Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Club Français du Pancréas

CRCT
Centre de Recherches en Cancérologie Toulouse
ONCOPOLE

Publication coup de cœur : Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors, Hopkins, […], Cantley, Nature

Club Français du Pancréas – 12/09/2019

UMR 1037, Equipe 17: SIGDYN Group - PI3K isoforms, Signalling & Cancerogenesis – Julie Guillermet-Guibert

Benoît Thibault

Problématiques :

- Le pronostic sombre du cancer du pancréas est en partie due à sa **résistance aux traitements existants, incluant les thérapies ciblées**.

- Du fait fait de la **prédominance des mutations oncogéniques de Kras** dans ce cancer, l'axe **PI3K/Akt** est très fortement dérégulé et participe à la croissance tumorale, le processus métastatique et la résistance au traitement.

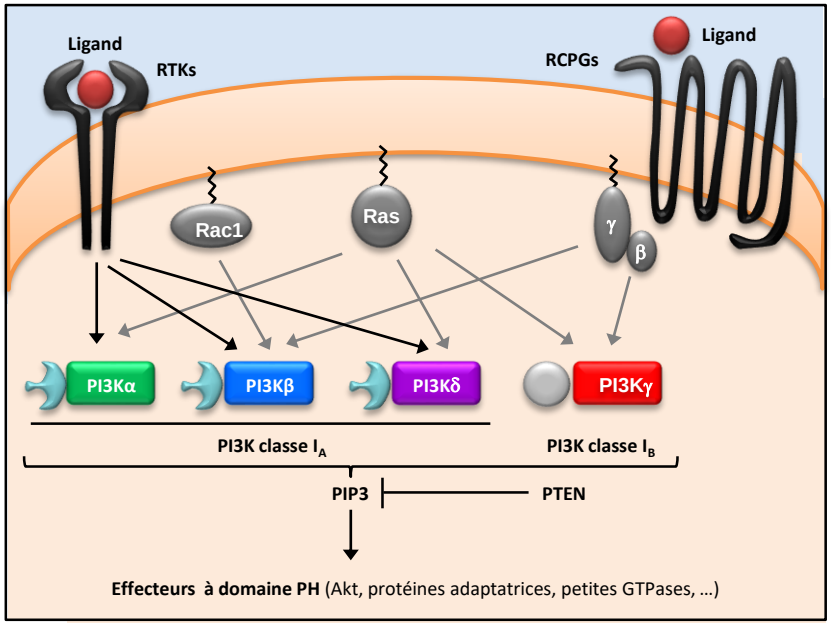
Problématiques :

- Le pronostic sombre du cancer du pancréas est en partie due à sa **résistance aux traitements existants, incluant les thérapies ciblées**.

- Du fait fait de la **prédominance des mutations oncogéniques de Kras** dans ce cancer, l'axe **PI3K/Akt** est très fortement dérégulé et participe à la croissance tumorale, le processus métastatique et la résistance au traitement.

- **L'inhibition de la voie PI3K/Akt constitue un enjeu thérapeutique majeur dans le cancer du pancréas**

L'utilisation clinique d'inhibiteurs de PI3K en monothérapie s'est révélée décevante du fait d'une fréquente résistance innée au traitement



Problématiques :

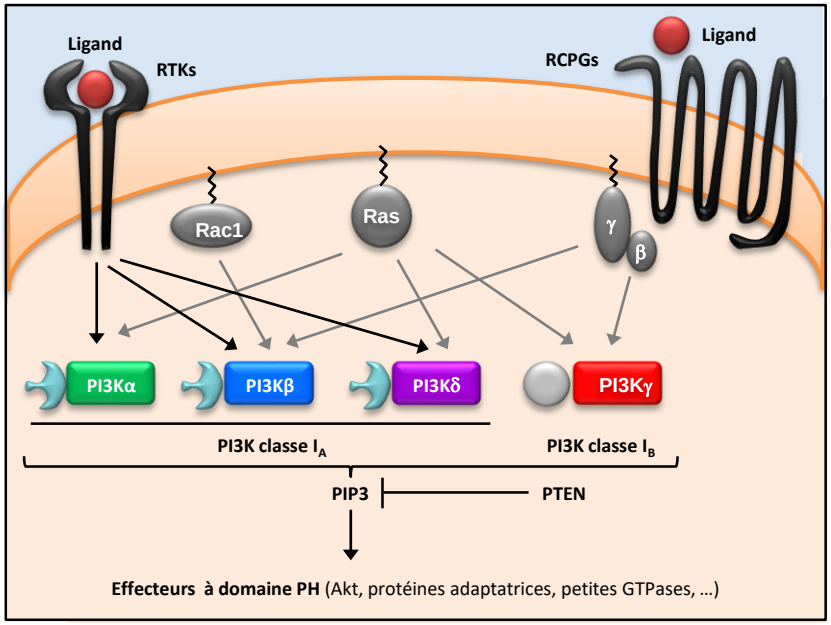
- Le pronostic sombre du cancer du pancréas est en partie due à sa **résistance aux traitements existants, incluant les thérapies ciblées**.

- Du fait fait de la **prédominance des mutations oncogéniques de Kras** dans ce cancer, l'axe **PI3K/Akt** est très fortement dérégulé et participe à la croissance tumorale, le processus métastatique et la résistance au traitement.

