

Les biomarqueurs dans la maladie du cancer, notamment dans le cancer colorectal



DR. ELISABETH LETELLIER

Life Sciences Research Unit
Université du Luxembourg

La recherche en cancérologie s'est récemment tournée vers une meilleure compréhension de la biologie de la maladie ainsi que vers une meilleure stratification des cancers, longtemps considérés comme une entité. Les cellules cancéreuses expriment fréquemment des gènes aberrants ou des protéines qui ne sont pas présents dans des cellules normales. Ces gènes et leurs dérivés protéiques peuvent fournir aux cellules cancéreuses un avantage de survie ou une résistance accrue aux différents traitements existants. La médecine translationnelle (médecine qui utilise les découvertes scientifiques et qui les traduit en applications concrètes) utilise ces différences à des fins diagnostiques mais également pour définir le risque d'un patient et suivre l'évolution de la maladie. Ces molécules sont en général appelés biomarqueurs cancéreux.

Il existe différents types de biomarqueurs qui sont définis en fonction de leur utilité :

- le biomarqueur diagnostique aide à différencier un statut malade d'un état sain,
- le biomarqueur pronostique permet de prédire les caractéristiques évolutives du cancer, comme par exemple le risque d'une rechute,
- le biomarqueur prédictif prédit l'efficacité d'un traitement.

Un biomarqueur peut à la fois être un biomarqueur pronostique et prédictif. Malgré des efforts considérables dans le domaine des biomarqueurs, la liste de marqueurs utilisés au jour d'aujourd'hui en clinique reste courte.

Etant donné l'évolution de notre connaissance de la biologie moléculaire du cancer, les traitements thérapeutiques d'aujourd'hui visent à cibler des altérations moléculaires spécifiques qui sont présentes dans les cellules cancéreuses. De plus, la médecine d'aujourd'hui se tourne vers des traitements individualisés où chaque patient reçoit un traitement à la carte selon les caractéristiques de sa maladie. C'est pour cette raison que les dernières années ont vu un élan dans la recherche de nouveaux biomarqueurs pouvant assister les cliniciens dans leur choix du meilleur traitement personnalisé pour les patients. Dans certains cancers, tels que le cancer du sein, du poumon ou du côlon, la mesure de biomarqueurs prédictifs est nécessaire afin de définir le schéma thérapeutique. Dans le cancer du sein, l'expression des récepteurs des œstrogènes et des récepteurs de la progestérone ainsi que l'amplification du gène HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*) sont nécessaires avant la mise en place du traitement. Dans le cancer du poumon, les mutations dans le gène EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) ainsi que les translocations dans le gène ALK (*Anaplastic lymphoma kinase*) sont définies afin de guider le médecin lors du choix de la stratégie thérapeutique. Alors que dans le cancer colorectal, on recherche les mutations affectant le gène KRAS (*Cellular Transforming Proto-Oncogene*). Avec les récents progrès de la biologie moléculaire, tels que le séquençage de nouvelle génération, nous allons identifier de plus en plus d'anomalies moléculaires, qui vont permettre la mise en place de nouveaux traitements personnalisés en proposant un

traitement mieux adapté en fonction du profil moléculaire unique de chaque patient.

Le fardeau mondial du cancer colorectal est estimé à accroître de 60 %, atteignant 2,2 millions de nouveaux cas et 1,1 million de décès en 2030¹. Sélectionner les traitements adéquats reste un défi, dû à l'absence de marqueurs pronostiques fiables. Actuellement, le pronostic des patients atteints d'un cancer colorectal repose sur des critères clinico-pathologiques.

Dans un stade précoce du cancer colorectal (stade I et II), le traitement de choix est la résection chirurgicale de la tumeur. A ce stade du cancer, la majorité des patients ne feront pas de rechute après la chirurgie, ce qui rend l'utilisation de chimiothérapie dans un stade II très controversée étant donné que seule une minorité des patients auront un bénéfice de ce traitement. Or, jusqu'à 30 % des patients en stade II font une rechute dans les premières années suivant la résection de la tumeur par chirurgie. Afin d'augmenter le taux de survie dans le cancer colorectal, il est indispensable d'identifier ces patients à risque afin de pouvoir leur proposer les traitements adéquats, telle la chimiothérapie. Cependant, les paramètres clinico-pathologiques ne permettent pas au jour d'aujourd'hui d'identifier les patients à « faible » ou « fort » risque de faire une rechute dans les années suivant la chirurgie.

