

SUMMIT

Une étude « panier » marque des points

Armelle Luscan, Éric Pasmant

Les mutations HER2/HER3 dans les cancers

L'identification des événements moléculaires initiateurs de cancers constitue aujourd'hui un socle de la médecine de précision en oncologie. Les études de caractérisation génomique systématique de cancers humains comme le TCGA (*the cancer genome atlas*) ont permis d'identifier à ce jour près de 300 gènes initiateurs et montrent que 57 % des tumeurs analysées présentent un événement oncogénique potentiellement actionnable [1]. L'impact clinique de ces résultats très prometteurs est pourtant freiné par nos connaissances limitées des conséquences biologiques et cliniques de la plupart des variants génétiques identifiés.

Un bel exemple de ces difficultés est fourni par le cas des mutations somatiques récurrentes d'*ERBB2* et *ERBB3* (codant respectivement HER2 et HER3, *human epidermal growth factor receptor*), pour lesquels diverses mutations activatrices ont été décrites dans de nombreux types de cancers. Les protéines HER2 et HER3 appartiennent à la famille des récepteurs tyrosine-kinase. Des amplifications du gène *ERBB2* à l'origine de la surexpression du récepteur HER2 ont été mises en évidence, notamment dans 20 % des cancers du sein et des cancers gastro-œsophagiens [2]. Le rôle oncogénique de ces amplifications, qui sont associées à un mauvais pronostic, a conduit au développement d'inhibiteurs d'HER2 qui ont fait leurs preuves dans le traitement de ces tumeurs [3-5]. Deux grandes classes d'inhibiteurs sont utilisées en pratique clinique : les anticorps ciblant le domaine

extracellulaire du récepteur, comme le trastuzumab ou le pertuzumab, et les inhibiteurs de son activité tyrosine-kinase, comme le lapatinib [6] (→).

(→) Voir la Nouvelle de C. Larbouret et al., m/s n° 5, mai 2015, page 465

Plus récemment, des mutations ponctuelles d'*ERBB2* et d'*ERBB3* ont été identifiées dans d'autres types de cancers. L'analyse du TCGA a permis de montrer qu'*ERBB2* est muté dans 2 % des tumeurs et qu'*ERBB3* l'est dans moins de 1 %. Les mutations d'*ERBB2* sont retrouvées essentiellement au niveau des exons codant les domaines extracellulaire, transmembranaire et catalytique de la protéine. Les mutations d'*ERBB3* se concentrent, elles, essentiellement dans le domaine extracellulaire. Les mutations d'*ERBB2* et d'*ERBB3* seraient à l'origine de l'activation d'un signal constitutif qui favoriserait l'oncogenèse. Les modèles biologiques et précliniques actuels n'ont cependant pas permis d'établir clairement les conséquences fonctionnelles de chaque type de mutations en fonction de la nature de la tumeur. L'interprétation de la présence de mutations *ERBB2* et *ERBB3* dans les tumeurs et la définition de leurs conséquences sur la prise en charge thérapeutique restent donc un challenge difficile [5].

L'étude SUMMIT : un essai clinique « panier »

Afin de mieux définir l'importance biologique et thérapeutique de ces mutations, l'essai clinique SUMMIT a été conduit chez des patients porteurs de tumeurs présentant des mutations des gènes *ERBB2* et *ERBB3*. Dans cet essai

Service de génétique et biologie moléculaires, hôpital Cochin, assistance publique-hôpitaux de Paris, Paris, France.

Université Paris Descartes-Sorbonne, Paris cité, faculté de pharmacie de Paris, Paris, France.

armelleluscan@gmail.com

multicentrique et multi-histologique de type « panier »¹, récemment publié dans la revue *Nature* [7], l'efficacité d'un inhibiteur irréversible de l'activité tyrosine kinase pan-HER, le neratinib, a été testée chez 141 patients atteints d'une tumeur présentant des mutations des gènes *ERBB2* et *ERBB3*.

