

Quoi de neuf en biologie des sarcomes osseux?

Pr. F. Redini¹

Dr. T. Schubert²

¹ Laboratoire de Physiopathologie de la Résorption Osseuse et thérapie des tumeurs osseuses primitives INSERM UMR 957 Faculté de Médecine Nantes

² Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Cliniques Universitaires Saint-Luc Bruxelles



Plan

Sujets abordés:

Génétique / épigénétique



Microenvironnement osseux



Thérapie ciblées



Résistance au traitement



Nouvelles perspectives thérapeutiques



Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency

Michal Kovac^{1,2,*}, Claudia Blattmann^{3,4,*}, Sebastian Ribi^{1,*}, Jan Smida^{5,6}, Nikola S. Mueller⁷, Florian Engert^{8,9,10}, Francesc Castro-Giner², Joachim Weischenfeldt¹¹, Monika Kovacova¹², Andreas Krieg¹³, Dimosthenis Andreou^{14,†}, Per-Ulf Tunn¹⁴, Hans Roland Dürr¹⁵, Hans Rechl¹⁶, Klaus-Dieter Schaser¹⁷, Ingo Melcher¹⁸, Stefan Burdach⁶, Andreas Kulozik⁴, Katja Specht¹⁹, Karl Heinemann²⁰, Simone Fulda^{8,9,10}, Stefan Bielack³, Gernot Jundt¹, Ian Tomlinson², Jan O. Korbel¹¹, Michaela Nathrath^{5,6,21,**} & Daniel Baumhoer^{1,**}

Hypothèse de base: génétique de l'OSS très variable

Hétérogénéité marquée entre les tumeurs mais également en intra tumoral

Classiquement: TP53 et RB1

Il existe une sous-population de patient \pm 30% répondant moins bien au traitement multimodal actuel

=> génétique différente?

Objectifs: identifier des patterns de mutations différentes et d'autres gènes potentiels impliqués dans l'oncogenèse.



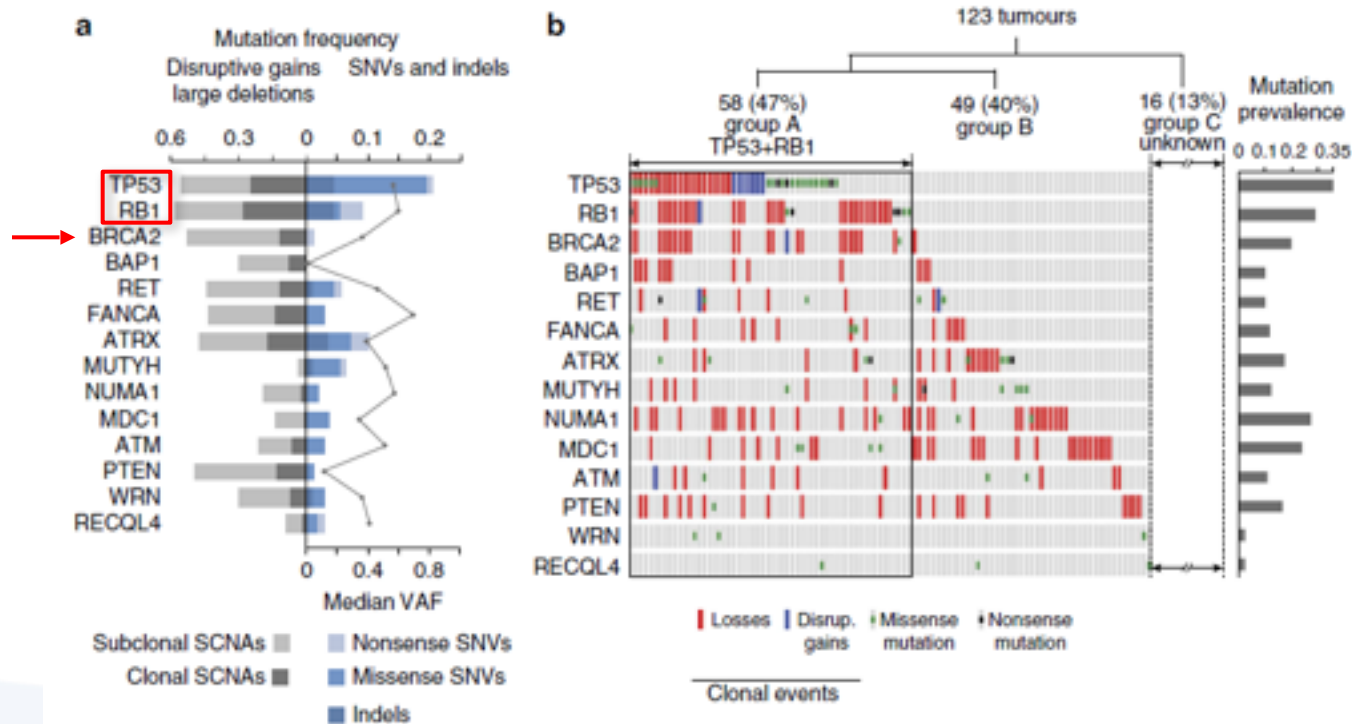
Génétique / épigénétique

Recherche de « motifs » de mutations dans 123 tumeurs

Identification

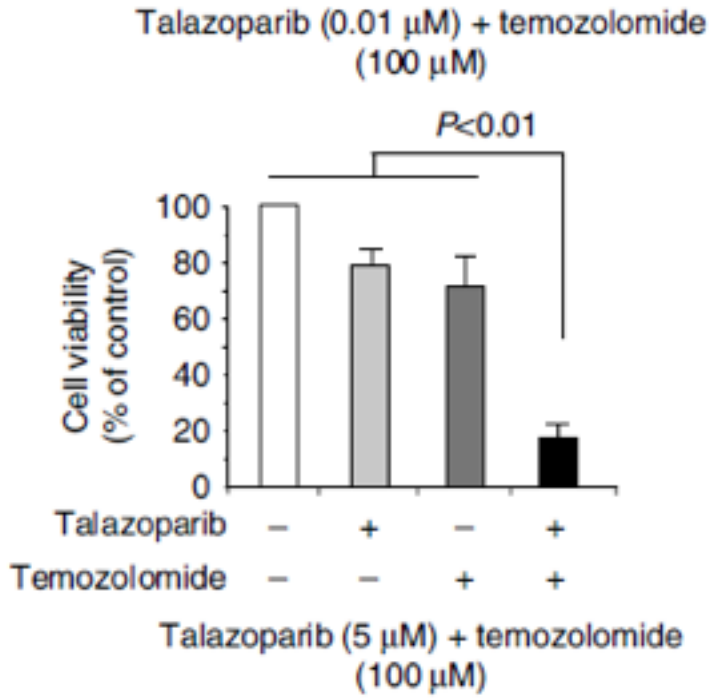
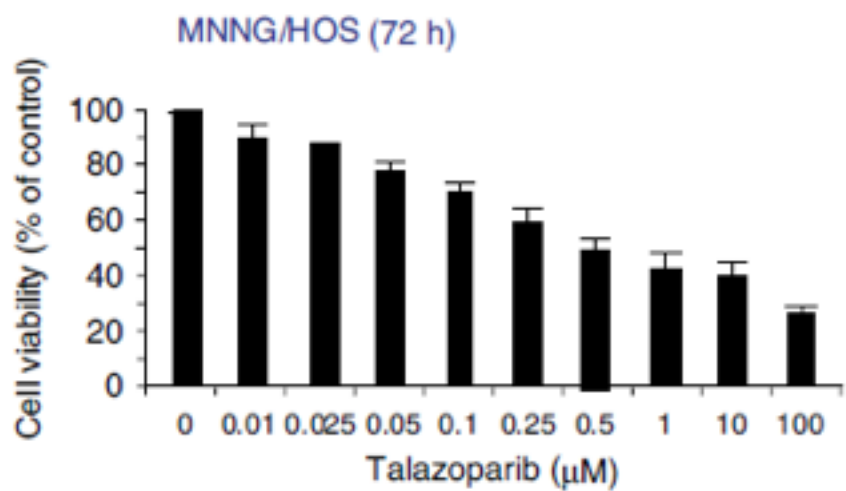
- Classique TP53 et RB1 dans 47% des cas
- 40% « alternative pathways » dont
 - BRCA2, BAP1, RET, MUTYH, ATM, PTEN, WRN, RECQL4 bien connus dans l'oncogénèse
 - ATRX, FANCA, NUMA1, MDC1 qui sont connus pour augmenter la susceptibilité à la genèse d'un cancer