C'est la raison pour laquelle l'information génomique (information liée à l'expression de gènes) de la tumeur d'un patient a récemment gagné en importance en tant que marqueur alternatif pour la prédiction de la récurrence. Ainsi des tests génomiques pourraient seuls ou en combinaison avec les paramètres clinico-pathologiques, améliorer les décisions de traitements en se basant sur l'évaluation du

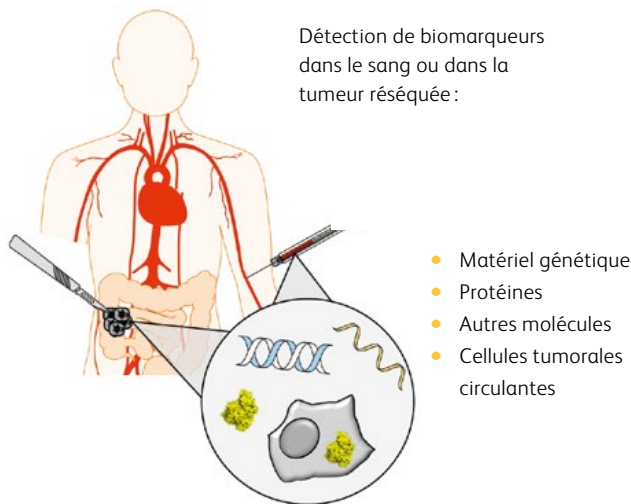
risque fourni par le classificateur génomique. Au jour d'aujourd'hui un nombre très limité de marqueurs moléculaires est disponible en clinique. Oncotype DX, ColoPrint, OncoDefender ainsi que GeneFX, sont des classificateurs génomiques basés sur l'analyse de l'expression de multiples gènes. Cependant, aucun de ces classificateurs moléculaires n'a été retenu par les agences mondiales de référence telles que la *Food and Drug Administration*, ni introduit dans les lignes directrices d'oncologie telles que le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO). Un problème majeur de ces classificateurs est qu'ils reposent sur l'analyse de multiples gènes, caractéristique qui n'est pas facilement adoptée dans un test utilisé en laboratoire de routine clinique.

A un stade avancé et métastatique du cancer colorectal, la chirurgie curative reste une option mais n'est que rarement proposée seule au patient. Dans ce cas, la chimiothérapie est indiquée dans la majorité des cas. Dans le cancer colorectal métastatique, un traitement visant à réduire l'activité de la cascade de signalisation par EGFR, que les cellules cancéreuses utilisent fréquemment pour se diviser, est également une possibilité thérapeutique. Cependant la présence d'une mutation RAS dans la tumeur est prédictive de l'absence de bénéfice de la thérapie anti-EGFR. Ainsi, il est indispensable de vérifier l'absence de la mutation dans le gène RAS avant d'administrer la thérapie anti-EGFR à un patient atteint d'un cancer métastatique colorectal. C'est pour cette raison que l'on définit la thérapie anti-EGFR comme thérapie ciblée ou personnalisée. Cependant, même chez les patients ne présentant pas de mutations dans le gène RAS, beaucoup ne répondent pas à la thérapie et même ceux qui initialement répondent au traitement peuvent développer une résistance. Il est donc indispensable

de continuer les efforts dans la recherche de biomarqueurs permettant de mieux sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement et parallèlement épargner à d'autres de souffrir inutilement d'effets indésirables. En travaillant étroitement avec les médecins cliniciens, notre groupe de recherche *Molecular Disease Mechanisms Group* dirigé par le Professeur Serge Haan, à l'*Université du Luxembourg*, va continuer ses activités de recherche dans l'identification de nouveaux biomarqueurs pour le cancer colorectal avec le but d'améliorer la prise en charge des patients.

1 J. Douaiher et al., *Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations*. *J. Surg. Oncol.* 115, 619-630 (2017).

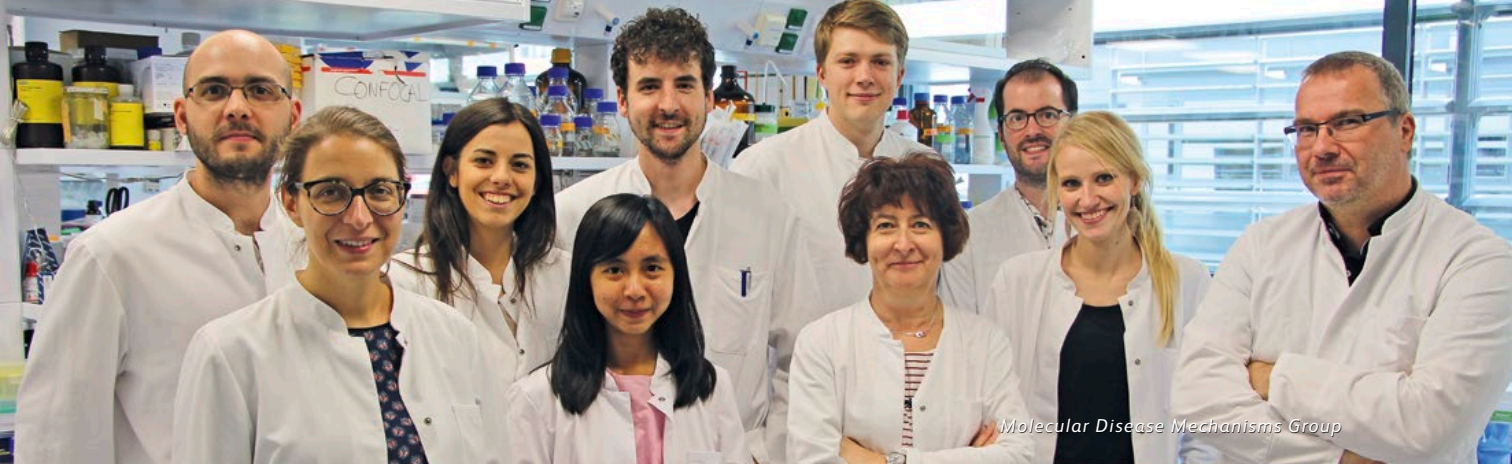
Les biomarqueurs dans la maladie du cancer



