

Plasticité phénotypique et thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules

Jordan da Silva, Véronique Dalstein, Myriam Polette, Béatrice Nawrocki-Raby

► **To cite this version:**

Jordan da Silva, Véronique Dalstein, Myriam Polette, Béatrice Nawrocki-Raby. Plasticité phénotypique et thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules. *Revue des Maladies Respiratoires*, Elsevier Masson, 2019, 36 (4), pp.438-441. 10.1016/j.rmr.2019.03.004 . hal-02448654

HAL Id: hal-02448654

<https://hal.univ-reims.fr/hal-02448654>

Submitted on 10 Apr 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Plasticité phénotypique et thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules

Jordan Da Silva,¹ Véronique Dalstein,^{1,2} Myriam Polette,^{1,2} Béatrice Nawrocki-Raby¹

¹Inserm UMR-S 1250 Pathologies Pulmonaires et Plasticité Cellulaire, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France; ²Laboratoire de Biopathologie, CHU de Reims, Reims, France

Résumé :

Le cancer bronchique représente la première cause de décès par cancer dans le monde. Il est de mauvais pronostic avec un diagnostic tardif, un fort potentiel métastatique et une résistance aux thérapies conventionnelles. Depuis les années 2000, l'apparition des thérapies ciblées a permis d'améliorer le pronostic des patients. Cependant, ces thérapies ne s'adressent qu'à une faible proportion de patients, sélectionnés par la présence d'un biomarqueur moléculaire qui indiquera que le ciblage est pertinent. Ici, nous discutons de la possibilité d'utiliser de nouveaux biomarqueurs phénotypiques comme facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

Mots-clés : CBNPC, thérapies ciblées, TEM, biomarqueurs phénotypiques

Abstract :

Lung cancer is the most diagnosed and deadly type of cancer worldwide. It has a poor prognosis because of a late diagnosis, high metastatic potential and resistance to conventional therapies. Since the 2000s, the emergence of targeted therapies has improved patients' outcomes. However, these therapies concern only a small proportion of patients, selected by the presence of molecular biomarkers that indicate the targeting relevance. Here, we discuss the possibility that new phenotypical biomarkers could be predictive factors for targeted therapies in lung cancer.

Keywords: NSCLC, Targeted therapies, EMT, phenotypical biomarker

Cancer du poumon et thérapies ciblées

Dans le monde, les cancers broncho-pulmonaires représentent la première cause de mortalité par cancer. En France, selon les estimations de l'INCa, ils représentent environ 50 000 nouveaux cas et 30 000 décès en 2017 (1). Les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont la forme histologique la plus fréquente des cancers bronchiques, représentant 85% des cancers pulmonaires. Depuis les années 2000, l'apparition de nouvelles stratégies thérapeutiques appelées thérapies ciblées a complètement modifié la prise en charge des CBNPC de stades avancés ou métastatiques. Elles nécessitent désormais la recherche des altérations moléculaires (*a minima* gènes *EGFR*, *ALK*, *ROS1*) portées par la tumeur préalablement à tout choix thérapeutique. En effet, l'utilisation des thérapies ciblées, combinée à la prise en compte de facteurs pronostiques, a permis de faire progresser la médiane de survie de plusieurs mois dans ces cancers (2).

Désormais, plusieurs classes de thérapies ciblées sont disponibles sur le marché (AMM) et de nombreuses molécules sont en phase d'essai clinique. En effet, les inhibiteurs de 1^{ère} génération, bien souvent associés au développement de résistance chez les patients, ont rapidement été suivis des thérapies de 2^{ème} et 3^{ème} générations. Dans un premier temps, des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (TKI-EGFR) de première génération (erlotinib (Tarceva®) et gefitinib (Iressa®)), puis de seconde (afatinib (Gilotrif®)) et troisième générations (osimertinib (Tagrisso®)), ont été développés pour cibler les mutations de l'EGFR, retrouvées dans environ 10% des cas de CBNPC (3). Concernant les autres membres de la famille des récepteurs à l'EGF, les thérapies ciblées anti-HER2 largement utilisées dans le traitement des cancers du sein et des cancers gastriques HER2+, ont fait l'objet d'essais cliniques chez les patients atteints de CBNPC porteurs de mutations activatrices dans l'exon 20 d'HER2 (4). Par ailleurs, des inhibiteurs de tyrosine-kinase d'ALK (TKI-ALK) ciblant les réarrangements du gène *ALK*, retrouvés dans 3 à 7% des cas de CBNPC ont été développés. Au