- **L'inhibition de la voie PI3K/Akt constitue un enjeu thérapeutique majeur dans le cancer du pancréas**

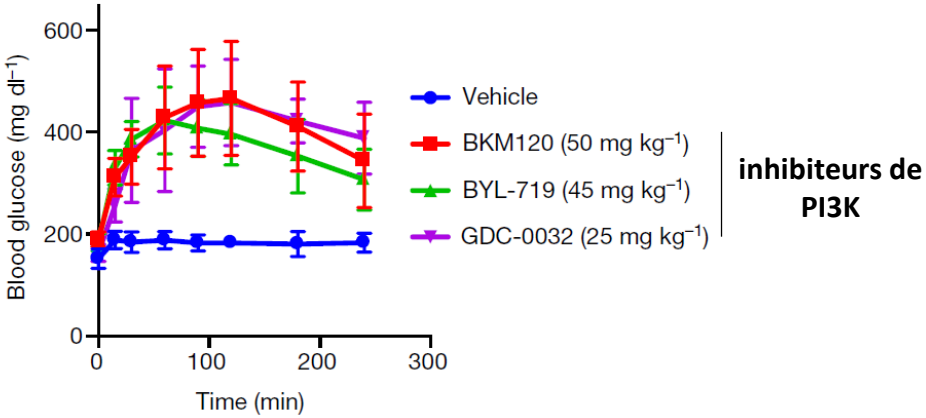
L'utilisation clinique d'inhibiteurs de PI3K en monothérapie s'est révélée décevante du fait d'une fréquente résistance innée au traitement

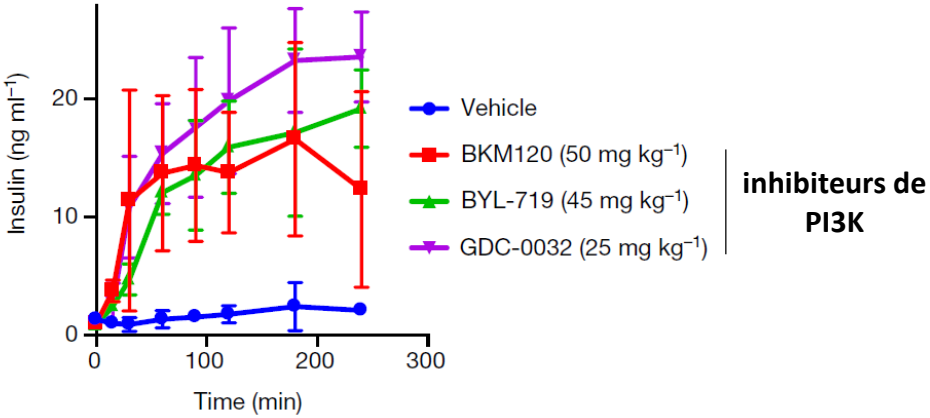
La sécrétion d'insuline par le pancréas pourrait être à l'origine de cette résistance aux inhibiteurs de PI3K



L'inhibition pharmacologique des PI3K induit une sécrétion d'insuline par le pancréas

Traitement de souris WT avec des inhibiteurs de PI3K

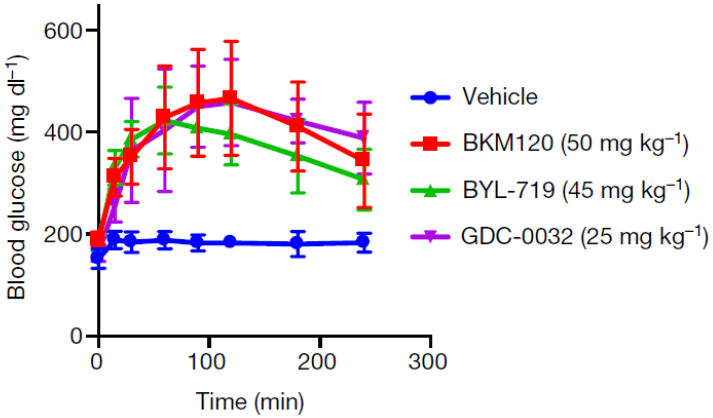




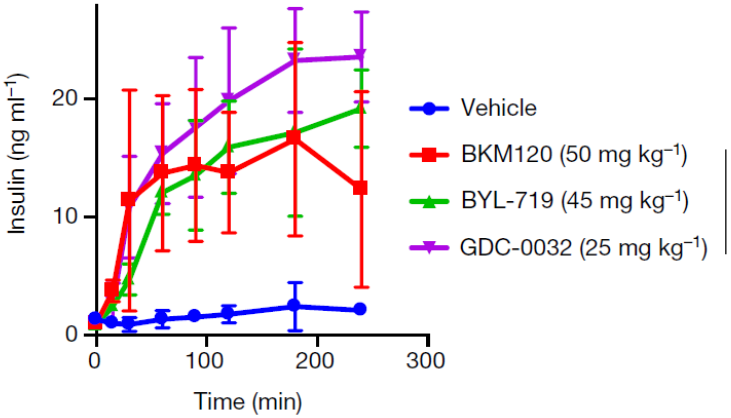
L'inhibition des PI3K entraîne une hyperglycémie responsable d'une sécrétion d'insuline par le pancréas

L'inhibition pharmacologique des PI3K induit une sécrétion d'insuline par le pancréas