87% des OSS expliqués par des mutations dans 14 gènes



Génétique / épigénétique

Intérêt particulier pour BRCA2: possibilité de traitement:



Microenvironnement osseux

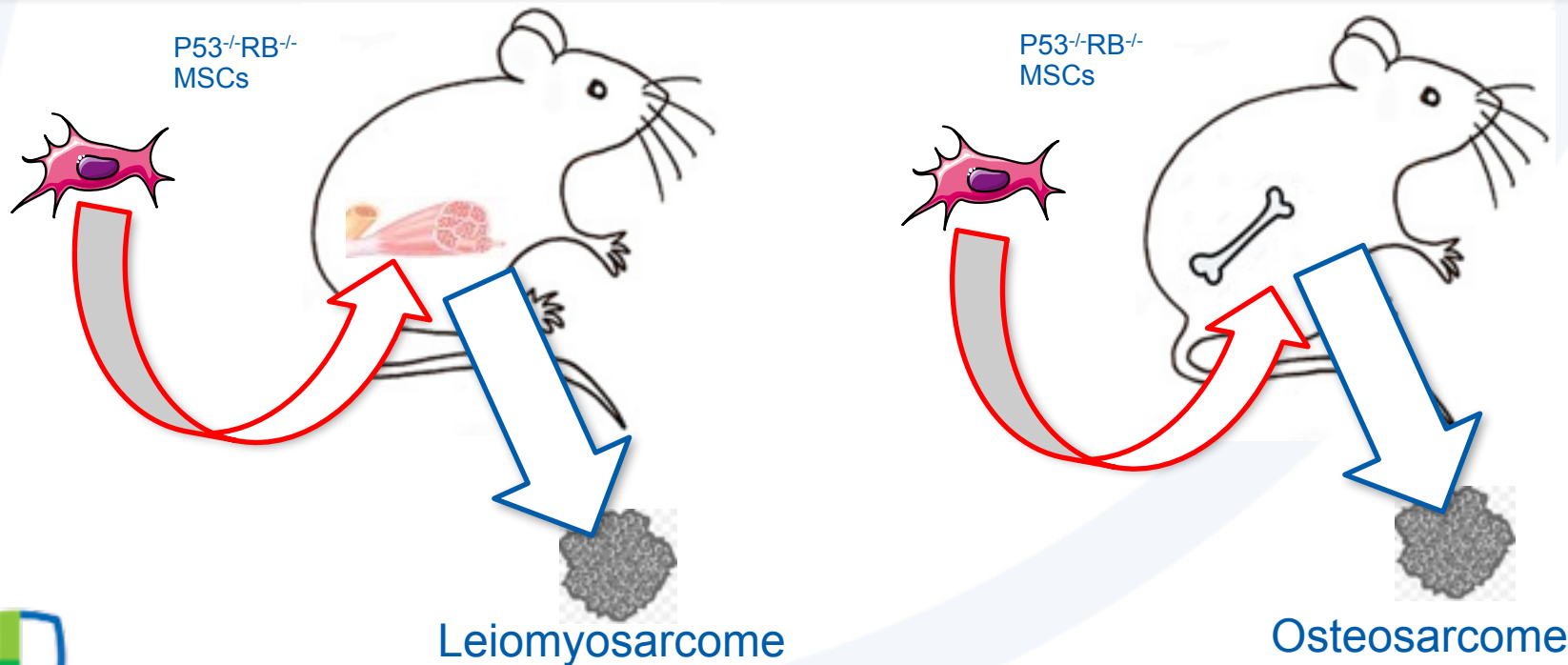
Bone Environment is Essential for Osteosarcoma Development from Transformed Mesenchymal Stem Cells

RUTH RUBIO,^a ANDER ABARRATEGI,^b JAVIER GARCIA-CASTRO,^b LUCIA MARTINEZ-CRUZADO,^c CARLOS SUAREZ,^c JUAN TORININ,^c LAURA SANTOS,^c AURORA ASTUDILLO,^c ISABEL COLMENERO,^d FRANCISCA MULERO,^c MICHAEL ROSU-MYLES,^f PABLO MENENDEZ,^{g,h} RENE RODRIGUEZ^{g,c}

STEM CELLS 2014;32:1136-1148

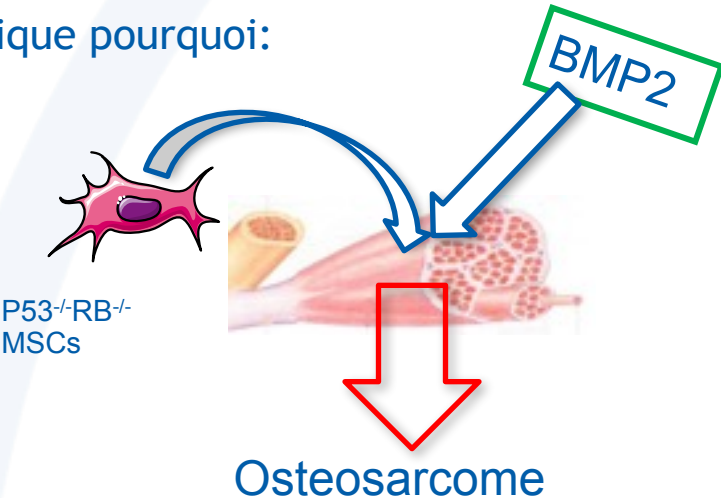
OSS: forte instabilité chromosomique => beaucoup d'aberrations génétiques

Evidence expérimentale: cellules origines seraient des MSCs ou des OB dérivant de MSCs qui acquièrent les mutations sous l'influence de signaux locaux micro environnementaux.



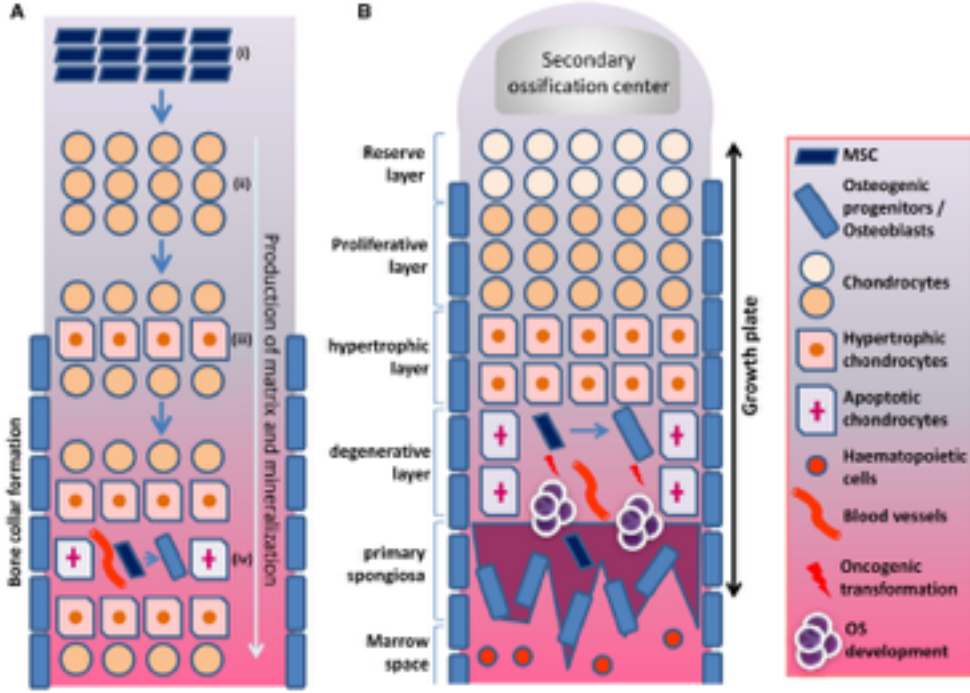
Microenvironnement osseux

Explique pourquoi:



Mais aussi:

- La corrélation entre les pics de croissance (pics hormonaux) et les pics d'incidence OSS
- La préférence de l'OSS pour les zones métaphysaires



Microenvironnement osseux

Bone microenvironment signals in osteosarcoma development

Cell. Mol. Life Sci. (2015) 72:3097–3113
DOI 10.1007/s00018-015-1918-y

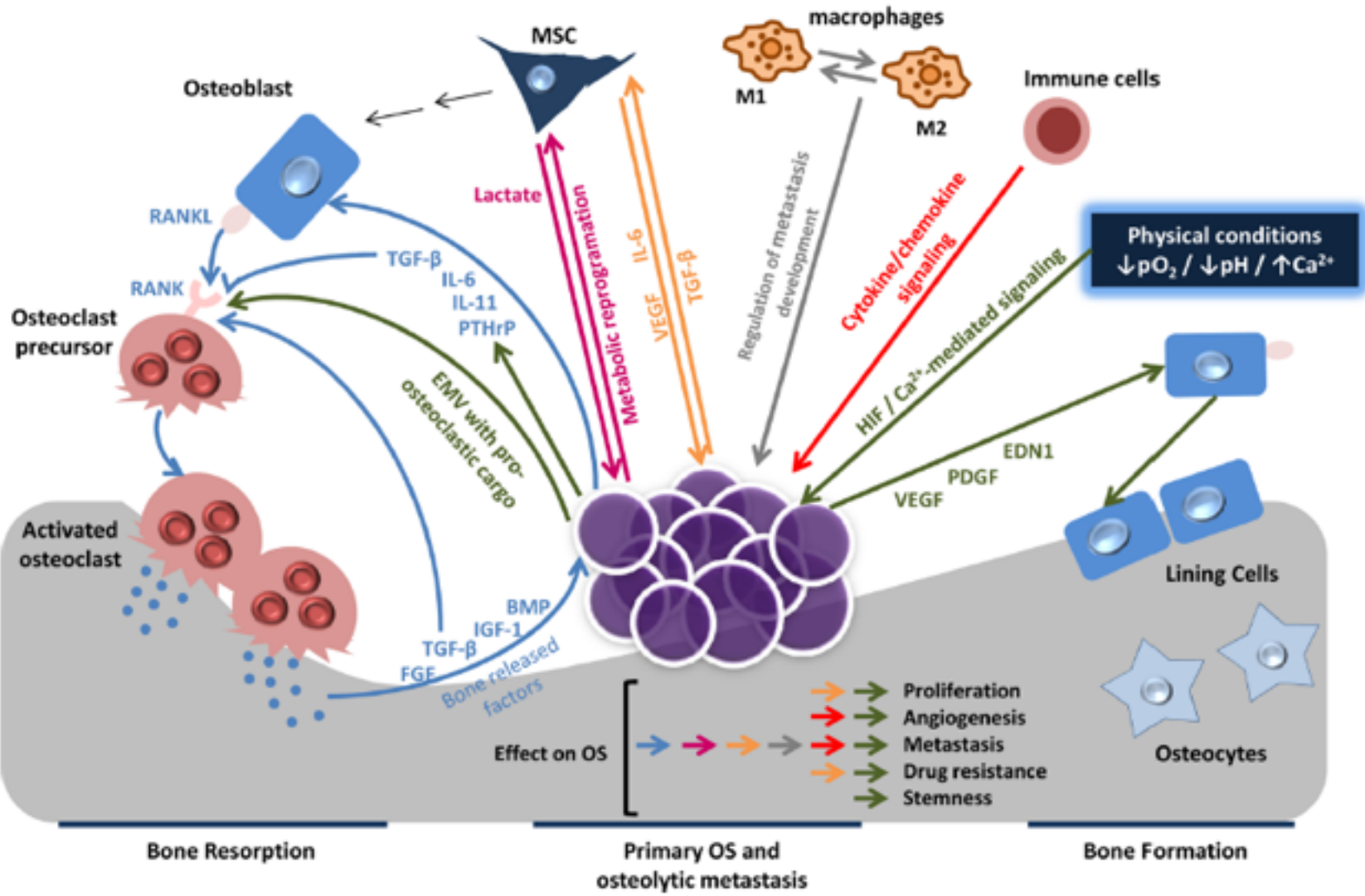
Arantazu Alfranca¹ · Lucia Martinez-Cruzado² · Juan Tornin² · Ander Abarrategi^{1,3} · Teresa Amaral^{4,5} · Enrique de Alava^{4,5} · Pablo Menendez^{6,7} · Javier Garcia-Castro¹ · Rene Rodriguez²

Revue de littérature

- Formation de os pathologique dans la genèse de l'OSS (BMP, GH, ...)
- Le déséquilibre de l'homéostasie osseuse par l'interaction entre la tumeur et l'os
- « Echanges » entre cellules tumorales et cellules osseuses
 - TGF/BMP
 - WNT
 - Ligands des tyrosine kinase (FGF, IGF, VEGF, PDGF)
 - Hedgehog
 - Notch
 - MicroRNA
 - Immunomodulation
 - ...



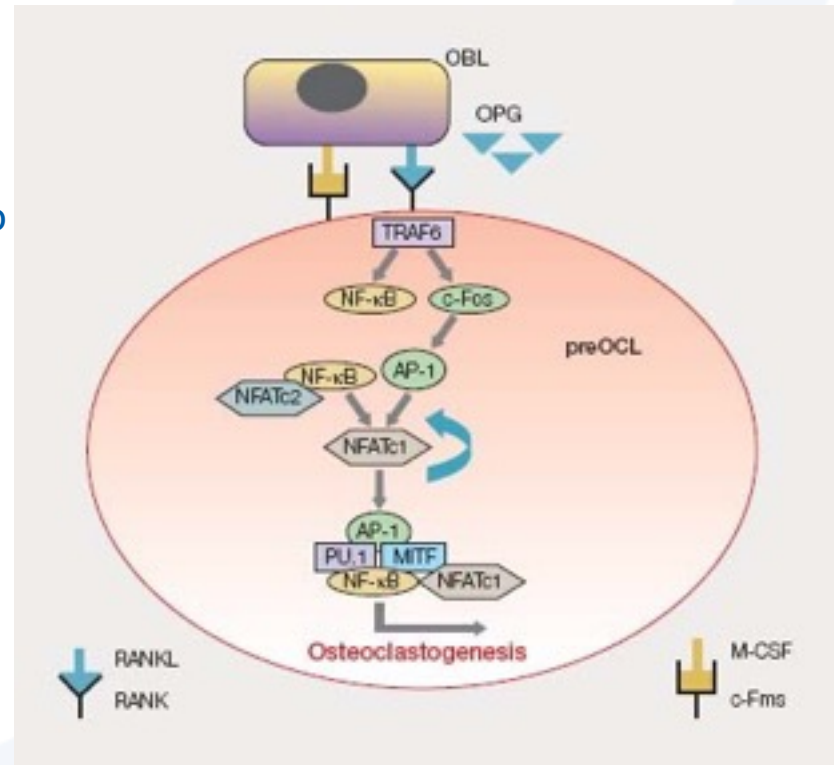
Microenvironnement osseux



Receptor activator of nuclear factor κ B expression is a prognostic factor in human osteosarcoma

