



IMMUNOTHÉRAPIE ET THÉRAPIES CIBLÉES VERS DES SOINS DE PRÉCISION

concepts biologiques

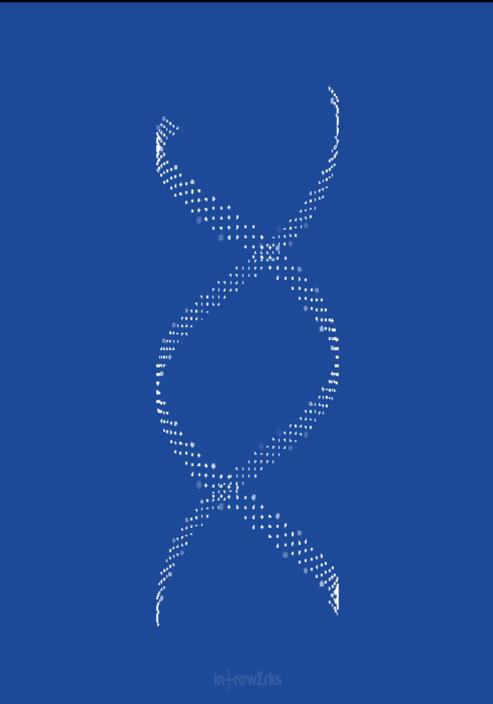
Sara COLOMER-LAHIGUERA, PhD
23.03.2023

Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologica Svizzera

Unil
UNIL | Université de Lausanne
Faculté de biologie et de médecine
Institut universitaire de formation
et de recherche en soins



1



Objectifs

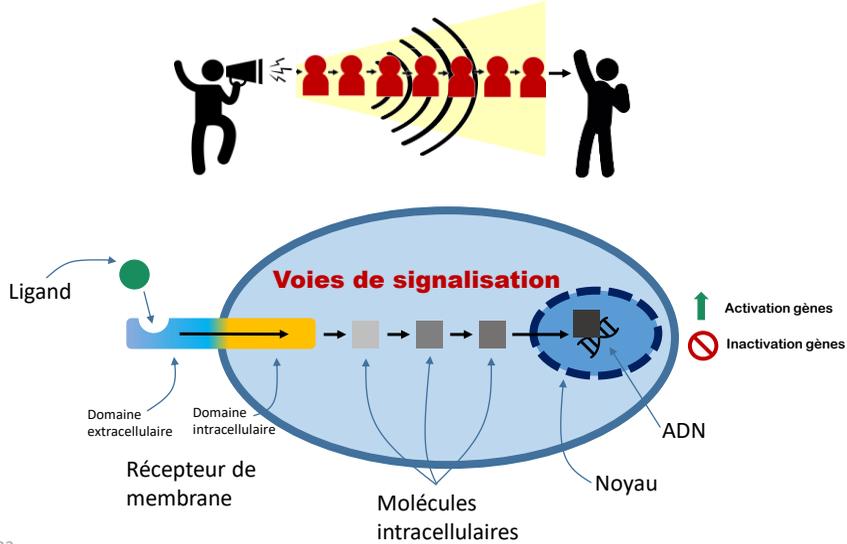
- Se familiariser avec des concepts basiques de biologie moléculaire
- Comprendre les bases de la communication intra-cellulaire et ses mécanismes
- Faire le lien entre les thérapies et leur mécanismes d'action au niveau cellulaire
- Comprendre les bases des résistances à ces traitements

