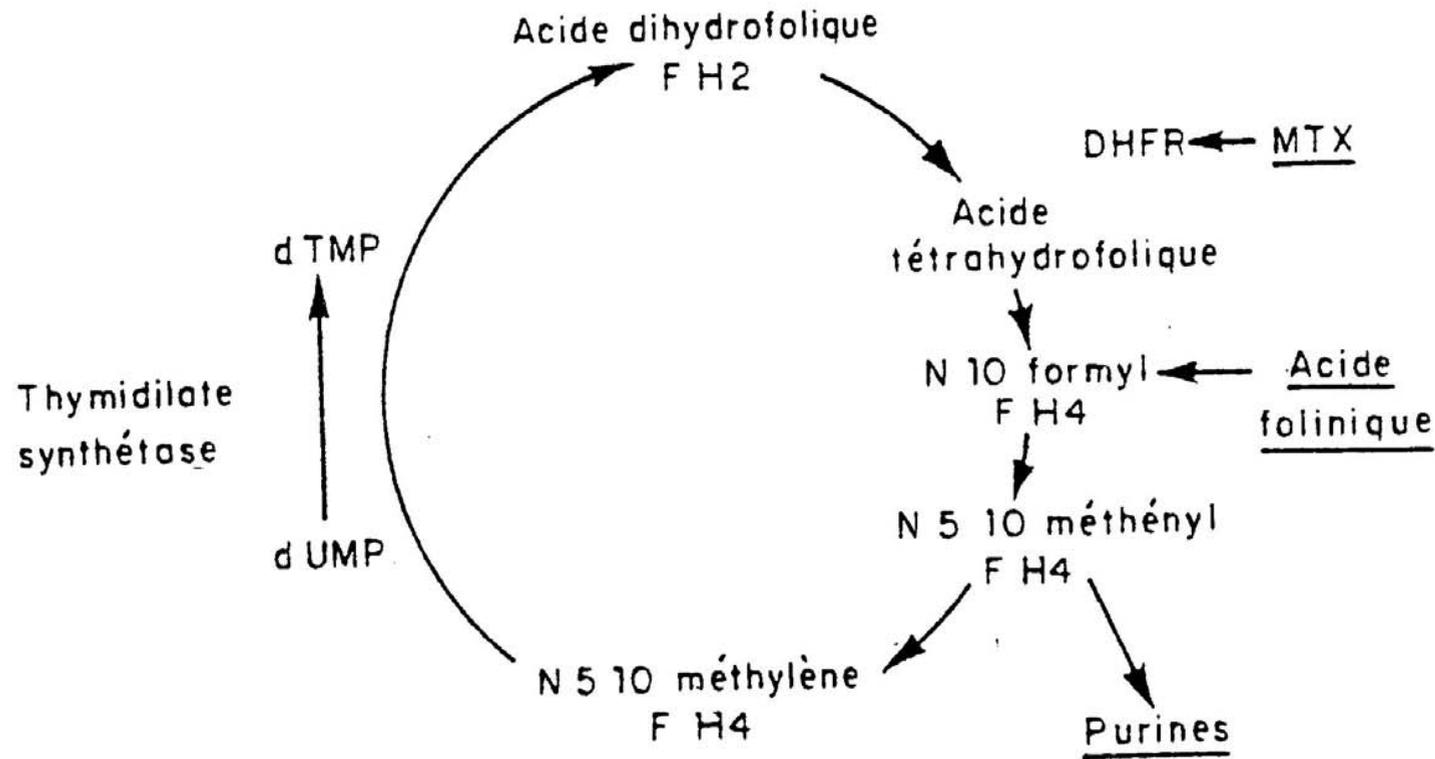


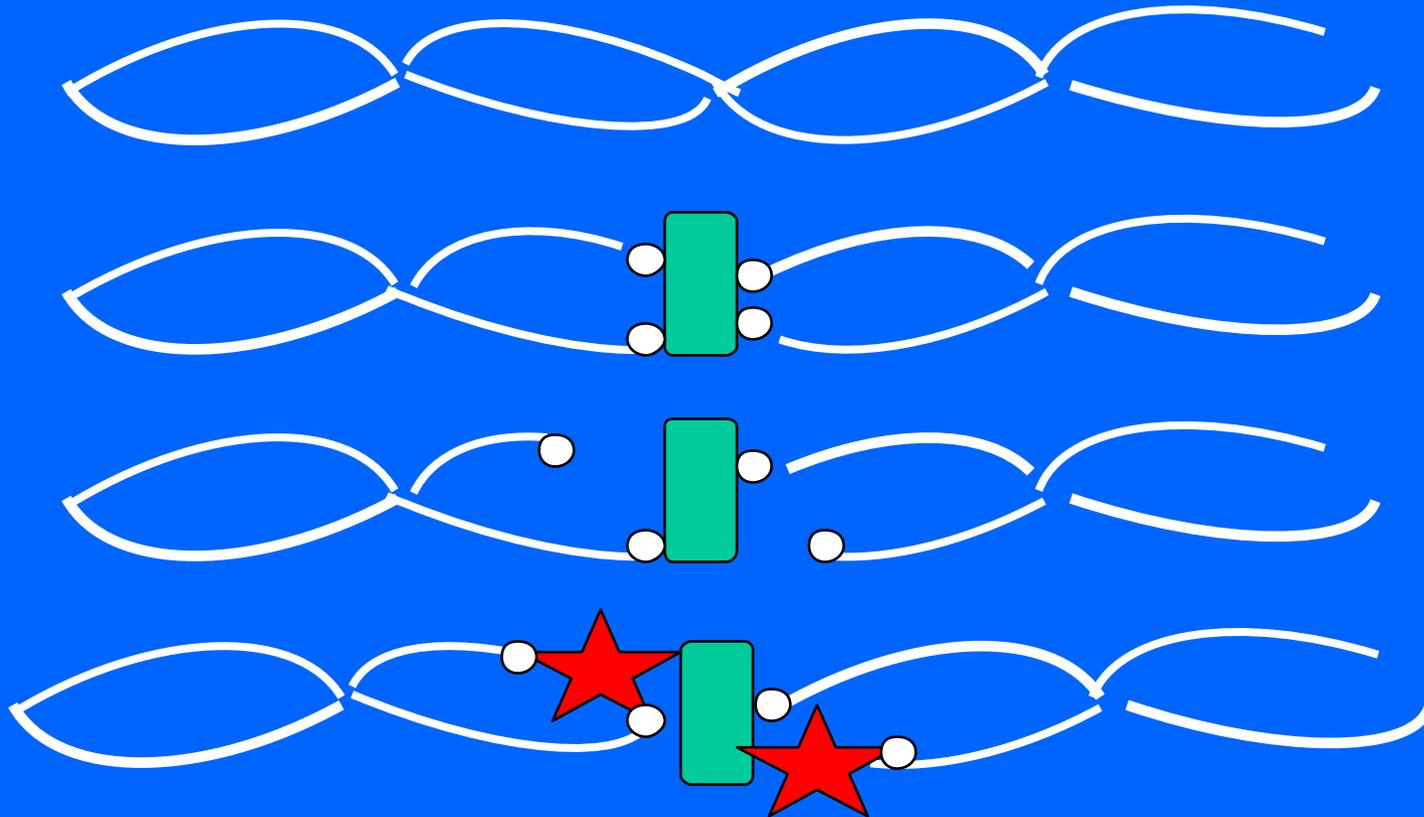
Fig. 17. Cycle des folates et mécanisme d'action du méthotrexate (MTX).

Inhibiteurs : topoisomérase I et II

Topoisomérase



Cytotoxique



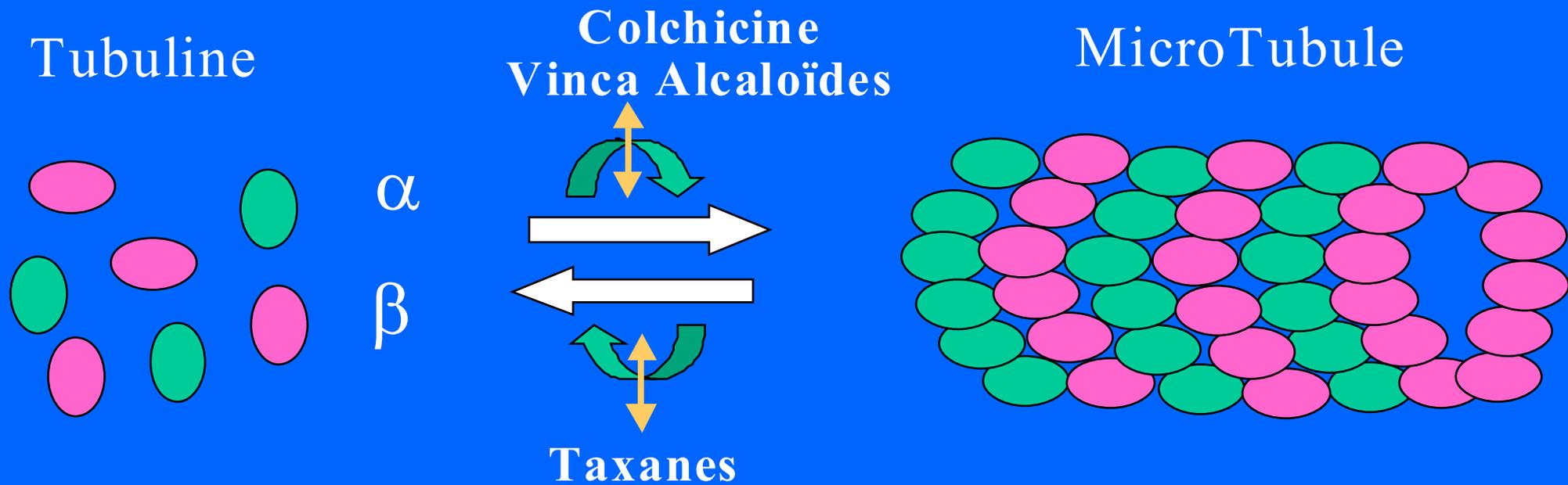
Les inhibiteurs d'ADN topoisomérases



Inhibiteurs des microtubules

Mécanismes d'action

Inhibition de la polymérisation



Inhibition de la dépolymérisation

taxotère : Stabilisation microtubules, arrêt phase G2M et induction P Bcl2

Agents interagissant avec le fuseau

- **Alcaloïdes de la pervenche**

- Inhibition de la polymérisation des microtubules

- **Toxicité**

- Vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine
- Neurotoxicité et TD et hématologique