Traitement de souris WT avec des inhibiteurs de PI3K

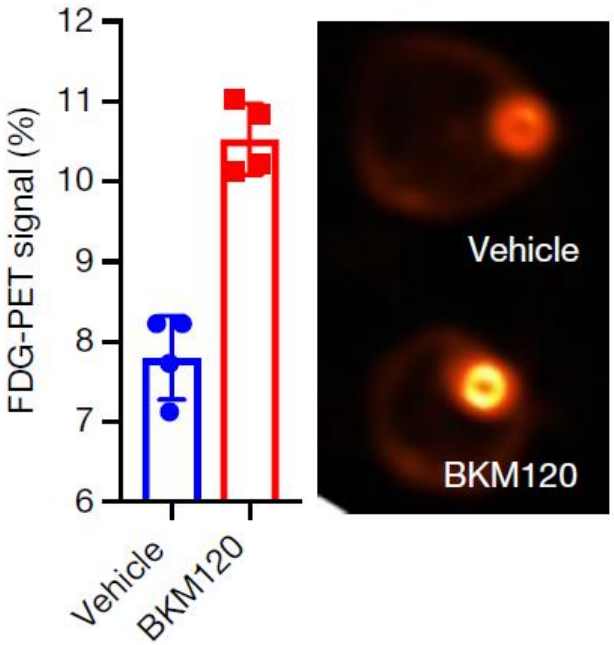


inhibiteurs de PI3K



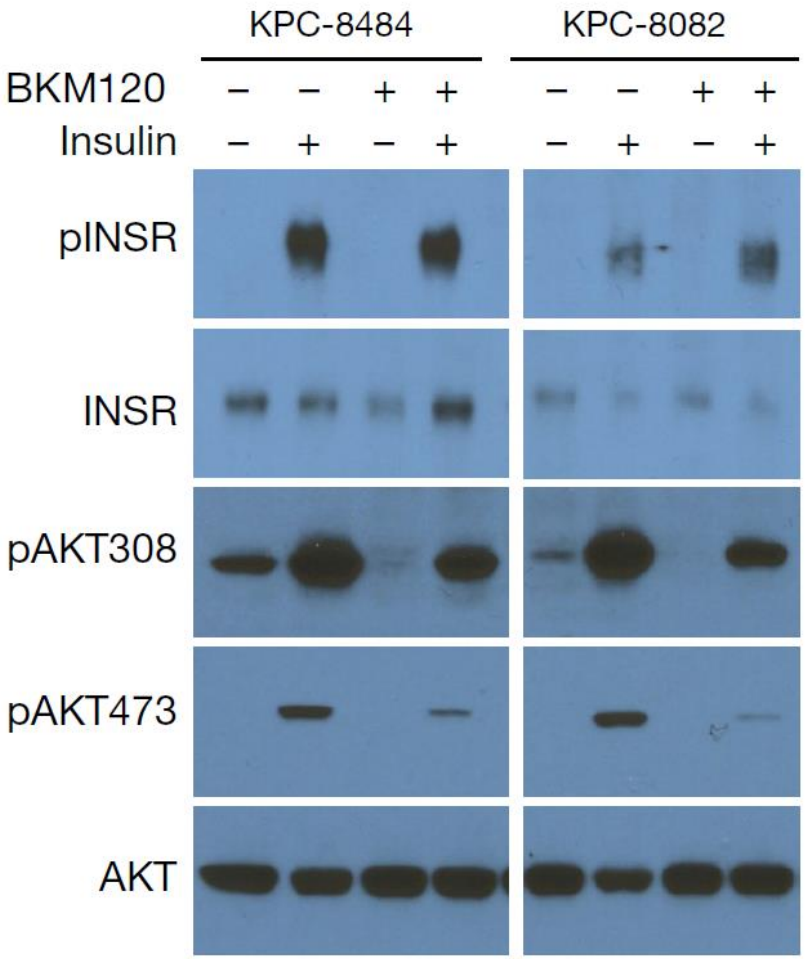
inhibiteurs de PI3K

Souris allogreffées orthotopiquement avec des tumeurs KPC (Kras et p53 mutés)

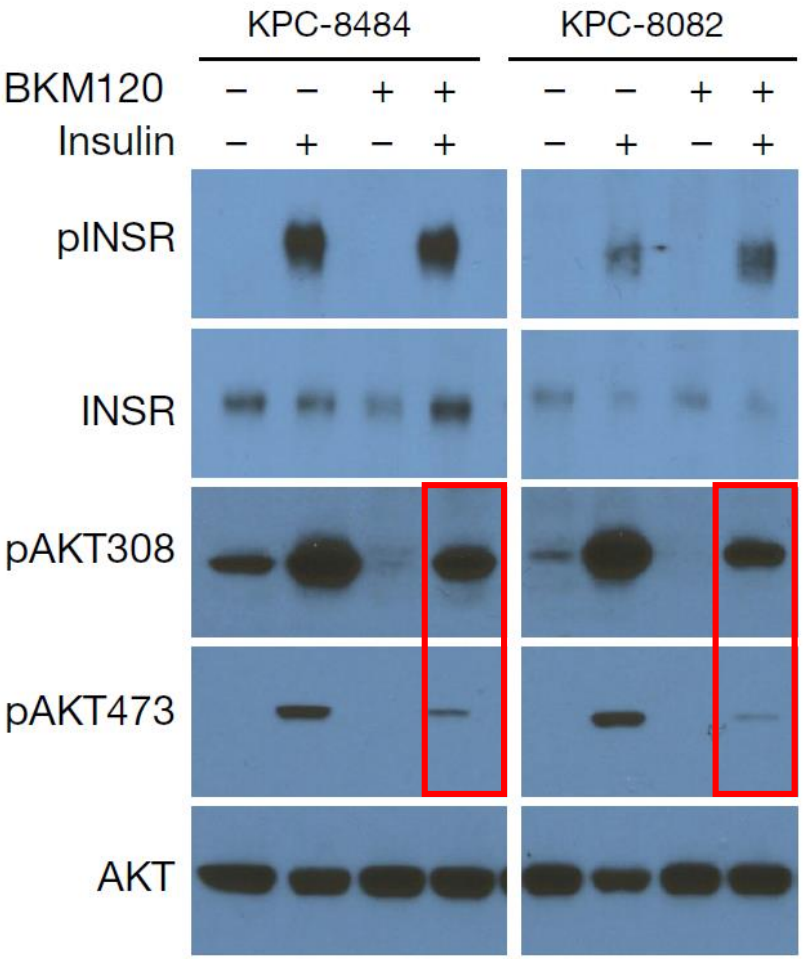


- **L'inhibition des PI3K entraîne une hyperglycémie responsable d'une sécrétion d'insuline par le pancréas**
- **Augmentation de la prise de glucose dans les tumeurs 90 minutes après traitement avec un inhibiteur de PI3K**