in+rowzris

2

La communication dans la cellule

Communication: transmettre un message/information

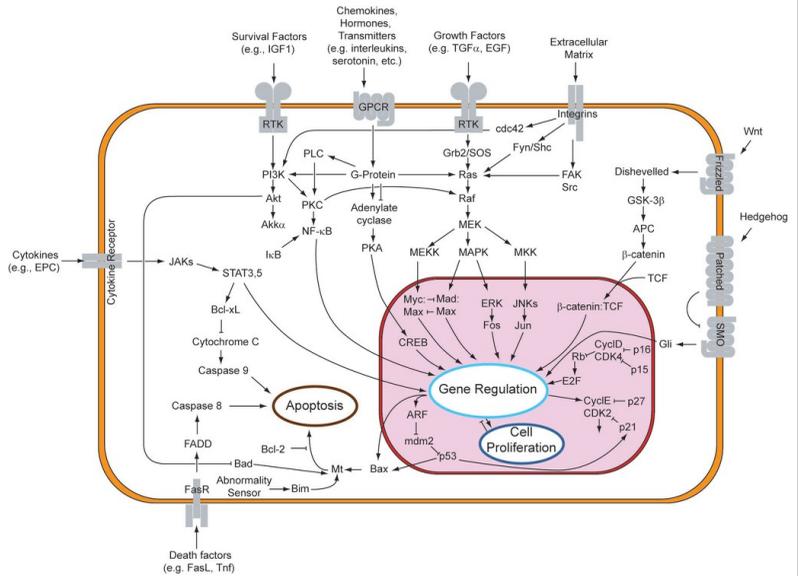


©Colomer-Lahiguera 2023

3

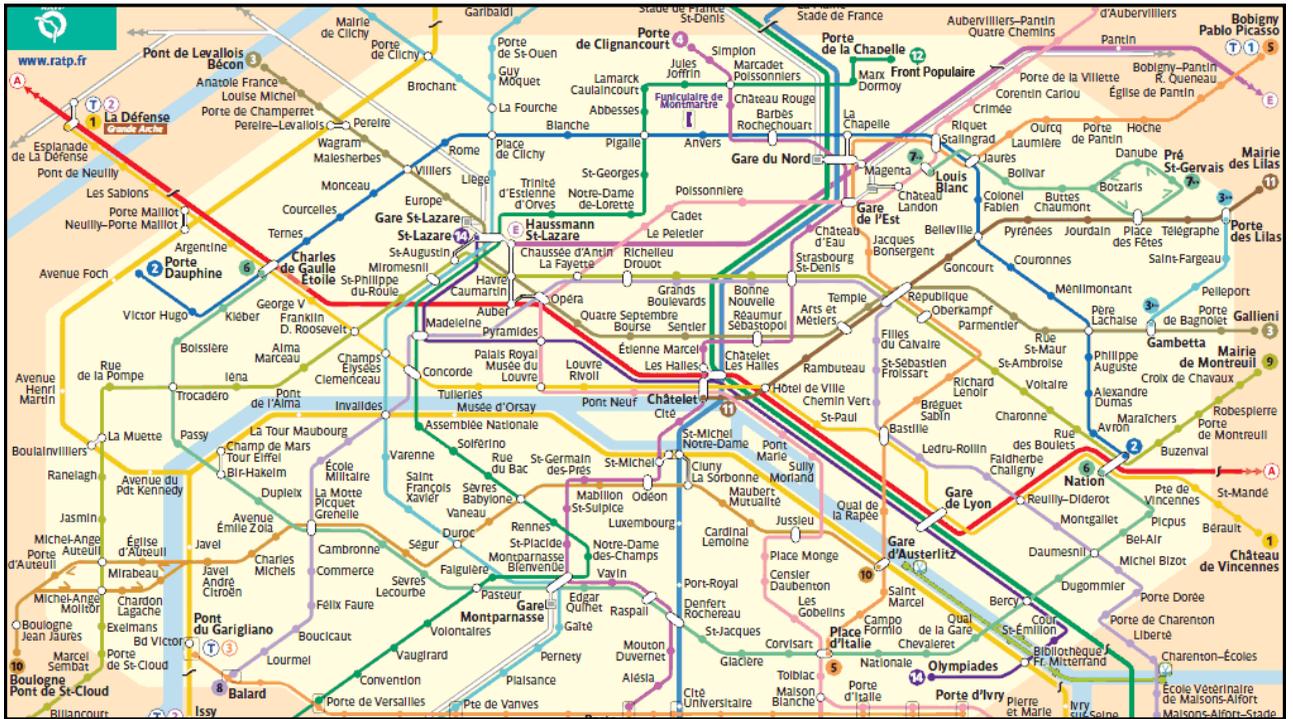
La communication dans la cellule

Voies de signalisation



©Colomer-Lahiguera 2023

4



5

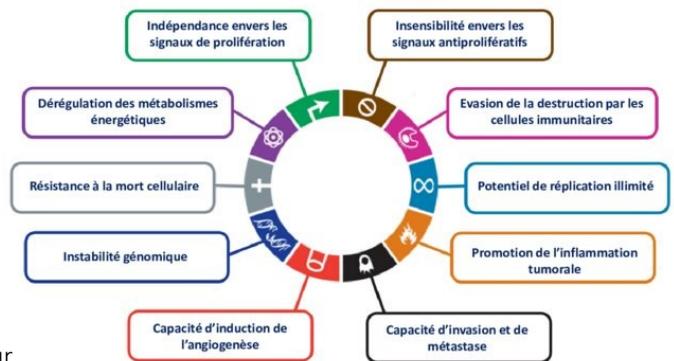
Capacités distinctives du cancer

Au cours du processus de développement tumoral, la cellule développe :

- Des anomalies de la **différenciation**
- Des anomalies du contrôle de la **croissance** (prolifération illimitée)
- Des anomalies de l'**apoptose** (mort programmée)
- Une résistance à la **cytotoxicité**

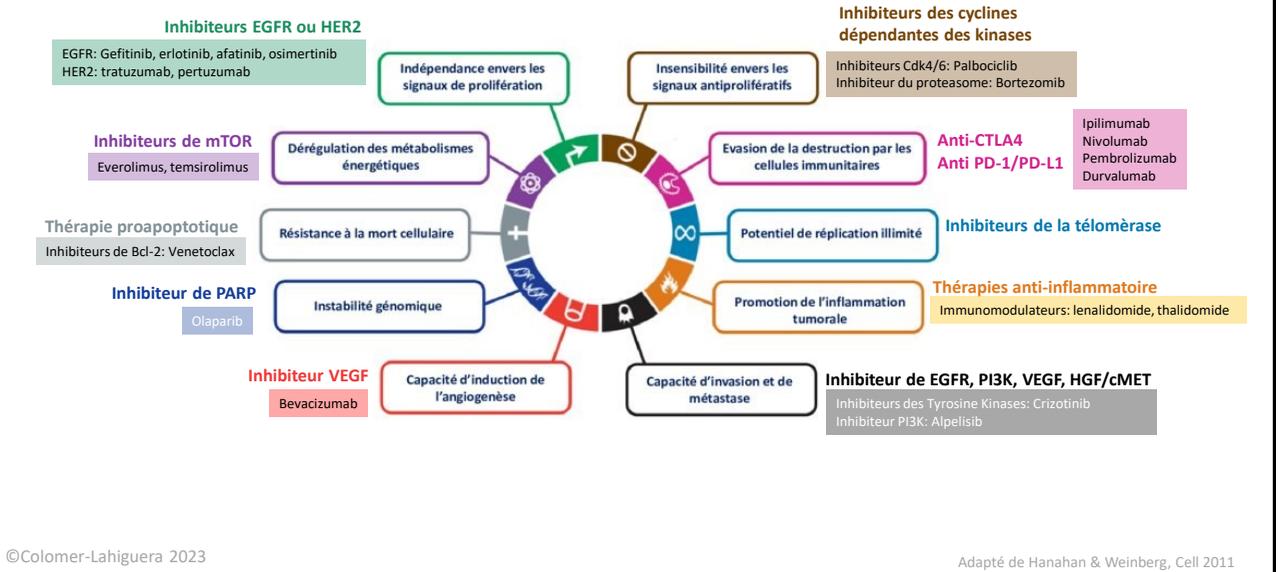
Ce sont le résultat de phénomènes (p.ex. mutations) qui induisent

- l'activation des oncogènes
- l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur
- l'inactivation des gènes assurant la stabilité du génome



6

Capacités distinctives du cancer et thérapies ciblées



7

Thérapies ciblées

Contrairement aux agents chimiothérapeutiques traditionnels qui agissent sur les cellules qui se divisent rapidement, les agents ciblés sont plus précis.

Se concentrent sur une voie spécifique de protéines et/ou récepteurs qui jouent un rôle important dans le **processus de carcinogénèse** afin de perturber leurs processus contribuant à la croissance du cancer.

- changements cellulaires
- la migration des cellules cancéreuses
- le développement de nouveaux vaisseaux sanguins



©Colomer-Lahiguera 2023

©Kaitlin Walsh

8

Thérapies ciblées

Chaque nom générique donne des informations sur **le quoi, le comment et le où** de chaque médicament particulier
Il existe deux grandes familles de thérapies ciblées



ANTICORPS MONOCLONAUX

se terminent par le segment clé **"-mab"**

utilisés lorsque les cibles des récepteurs sont surexprimées à l'extérieur des cellules cancéreuses

Le sous-segment des noms génériques des "-mabs" identifie la source où les anticorps ont été générés ou clonés.