- **Taxanes**

- Inhibition de la dépolymérisation des microtubules

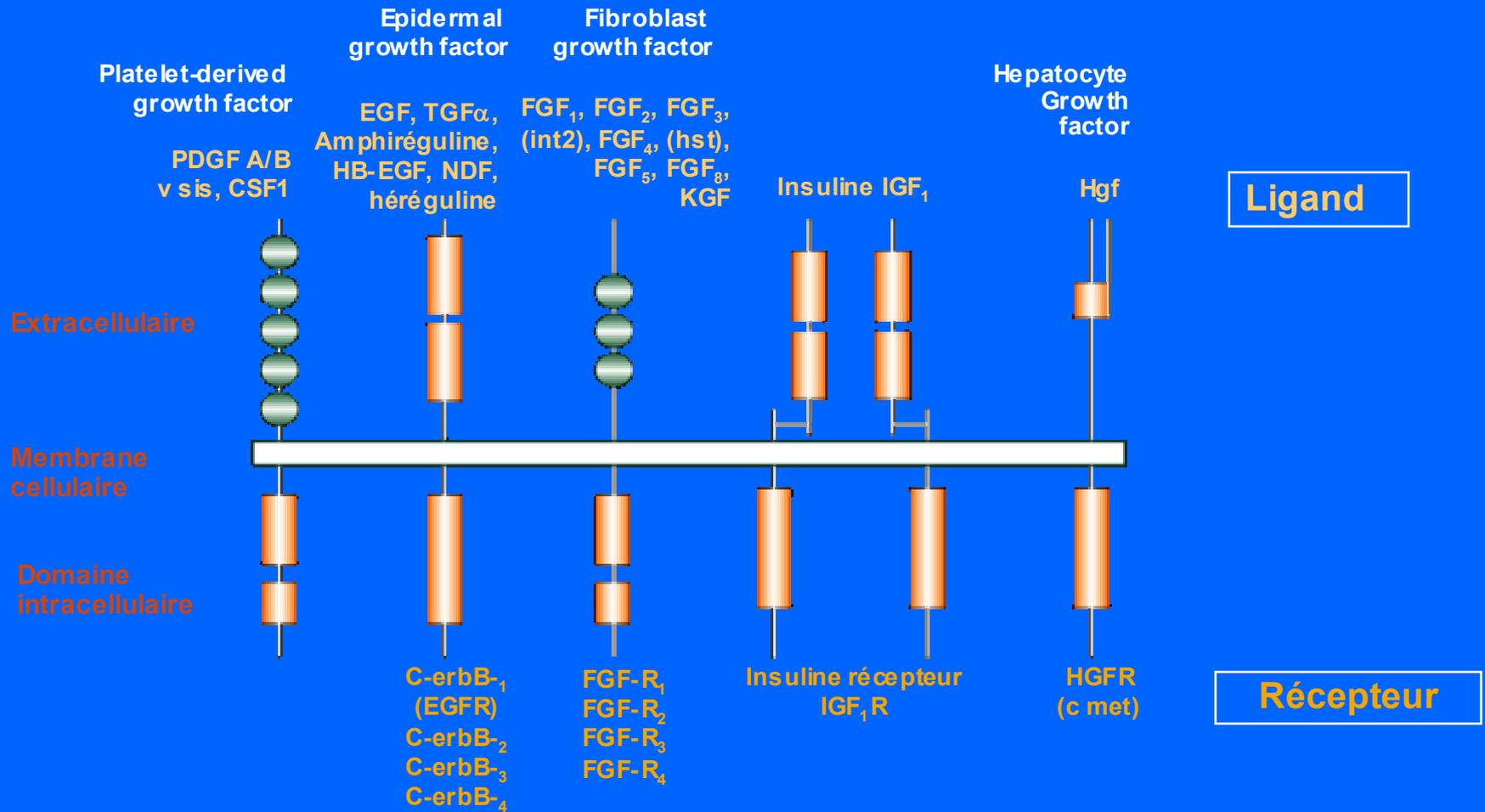
- **Toxicité**

- Taxol : hypersensibilité et neurotoxicité
- Taxotère : hypersensibilité et tox unguéales / cutanée

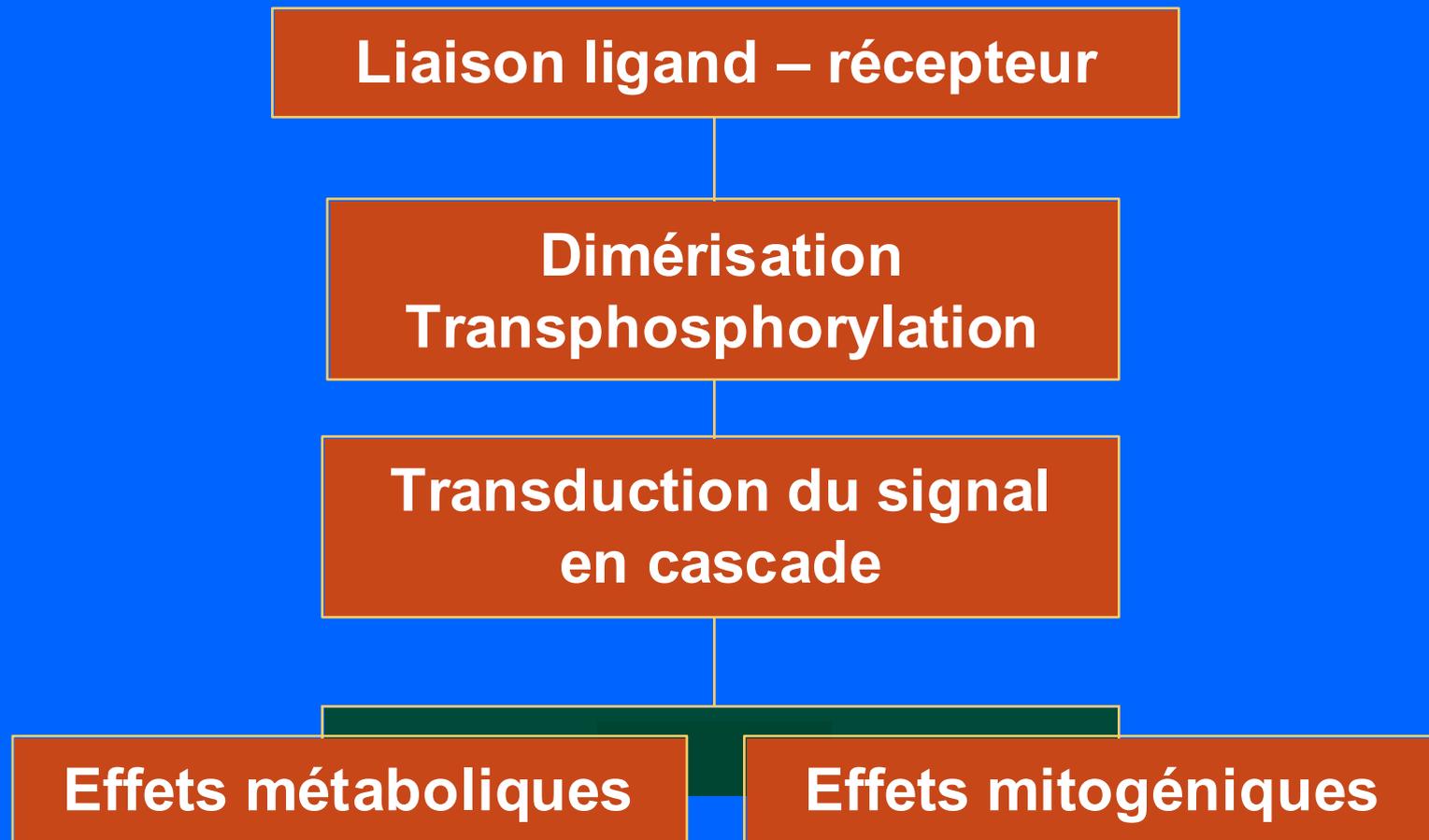
Interaction au niveau des récepteurs Tyrosine kinase

- Famille des R-EGF
- Mécanisme d'action
- Niveau d'expression
- Exemples multiples

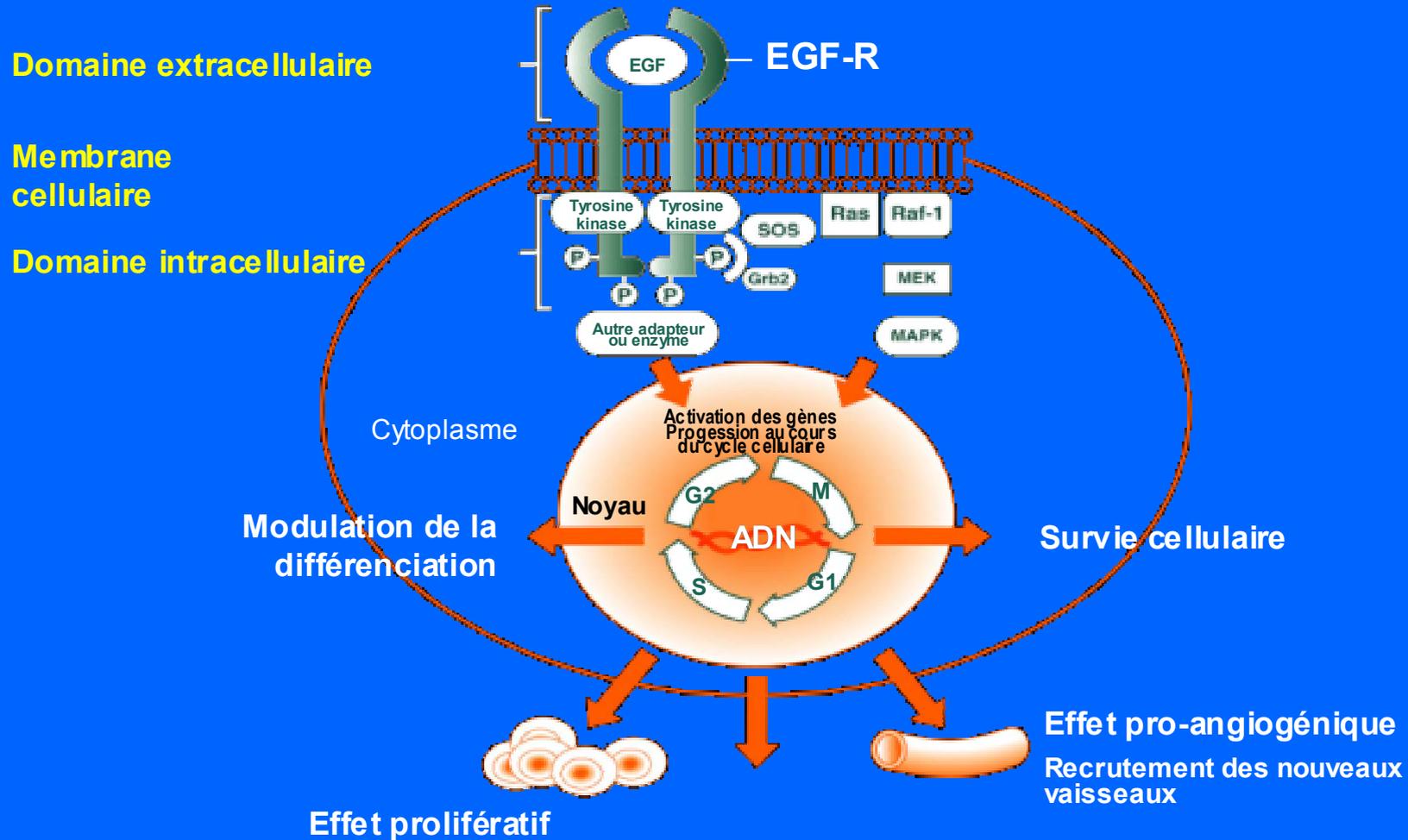
Signalisation cellulaire via les récepteurs à activité tyrosine kinase