La sécrétion d'insuline par le pancréas est responsable d'une réactivation de la voie PI3K/Akt et d'une résistance au traitement



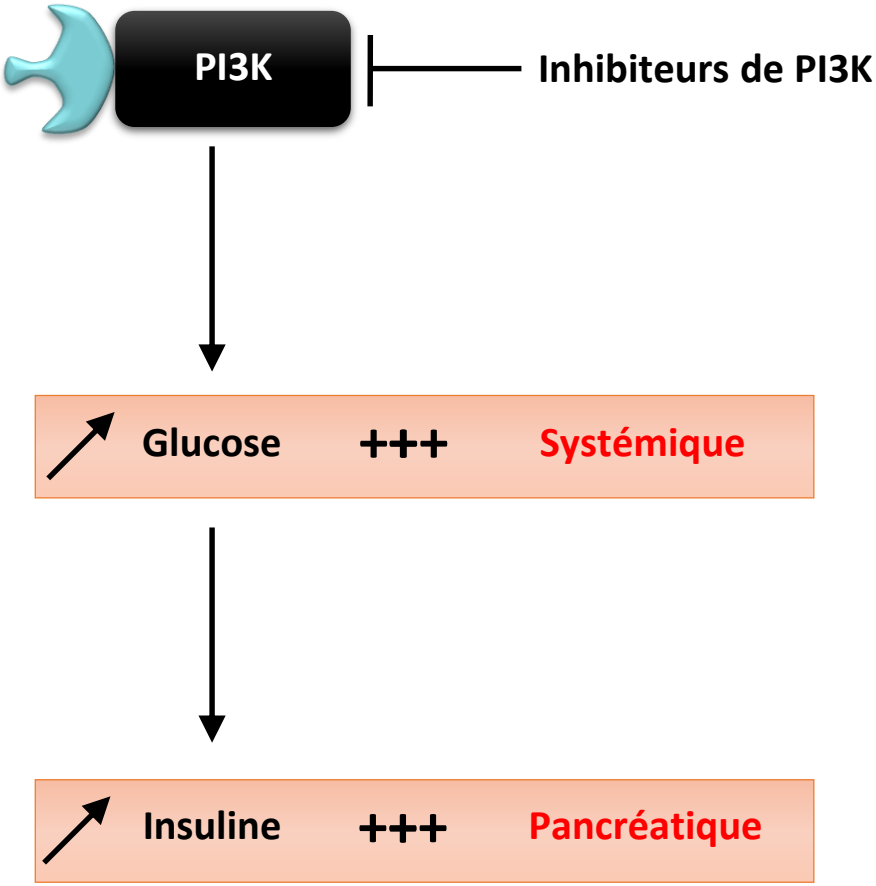
La sécrétion d'insuline par le pancréas est responsable d'une réactivation de la voie PI3K/Akt et d'une résistance au traitement