1. anticorps chimériques — **"-xmab"** (i.e., rituximab)
2. anticorps humanisés — **"-zumab"** (i.e., bevacizumab)
3. anticorps humains — **"-umab"** (i.e., ipilimumab).



Les "-mabs" contiennent un segment clé supplémentaire pour décrire la cible.
Par exemple :

- "tu"** dans rituximab indique que la cible est la **tu**meur
- "ci"** dans bevacizumab désigne le système **ci**rculatoire
- "li"** de l'ipilimumab identifie la cible du système immunitaire



INHIBITEURS A PETITES MOLECULES

se terminent par le segment clé **"(n)-ib"**

ciblent les processus à l'intérieur de la cellule
doit donc être suffisamment petite en poids moléculaire pour entrer dans la cellule et interférer avec les protéines à l'intérieur

Parmi les cibles intracellulaires des "-ibs", on trouve

1. Inhibiteurs Tyrosine kinases — **"-tinib"** (i.e., imatinib)
2. Inhibiteurs du Proteasome — **"-zomib"** (i.e., bortezomib)
3. Inhibiteurs des Cyclin-dependent kinase — **"-ciclib"** (i.e., seliciclib)
4. Inhibiteurs sélectifs — **"-rafenib"** (i.e., vemurafenib pour BRAF)

©Colomer-Lahiguera 2023

9

Comment les **cibles** sont-elles identifiées ?

Chercher des **anomalies des chromosomes** qui sont présentes dans les cellules cancéreuses mais pas dans les cellules normales

Gène de fusion comme BCR-ABL
imatinib (Gleevec®)

Comparer les **quantités de protéines** individuelles dans les cellules cancéreuses à celles des cellules normales

Récepteur HER2
trastuzumab (Herceptin®).

Récepteur EGFR
cetuximab (Erbix®)

Déterminer si les cellules cancéreuses produisent des **protéines mutantes (altérées)** qui favorisent la progression du cancer

Mutation BRAF V600E
vemurafenib (Zelboraf®)

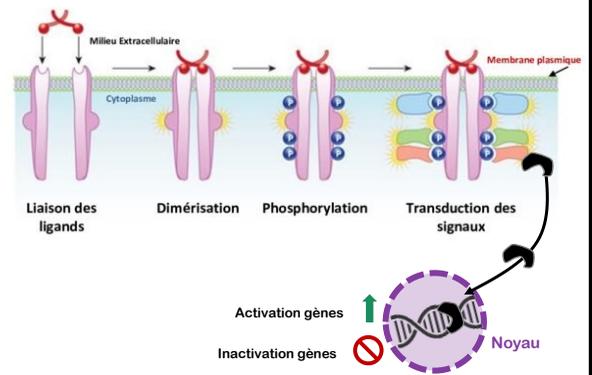
©Colomer-Lahiguera 2023

10

Fonctionnement général d'un récepteur à activité tyrosine kinase



Genentech BioOncology MAP kinase signaling pathway



- Quand le ligand se lie à ses récepteurs, il entraîne leur dimérisation.
- Cette dimérisation entraîne une phosphorylation du domaine intracellulaire via des enzymes de type tyrosine kinase.
- Des protéines cytoplasmiques peuvent alors venir se lier aux domaines phosphorylés et induire différentes réponses cellulaires (activation ou inactivation des gènes de prolifération)

©Colomer-Lahiguera 2023

11

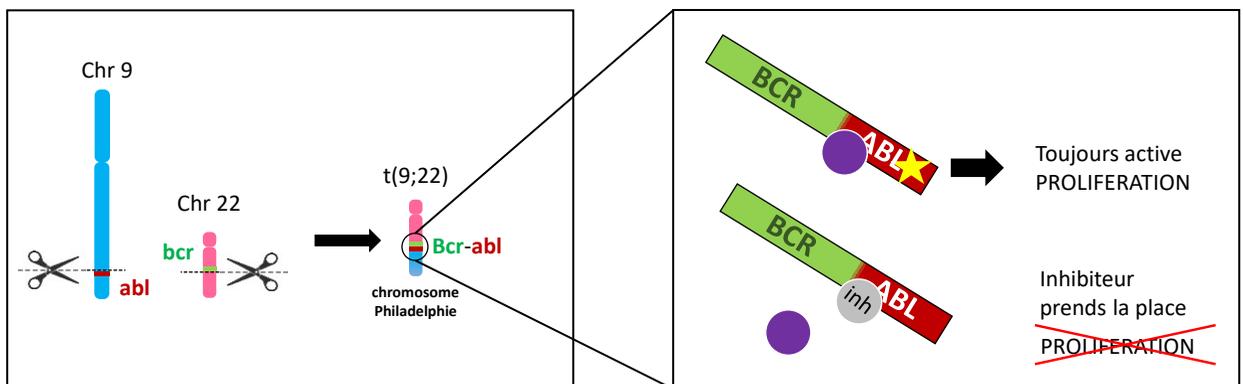
Inhibiteur de la tyrosine kinase

1ère Gen.: Imatinib : Glivec®

2ème Gen.: Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib

Leucémie myéloïde chronique

Translocation 9-22 gène fusionné abl-bcr → production de **protéine avec TK**



©Colomer-Lahiguera 2023

12

Blocage du récepteur HER2

Ca sein, NSCLC, colorectal, vessie

Surexpression du gène de HER2 chez ~30% des cancers du sein

Impact: **dimérisation** même en absence de ligand provoque une activation constitutive (kinase toujours active)

Anticorps monoclonaux bloquent les récepteurs HER2

Trastuzumab: Herceptin®

Pertuzumab: Perjeta®

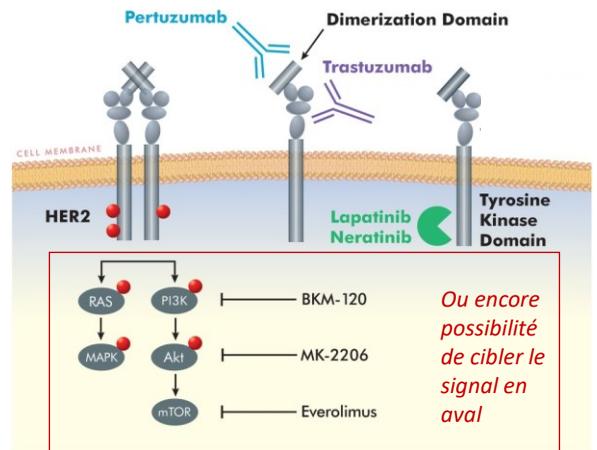
Inhibiteurs de la tyrosine kinase

Lapatinib: Tyverb®

Afatinib: Giotrif®

Neratinib: Nerlynx®

...