Effets de l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase



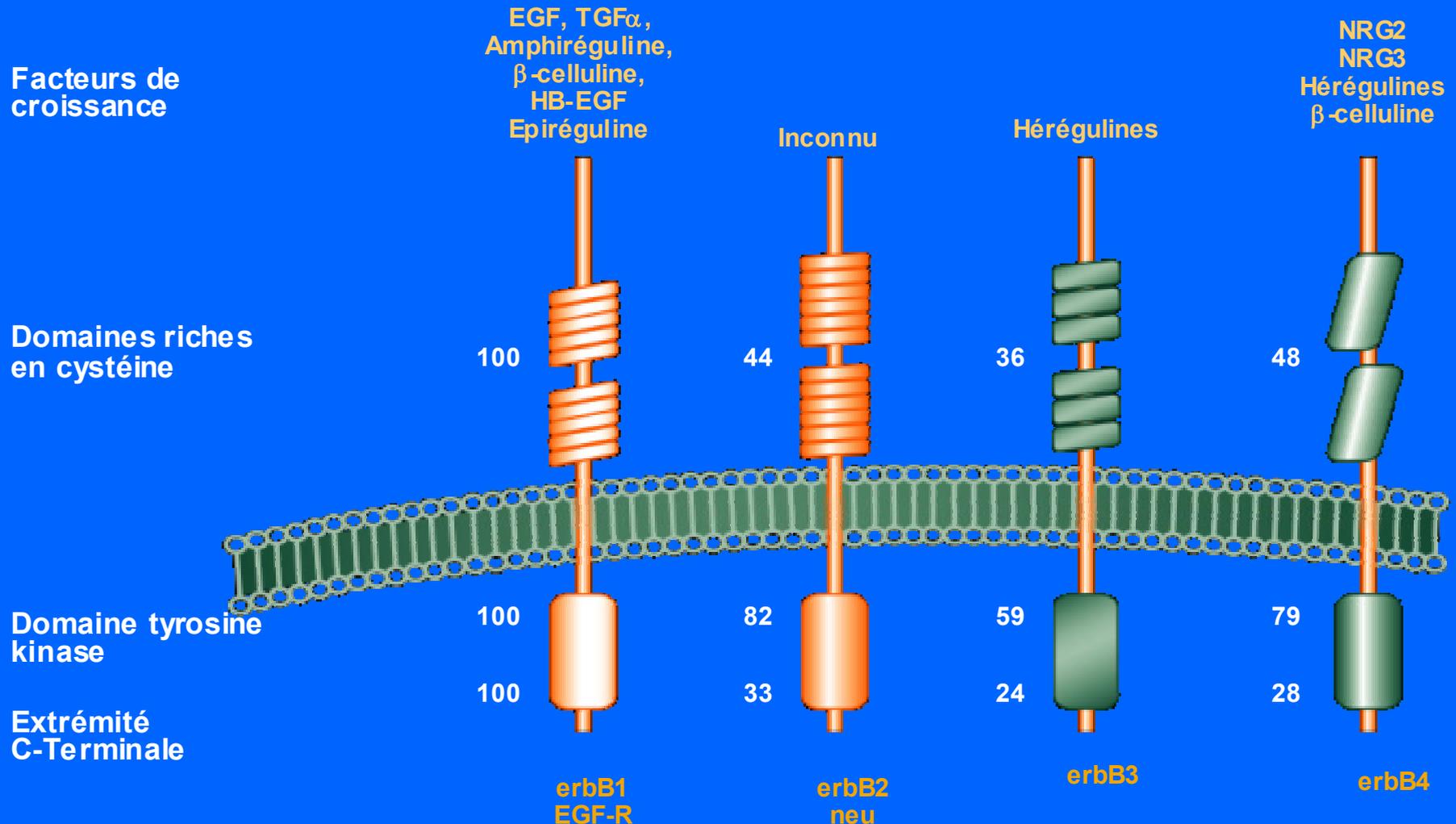
Rôle et fonctionnement de l'EGF-R



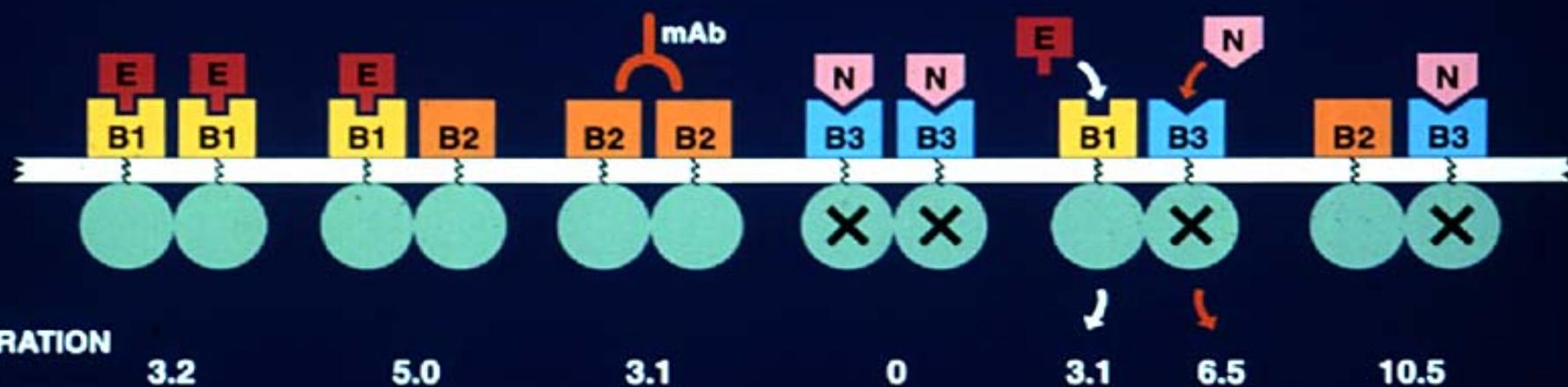
Mécanismes d'activation de l'EGF-R dans les tumeurs

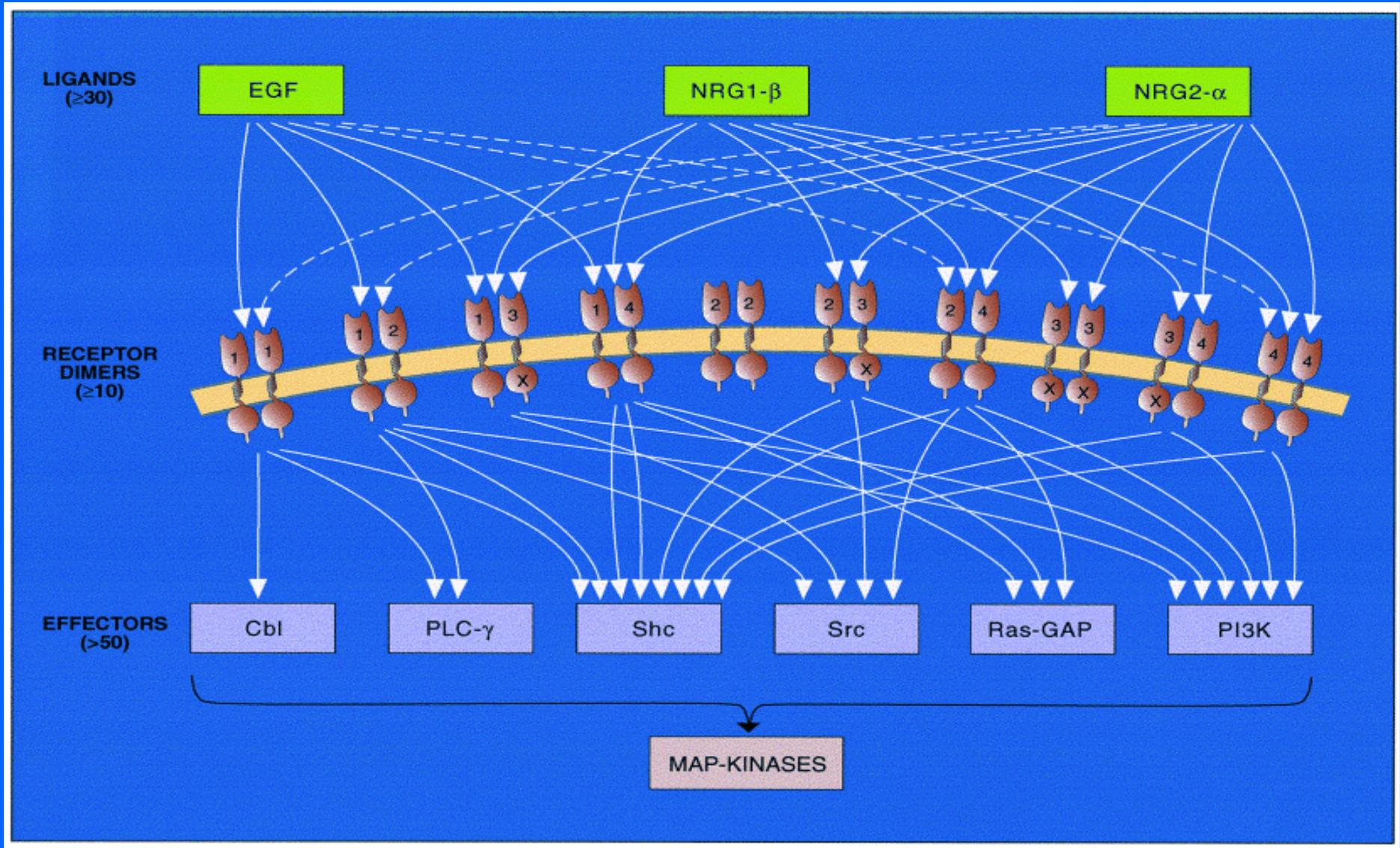
- Surexpression du récepteur
- Ligands (EGF, TGF) en excès
- Surexpression des autres membres de la famille EGF-R
 - Hétérodimérisation & « cross-talk »
- Diminution de l'inactivation de l'activité tyrosine kinase
- Mutations
 - Activation constitutive
 - Stabilité accrue
 - Résistance à l'inactivation

La famille erbB et ses ligands



Efficacité relative des Hétérodimères



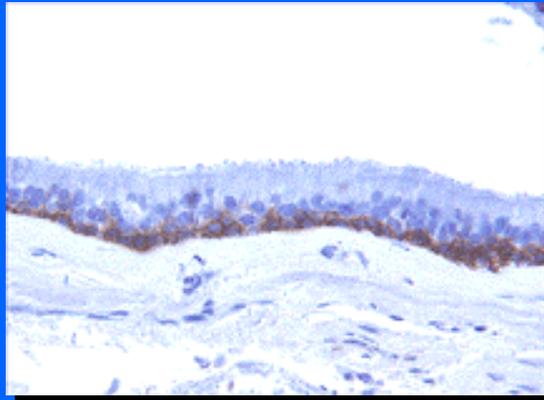


Expression de l'EGF-R dans différents types tumoraux

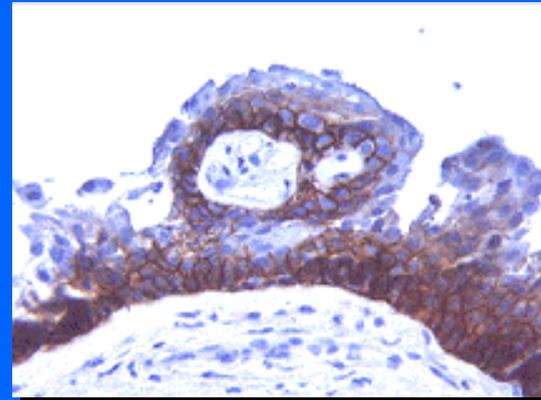
Tumeurs exprimant fortement EGF-R

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	40-80 %
Voies aéro-digestives supérieures (VADS)	70-100 %
Sein	15-90 %
Colon	25-80 %
Prostate	40-80 %
Pancréas	30-50 %
Estomac	30-70 %
Ovaires	35-70 %
Rein	80-100 %

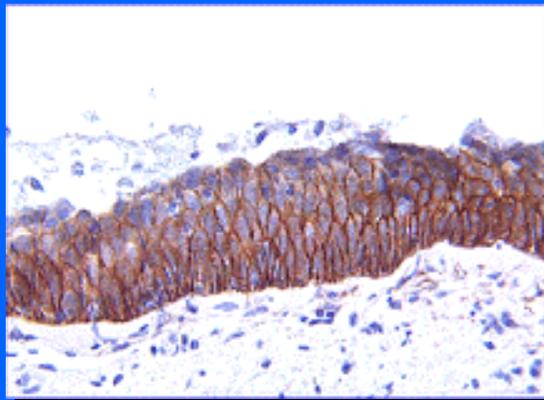
Implication précoce d'EGF-R dans la carcinogenèse épithéliale bronchique