Un nouveau biomarqueur identifié dans une étude soutenue par la Fondation Cancer

Dans une étude récente, supportée financièrement par la Fondation Cancer, nous avons pu identifier un nouveau marqueur pronostique dans le cancer colorectal. En utilisant une approche bioinformatique, nous avons intégré plusieurs études contenant des données aussi bien moléculaires que cliniques sur des patients atteints du cancer colorectal. L'avantage de regrouper différentes études réside dans une identification robuste et spécifique d'un biomarqueur, indépendant de la plateforme de détection utilisée par un laboratoire ainsi que du facteur ethnique d'une cohorte de patients uniques. Dans cette étude, nous avons pu observer une forte diminution de la quantité de la protéine Myosin Vb (MYO5B) au cours de la progression du cancer. Cette protéine est intéressante, car elle est indispensable à la polarisation et différenciation des cellules épithéliales dans le côlon. La perte de cette protéine pourrait donc entraîner la diminution de la différenciation cellulaire, une caractéristique fondamentale des cellules cancéreuses. Afin de valider ces résultats, nous avons ensuite utilisé une cohorte indépendante de patients atteints du cancer colorectal que nous avons établie ensemble avec la biobanque du Luxembourg (IBBL), le *Laboratoire national de la Santé*, ainsi que différents hôpitaux à travers le pays, principalement le *Centre Hospitalier Emile Mayrisch (CHEM)* à Esch-sur-Alzette et dont la collecte des échantillons de patients est toujours en cours. Il est important de mentionner ici que de tels projets ne sont pas possibles sans la participation des oncologues et chirurgiens comme l'équipe autour du Dr Stefan Rauh et Dr Nikolaus Zügel au CHEM.

En utilisant du matériel micro-disséqué contenant majoritairement des cellules cancéreuses ainsi que des coupes d'histologie (coupes dans la tumeur), nous avons pu, ensemble avec l'IBBL, valider et reconfrmer nos résultats initiaux. De plus, des patients ayant une faible expression de cette protéine montrent une diminution du temps de survie et du temps d'exemption de la maladie. La MYO5B pourrait ainsi représenter un facteur pronostique important dans le cancer colorectal. Nous nous sommes également intéressés à certaines protéines adaptatrices tels que les protéines RAB (*Ras-associated binding proteins*) qui sont indispensables à la Myosin afin d'accomplir sa fonction. En utilisant la combinaison de l'expression de la MYO5B et RAB8A nous sommes capables de stratifier de façon encore plus convaincante la population



Stratification des patients de stade II du cancer colorectal grâce à notre biomarqueur et identification d'un sous-groupe de patients à fort risque de récurrence pour lesquels la chimiothérapie est indiquée

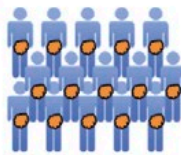
Patients de stade II du cancer colorectal



Détection de la MYO5B



Expression faible de la MYO5B: faible survie à cinq ans



Expression forte de la MYO5B: forte survie à cinq ans



Chimiothérapie



de patients entre « faible » et « fort » risque de faire une rechute dans les années qui suivent la chirurgie. Un test basé sur l'expression de la MYO5B et RAB8A combinée pourrait ainsi aider à déterminer le risque individuel du patient et permettre à l'oncologue de décider quel traitement serait adéquat pour ce patient et notamment si oui ou non, une chimiothérapie est nécessaire. De même, ce genre de marqueur pronostique permettrait d'épargner des patients à « faible » risque des effets indésirables de ces traitements oncologiques lourds qui limitent la qualité de vie des patients. Les résultats très encourageants que nous avons obtenus ont récemment été publiés dans une revue scientifique de renommée internationale² (British Journal of Cancer, www.nature.com/articles/bjc2017352) et ont mené au dépôt d'un brevet. Actuellement, nous sommes en train de rechercher

davantage de fonds pour poursuivre cette étude, ce qui nous permettrait de prouver notre concept et de développer un test qui puisse être un jour utilisé en clinique. Un grand avantage de notre classificateur est qu'il est basé sur l'expression de seulement deux gènes, ce qui facilite le développement d'un test génomique et son utilisation en clinique. Dans le futur, il se pourrait que l'expression combinée de la MYO5B et de RAB8A puisse assister l'oncologue dans sa décision post-chirurgicale quant à la nécessité d'une chimiothérapie dans des stades précoces du cancer colorectal.

² E. Letellier et al., Loss of Myosin Vb in colorectal cancer is a strong prognostic factor for disease recurrence. *Br. J. Cancer.* 117 (2017), doi:10.1038/bjc.2017.352.