Zelnak, A.B. and Wisinski, K.B. (2015). Management of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Is there an optimal sequence of HER2-directed approaches?. *Cancer*, 121: 17-24. <https://doi.org/10.1002/cncr.28815>

©Colomer-Lahiguera 2023

13

Les inhibiteurs de l'EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor)

(même principe que pour HER2: récepteurs surexprimés)

Anticorps monoclonaux

agissent en se liant à la région extracellulaire du récepteur et fonctionnent comme des antagonistes compétitifs pour inhiber la liaison du ligand

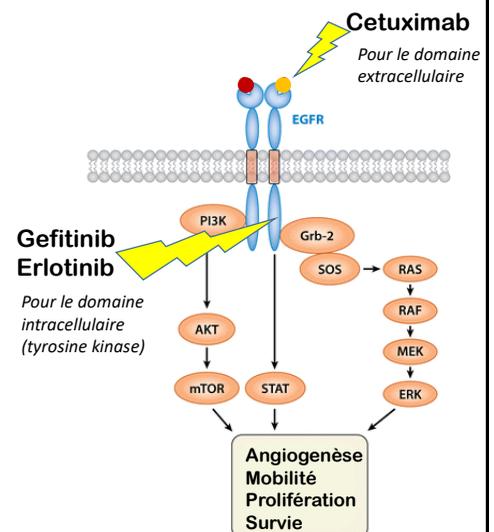
Cetuximab: Erbitux®

Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (TKI) à petites molécules se lient de manière réversible au domaine kinase de l'EGFR, inhibant ainsi son activité.

affinité de liaison plus élevée pour l'EGFR avec mutation que pour les récepteurs de type sauvage, ce qui correspond à la sensibilité exquise du récepteur mutant pour ces médicaments.