Type tumoral et répartition des mutations

Les patients inclus dans l'étude étaient atteints de 21 types différents de cancer, les plus fréquents étant les cancers du sein, de la vessie, les cancers colorectaux et les cancers du poumon non à petites cellules (61 % des patients traités). Les patients étaient souvent lourdement prétraités : la moitié d'entre eux ayant déjà reçu au moins trois lignes de thérapie systémique. La répartition et la proportion des mutations *ERBB2* et *ERBB3* identifiées dans les tumeurs de ces patients se sont avérées similaires à celles décrites dans des études réalisées précédemment. Les tumeurs analysées chez la majorité des patients (n = 125) présentaient une mutation du gène *ERBB2*. Trente mutations de la protéine HER2 ont été retrouvées, les plus fréquentes étant les mutations S310F/Y (Ser310 mutée en Phe ou Tyr) du domaine extracellulaire, les insertions de l'exon 20 et les mutations L755S (Leu 755 mutée en Ser) et V777L (Val 777 mutée en Leu) dans le domaine catalytique (Figure 1). Chez un plus faible nombre de patients (n = 16), douze

¹ Un essai clinique « panier » sélectionne des patients porteurs d'une même mutation qui bénéficieront du même traitement quelle que soit leur pathologie.

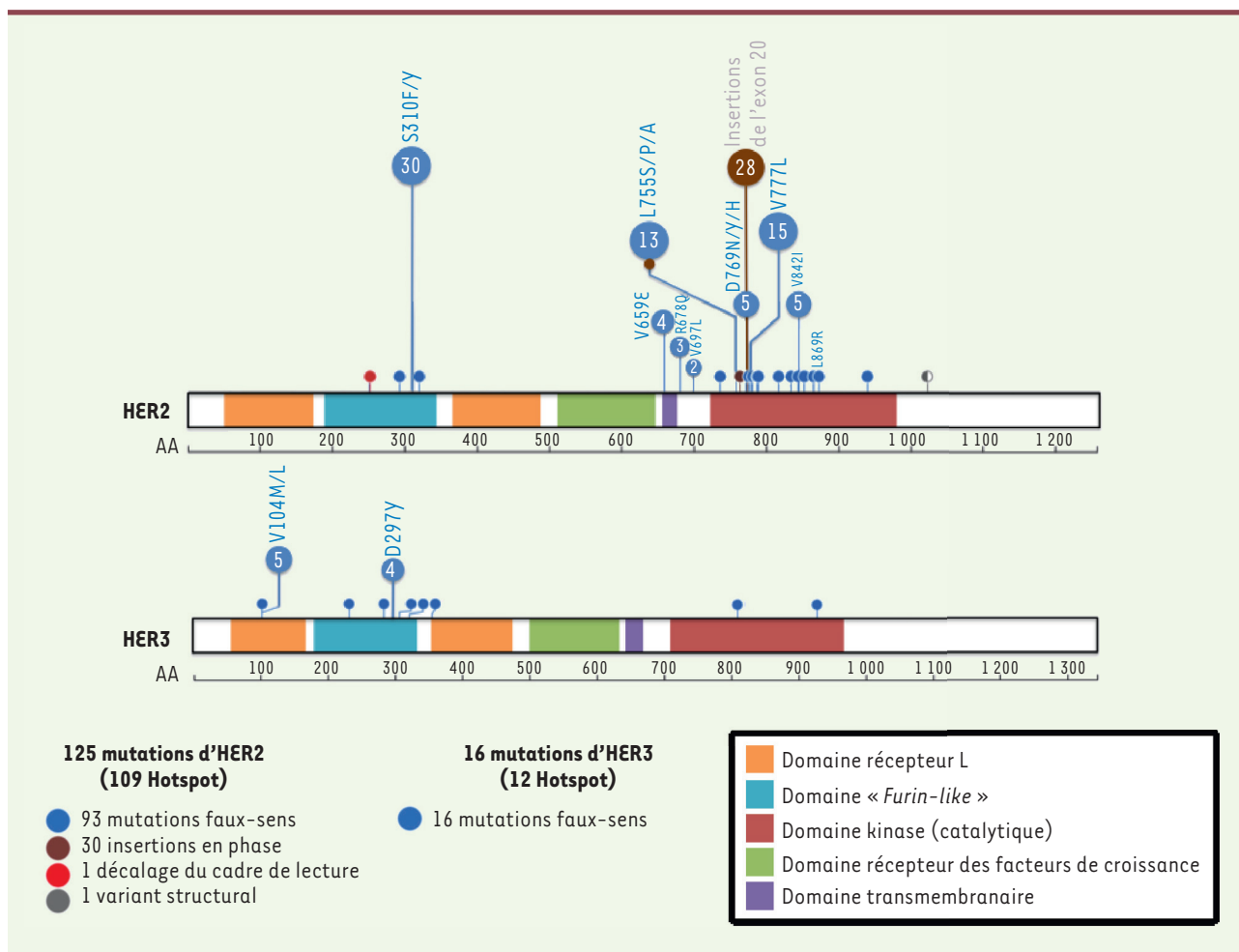


Figure 1. Distribution des mutations HER2/HER3 identifiées dans l'étude SUMMIT. Chaque mutation HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) et HER3 rapportée dans l'étude SUMMIT est représentée sur la protéine par un cercle dont la couleur indique le type de mutations. L'occurrence de chaque type de mutation parmi les 125 est indiquée en bas à gauche et le nombre inscrit dans chaque cercle correspond au nombre de fois où chaque mutant est trouvé. Les principaux domaines protéiques sont représentés. Les 125 mutations d'*ERBB2* sont essentiellement des mutations faux-sens et des insertions en phase, réparties dans les exons codant les domaines extracellulaire, transmembranaire et catalytique. Les 16 mutations d'*ERBB3* sont des mutations faux-sens localisées principalement dans les exons codant les domaines extracellulaires. Furin-like : domaine retrouvé dans les furines, des convertases impliquées dans la maturation protéolytique.

mutations faux-sens d'*ERBB3* localisées au niveau des domaines extracellulaires, ont été identifiées (Figure 1).

Réponses au traitement