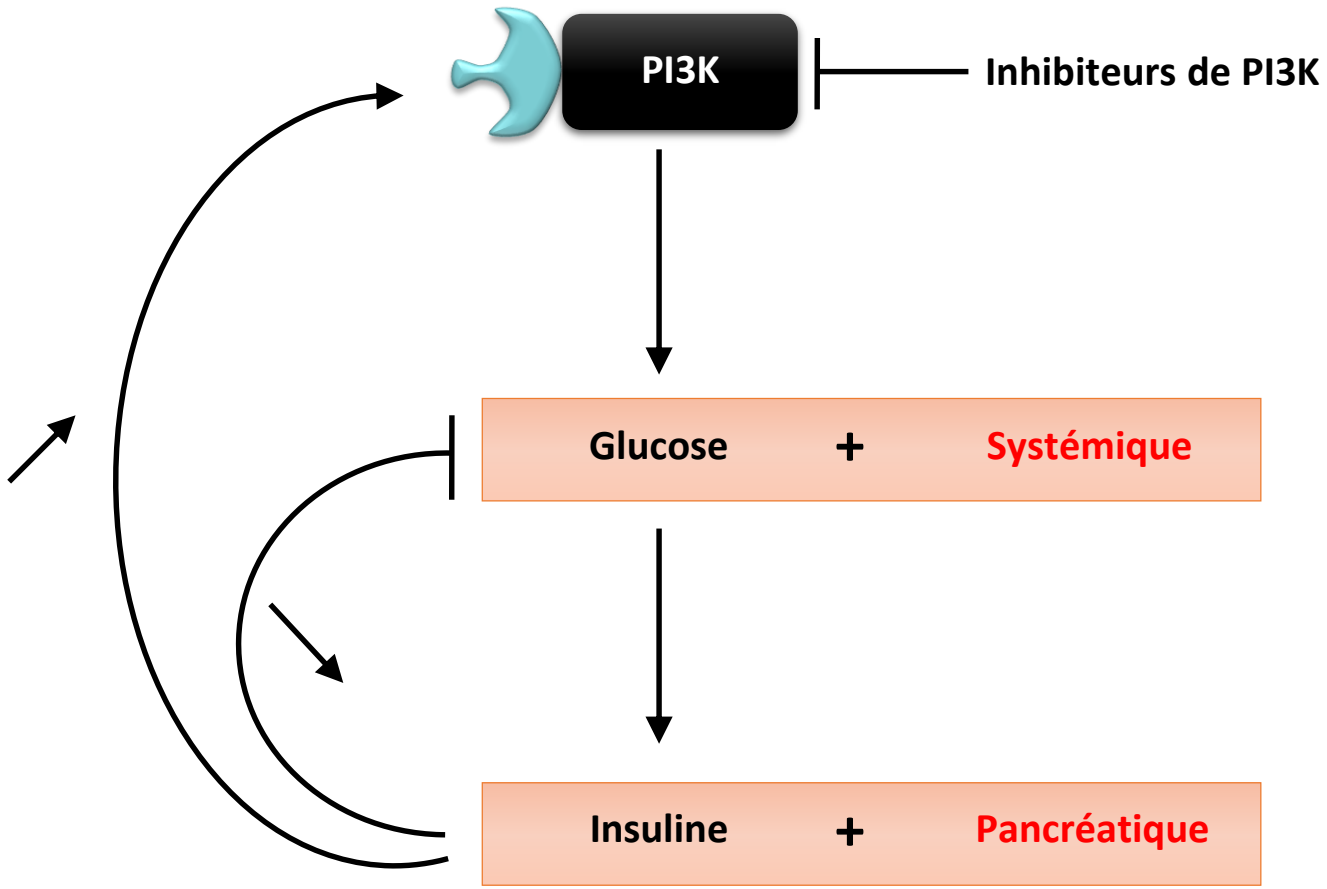
- **L'insuline permet de restaurer le niveau de phosphorylation d'Akt malgré la présence d'inhibiteurs de PI3K**

- **Après inhibition des PI3K, <u>le pancréas est responsable de la réactivation de la voie PI3K/Akt et potentiellement des autres voies de réponse à l'insuline</u>**

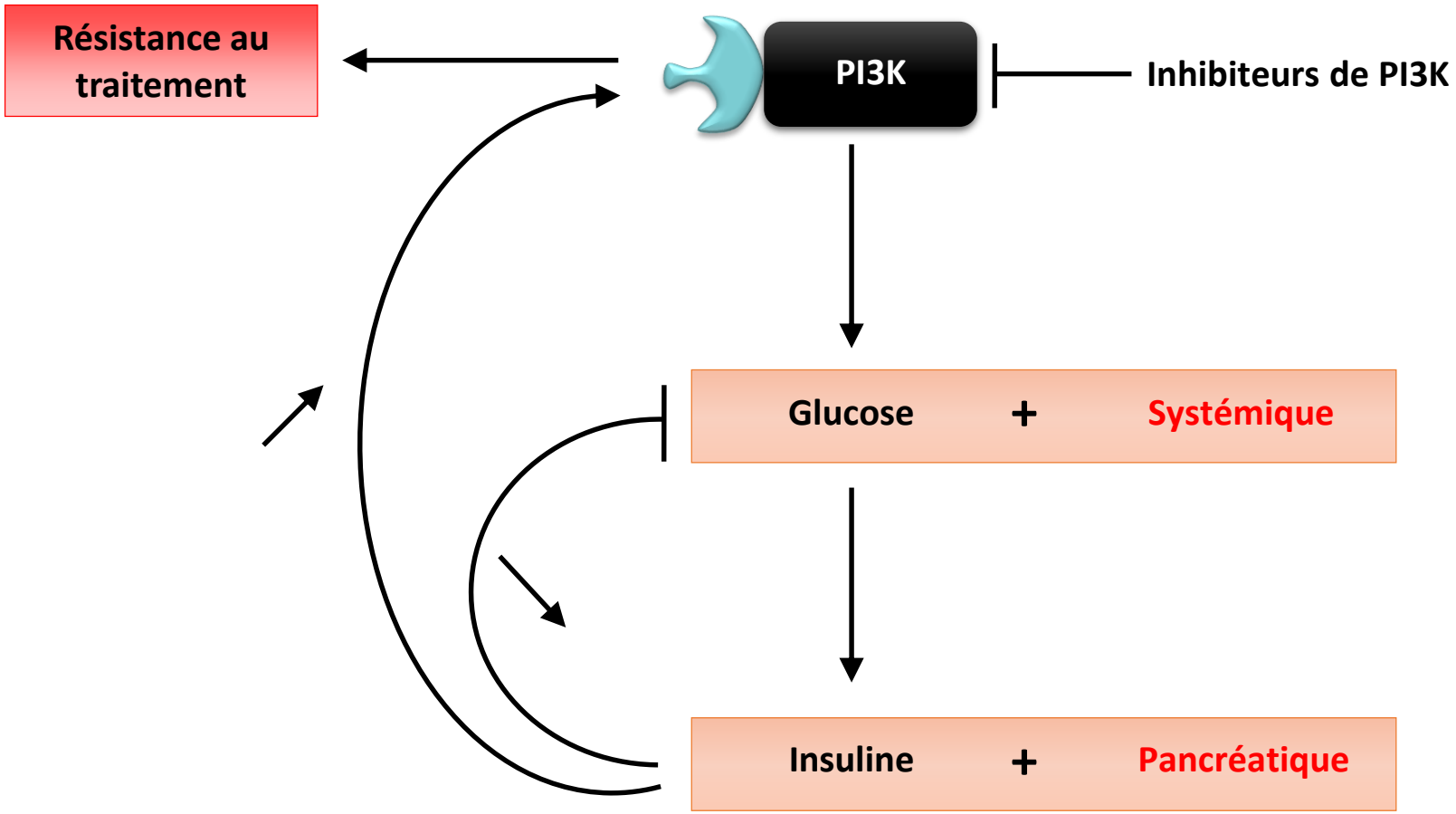
La sécrétion d'insuline par le pancréas est responsable d'une réactivation de la voie PI3K/Akt et d'une résistance au traitement