Gefitinib: Iressa®

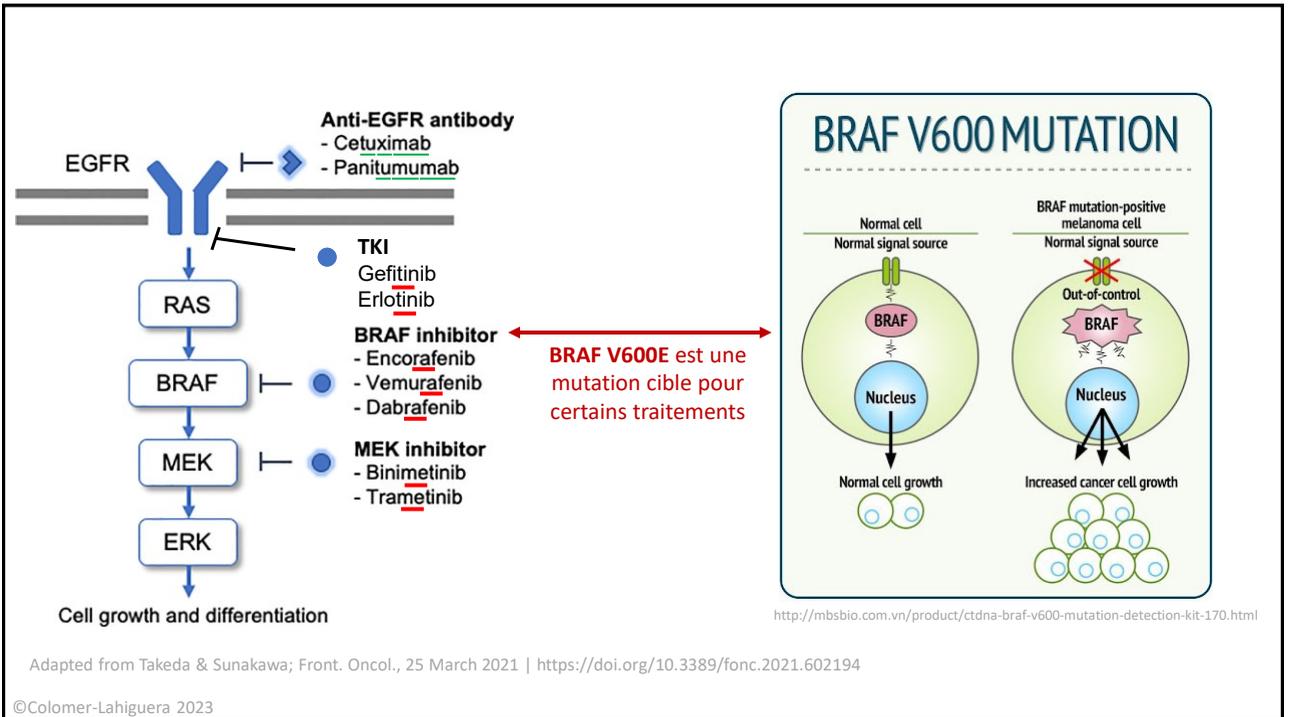
Erlotinib: Tarceva®



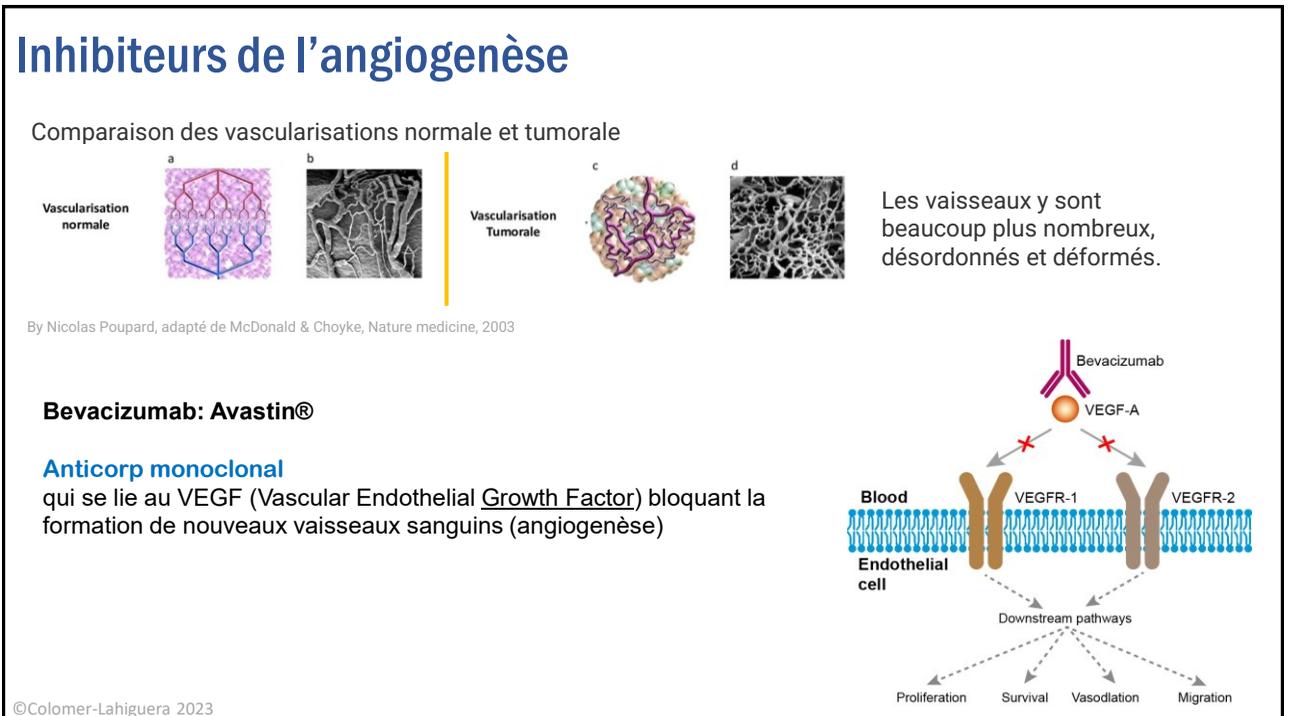
da Cunha Santos G, et al. 2011. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 6:49-69

©Colomer-Lahiguera 2023

14



15



16

Les résistances



©Colomer-Lahiguera 2023

17

Les résistances

Mécanismes de résistance

- (1) **obstacles à la liaison** dans les domaines transmembranaires (mutations, deletions, etc)
- (2) **mutations des domaines kinases**, qui ne permettent pas l'accès des médicaments
- (3) Activation des **voies de signalisation situées en aval** (mutations dans d'autres molécules de la voie de signalisation)
- (4) signalisation par des **voies alternatives** (ou en parallèle)
- (5) **échec** du déclenchement des mécanismes à **médiation immunitaire** pour détruire les cellules tumorales
- (6) Autres...

Stratégies

- Changement de médicament
- Combinaison de traitements
- Changement de stratégie (immunothérapies)

Mais... toujours la question
quel traitement?
à quel moment?
dans quel ordre?

Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Frobenko, Rodrigo F, Pirota, Thomas, Eigenheit, Hanna, Anwar-Ul-Haq, Virginia McNeill, Grant A McArthur

Acquired resistance to anti-MAPK targeted therapy confers an immune-evasive tumor microenvironment and cross-resistance to immunotherapy in melanoma

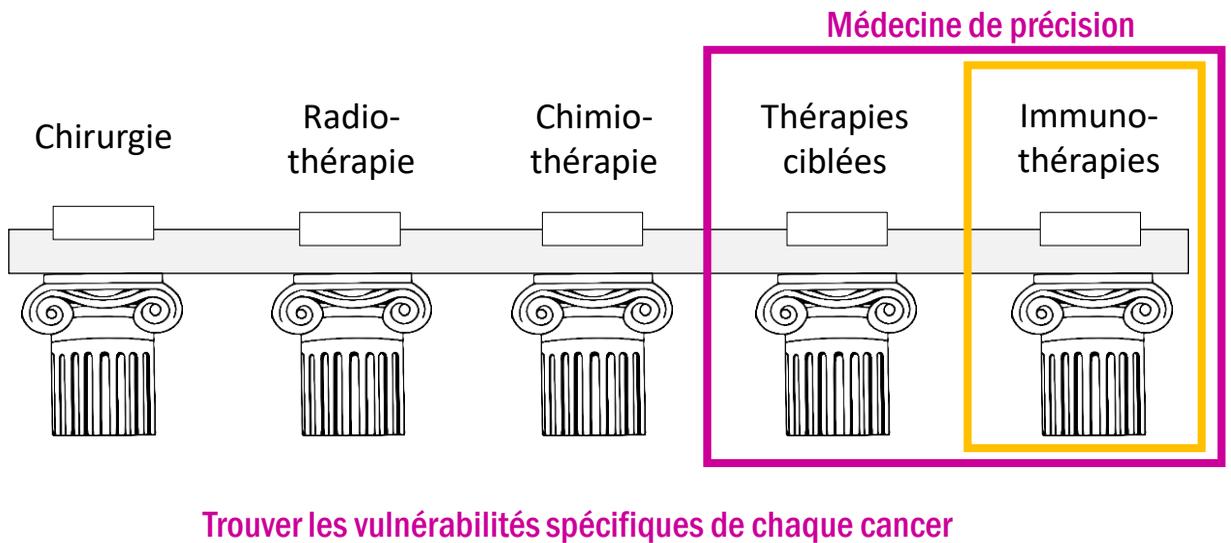
Lisa Haas¹, Anais Elouaui¹, Camille L. Gerard¹, Christian Umkehrer¹, Lukas Leindecker¹, Malin Pedersen¹, Izabela Kreclioch¹, David Hoffmann¹, Maria Novatchkova¹, Marjo Kuttke^{1,10}, Tobias Neumann¹, Ines Pires da Silva^{1,7}, Harriet Witthock¹, Michel A. Cuendet^{1,8}, Sebastian Carotta¹, Kevin J. Harrington¹, Johannes Zuber¹, Richard A. Scolyer^{1,9,11}, Georgina V. Long^{1,9,12,13}, James S. Wilmott^{1,4}, Olivier Michielin^{1,5}, Sakai Vanharanta^{1,6}, Thomas Wiesner¹ and Anns C. Obenaus^{1,10}

treatment with BRAF plus MEK inhibitors and or metastatic melanoma. *Lancet* 2023; 395: 1835-44. See Comment page 1814