vu de l'apparition de résistances au TKI-ALK de première génération (crizotinib (Xalkori®)), d'autres molécules ont été développées (seconde et troisième génération) comme le ceritinib (Zykadia®) (5). De plus, une autre altération moléculaire connue concerne le gène *ROS1*. Il s'agit d'une translocation du gène retrouvée dans 1 à 2% des cas de CBNPC. Récemment, le crizotinib, jusqu'alors prescrit chez les patients présentant un réarrangement du gène *ALK*, a obtenu une extension d'indication pour les patients atteints de CBNPC porteurs d'une translocation du gène *ROS1* (6). L'oncogène *KRAS*, quant à lui, est muté dans 25-30% des cancers broncho-pulmonaires, essentiellement des adénocarcinomes. Bien que ces mutations soient les plus fréquemment retrouvées, il n'existe à ce jour aucune thérapie ciblée, faisant de ce gène un marqueur de mauvais pronostic. En effet, la mutation du gène *KRAS* est aussi associée à une résistance aux traitements anti-EGFR (7). Malgré les avancées cliniques, ces thérapies ciblées basées sur des biomarqueurs moléculaires ne concernent qu'une faible fraction des patients atteints de CBNPC.

Progression tumorale et TEM

Au cours de la progression tumorale, les cellules épithéliales subissent des altérations génétiques induisant l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Les cellules ainsi modifiées vont proliférer de manière anormale formant une tumeur primaire dite carcinome *in situ*. Par la suite, les cellules tumorales vont acquérir des propriétés migratoires et invasives leur permettant de franchir la lame basale et d'envahir le stroma sous-jacent. Les cellules tumorales invasives ont la capacité d'entrer dans la circulation sanguine et/ou lymphatique, il s'agit alors de cellules tumorales circulantes (CTC). Ces cellules acquièrent des capacités particulières leur permettant de résister aux contraintes mécaniques dans la circulation. L'ensemble de ces étapes conduit *in fine* à la formation de métastases à distance dans d'autres organes (8).

L'un des mécanismes clés mis en jeu par les cellules tumorales lors de la progression métastatique est la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Il s'agit d'un mécanisme de plasticité cellulaire réversible décrit lors des processus physio-pathologiques tels que le développement embryonnaire, la régénération tissulaire ou la progression tumorale. Au cours de la TEM, les cellules tumorales perdent progressivement leurs caractéristiques épithéliales au profit d'un phénotype mésenchymateux. Ce processus se traduit par la perte de la cohésion cellulaire et l'acquisition de propriétés migratoires et invasives à travers la réorganisation des jonctions intercellulaires, du cytosquelette et la sécrétion de protéases matricielles. Ces différentes modifications sont définies par la répression de protéines épithéliales comme la cadhérine-E, les ZO, l'EpCAM, au profit de l'expression de protéines associées à un phénotype mésenchymateux comme la cadhérine-N, la vimentine, la fibronectine et les métalloprotéinases matricielles (MMPs). Ces différentes protéines et réarrangements phénotypiques définissent ainsi les biomarqueurs de la TEM (9). La régulation de la TEM passe par des mécanismes complexes qui font intervenir différentes voies de signalisation, divers facteurs de croissance et facteurs de transcription. Les facteurs de croissance solubles tels que l'EGF, le TGF- β , le FGF et le PDGF sont majoritairement présents dans le stroma tumoral et sont capables d'activer différentes voies de signalisation en se fixant sur des récepteurs à tyrosine kinase. Parmi ces voies de signalisation, nous pouvons citer la voie PI3K/Akt/mTOR, la voie des MAPK/ERK, la voie Wnt/caténine- β , la voie des Smads et la voie NF- κ B (10). Ces différentes voies régulent l'expression de facteurs de transcription associés à la TEM et notamment les familles TWIST, SNAIL et ZEB. Ils sont capables de réguler de manière coopérative les changements moléculaires conduisant une cellule épithéliale à adopter un phénotype mésenchymateux.