Malgré des études précliniques suggérant le rôle oncogénique « *driver* » des mutations du gène *ERBB3*, aucune réponse au traitement par nératinib n'a été constatée dans l'étude SUMMIT chez les patients porteurs de tumeurs présentant de telles mutations.

Concernant les tumeurs mutées dans le gène *ERBB2*, l'étude SUMMIT a montré

tout d'abord que le bénéfice clinique du traitement par le nératinib dépendait du type de cancer traité. Aucune réponse n'a en effet été observée chez les patients atteints de cancer de la vessie ($n = 16$) ou de cancer colorectal ($n = 12$), suggérant une résistance à l'inhibition de l'activité kinase pan-HER en monothérapie dans ces types de tumeurs. La meilleure réponse au traitement par le nératinib a été observée, en revanche, chez les patientes atteintes de cancer du sein ($n = 25$). Hyman et ses collaborateurs rapportent en effet

dans leur article [6] un taux de réponses objectives (TRO) à 8 semaines de 32 % chez les patientes présentant des mutations ponctuelles ou des insertions dans le domaine catalytique de la protéine. Ces mutations d'*ERBB2* sont, de plus, mutuellement exclusives des amplifications du gène. Les TRO sont de 22 % pour les cancers biliaires ($n = 9$) et de 20 % pour les cancers du col de l'utérus ($n = 5$). Ces observations ont conduit les auteurs de l'étude à accroître la cohorte pour ces types de tumeurs. Parmi les patients atteints de cancer du poumon

non à petites cellules (n = 26), un seul patient s'est avéré être répondeur. La tumeur de cet unique patient ne présentait cependant pas l'insertion dans l'exon 20, une altération qui prédomine habituellement dans les cancers du poumon non à petites cellules, mais la mutation ponctuelle L755S. Globalement, le taux de réponse chez ces patients pour lesquels les mutations d'*ERBB2* sont classiquement mutuellement exclusives des autres gènes initiateurs est donc très faible.

Cette étude a également montré que le type de mutation d'*ERBB2* ne permettait pas à lui seul de prédire la réponse au nératinib. Ainsi, chez les patients présentant une mutation d'un point chaud (*hotspot*) dans le domaine extracellulaire (n = 30), une réponse a pu être obtenue pour les tumeurs du col de l'utérus, biliaires et dans les carcinomes mammaires, mais pas dans le cancer de la vessie dans lequel ce type de mutation est pourtant prédominant. Chez les patients présentant une insertion de l'exon 20 (n = 28), une réponse a également été observée pour deux patientes atteintes de cancer du sein mais pas chez des patients atteints de cancer du poumon pour lequel cette altération est pourtant la plus fréquente.