©Colomer-Lahiguera 2023

18

Les piliers du traitement contre le cancer



©Colomer-Lahiguera 2023

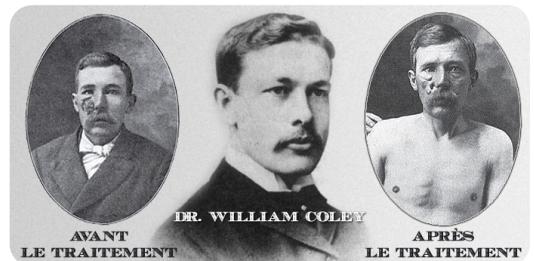
19

L'immunothérapie

... repose sur l'idée que le système immunitaire d'un patient peut être stimulé ou amélioré pour attaquer les cellules tumorales.

William B. Coley, un chirurgien du sarcome osseux, a noté que souffrir d'une infection après la chirurgie pouvait entraîner la régression de la tumeur.

En 1891, il a injecté à son premier patient des organismes streptococciques et a remarqué le rétrécissement d'une tumeur maligne.



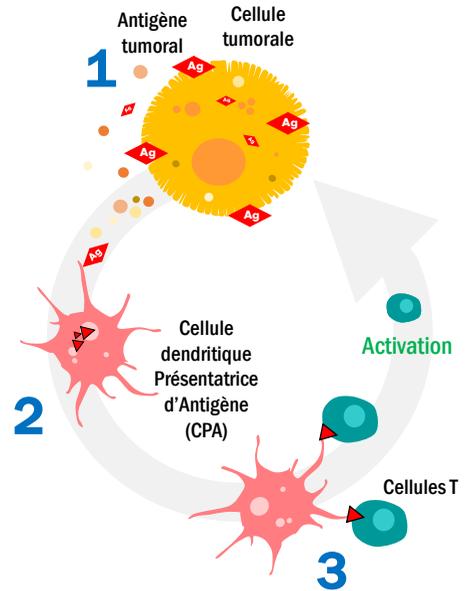
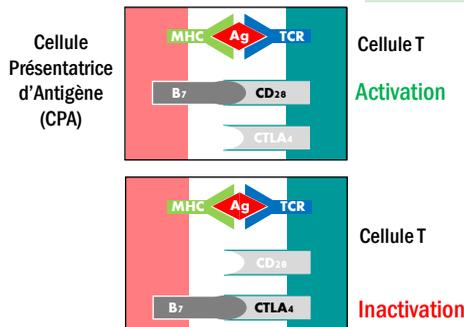
La science moderne a montré que les principes de Coley étaient corrects et que certains cancers sont sensibles à un système immunitaire amélioré

©Colomer-Lahiguera 2023

20

Comment nous protège notre système immunitaire

- 1 Les cellules «étrangères» ou tumorales expriment des protéines spécifiques = **antigènes**
- 2 Le système immunitaire détecte les cellules «étrangères» = **immunosurveillance**
- 3 Deux signaux sont nécessaires pour **activer les cellules T**

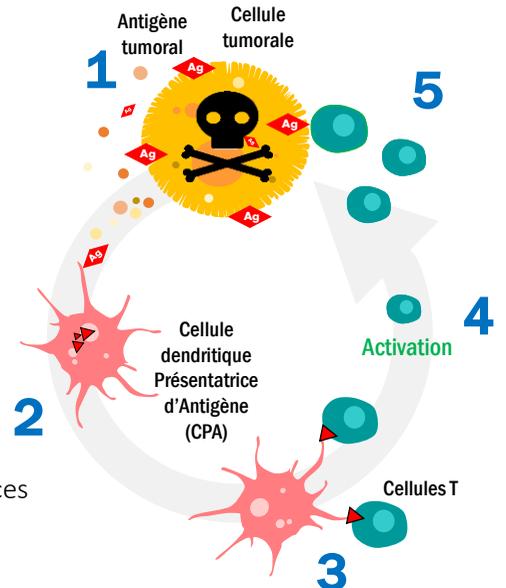
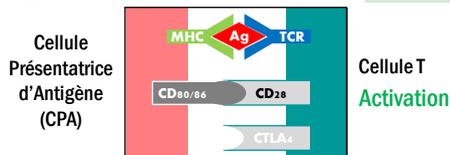


©Colomer-Lahiguera 2023

21

Comment nous protège notre système immunitaire

- 1 Les cellules «étrangères» ou tumorales expriment des protéines spécifiques = **antigènes**
- 2 Le système immunitaire détecte les cellules «étrangères» = **immunosurveillance**
- 3 Deux signaux sont nécessaires pour **activer les cellules T**
- 4 Les cellules T vont à la **rencontre** des cellules qui expriment ces antigènes
- 5 ...et les **attaquent**



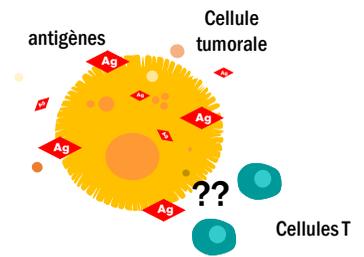
©Colomer-Lahiguera 2023

22

L'évasion tumorale

Parfois les cellules tumorales arrivent à échapper au contrôle du système immunitaire = **évasion tumorale**

- En perdant l'expression ou présentation des antigènes



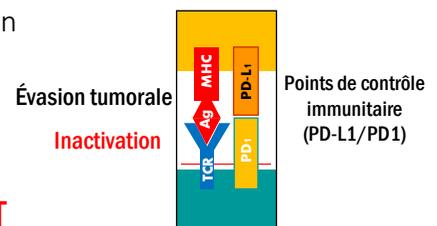
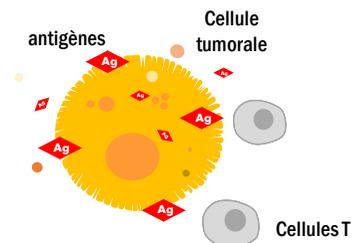
©Colomer-Lahiguera 2023

23

L'évasion tumorale

Parfois les cellules tumorales arrivent à échapper au contrôle du système immunitaire = **évasion tumorale**

- En perdant l'expression ou présentation des antigènes
- En régulant négativement les populations de cellules T: en activant des points de contrôle immunitaire



Le but de l'immunothérapie est que les cellules T soient le plus efficace possible pour tuer le cancer

©Colomer-Lahiguera 2023

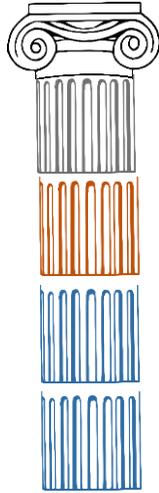
24

Quelles sont les différentes stratégies?