TEM et thérapie ciblée

Dans les cancers broncho-pulmonaires, la présence de marqueurs de la TEM est associée à un mauvais pronostic (11). Nous avons par exemple montré que l'expression de vimentine est

prédictive de l'apparition de métastases dans les CBNPC (12). De plus, les tumeurs présentant des caractéristiques de TEM développent des résistances aux thérapies conventionnelles, à la radiothérapie et aux thérapies ciblées. Des études ont montré que la TEM permet l'échappement des CBNPC aux thérapies ciblées anti-EGFR (13). Il a notamment été mis en évidence que les TBNPC qui présentent un phénotype mésenchymateux sont moins sensibles à l'erlotinib que les tumeurs présentant un phénotype épithélial (14). D'autres études ont permis de décrire la TEM comme mécanisme de résistance au crizotinib dans les cellules tumorales pulmonaires présentant un réarrangement du gène *ALK* (15). Des travaux associent également le phénotype de TEM à des phénomènes de résistance au crizotinib dans des cellules tumorales bronchiques porteuses de mutation ROS-1 (16). Actuellement, la mise en place d'une TEM est donc associée à un mauvais pronostic et à la résistance aux thérapies anti-cancéreuses.

Parmi les gènes impliqués dans le contrôle de la TEM au cours de la progression tumorale, le gène *FHIT* (Fragile Histidine Triad) nous intéresse plus particulièrement. Ce gène code une enzyme intracellulaire du métabolisme des purines (activité AP3A hydrolase) et fait l'objet d'altérations génétiques et/ou épigénétiques entraînant une diminution ou une perte d'expression fréquente dans de nombreux cancers, en particulier les CBNPC. A l'origine, *FHIT* est essentiellement connu pour son rôle suppresseur de tumeur de par ses capacités anti-prolifératives et pro-apoptotiques dans les cellules tumorales (17). Plus récemment, des études ont décrit que *FHIT* est capable de réguler la progression métastatique en contrôlant des gènes cibles de la TEM. En effet, nos travaux ainsi que d'autres études ont montré que l'inhibition d'expression de *FHIT* induit une augmentation des propriétés invasives et métastatiques des cellules tumorales bronchiques (18-19). Plus précisément, nous avons mis en évidence que *FHIT* régule l'expression de la vimentine et de la MMP-9 en passant par une voie de signalisation Src/ERK/Slug orchestrée par l'EGFR (20). Nos travaux actuels portent sur le lien

entre l'expression des phénotypes de TEM induits par une perte d'expression de FHIT, l'activation des RTKs et les voies de signalisation mises en jeu (Figure 1).