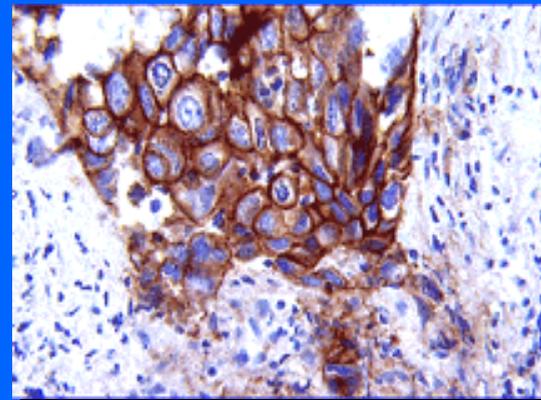
Epithélium normal



Dysplasie angiogénique

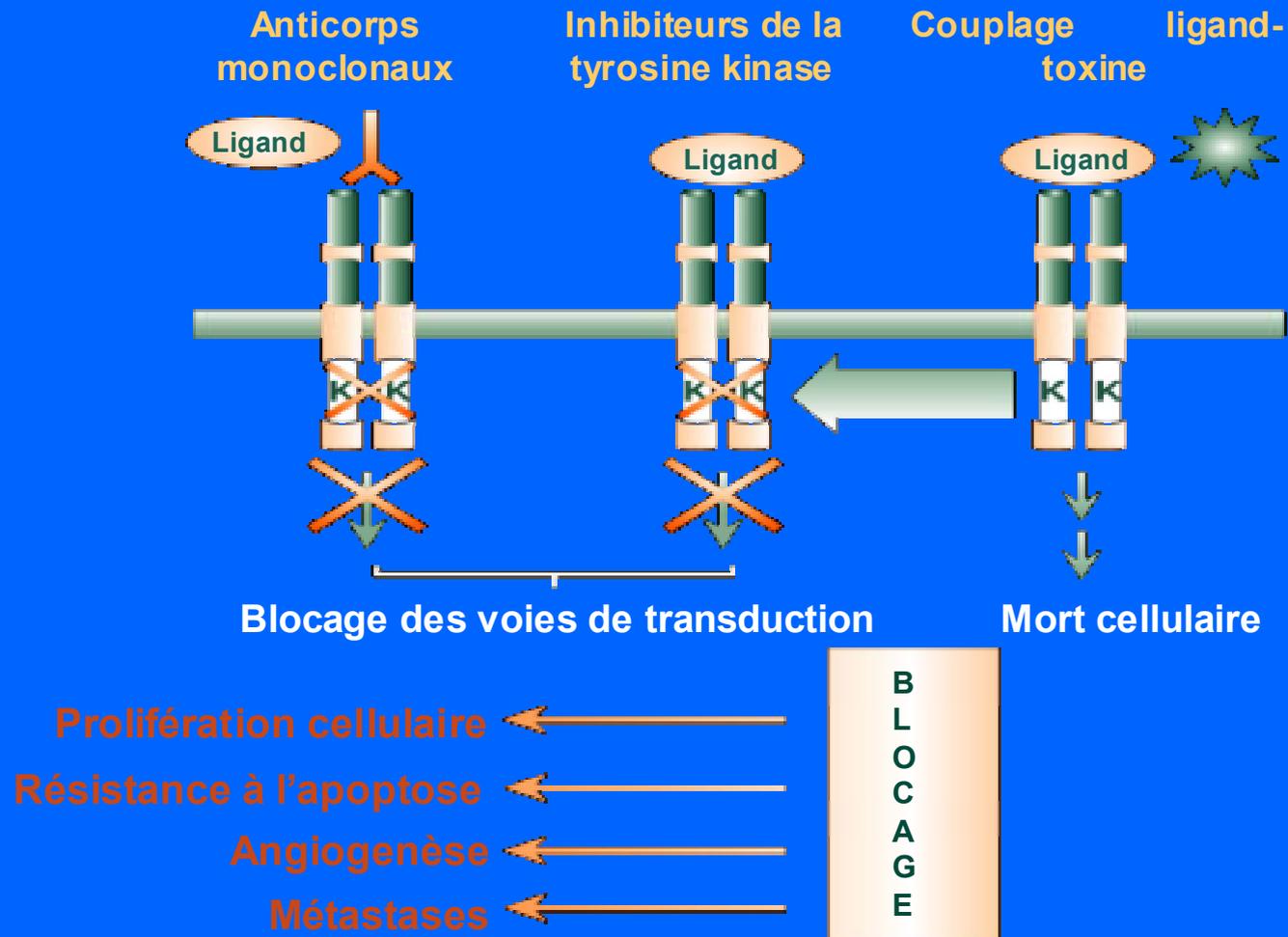


Dysplasie sévère



CBNPC

Blocage du récepteur de l'EGF et conséquences



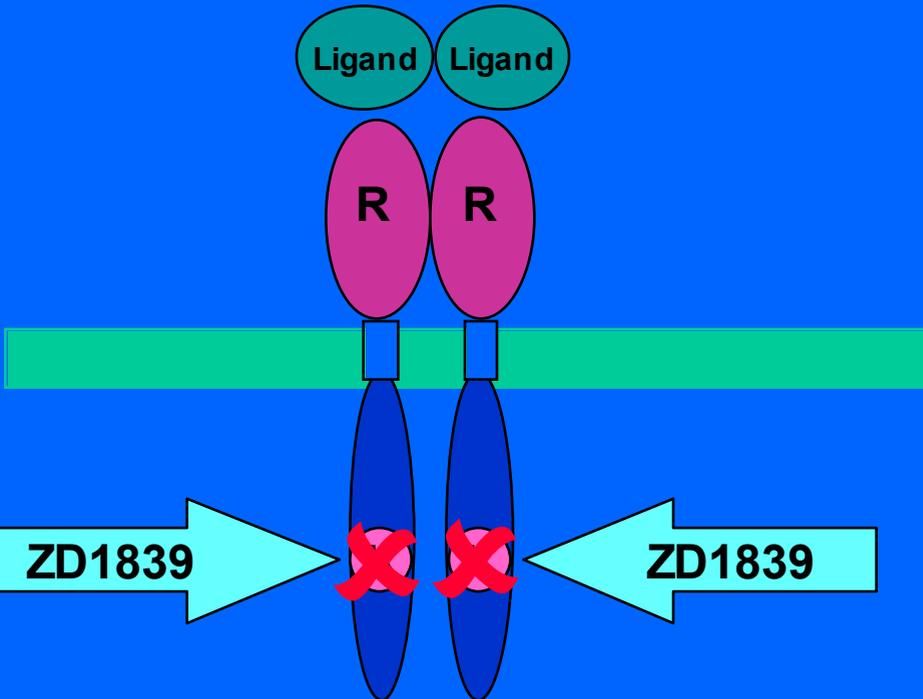
Molécules de bas poids moléculaires inhibitrices de l'activité tyrosine kinase de l'EGF-R

- Inhibition intracellulaire de la phosphorylation de la tyrosine et de la transduction intracellulaire du signal par compétition avec l'ATP
- Conception d'EGF-R-TKIs puissants et sélectifs par pharmaco-remodelage

Inhibiteurs de l'EGF-R : perspectives d'avenir

- Associations optimales avec les cytotoxiques
 - Simultanées vs séquentielles
 - Choix des associations
 - Durée de traitement
- Associations aux modificateurs des propriétés tumorales
 - FTPI
 - Régulateur du cycle cellulaire
 - Inhibiteurs de l'angiogenèse
- Associations avec la radiothérapie
- Comparaison aux cytostatiques

Inhibition de l'EGFR par le ZD1839



- Classe chimique : quinazoline
- Administré par voie orale
- Inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de l'EGFR
 - EGFR IC_{50} = 0.023-0.079 μ M
 - erbB2 IC_{50} = 1.2-3.7 μ M
- Inhibiteur compétitif de l'ATP
- Inhibe la prolifération cellulaire induite par le ligand (IC_{50} = 0.080 μ M)

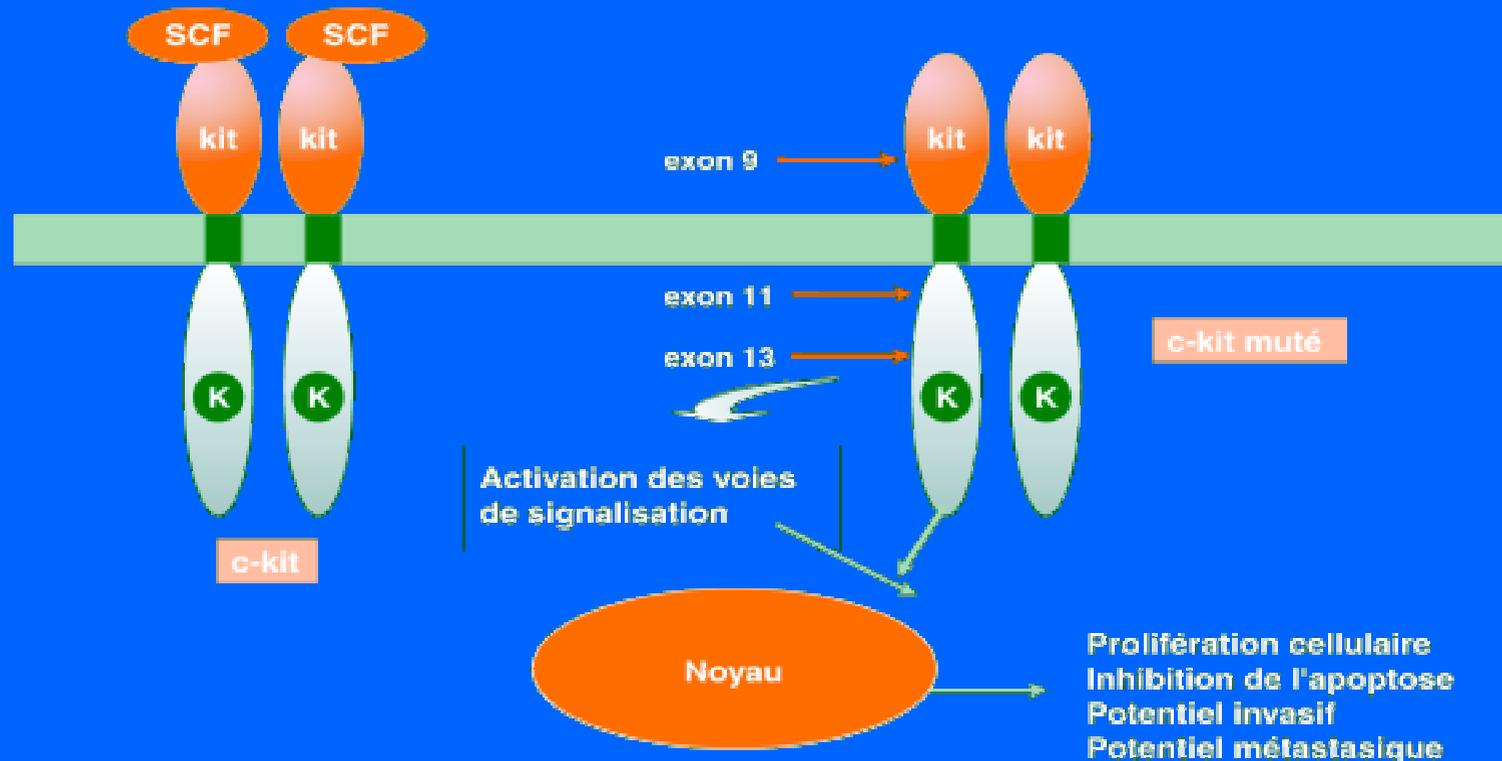
Trastuzumab (Herceptin) : Inhibiteur R-EGF2

- Anticorps monoclonal humanisé
- Fixation sur partie extrinsèque protéine
- Action en monothérapie dans cancer du sein
- Synergie avec la chimiothérapie

Glivec (STI571) : Inhibiteur TK

- Inhibiteur TK c-abl, bcr-abl, c-kit, PDGFR
- Agit au niveau du site de fixation de l'ATP
- Transformation du pronostic des LMC
- Action dans les GIST

CD117 ou c-Kit et GIST



Activation par mutation (50 à 90 % des GIST) du récepteur, phénomène précoce

Inhibiteurs de la néoangiogenèse

Angiogénèse Tumorale :