La sécrétion d'insuline par le pancréas est responsable d'une réactivation de la voie PI3K/Akt et d'une résistance au traitement

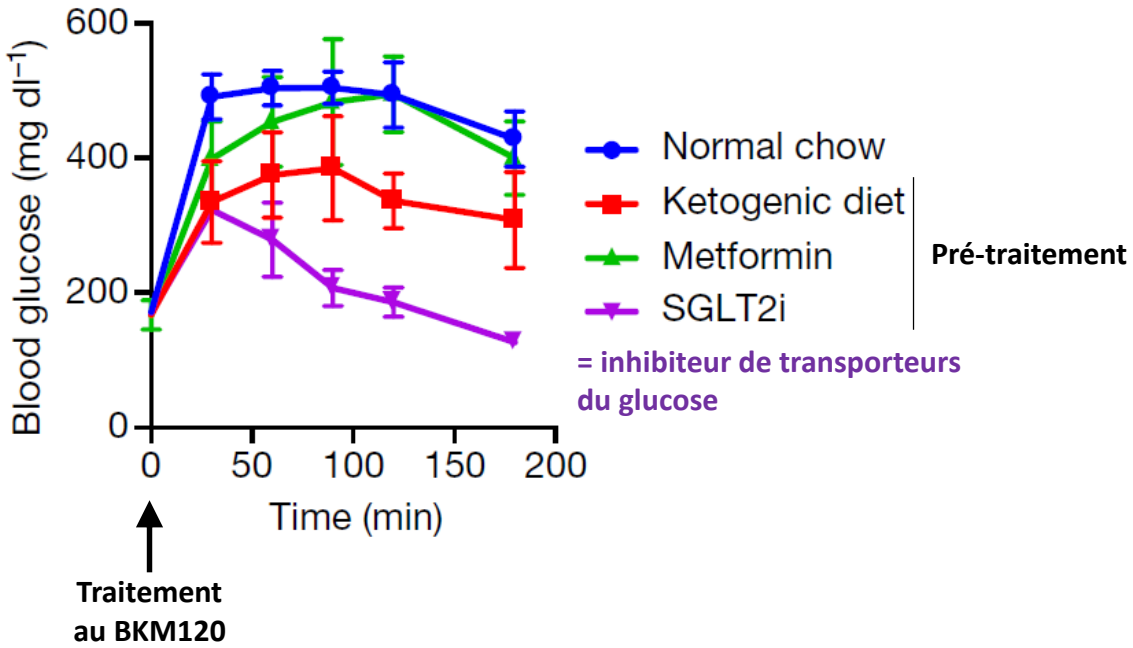


La sécrétion d'insuline par le pancréas est responsable d'une réactivation de la voie PI3K/Akt et d'une résistance au traitement



Cibler la boucle de régulation de l'insuline pancréas-dépendante permet de diminuer l'activité PI3K/Akt

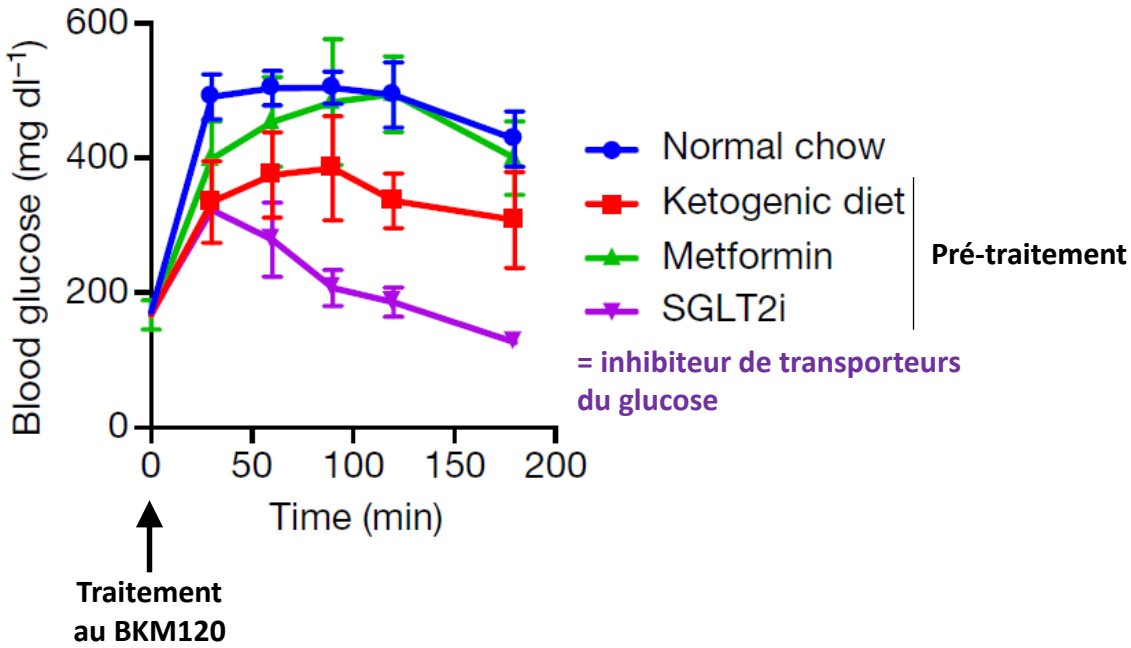
Souris allogreffées orthotopiquement avec des tumeurs KPC (Kras et p53 mutés)