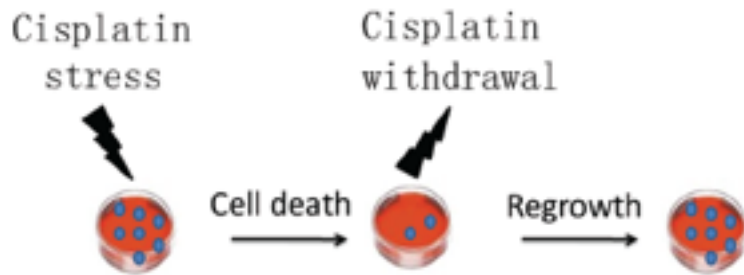
KLEMENS TRIEB^{1,2} and REINHARD WINDHAGER³

- OSS RANK + vs. RANK - : 18% (8/43 pat)
- Pas de corrélation entre statu RANK et réponse à Chimio
 - RANK + = 13% survie vs. 63% si RANK -
 - Pas de corrélation entre survenue métastases et statu RANK

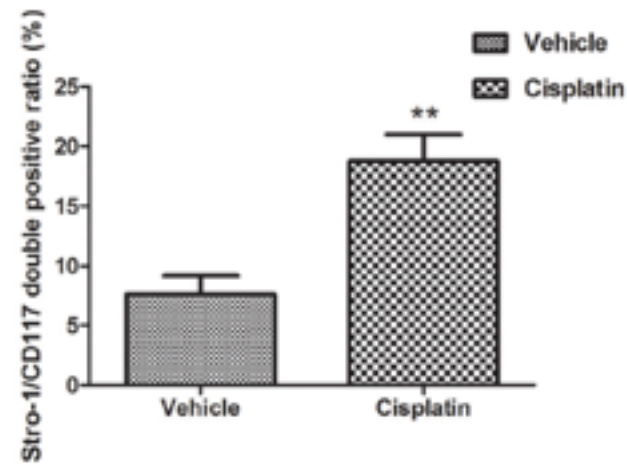
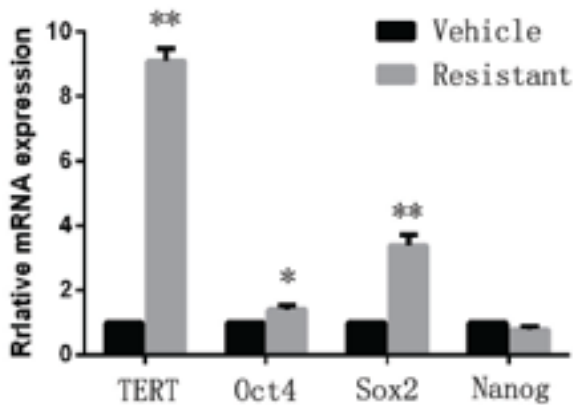


Cisplatin selects for stem-like cells in osteosarcoma by activating notch signaling

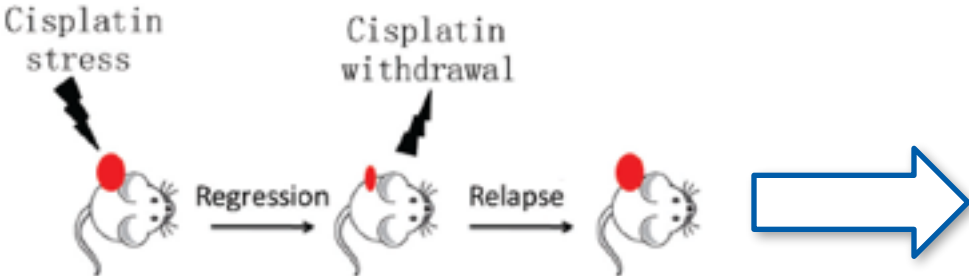
Ling Yu^{1,*}, Zhengfu Fan^{2,*}, Shuo Fang^{1,*}, Jian Yang¹, Tian Gao², Bruno M. Simões³, Rachel Eyre³, Weichun Guo¹, Robert B. Clarke³



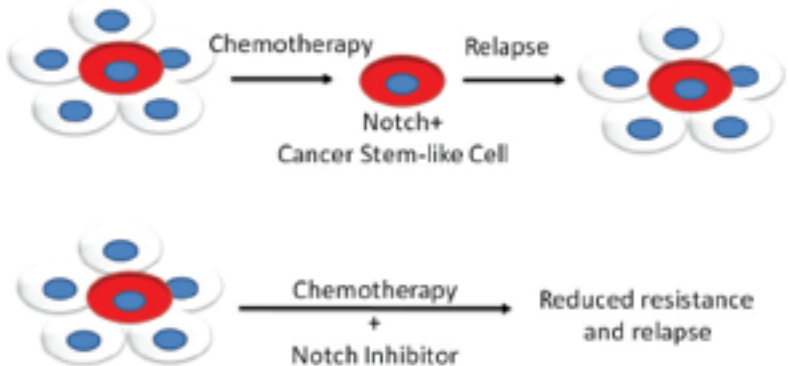
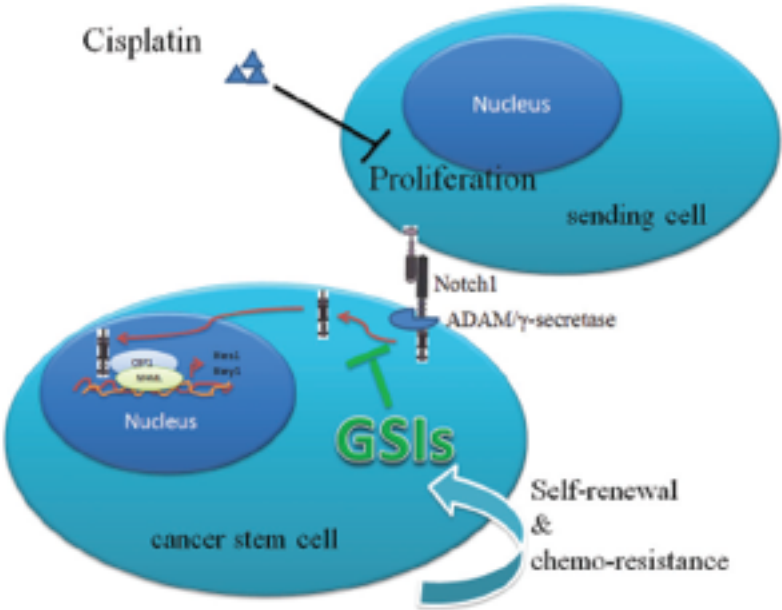
Isolement d'une sous population de cellules (CSCs - Cancer Stem cells) d'OSS sélectionnées résistantes au Cisplatine



Microenvironnement osseux: Notch



- ↓ masse tumorale 70%
- ↑% cellules chimioR
- ↑ récidence



Microenvironnement osseux: SDF1-CXCR4 et Wnt/ β cat dans la progression de l'OSS

SDF-1/CXCR4 promotes F5M2 osteosarcoma cell migration by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway

Med Oncol (2015) 32:194
DOI 10.1007/s12032-015-0576-0

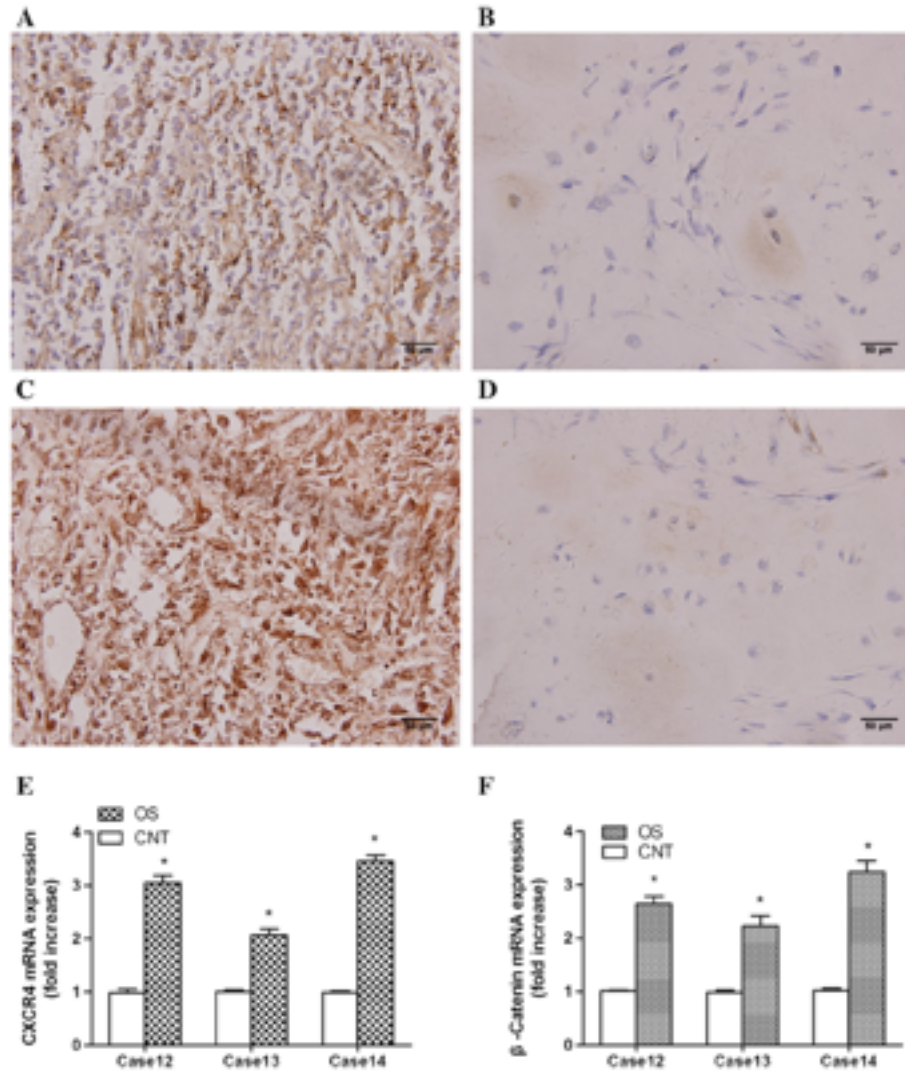
Yao Lu¹ · Bin Hu² · Guo-Feng Guan¹ · Jie Chen¹ · Chun-qiu Wang³ ·
Qiong Ma¹ · Yan-Hua Wen¹ · Xiu-Chun Qiu¹ · Xiao-ping Zhang¹ ·
Yong Zhou¹

Démonstré:

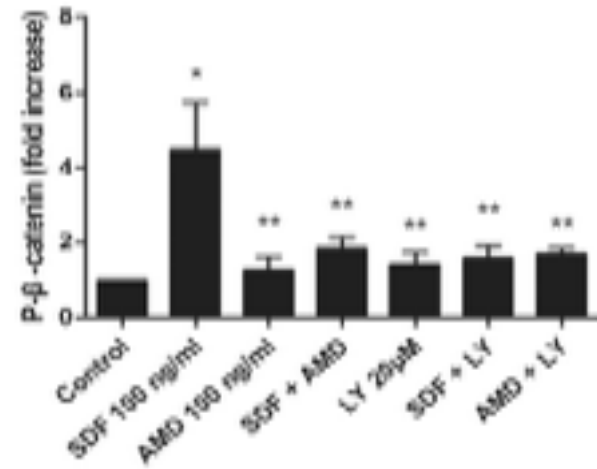
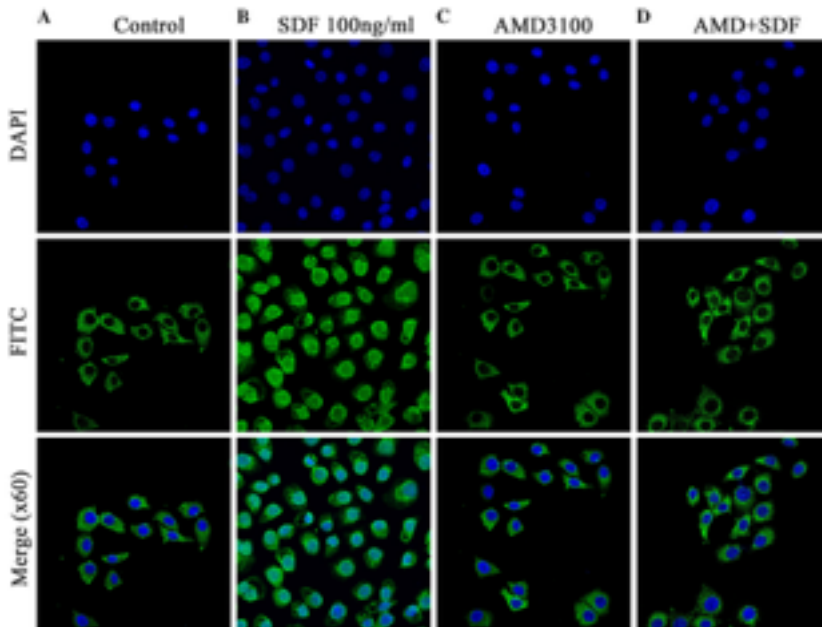
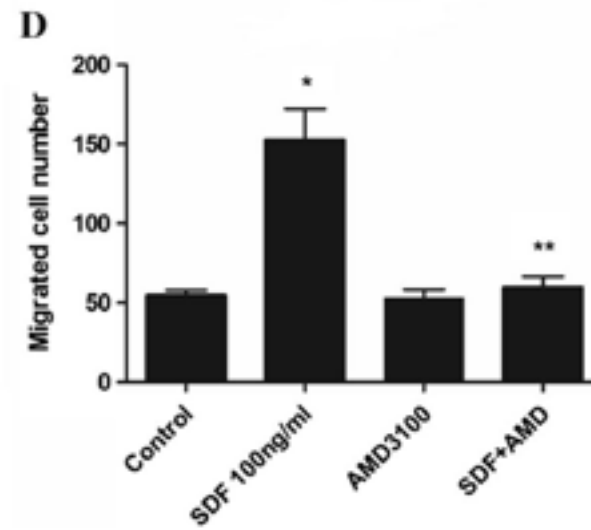
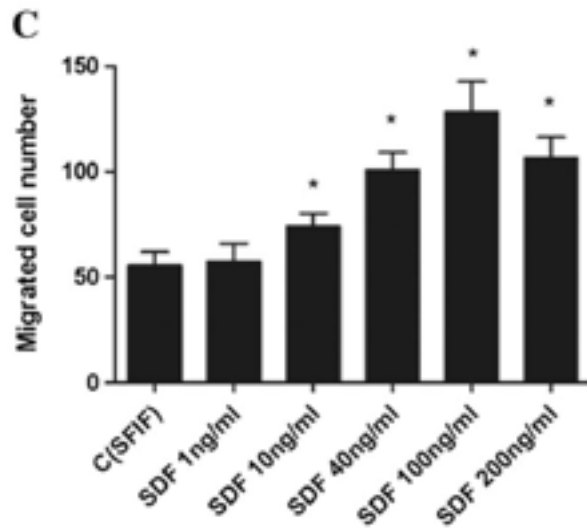
- Couplage SDF1-CXCR4 augmente la progression tumorale (cancer sein)
- Couplage aberrant Wnt/ β cat joue rôle dans genèse cancer (sein, colon, prostate et OSS)
- Voie SDF1-CXCR4 // Wnt/ β cat augmente la progression tumorale dans le cancer du sein, mais pas dans l'OSS