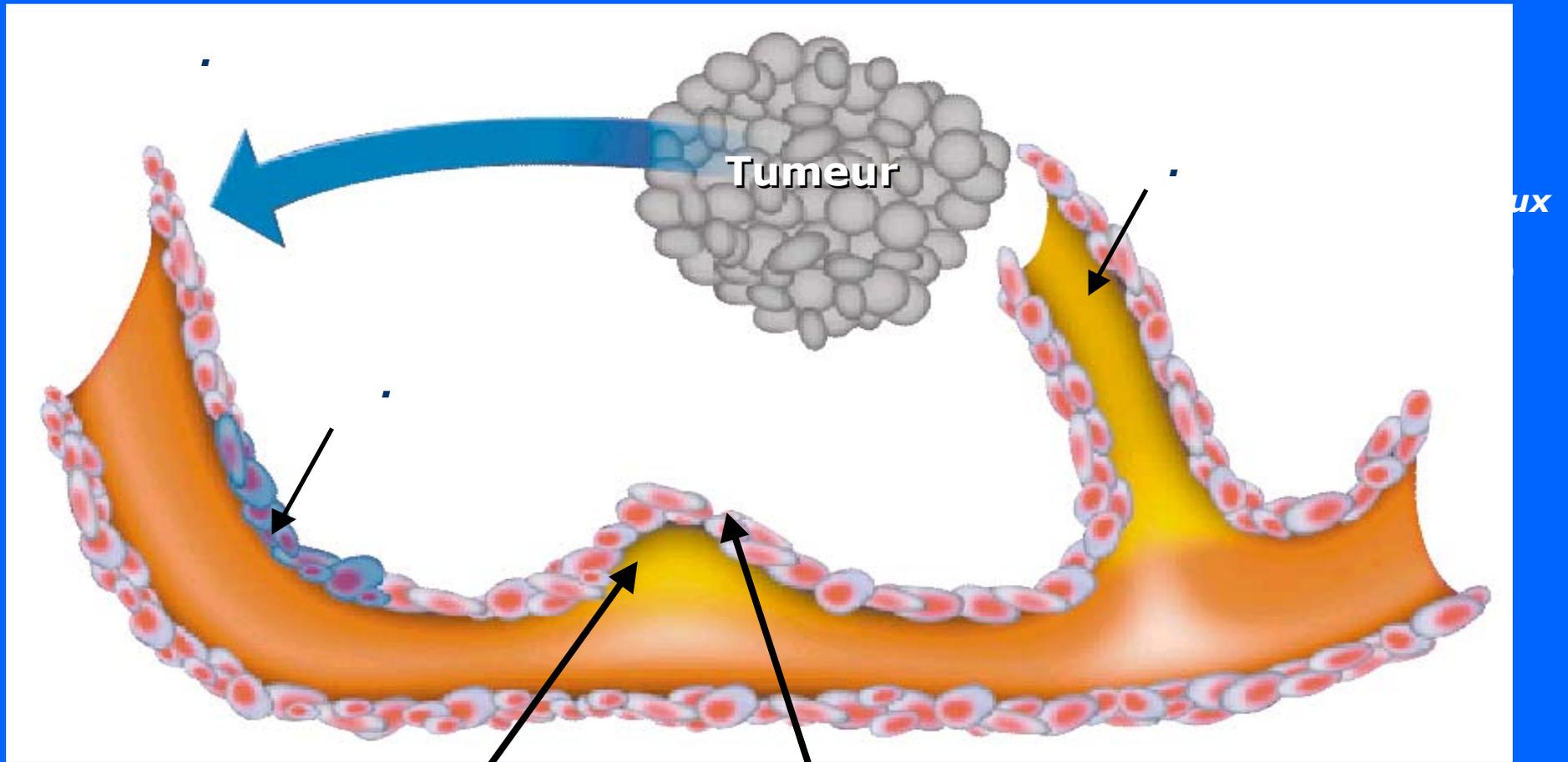
2 constats

- Une densité vasculaire élevée au niveau de la tumeur est un facteur de mauvais pronostique
- Le taux de VEGF circulant est un facteur pronostique de rechute et de survie

Les trois acteurs de la néoangionèse tumorale

- La cellule tumorale
 - Synthèse et sécrétion de facteurs angiogéniques
 - Oncogènes (Ras), gènes suppresseurs de tumeur (p53)
 - Facteurs de croissance (EGF, erbB2)
- La cellule endothéliale
 - Récepteurs membranaires aux facteurs angiogéniques
 - Membrane basale : collagène IV
 - Cohésion assurée par molécules d'adhésion : intégrines, PECAM
 - Stimulus angiogénique : prolifération et migration des cellules endothéliales
- La matrice extracellulaire
 - Stroma tumoral : composition différente du stroma normal
 - Facteurs angiogéniques : expression de protéases matricielles
 - Dissolution de la membrane basale des capillaires péricitumoraux
 - Dégradation localisée de la matrice

Angiogénèse Tumorale



Capillaire naissant

3. *Prolifération cellulaire endothéliale et migration cellulaire*

Spécificité de la cellule endothéliale

Spécificité de la cellule endothéliale

Temps de renouvellement

Epithélium colique

3 jours

Moelle osseuse

5 jours

Endothélium normal

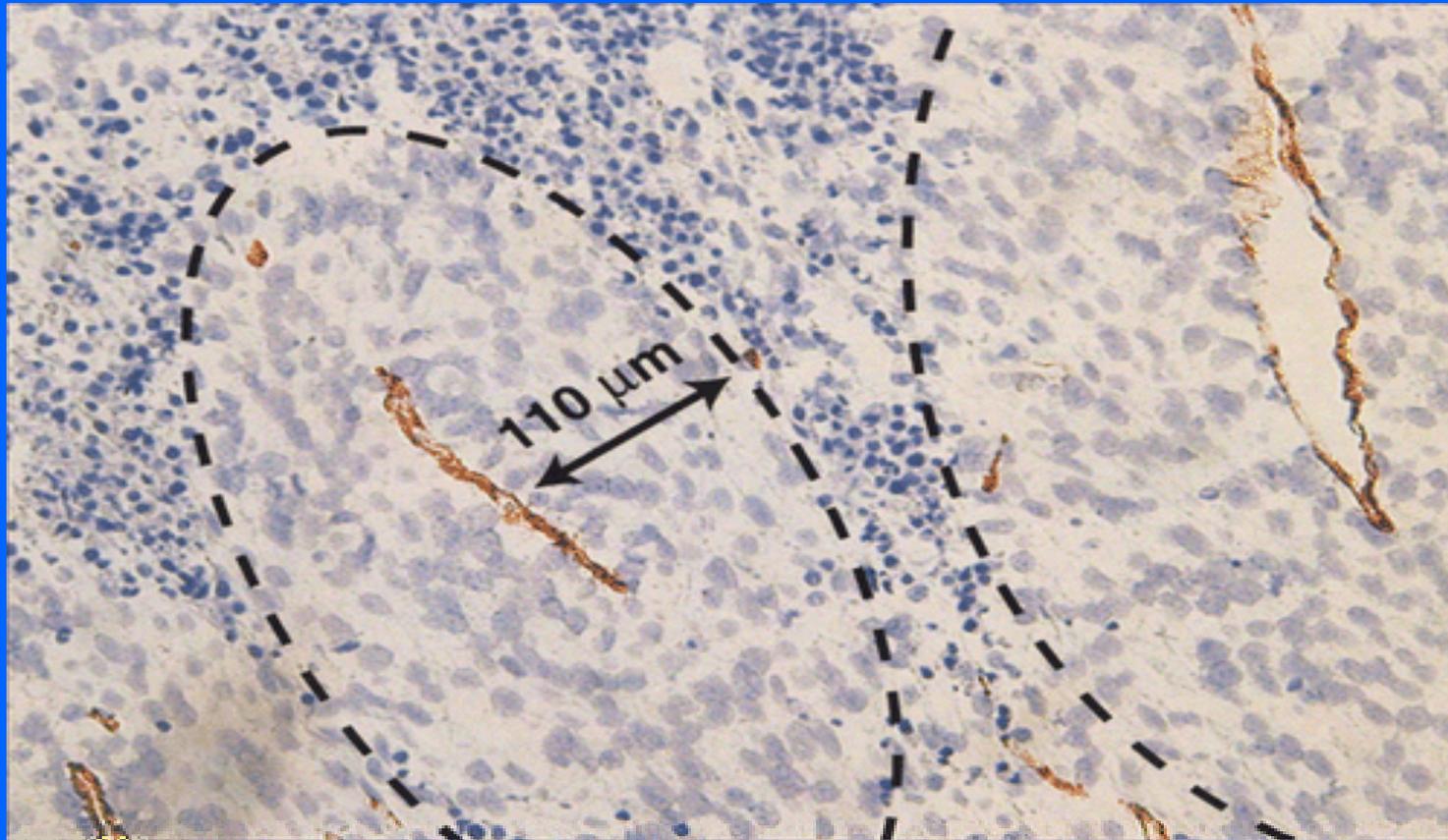
1 000 à 10 000 jours

Endothélium tumoral

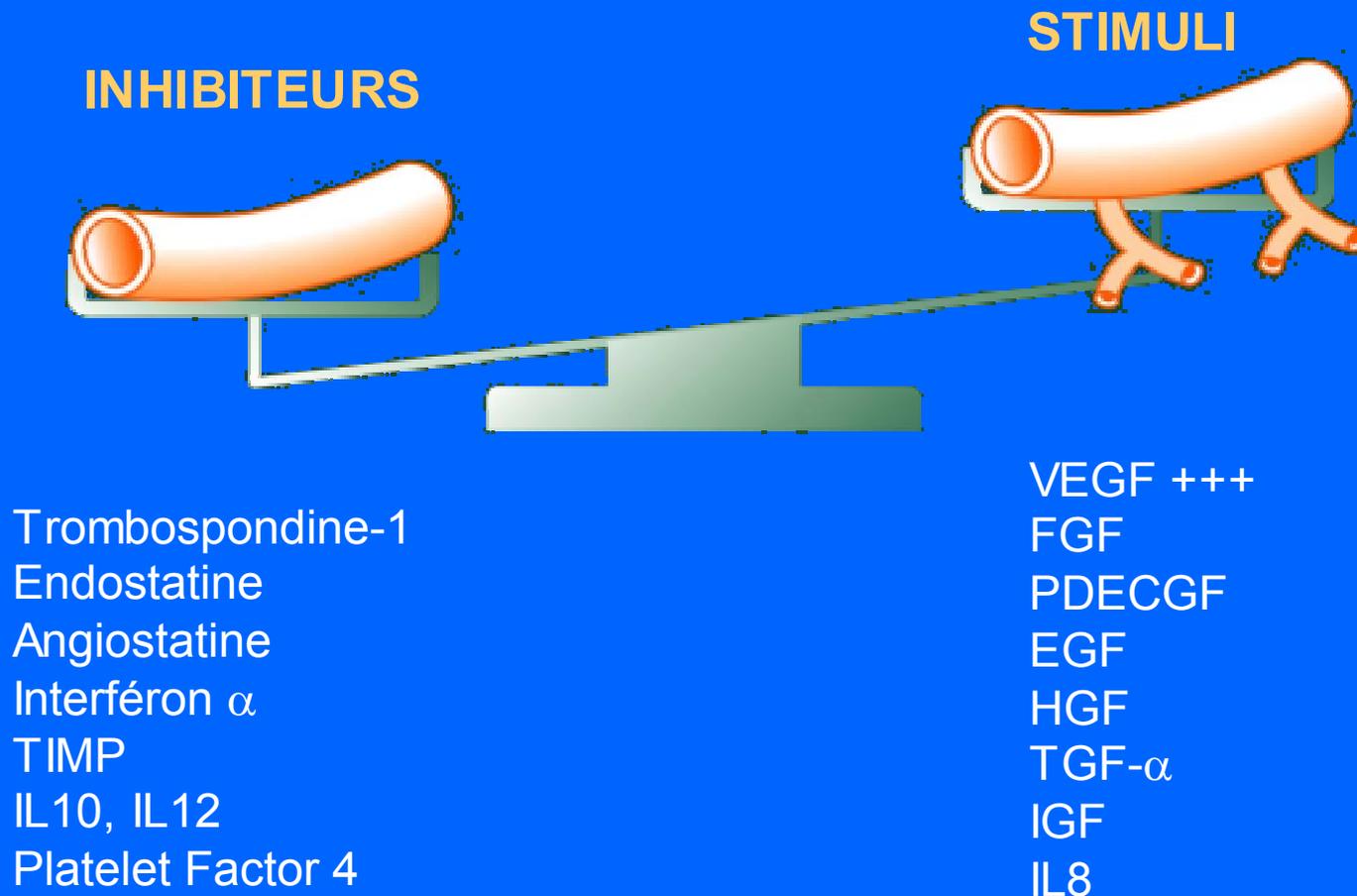
quelques heures à quelques jours

La cellule endothéliale normale ne se divise pas ou très peu

Les cellules tumorales forment des manchons autour des néo-vaisseaux



Carcinogenèse : « switch angiogénique » au stade de dysplasie sévère ou de carcinome *in situ*



Pourquoi cibler la cellule endothéliale ?