1. une qui s'appuie sur les **molécules**

2. une qui s'appuie sur les **virus**

3. une qui s'appuie sur les **cellules**



POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRE

VIRUS ONCOLYTIQUES

VACCINS

à base de cellules tumorales ou dendritiques

THERAPIES CELLULAIRES ADOPTIVES

à base de lymphocytes T (CAR-T et TILs)

©Colomer-Lahiguera 2023

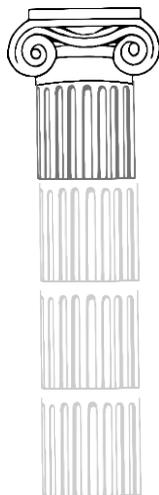
25

Quelles sont les différentes stratégies?

1. une qui s'appuie sur les **molécules**

2. une qui s'appuie sur les **virus**

3. une qui s'appuie sur les **cellules**



POINTS DE CONTROLE IMMUNITAIRE

VIRUS ONCOLYTIQUES

VACCINS

à base de cellules tumorales ou dendritiques

THERAPIES CELLULAIRES ADOPTIVES

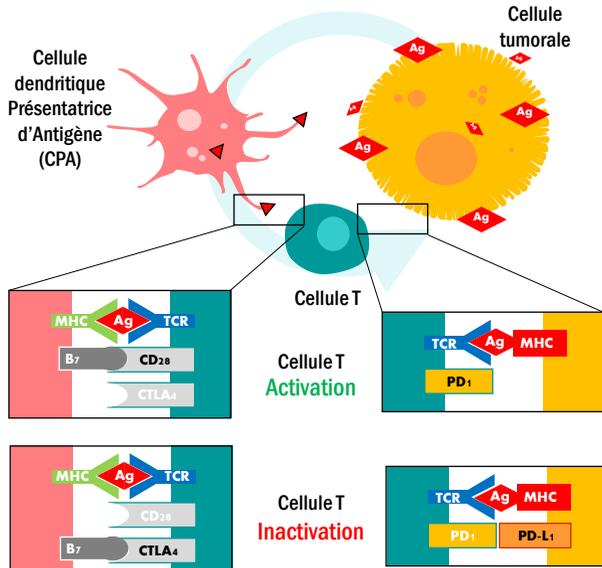
à base de lymphocytes T (CAR-T et TILs)

©Colomer-Lahiguera 2023

26

Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

...ou comment lever les freins du système immunitaire



Cible	Médicaments approuvés
CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®)
PD-1	Nivolumab (Opdivo®)
	Pembrolizumab (Keytruda®)
PD-L1	Atezolizumab (Tecentriq®)
	Avelumab (Bavencio®)
	Durvalumab (Imfinzi®)

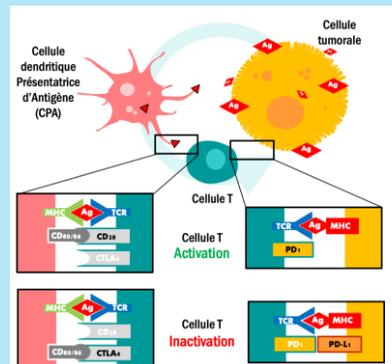
©Colomer-Lahiguera 2023

27

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

➤ Les traitements d'immunothérapie comme les IPC présentent des **caractéristiques différentes** des traitements anticancéreux conventionnels

- **mécanisme d'action**



Cible	Médicaments
CTLA-4	Ipilimumab
PD-1	Nivolumab
	Pembrolizumab
PD-L1	Atezolizumab
	Avelumab
	Durvalumab

Tykodi S. PD-1 as an emerging therapeutic target in renal cell carcinoma: current evidence. *Onco Targets Ther.* 2014;7:1349-1359

©Colomer-Lahiguera 2023

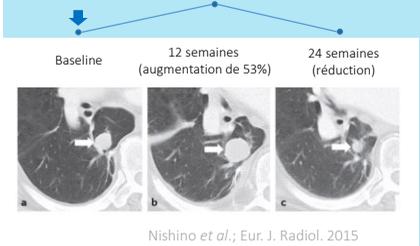
28

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

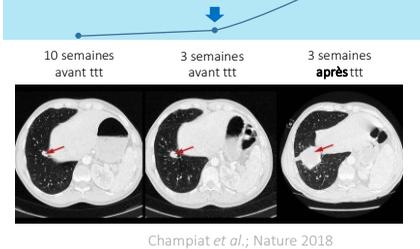
➤ Les traitements d'immunothérapie comme les IPC présentent des **caractéristiques différentes** des traitements anticancéreux conventionnels

- **mécanisme d'action**
- **temps de réponse**
- **profil atypique de réponse (pseudo-progression – hyper-progression)**

pseudo-progression



hyper-progression



©Colomer-Lahiguera 2023

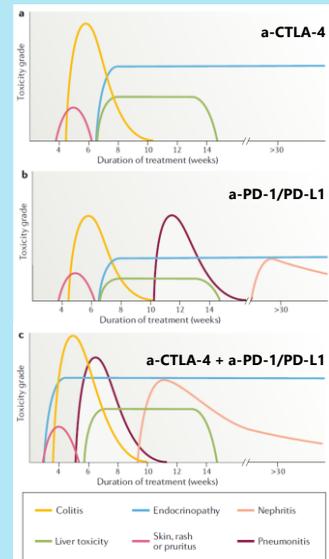
29

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

➤ Les traitements d'immunothérapie comme les IPC présentent des **caractéristiques différentes** des traitements anticancéreux conventionnels

- **mécanisme d'action**
- **temps de réponse**
- **profil atypique de réponse (pseudo-progression – hyper-progression)**
- **effets indésirables immuno-médiés (irAEs)**

Apparition des effets indésirables (IPC)