Microenvironnement osseux: SDF1-CXCR4 et Wnt/ β cat dans la progression de l'OSS



Migration



Expression β cat



Thérapie ciblée: GD2 et GD3

Oncotargets GD2 and GD3 are highly expressed in sarcomas of children, adolescents, and young adults

Konstantin Dobrenkov¹ | Irina Ostrovnaya² | Jessie Gu¹ | Irene Y. Cheung¹ |

Nai-Kong V. Cheung¹

Pediatr Blood Cancer 2016;00: 1-7

Ganglioside GD2 as a Therapeutic Target for Antibody-Mediated Therapy in Osteosarcoma

Michael Roth, MD¹, Marissa Linkowski¹, John Tarim¹, Sajida Piperdi¹, Rebecca Sowers¹, David Geller², Jonathan Gill, MD¹, and Richard Gorlick, MD^{1,3}

Cancer. 2014 February 15; 120(4): 548-554.

GD2 et GD3 hautement exprimé sur

- Ostéosarcome
- Famille des Ewing
- Rhabdomyosarcome

Anti GD2 déjà connu pour augmenter la survie des patients atteints de Neuroblastome



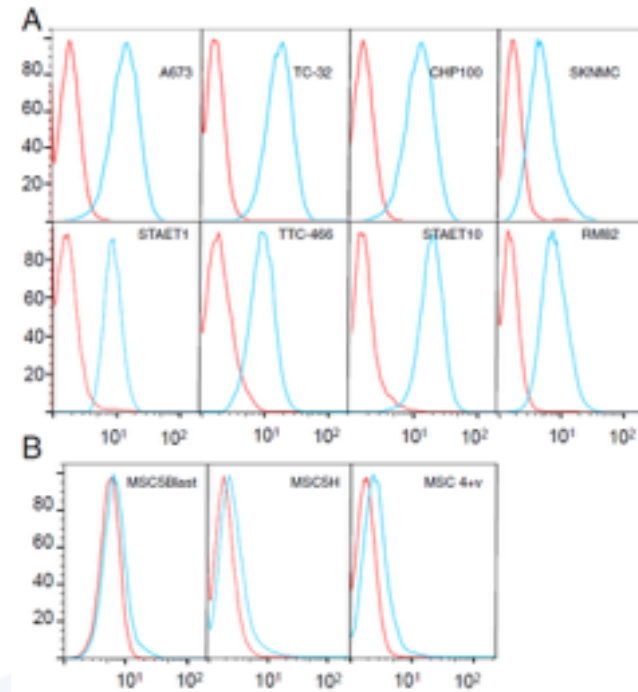
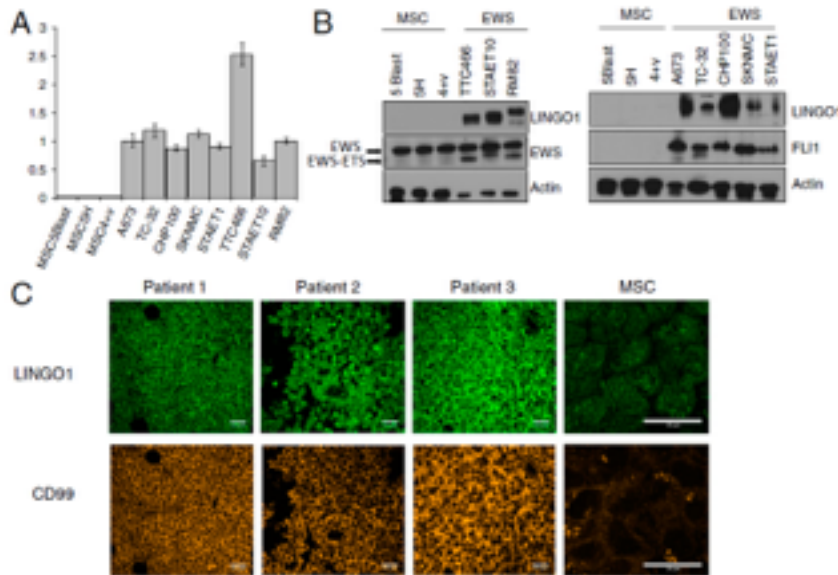
Thérapie ciblée: LINGO1 dans l'Ewing

Exploring the surfaceome of Ewing sarcoma identifies a new and unique therapeutic target