- Accès direct par voie systémique
- Expression d'intégrines spécifiques par les cellules endothéliales activées, cibles potentielles
- Stabilité du génome des cellules endothéliales (type cellulaire non-malin)
- Une inhibition partielle de l'angiogenèse induit une destruction massive de cellules tumorales
- Des effets secondaires moindres

Avantages et limitations théoriques des thérapeutiques anti-angiogéniques



- Pas de résistance acquise
- Synergie avec les cytotoxiques classiques
- Toxicité limitée en ciblant la cellule endothéliale ?
- Action préventive de la rechute loco régionale et de l'évolution métastatique
- Maintient de la « quiescence » des micro-métastases



- Réponses différentes des endothéliums d'un tissu à un autre
- Activité décalée dans le temps : progression possible avant observation de la réponse (problème pour les essais)
- Effet pro-angiogénique paradoxal initial
- Impossibilité d'éradiquer la maladie micro-métastatique (cytostatiques et non cytotoxiques)

Stratégie pour inhiber l'angiogenèse tumorale

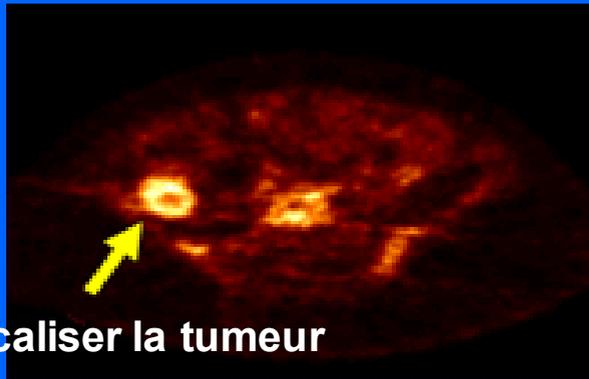
- Ciblage de molécules impliquées dans la formation des néo-vaisseaux
 - Facteurs angiogéniques de l'hôte / tumeur
 - (VEGF, FGF, PDEC GF)
 - Stimulateurs des facteurs angiogéniques (COX-2, oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs...)
- Ciblage de facteurs de survie des cellules endothéliales
 - VEGF
 - VEGF-R
 - Intégrines
 - Angiopoïétine-1
- Ciblage des MMPs (Matrix Metallo Proteases)

Agents ciblant les vaisseaux : angiotoxiques

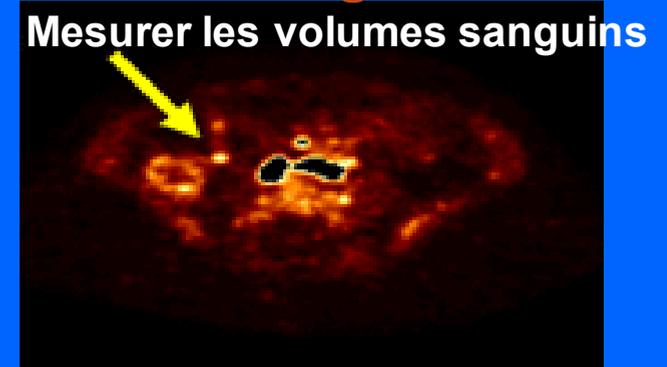
- Destruction des vaisseaux constitués intra-tumoraux :
 - Modification du cytosquelette des cellules endothéliales prolifératives et immatures
 - Détachement des cellules endothéliales, occlusion vasculaire et nécrose tumorale

Imagerie physiologique par TEP ou comment évaluer ces thérapeutiques

FDG



Volume sanguin



Mesurer les débits sanguins

Flux sanguin
tumoral
3,6 ml/min/g



Famille VEGF et récepteurs

VEGF
PI-GF
VEGF-B



VEGFR-1
vx sang



Angiogenèse

VEGF
VEGF-C
VEGF-D
VEGF-E



VEGFR-2
vx sang



Angiogenèse

VEGF-C
VEGF-D



VEGFR-3
vx lymphatiques



Lymphangiogenèse

Pourquoi cibler le VEGF ?

- Facteur clé de croissance vasculaire
- Augmente la perméabilité du système vasculaire tumoral
- VEGF est surexprimé dans les tumeurs
- L'expression induite du VEGF fait croître la tumeur *in vivo*
- L'inhibition du VEGF réduit la progression de la tumeur
- Les récepteurs du VEGF sont spécifiques des cellules endothéliales \Rightarrow pas d'action sur d'autres types cellulaires

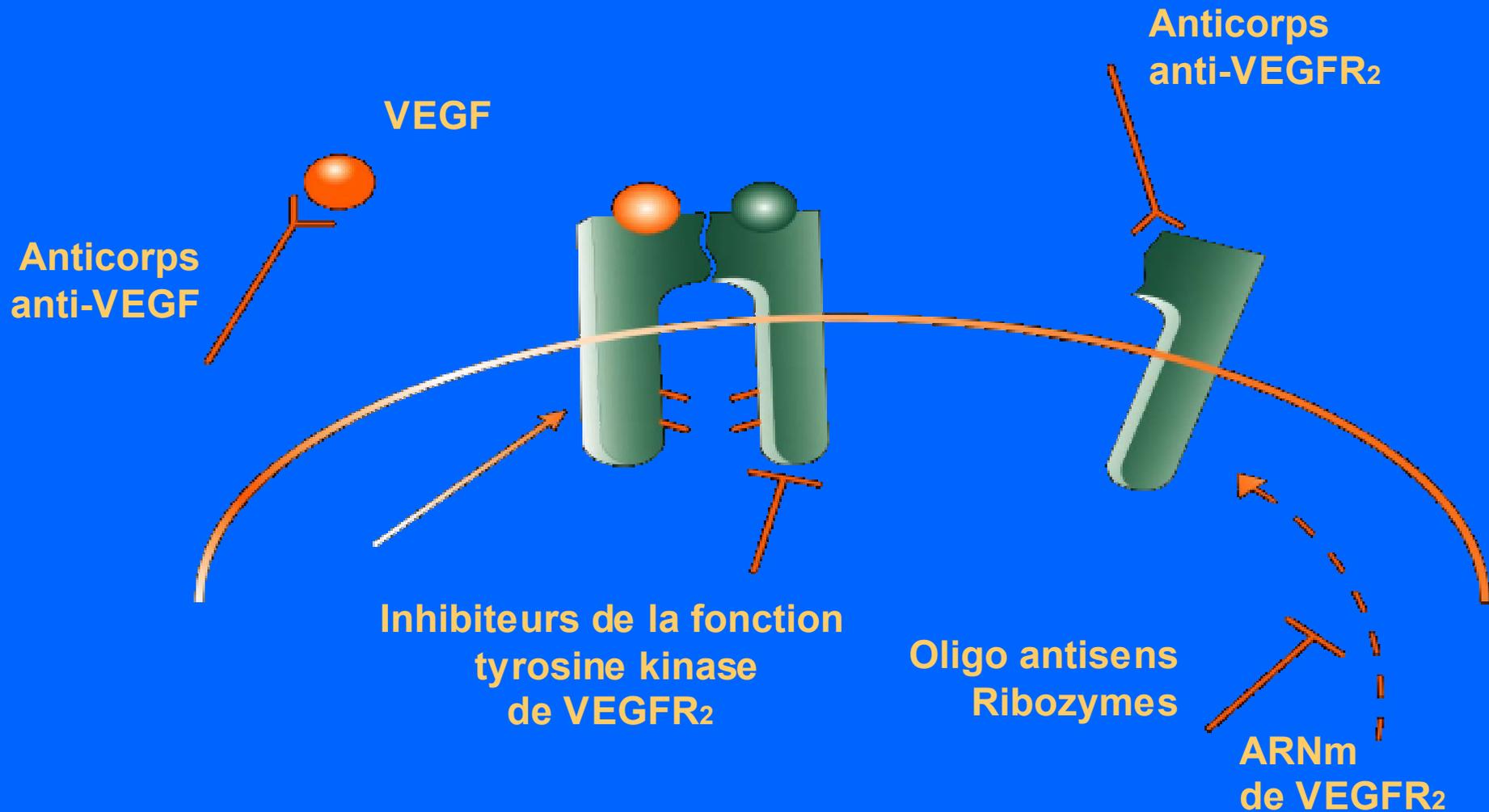
Evaluation de l'expression de VEGF dans les CBNPC (198, 206, 207)

- 8 études
- 4 anticorps différents
- Critères : intensité et/ou taux de réponse des cellules positives
- Carcinomes épidermoïdes : 11 % à 58 %
- Adénocarcinomes : 0 % à 61 %

VEGF / VEGF-R et CBNPC (stades I à III opérés)

- Pas de valeur pronostique ⁽²⁰⁸⁾ :
 - Decaussin et al. J Pathol (n=69, IHC)
- Valeur pronostique péjorative ^(194, 197, 209-211) :
 - Takanami et al. Anticancer Res 1997 (n=118, IHC)
 - Giatromanolaki et al. Clin Cancer Res 1998 (n=120, IHC)
 - Shibusa et al. Clin Cancer Res 1998 (n=44, IHC)
 - Fontanini et al. Br J cancer 1999 (n=42, RT-PCR)
 - Sculier et Coll. Méta-analyse 2003

Plusieurs possibilités pour inhiber la voie VEGF



Cinétique cellulaire et sensibilité aux traitements

↳ Conséquences

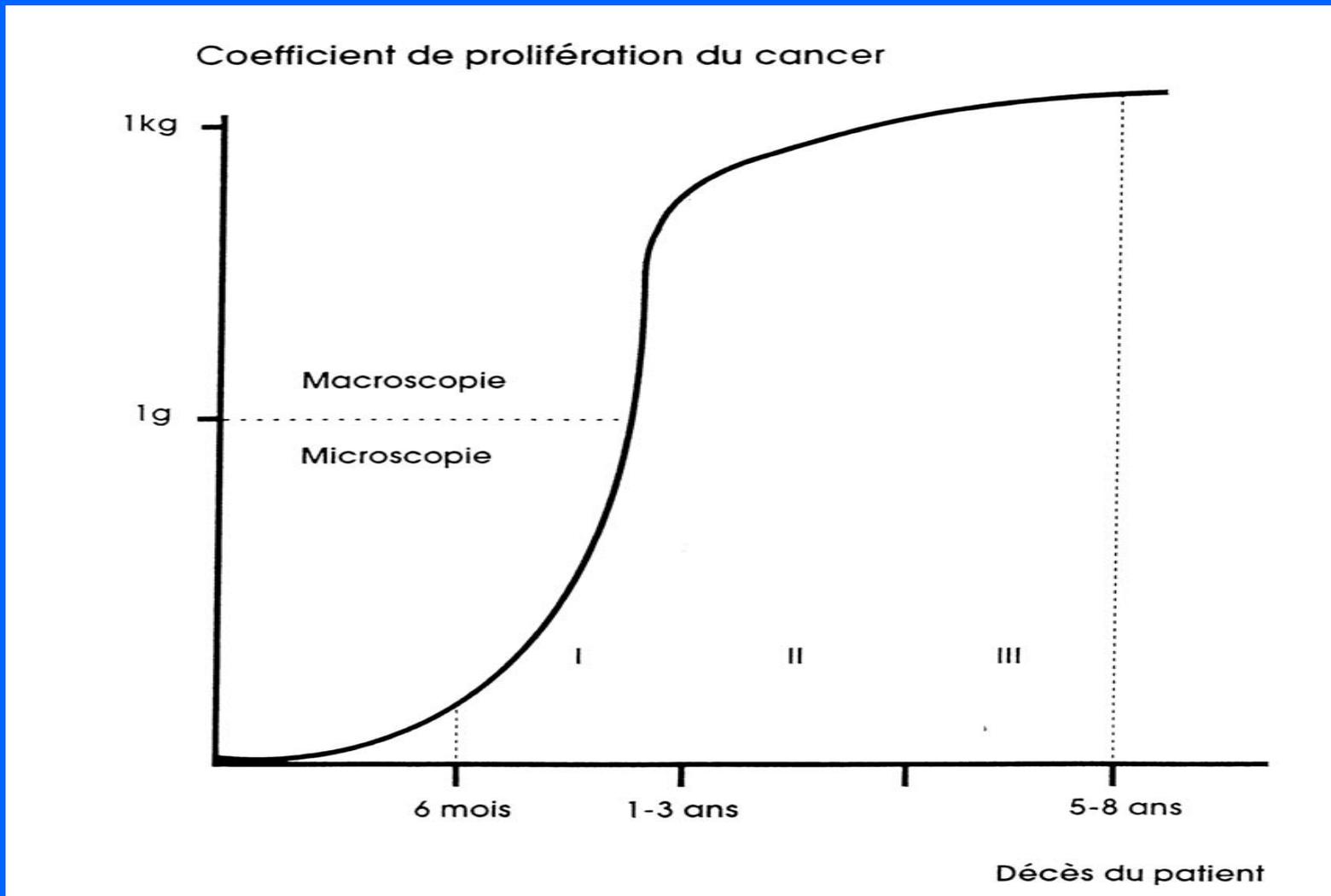
- ① la notion d 'agents
 - cycle dépendant
 - phase dépendant