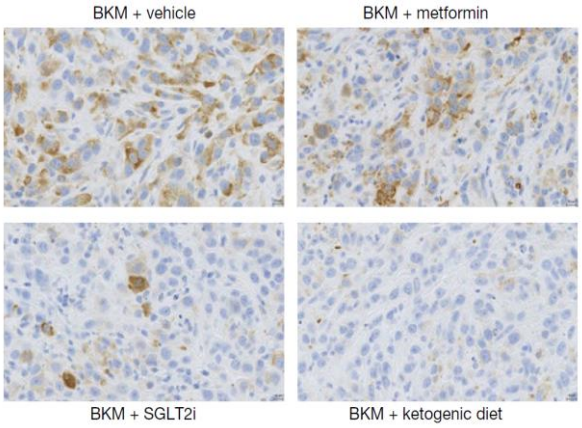
L'inhibition de SGLT2 et le régime cétogène diminuent l'hyperglycémie et réduisent la sécrétion d'insuline

Cibler la boucle de régulation de l'insuline pancréas-dépendante permet de diminuer l'activité PI3K/Akt

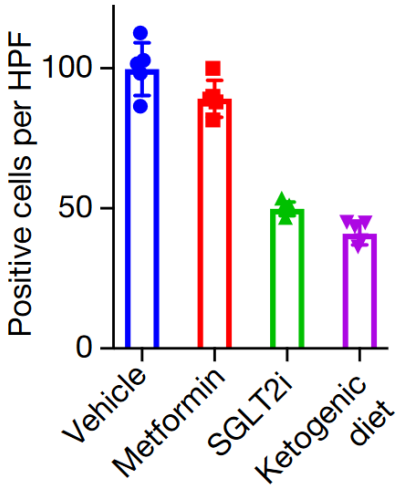
Souris allogreffées orthotopiquement avec des tumeurs KPC (Kras et p53 mutés)