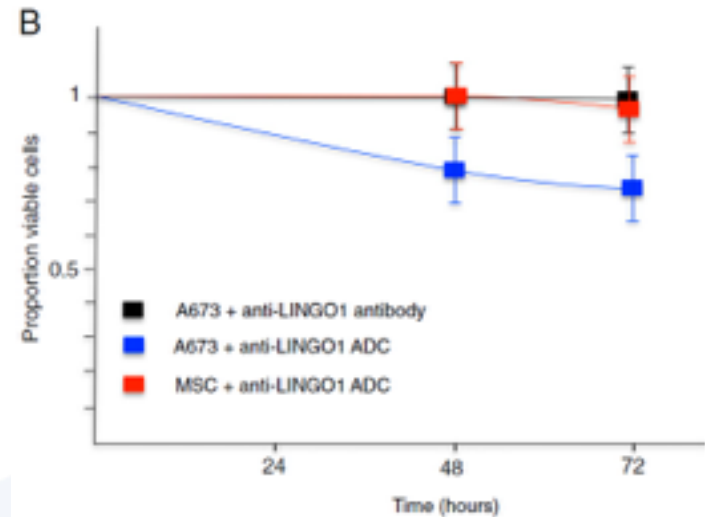
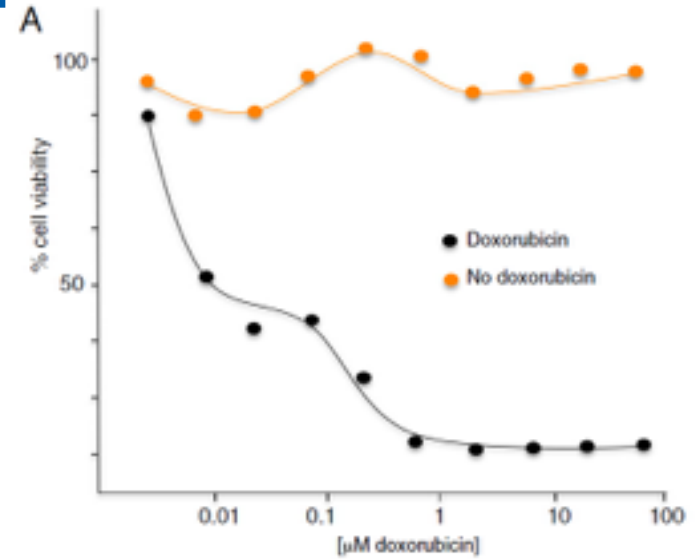
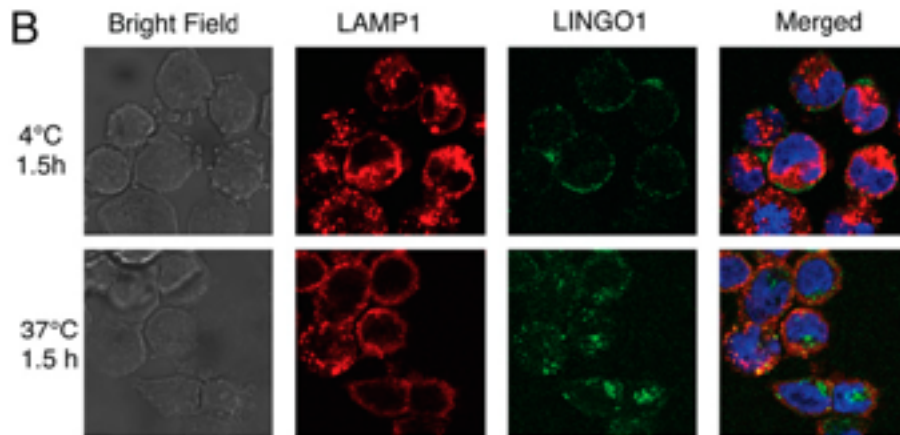
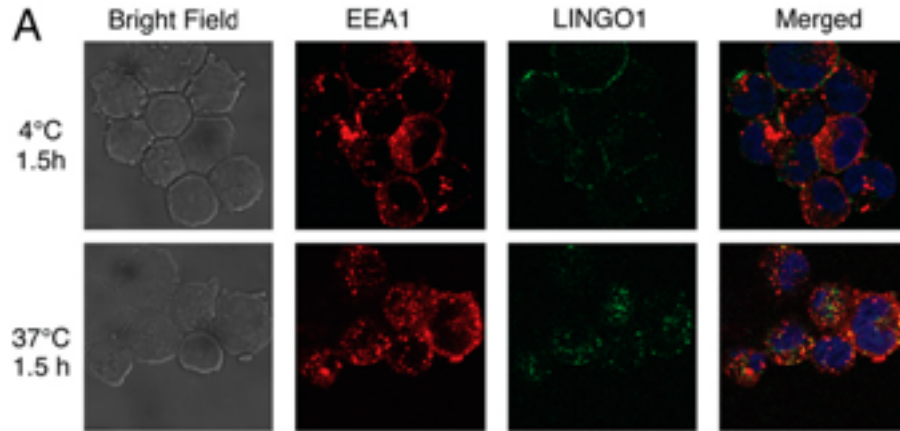
Jennifer Town^a, Helio Pais^a, Sally Harrison^{b,1}, Lucy F. Stead^{b,1}, Carole Bataille^c, Wilawan Bunjobpol^a, Jing Zhang^a, and Terence H. Rabbitts^{a,2}

PNAS | March 29, 2016 | vol. 113 | no. 13 | 3603-3608

Identifiant par séquençage ARN une protéine de surface typique de l'Ewing: LINGO1
Notion de « surfaceome »



Thérapie ciblée: LINGO1 dans l'Ewing



Seul souci: LINGO1 est présent sur les cellules de l'Ewing ... et dans le cerveau...



Thérapie ciblée: PARP et IGF1 dans l'Ewing

Ewing sarcoma: The clinical relevance of the insulin-like growth factor 1 and the poly-ADP-ribose-polymerase pathway

Annemiek M. van Maldegem ^a, Judith V.M.G. Bovée ^b,
Elleke F.P. Peterse ^b, Pancras C.W. Hogendoorn ^b, Hans Gelderblom ^{a,*}

IGF1-R

Trials conducted with an IGF-1R inhibitor enrolling exclusively ES patients showing the name of the author, the phase of the study, the drug tested, the dosage of the tested drugs, number of patients included, the response rate and the biomarkers tested.

Author	Phase	Drug	Dose	Nb of ES pts	Response for ES pts	Biomarkers tested
Juergens [56]	II	Figitumumab [®]	30 mg/kg/4 week	107	15 PR, 25 SD	Free IGF-I levels, total IGF-I level
Olmos [57]	Expansion cohort	Figitumumab [®]	20 mg/kg/4 week	16	1 CR, 1 PR, 6 SD	None
Malempati [58]	II	Cixutumumab [®]	6 mg/kg/week and 9 mg/kg/week	36	3 PR, 5 SD	IGF-I level, IGF-II level, IGF-IR level
Schöffski [59]	II	Cixutumumab [®]	10 mg/kg/2 week	18	1 PR, 5 SD	None
Pappo [60]	II	R1507	9 mg/kg/w	109	1 CR, 10 PR, 18 SD	Total IGF-I level
	II	R1507	27 mg/kg/3 week	6		
Tap [61]	II	Ganitumumab [®]	12 mg/kg/3 week	19	1 PR, 7 SD	IGF-I level
Naing [62]	II	Cixutumumab [®] and Temsirolimus [®]	6 mg/kg/week and 25 mg/kg/week	17	2 CR, 5 MR	None

CR = complete response ES = Ewing sarcoma; MR = minor response; Nb = number; PR = partial response; pts = patients; SD = stable disease; IGF: insulin-like growth.

PARP: une seule étude, 14 patients ,
pas de réponse (complète ou partielle) mais 4 patients avec maladie stable