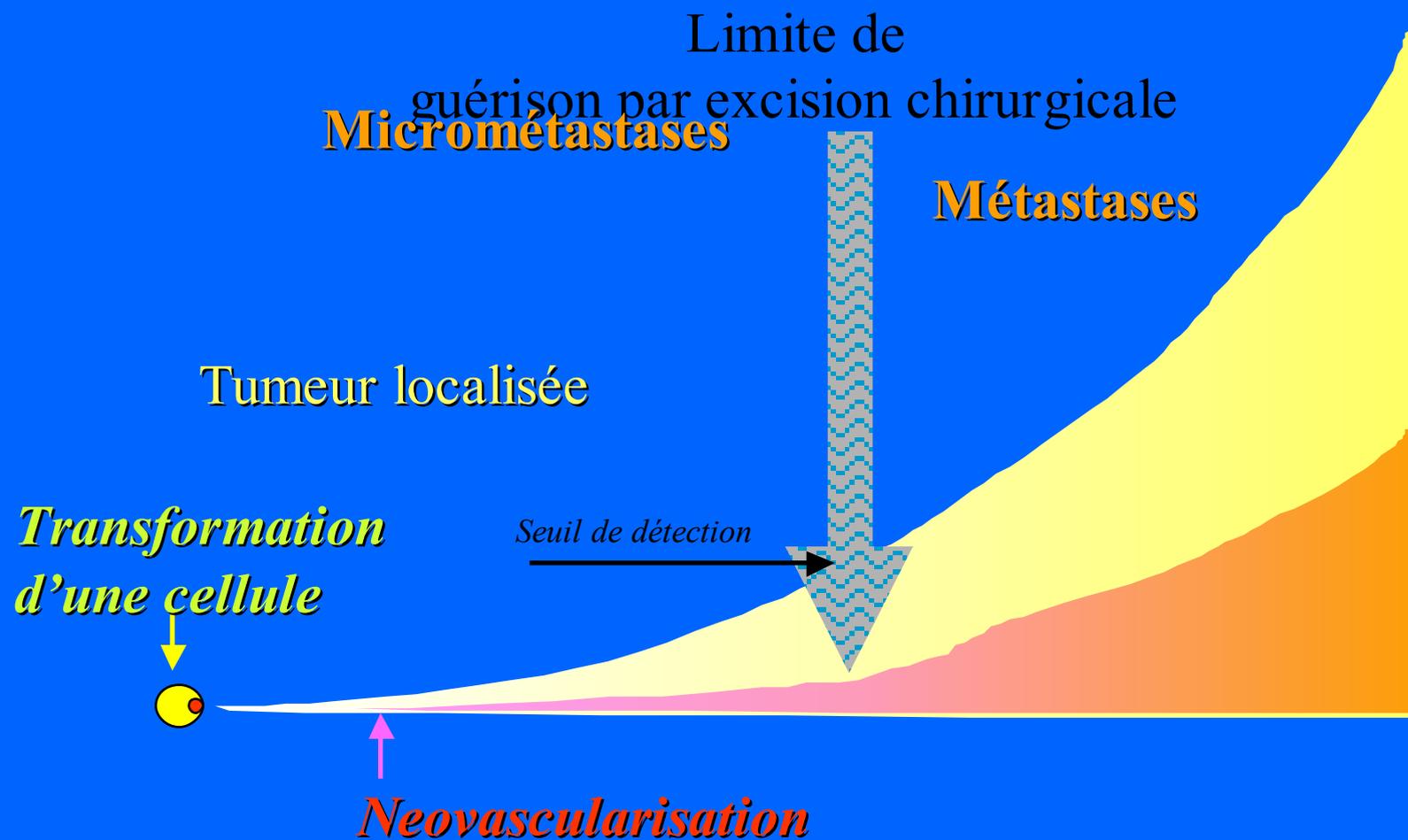
② le concept de synchronisation

blocage des cellules tumorales à une phase du cycle => accumulation des cellules au niveau de cette phase, puis progression dans le cycle de façon synchrone

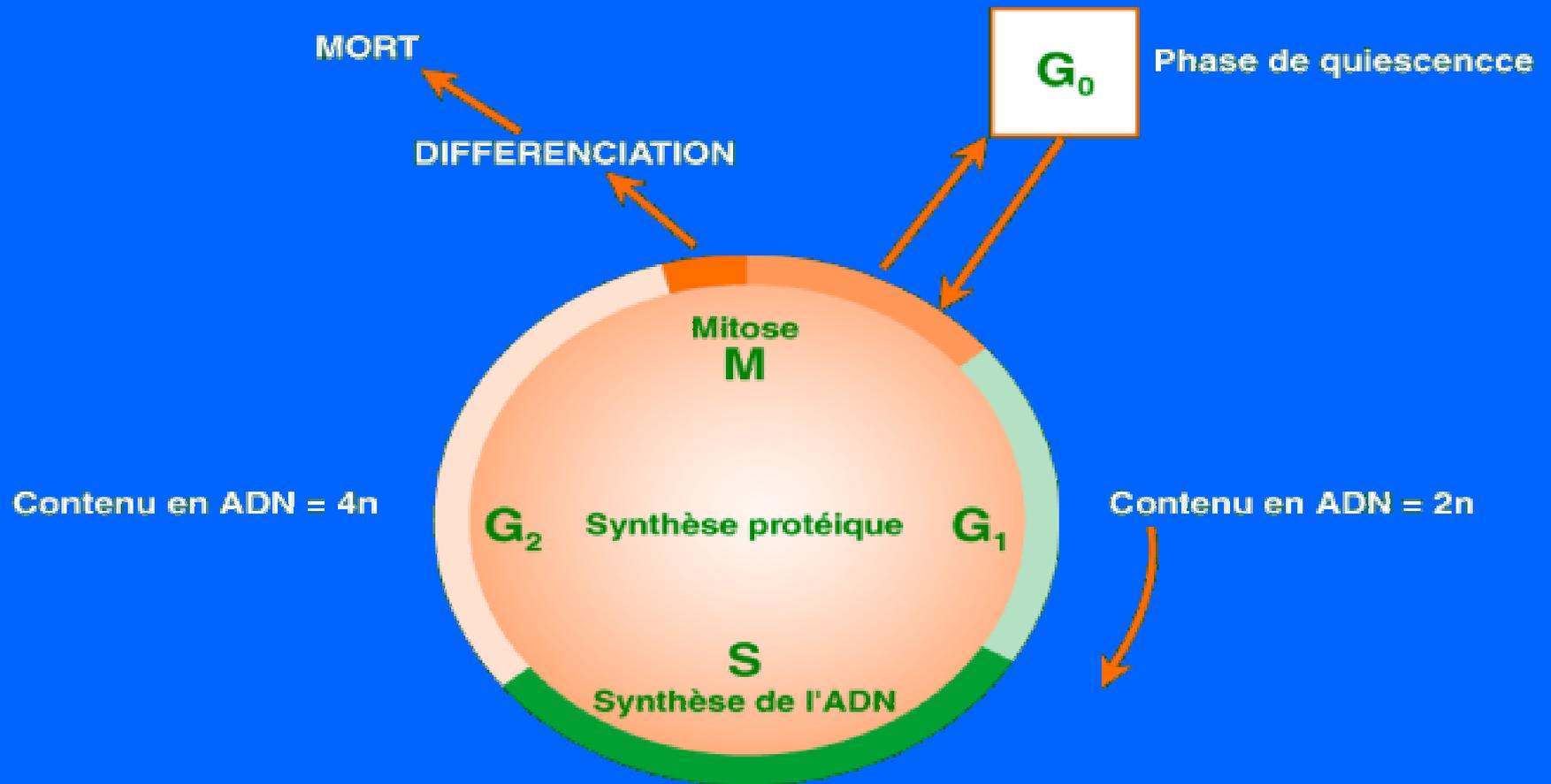
administration d 'un cytotoxique phase dépendant => majoration de la cytotoxicité

Courbe de Gompertz



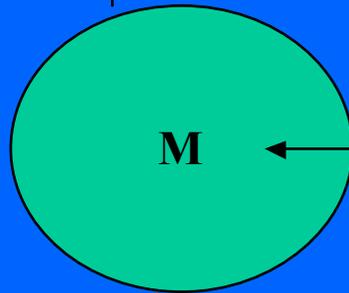
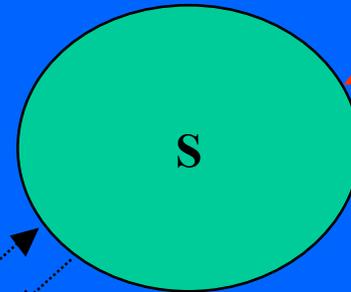
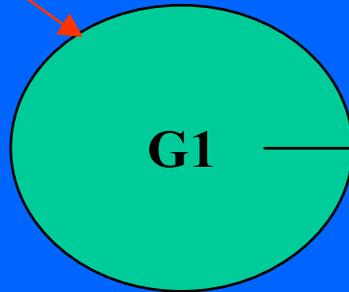


Le cycle cellulaire



Mécanisme d'action et cycle cellulaire

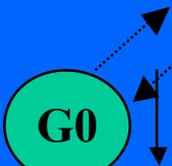
Alkylants
Anthracyclines
Bléomycine



Antimétabolites
Alkylants
Anthracyclines
Bléomycine

Alkylants
Bléomycine
Anthracyclines

Poisons du fuseau



La résistance naturelle

↳ Résistance primaire (tumeurs chimiorésistantes) ou acquise

↳ Mécanismes

➤ Pharmacocinétique classique

accessibilité de la tumeur

- vascularisation

- territoire de diffusion de la molécule (SNC...)

➤ Mise en œuvre du mécanisme d'action

① Passage du médicament dans la cellule

- diminution de l'entrée : pour les molécules qui utilisent un transporteur, perte d'activité de ce transporteur

(Ex : le méthotrexate utilise les transporteurs des folates)

La résistance acquise

② Métabolisme intracellulaire du médicament

- Baisse de l'activation du médicament pour les prodrogues
- Augmentation de l'inactivation spécifique par hyperactivité des enzymes impliqués dans le catabolisme
- Augmentation de l'inactivation non spécifique voie de détoxification, en particulier par le système du glutathion

③ Altération de la cible des médicaments

- quantitative : amplification génique de l'enzyme cible
ex : dihydrofolate réductase et méthotrexate
- qualitative : modification de structure ne gênant pas l'activité enzymatique
mais empêchant la reconnaissance de l'anticancéreux
ex : topoisomérases
- efficacité accrue de la réparation des lésions de l'ADN

La résistance pléiomorphe

- augmentation de l'efflux

lié à la surexpression du gène MDR1 (*Multi Drug Resistance*) et à la surproduction d'un transporteur ATPasique membranaire, la glycoprotéine P

La glycoprotéine P est une pompe membranaire localisée dans les tissus émonctoires et qui permet l'élimination des xénobiotiques

La résistance MDR est caractérisée par

- une diminution des concentrations intracellulaires des cytotoxiques
- une résistance croisée entre de nombreux cytotoxiques
- une réversibilité par action compétitive d'autres médicaments :
vérapamil, quinine...