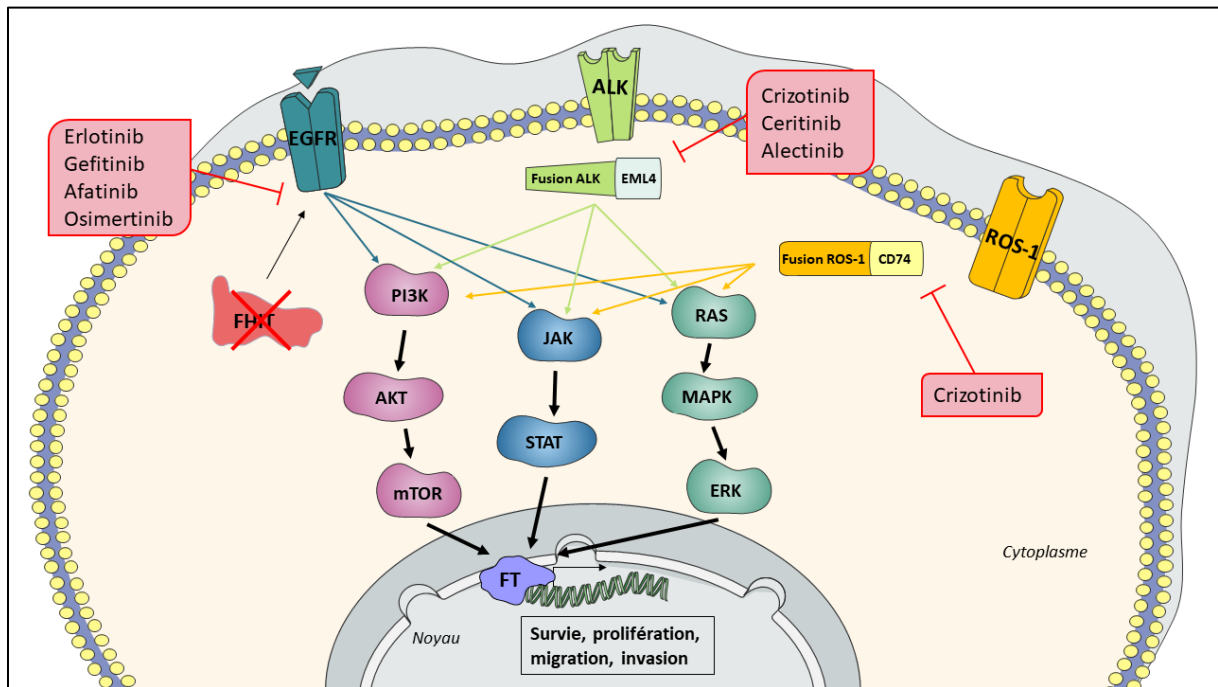


Figure 1 : Relation entre la perte de FHIT, l'activation des RTKs et les voies de signalisation mises en jeu dans les CBNPC.

Abréviations : ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase ; EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor ; FT : Facteurs de Transcription.

En conclusion, les thérapies ciblées dans les cancers broncho-pulmonaires sont réservées, jusqu'à présent, à une faible proportion de patients porteurs de tumeurs présentant des altérations moléculaires. Par nos travaux, nous proposons que des modifications phénotypiques associées à la plasticité des cellules tumorales puissent constituer des biomarqueurs prédictifs dans le traitement des CBNPC, au même titre que les biomarqueurs moléculaires. Ainsi, davantage de patients atteints de cancers bronchiques, n'ayant jusqu'alors pas accès aux médecines personnalisées, pourraient devenir éligibles aux thérapies ciblées et l'indication de ces traitements pourrait de ce fait être élargie.

Références

1. Jéhannin-Ligier K, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. *Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France.* 2017. 80p.
2. Bui KT, Cooper WA, Kao S, Boyer M. Targeted Molecular Treatments in Non-Small Cell Lung Cancer : A Clinical Guide for Oncologists. *J Clin Med.* 2018;7(8):192.
3. Cadranel J, Ruppert AM, Beau-Faller M, Wislez M. Therapeutic strategy for advanced EGFR mutant non-small-cell lung carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88:477-493
4. Mazières J, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol.* 2016;27(2):281-286.
5. Della Corte CM, et al. Role and targeting of anaplastic lymphoma kinase in cancer. *Mol Cancer.* 2018;17(1):30.
6. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2014;371:1963–1971.
7. Pan W, et al. KRAS mutation is a weak, but valid predictor for poor prognosis and treatment outcomes in NSCLC: A meta-analysis of 41 studies. *Oncotarget.* 2016;7(7):8373-88.
8. Hanahan D, and Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011. 144(5):646-674.
9. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1420-8.
10. Scanlon CS, Van Tubergen EA, Inglehart RC, D'Silva NJ. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *J Dent Res.* 2012;92(2):114-21.
11. Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(10):611-629.
12. Dauphin M, et al. Vimentin expression predicts the occurrence of metastases in non small cell lung carcinomas. *Lung Cancer.* 2013;81(1):117-122.
13. Emmons MF, Faiao-Flores F, and Smalley KSM. The role of phenotypic plasticity in the escape of cancer cells from targeted therapy. *Biochem pharmacol.* 2016;122:1-9.
14. Yauch RL, et al. Epithelial versus mesenchymal phenotype determines in vitro sensitivity and predicts clinical activity of erlotinib in lung cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2005;11(24):8686-8698.
15. Kim H.R., et al. Epithelial-mesenchymal transition leads to crizotinib resistance in H2228 lung cancer cells with EML4-ALK translocation. *Mol. Oncol.* 2013;7:1093–1102
16. Gou W, et al. CD74-ROS1 G2032R mutation transcriptionally up-regulates Twist1 in non-small cell lung cancer cells leading to increased migration, invasion, and resistance to crizotinib. *Cancer Lett.* 2018;422:19–28
17. Pekarsky Y, Zanesi N, Palamarchuk A, Huebner K, Croce CM. FHIT: from gene discovery to cancer treatment and prevention. *Lancet Oncol.* 2002;3(12):748-754.
18. Joannes A, et al. Fhit regulates invasion of lung tumor cells. *Oncogene.* 2010;29(8):1203-1213.
19. Suh SS, et al. FHIT suppresses epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis in lung cancer through modulation of microRNAs. *PLoS Genet.* 2014;10(10):e1004652.
20. Joannes A, et al. Fhit regulates EMT targets through an EGFR/Src/ERK/Slug signaling axis in human bronchial cells. *Mol Cancer Res.* 2014;12(5):775-783.