Cette étude a finalement permis la caractérisation de variants d'HER2. Plusieurs variants récurrents, comme V697L (Val 697 mutée en Leu), D769N/H/Y (Asp 769 muté en Asn, His ou Tyr) et L869R (Leu mutée en Arg), qui n'avaient pas été caractérisés lors d'études précliniques antérieures, ont pu être identifiés comme des molécules présentant des mutations initiateurs gain-de-fonction. En effet, les patients porteurs de ces variants ont répondu au traitement. Parmi quinze patients présentant des mutations hors points chauds (*non-hotspot*), seule une patiente atteinte de cancer du sein a répondu. La mutation retrouvée dans cette tumeur a été localisée à une position qui est souvent mutée, mais cette mutation particulière n'avait jamais été décrite auparavant.

Modificateurs génétiques de la réponse au traitement

Considérant la variabilité de réponse au traitement des patients examinés (y compris ceux présentant des mutations pourtant identiques au sein d'un même type tumoral), une analyse génomique plus exhaustive a été entreprise afin de rechercher d'éventuels modificateurs génétiques de réponse. Ni la présence d'une amplification d'*ERBB2*, ni la charge mutationnelle globale de la tumeur ne semble influencer de façon significative la réponse au traitement. Un profilage génomique étendu a montré en revanche que des mutations concomitantes de gènes codant des récepteurs tyrosine kinase (RTK)/RAS/RAF² ou de gènes codant des protéines constituant des points de contrôle du cycle cellulaire, semblent associées à une moindre réponse au nératinib. Ces tendances restent cependant à confirmer par d'autres études qui permettront de gagner en puissance statistique en augmentant les effectifs des différents groupes de patients présentant les différents variants et à l'étude d'autres types tumoraux.

Discussion et perspectives

L'étude SUMMIT dont le but était d'évaluer l'efficacité d'inhibiteurs pan-HER est la plus importante jamais réalisée chez des patients présentant des tumeurs solides avec une grande diversité de mutations affectant les gènes *ERBB2* et *ERBB3*. Elle montre que la réponse au traitement par le nératinib dépend à la fois du type de tumeur mais également du variant génomique. Elle suggère également que des mutations d'*ERBB2* ont un rôle oncogène initiateur dans différents types tumoraux, bien que toutes les mutations d'*ERBB2* ne génèrent pas le même niveau de dépendance oncogénique. Cette étude montre le potentiel de ce type d'essai clinique en oncologie moléculaire, complémentaire

des travaux menés *in vitro* et *in vivo*. Les récentes technologies d'édition génomique permettent désormais d'insérer les mutations identifiées comme initiateurs chez les patients dans des modèles cellulaires adaptés afin de tester *in vitro* l'effet de différents agents pharmacologiques. Cette stratégie devrait permettre d'adapter la thérapie envisagée selon les variants présents dans les tumeurs. Les études pré-cliniques réalisées *in vivo* (dans les modèles murins par exemple) restent, quant à elles, fondamentales afin d'appréhender la complexité de la réponse aux thérapies qui peut se révéler différente de celle que l'on observe dans les modèles *in vitro* [8].

Des études antérieures ont décrit l'efficacité de l'utilisation de combinaison de molécules pour cibler l'activation d'HER2. L'association du trastuzumab à la chimiothérapie améliore ainsi la survie globale des patients atteints de cancers du sein et de cancers gastro-œsophagiens porteurs d'une amplification du gène *ERBB2*, par rapport à l'utilisation du trastuzumab seul [4,8]. La combinaison de deux agents anti-HER2 a montré, plus récemment, un effet synergique chez les patients atteints de cancers du sein et de cancers colorectaux et porteurs d'une amplification du gène *ERBB2* [10-12]. Il sera donc intéressant d'analyser les résultats de l'étape suivante de l'essai SUMMIT qui propose l'association du nératinib avec le paclitaxel chez les patients atteints de cancers de la vessie, et l'association du nératinib et du trastuzumab chez les patientes atteintes de cancers du sein. Les essais cliniques de types « panier » constituent donc une approche complémentaire et une étape en aval des analyses *in vitro* et *in vivo* des biomarqueurs théranostiques. Ils complètent également les études de stratification thérapeutique en monothérapie ou d'associations, face aux nombreux variants que ne manqueront pas d'identifier les approches génomiques larges menées en oncologie moléculaire. ♦

SUMMIT: a basket study scores points.