La PgP 170 (gène MDR1)

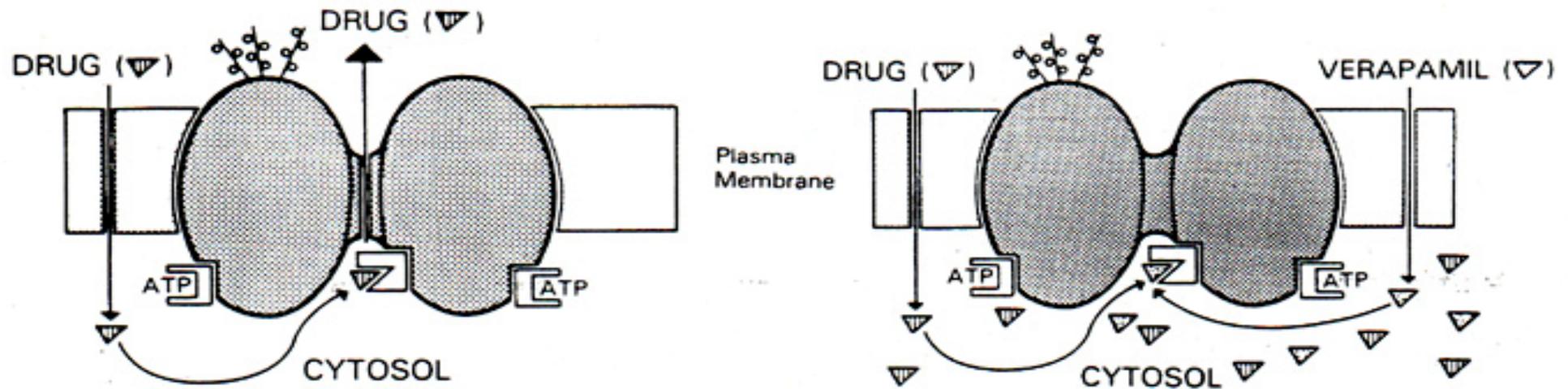


FIG. 3. Cartoon showing how P-glycoprotein must use the energy of ATP to act as an efflux pump for multiple drugs. **Upper panel:** P-glycoprotein transporting drug. **Lower panel:** how verapamil might act to inhibit drug-binding and transport by interacting directly with P glycoprotein.

Règles d'emploi particulières

↳ La polychimiothérapie

quasiment la règle, association de 4-5 molécules
(association également fréquente avec la radiothérapie)

Intérêt et principe de l'association

➤ Majoration de l'activité : recherche d'un effet cytotoxique additif (séquentiel, simultané, complémentaire) voire synergique
choix des cytotoxiques à associer ?

- actifs individuellement sur la tumeur considérée
- à mécanismes d'action différents et complémentaires, sans compétition métabolique
- sans résistance croisée connue
- permettant éventuellement une synchronisation

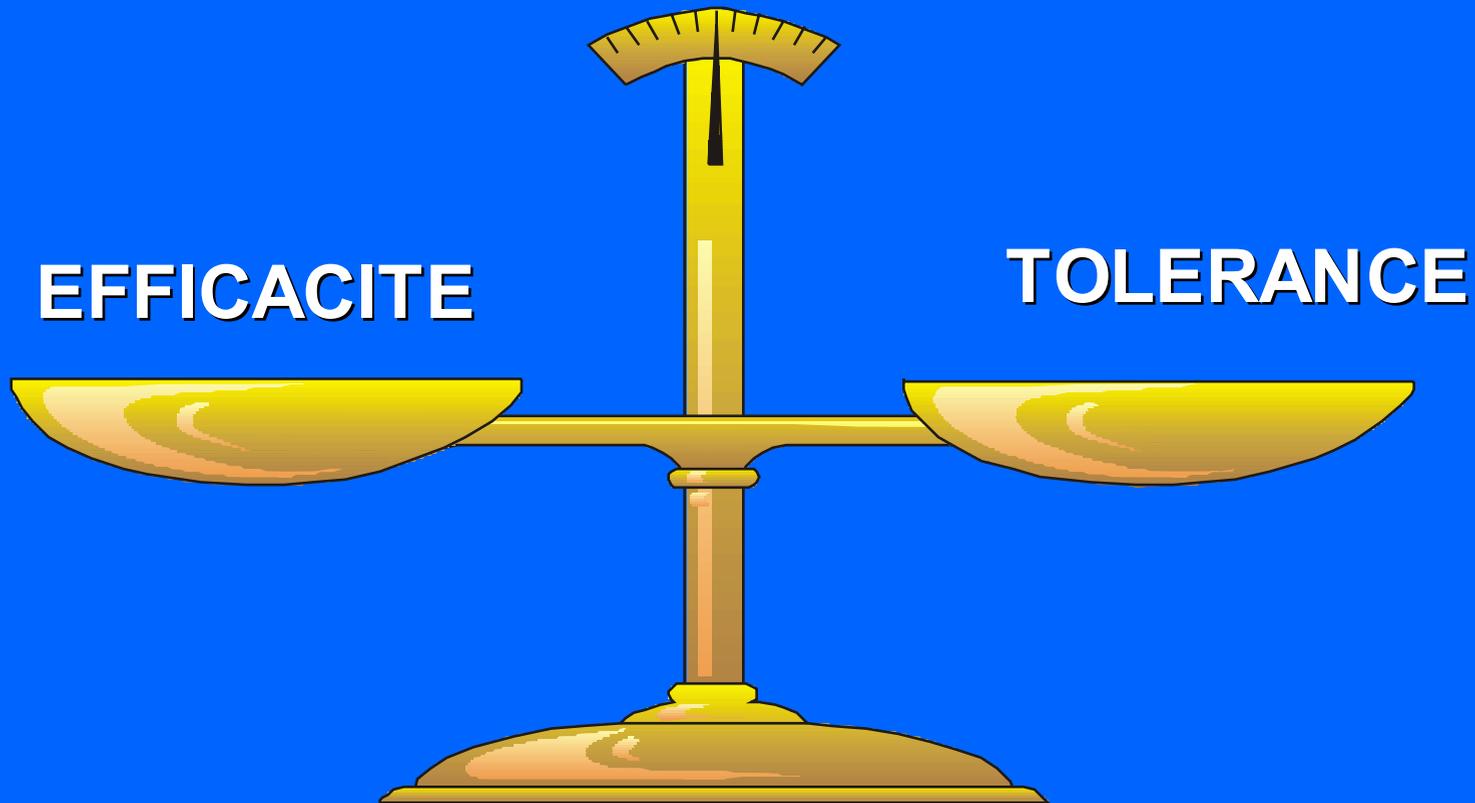
Règles d'emploi particulières

➤ sans majoration de la toxicité

- éviter l'association de molécules à même cible de toxicité aiguë (intérêt des cytotoxiques peu myélosuppresseurs) ou les choisir avec une cinétique d'apparition différente
- tenir compte des cibles de toxicité des médicaments non cytotoxiques souvent associés
- attention aux interactions pharmacocinétiques

L'EFFICACITE DE LA CHIMIOOTHERAPIE EST CONTRE BALANCEE PAR LA TOXICITE

*But de la chimiothérapie : obtenir une efficacité
antitumorale tolérable pour le patient*



Règles d'emploi particulières

↳ L'intensification thérapeutique

augmentation ++ de la posologie ou réduction de l'intervalle entre deux cures

Basée sur une relation linéaire dose-effet de l'efficacité
La toxicité doit rester tolérable (temps dépendante)

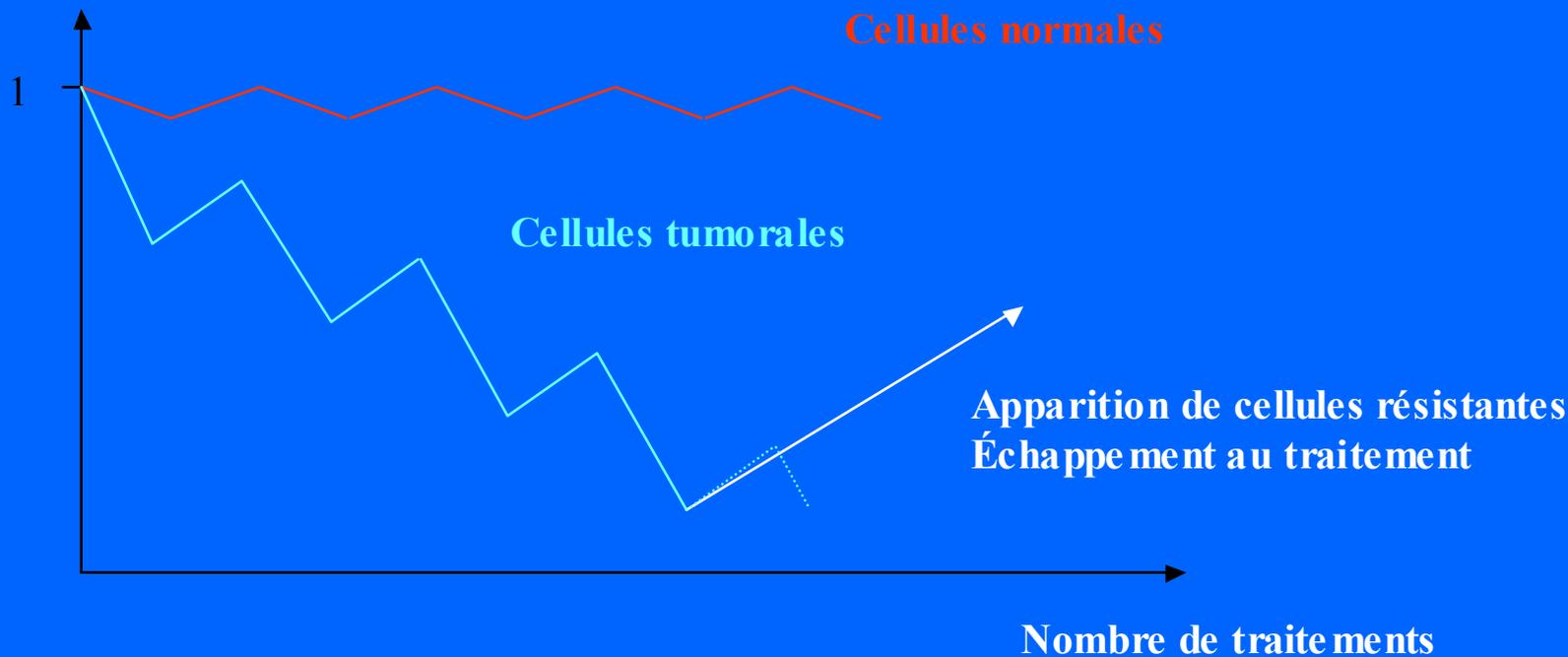
Seules certaines molécules sont concernées

Associée à des techniques de « sauvegarde » : facteurs de croissance, réinjection de cellules hématopoïétiques, administration de l'antidote...

Règles d'emploi particulières

Amplification par répétition des traitements de la spécificité d'action des substances antitumorales

Fraction de cellules survivantes N/N_0



Les 6 propriétés acquises de la cellule cancéreuse

Indépendance vis à vis des facteurs de croissance

↗ *erbB2*, *RasV12*, *raf* mut
↗ *TGF α* , ↗ *EGF-R*, ↗ *cKit*

+ Échappement à l'apoptose

p53 mut, ↘ *DAP-K*,
↘ *p14^{ARF}*, ↘ *BAX*, ↘ *BCL-2*,
↘ *Bcl-2*, ↗ *EGF-R*, ↗ *MDM2*,
APAF1 mut

Angiogénèse

↗ *VEGF*, ↗ *MMPs*, ↗ *EGF-R*,
thrombospondine,
↘ *PAI-1*, *BAI-1*, *KAI-1*, maspaine,
↘ *angiotensine*, *endostatine*,
p99 mut, *Ras V12*

∞ Potentiel réplcatif illimité

↗ télomérase



Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs

↘ *pRb*, ↘ *p16*,
↗ *myc*,
↗ *Cycline D1*,
TGF β -R1 mut

Phénotype invasif & métastasant

↘ *E-cadherin*, ↗ *N-CAM*,
↗ *GFs*, ↗ *α 2 β 1*, *cx32*,
↘ *HLA classe-I*, ↘ *PAI-1*,
↗ *MMP-2 & 9*, *uPA*,
p53 mut, *RasV12*

Puces à ADN : comment définir l'identité moléculaire des tumeurs ?

- Quel est le profil des tumeurs répondant aux anti-EGF-R ?
Banques de tumeurs humaines

Modèles animaux



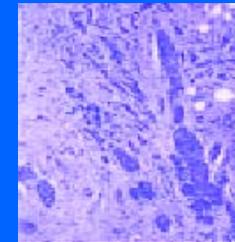
Lignées cellulaires



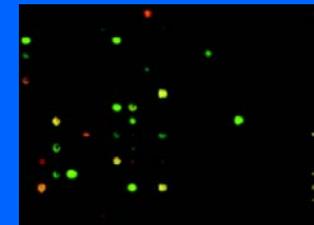
Prélèvements tumoraux



Microdissection



Sources d'ARN



Pour le traitement
à la carte... à puce ?