Tumeurs isolées 90 minutes après traitement au BKM120

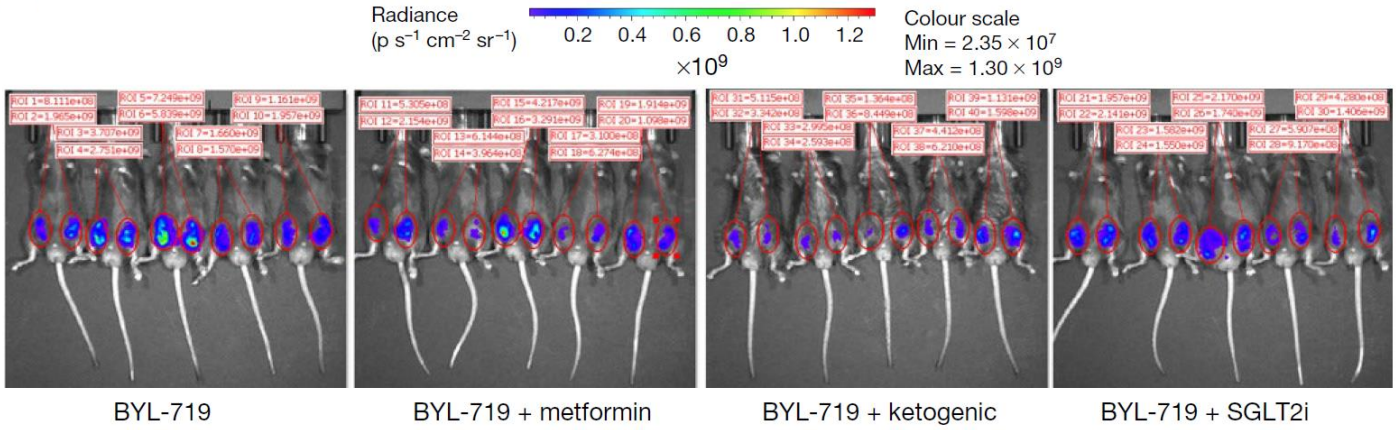


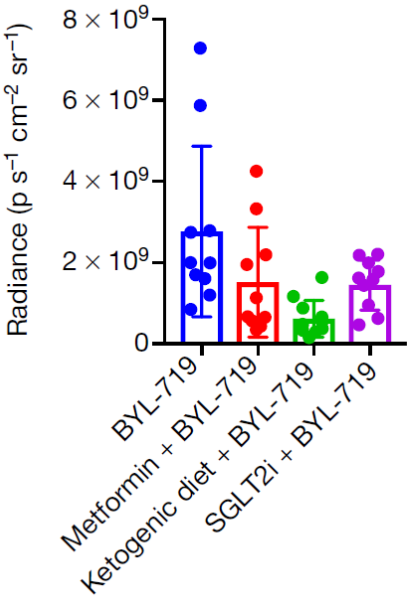
Marquage pS6



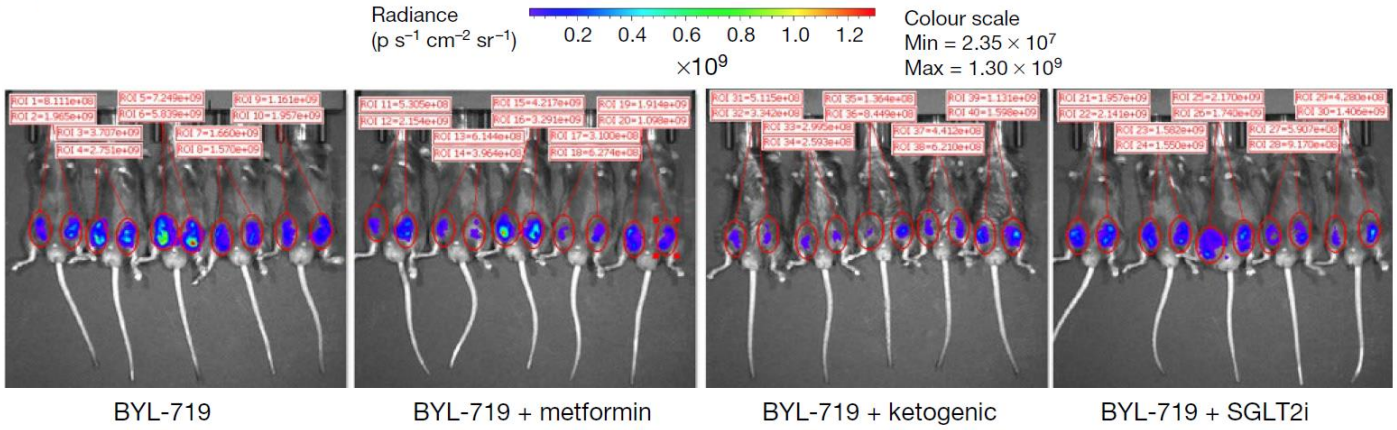
- **L'inhibition de SGLT2 et le régime cétogène diminuent l'hyperglycémie et réduisent la sécrétion d'insuline**
- **L'inhibition de SGLT2 et le régime cétogène réduisent l'activation de la voie PI3K/Akt en réponse à son inhibition par le BKM120**

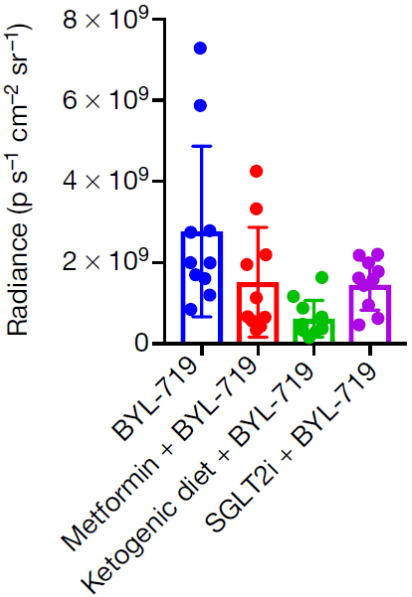
La suppression du rétrocontrôle de l'insuline augmente l'efficacité des inhibiteurs de PI3K

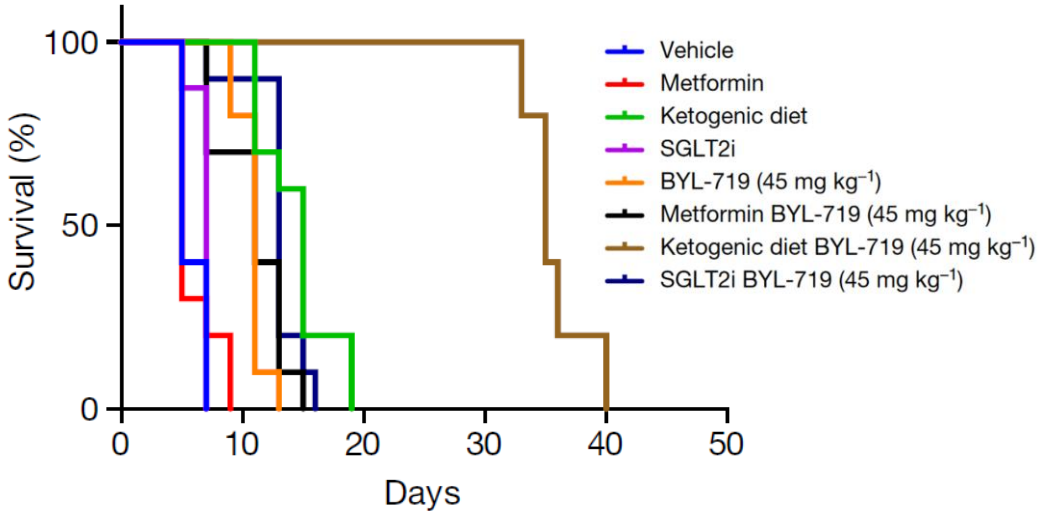




La suppression du rétrocontrôle de l'insuline augmente l'efficacité des inhibiteurs de PI3K







Le régime cétogène permet d'éviter le rétrocontrôle de l'insuline induit par le BYL-719 et augmente significativement la survie des souris

Conclusions

Le pancréas est responsable de la résistance aux thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de PI3K, et potentiellement toutes celles qui sont responsables d'une hyperglycémie.

Cette résistance induite par le pancréas est en partie due à une boucle de rétrocontrôle par l'insuline qui permet aux tumeurs pancréatiques, mais également d'autres organes, de résister aux inhibiteurs de PI3K.

Il faudrait repenser la gestion de la glycémie en clinique dans le cadre des traitements par thérapie ciblée (régime alimentaire, approches pharmacologiques pour réguler les effets de l'insuline, etc.)