² L'action des RTK est essentiellement relayée par l'activation de voies effectrices comme RAS/ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) et RAF/MEK (*MAP-kinase/ERK kinase*).



LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt sur les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Ding L, Bailey MH, Porta-Pardo E *et al.* Perspective on oncogenic processes at the end of the beginning of cancer genomics. *Cell* 2018 ; 173 : 305-20.
- Mishra R, Hanker AB, Garrett JT. Genomic alterations of ERBB receptors in cancer: clinical implications. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 114371-92.
- Smith I, Procter M, Gelber RD *et al.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 29-36.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 687-97.
- Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005 ; 5 : 341-54.
- Labouret C, Gaborit N, Poul MA, *et al.* Le récepteur HER3 ou ERB3 - La face cachée de la planète ERB. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 465-8.
- Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H *et al.* HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature* 2018 ; 554 : 189-94.
- Mainardi S, Mulero-Sánchez A, Prahallad A *et al.* SHP2 is required for growth of KRAS-mutant non-small-cell lung cancer in vivo. *Nat Med* 2018 ; 7 : 961-7.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 783-92.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 724-34.
- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012 ; 379 : 633-40.
- Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C *et al.* Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 738-46.

NOUVELLE

Une nouvelle mission pour l'IL-33 L'élagage synaptique

Elise Dalmas

Inserm, centre de recherche des Cordeliers - UMRS 1138, Sorbonne universités, UPMC Paris 6, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité - 75006 Paris, France.
elise.dalmas@inserm.fr

l'IL-33 s'invite dans le cerveau

Le système nerveux central (SNC) des mammifères, correspondant à l'encéphale et à la moelle épinière, repose sur des circuits synaptiques bien définis. Ces circuits sont mis en place au cours du développement du cerveau grâce aux milliards de connexions établies entre neurones et au soutien des cellules gliales. Ces cellules gliales (du grec « gluant ») sont réparties en trois sous-populations : les astrocytes, de forme étoilée, qui assurent aux neurones un support et une protection essentiels ; les cellules microgliales, ou macrophages résidents du SNC, qui surveillent dynamiquement le microenvironnement ; et les oligodendrocytes à l'origine de la formation de myéline entourant les fibres nerveuses.

Durant les premières semaines après la naissance, le SNC subit un important remodelage des synapses, une étape clé pour la formation des circuits neuronaux matures. En effet, à cette période, les neurones établissent d'abondantes

connexions synaptiques, ce qui nécessite un affinage et l'élimination des synapses en excès. Grâce à leurs grandes capacités de phagocytose, les cellules microgliales semblent jouer un rôle majeur dans l'élimination de ces synapses aberrantes [1]. Cependant, les mécanismes moléculaires qui interviennent dans ce processus nommé élagage synaptique (ou *synapse pruning*) restent encore peu connus. Dans un récent numéro de la revue *Science*, Vainchtein et ses collaborateurs ont proposé que l'interleukine (IL)-33, une cytokine nucléaire de la famille des IL-1, soit impliquée dans l'homéostasie synaptique au cours du développement précoce du SNC [2].

Des fonctions au-delà de l'immunité

Depuis sa découverte, l'IL-33 était considérée comme la cytokine des barrières épithéliales responsable des réactions immunitaires de type 2 dans des contextes d'infections parasitaires et d'asthme allergique. L'IL-33 fonctionne

comme un signal d'alarme, libérée après des dommages tissulaires, et qui active les cellules immunitaires de type 2 telles que les lymphocytes T auxiliaires Th2 (*T helper-2*), les éosinophiles ou les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), via son unique corécepteur ST2 (*suppression of tumorigenicity 2*) également connu sous le nom d'IL-1-RL1 (*interleukin 1 receptor-like 1*). Plus récemment, des études ont démontré l'étendue du champ d'action de l'IL-33. Son action ne serait plus limitée à ses propriétés immunitaires primaires, mais elle aurait également des fonctions inattendues dans la physiologie des tissus. En effet, l'IL-33 contrôle la thermogénèse du tissu adipeux brun ou beige, et elle apparaît comme un régulateur important de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots pancréatiques [3, 4]. Dans le cerveau, la majorité des études réalisées chez la souris associe la réparation des lésions du SNC à l'activation de l'immunité régénérative de type 2 par l'IL-33 [5-7]. Néanmoins, la possi-