Martins *et al.*; Nat Rev Clin Oncol, 2019

©Colomer-Lahiguera 2023

30

Combinaison des IPCs est associée à un risque plus élevé de irAEs

irAE (any grade)	CTLA-4	PD-1	PD-L1	PD-1 + CTLA-4	PD-L1 + CTLA-4
	4783	5176	790	462	117
Diarrhea	31.80%	10.50%	4.40%	42.90%	29.90%
Colitis	7.70%	0.80%	1.10%	13.90%	12.10%
Pruritus	22.00%	11.10%	6.70%	35.10%	20.50%
Rash	24.40%	12.80%	7.20%	45.20%	14.50%
Vitiligo	0.60%	3.70%	NR*	8.00%	NR
Hypophysitis	5.40%	0.30%	NR	8.00%	NR
Hypothyroidism	2.90%	5.50%	4.30%	13.90%	10.30%
Hyperthyroidism	0.40%	2.10%	2.30%	7.60%	NR
Pneumonitis	0.30%	2.60%	2.30%	7.10%	5.10%

El Osta B, *et al.*; Crit Rev Oncol/Hemat, 2017

Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma

Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Vanna Chiarion-Sileni, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D., Jean-Jacques Grob, M.D., C. Lance Cowey, M.D., Christopher D. Lao, M.D., M.P.H., John Wagstaff, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Pier F. Ferrucci, M.D., Michael Smylie, M.D., Reinhard Dummer, M.D., *et al.*

Table 2. Treatment-Related Adverse Events.*

Table 2. Treatment-Related Adverse Events.*

Event	Nivolumab plus Ipilimumab (N=313)		Nivolumab (N=313)		Ipilimumab (N=311)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
number of patients with event (percent)						
Any treatment-related adverse event	300 (96)	184 (59)	270 (86)	67 (21)	268 (86)	86 (28)
Diarrhea	142 (45)	29 (9)	60 (21)	9 (3)	105 (34)	18 (6)
Nausea	88 (28)	7 (2)	41 (13)	0	51 (16)	2 (1)
Vomiting	48 (15)	7 (2)	22 (7)	1 (<1)	24 (8)	1 (<1)
Abdominal pain	36 (11)	1 (<1)	18 (6)	0	28 (9)	2 (1)
Colitis	40 (13)	26 (8)	7 (2)	3 (1)	31 (10)	24 (8)
Headache	35 (11)	2 (1)	24 (8)	0	25 (8)	1 (<1)
Arthralgia	43 (14)	2 (1)	31 (10)	1 (<1)	22 (7)	0
Increased lipase level	44 (14)	34 (11)	27 (9)	14 (4)	18 (6)	12 (4)
Increased amylase level	26 (8)	9 (3)	20 (6)	4 (2)	15 (5)	4 (1)
Increased aspartate aminotransferase level	51 (16)	19 (6)	34 (11)	3 (1)	12 (4)	2 (1)
Increased alanine aminotransferase level	60 (19)	27 (9)	13 (4)	4 (1)	12 (4)	1 (0)
Decreased weight	19 (6)	0	10 (3)	0	4 (1)	1 (<1)
Hypothyroidism	53 (17)	1 (<1)	33 (11)	0	14 (5)	0
Hyperthyroidism	35 (11)	3 (1)	14 (4)	0	3 (1)	0
Hypophysitis	23 (7)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	12 (4)	5 (2)
Decreased appetite	60 (19)	4 (1)	36 (12)	0	41 (13)	1 (<1)
Cough	25 (8)	0	19 (6)	2 (1)	15 (5)	0
Dyspnea	36 (12)	3 (1)	19 (6)	1 (<1)	12 (4)	0
Pneumonitis	22 (7)	3 (1)	5 (2)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	123 (39)	95 (30)	37 (12)	24 (8)	49 (16)	43 (14)

©Colomer-Lahiguera 2023

Wolchok JD *et al.*, N Engl J Med. 2017

31

Moment d'apparition des irAEs

(médiane et intervalle)

- types de irAEs
- d'organes impliqués
- le temps d'apparition (1 jour – 33 mois)
- même après avoir complété/arrêté ttt

varient de patient à patient

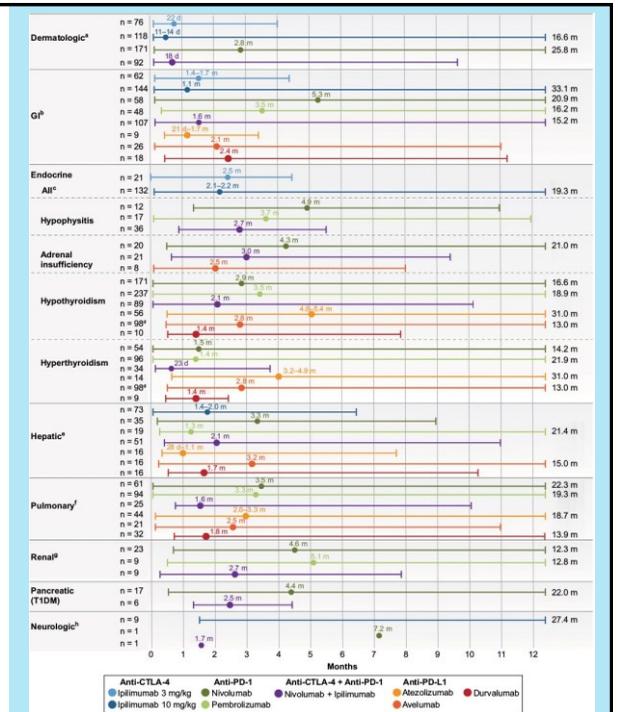
La surveillance systématique régulière est importante

Les irAEs peuvent être gérés est traités de manière efficace s'ils sont détectés précocement

EDUCATION AUX PATIENTS
(SIGNES ET SYMPTOMES A SURVEILLER)

Abréviations: d, jours; GI, gastro-intestinal; ICPI, immune checkpoint inhibitor; imAEs, immune-mediated adverse events; m, mois; T1DM, diabète mellitus type 1.

Davies M, Duffield EA. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events. *Immunotargets Ther.* 2017;6:51-71 <https://doi.org/10.2147/ITT.S141577>



32



Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologica Svizzera

Merci!

sara.colomer-lahiguera@chuv.ch

Unil
UNIL | Université de Lausanne
Faculté de biologie et de médecine
Institut universitaire de formation
et de recherche en soins