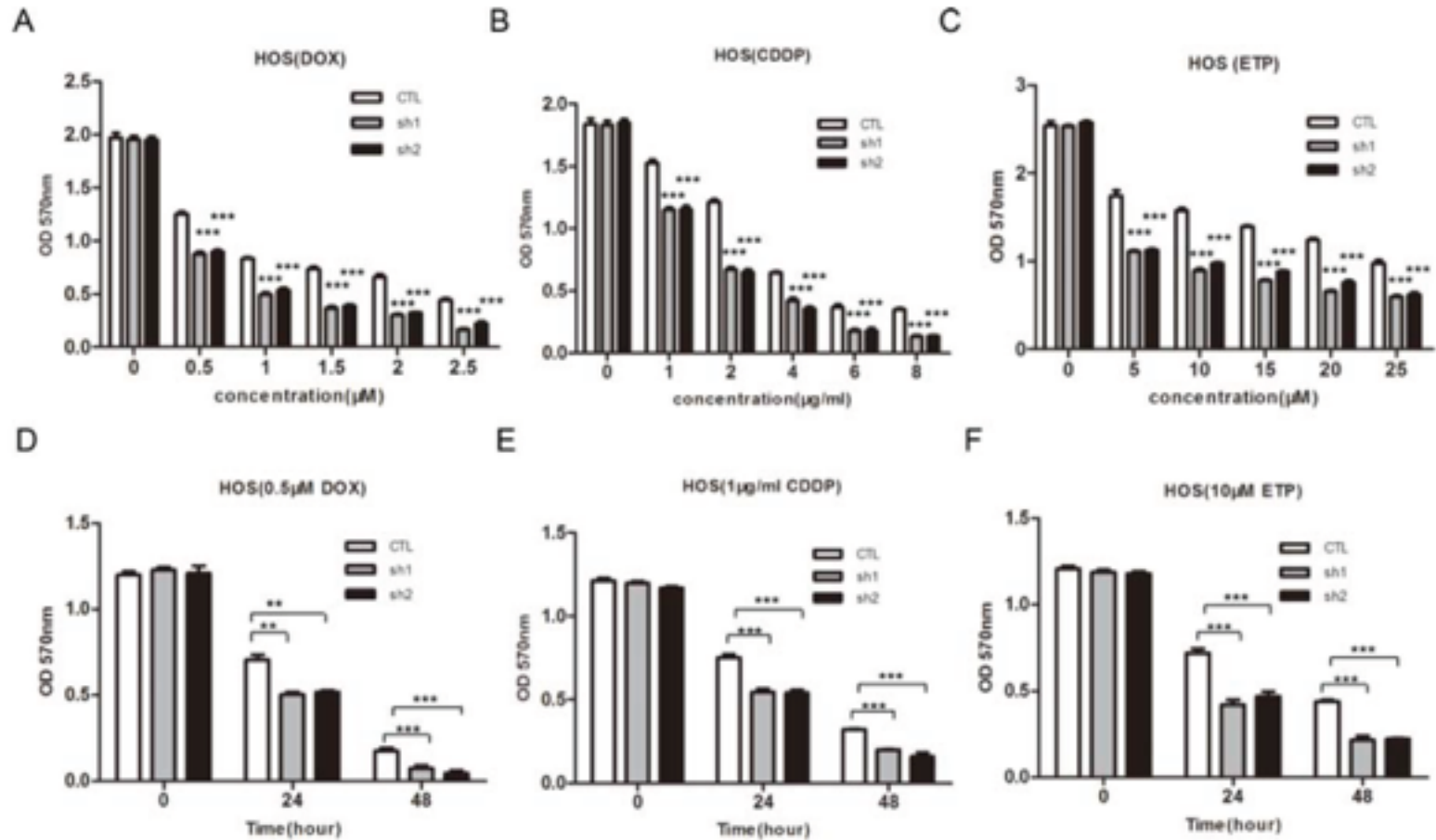


Thérapie ciblée et Résistance au traitement

PLA2G16 promotes osteosarcoma metastasis and drug resistance via the MAPK pathway

Oncotarget, Vol. 7, No. 14

Lin Li¹, Shoulei Liang², Amanda R. Wasylisen³, Yanqin Zhang¹, Xueli Yang¹, Bingzheng Zhou¹, Luling Shan², Xiuxin Han², Tianyang Mu¹, Guowen Wang², Shunbin Xiong^{1,3}

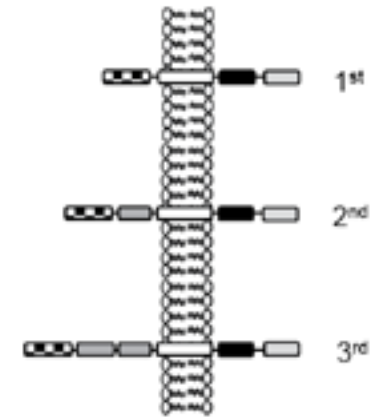
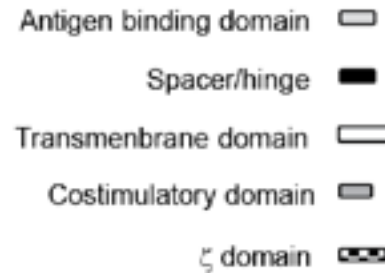
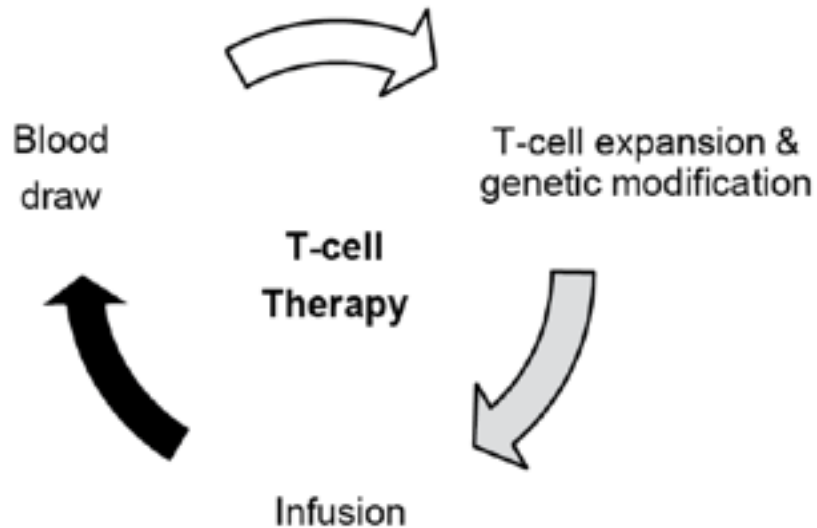


Perspectives - immunothérapie

Genetically Modified T-cell Therapy for the Treatment of Osteosarcoma: An Update

Christopher DeRenzo^{1,2,3} and Stephen Gottschalk^{1,2,3,4*}

J Clin Cell Immunol Volume 7 • Issue 2 • 1000417



Perspectives - pharmacodélivrance

Activity of MM-398, Nanoliposomal Irinotecan (nal-IRI), in Ewing's Family Tumor Xenografts Is Associated with High Exposure of Tumor to Drug and High *SLFN11* Expression

Min H. Kang^{1,2}, Jing Wang^{1,2}, Monish R. Makena^{1,2}, Joo-Sang Lee^{1,2}, Nancy Paz³, Connor P. Hall^{1,2}, Michael M. Song^{1,2}, Ruben I. Calderon^{1,2}, Riza E. Cruz^{1,2}, Ashly Hindle^{1,2}, Winford Ko^{1,2}, Jonathan B. Fitzgerald³, Daryl C. Drummond³, Timothy J. Triche⁴, and C. Patrick Reynolds^{1,2}

Utilisation d'un nanoliposome pour délivrer l'irinotecan de façon plus efficace
Démonstré sur des lignées cellulaires d'Ewing, Neuroblastome et rhabdomyosarcome
Déjà en Phase III sur cancer colorectal métastatique et cancer pancréatique

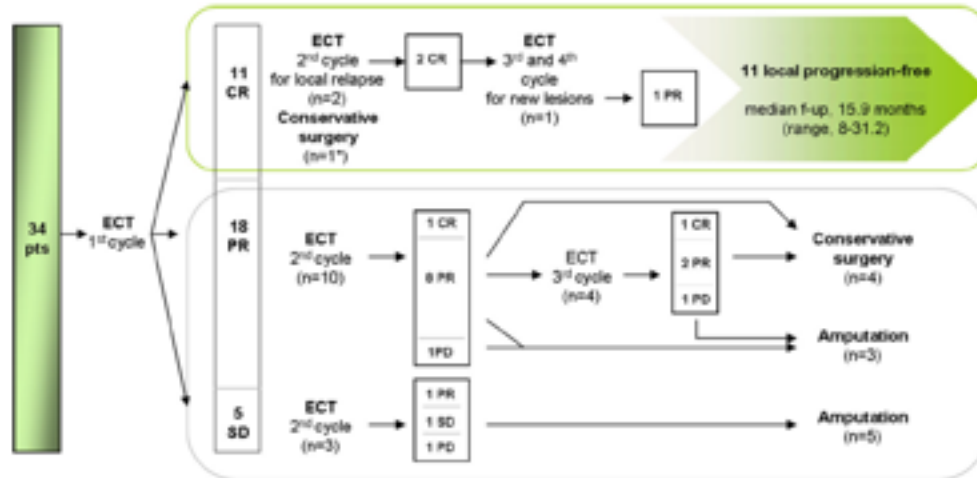


Perspectives - électrochimiothérapie

Electrochemotherapy Treatment of Locally Advanced and Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of a Non-Comparative Phase II Study

Luca G. Campana · Giuseppe Bianchi · Simone Mocellin · Sara Valpione · Laura Campanacci · Antonella Brunello · Davide Donati · Elisabetta Sieni · Carlo R. Rossi

World J Surg (2014) 38:813–822



Merci de votre attention

