

Congrès AACR 2016 — Les biopsies liquides : toujours en évolution

AACR Congress, 2016 — Liquid Biopsies: still evolving

D.G. Soares · J.-P. Lotz

© Lavoisier SAS 2016

L'intérêt des biomarqueurs circulants a été largement discuté au congrès de l'AACR de 2016. En effet, le sang est le seul tissu qui est en contact avec tous les organes. Depuis plusieurs années, des tests cliniques qui détectent des protéines circulantes comme biomarqueurs sont utilisés, par exemple, pour détecter et suivre le cancer de la prostate (PSA) ou pour monitorer le cancer de l'ovaire (CA-125). Tandis qu'un niveau élevé de ces protéines est sécrété par ces types de tumeurs ; elles sont aussi produites par les tissus normaux, ce qui complique l'interprétation des résultats et peut, parfois, conduire à des procédures inutiles.

La dernière génération des tests sanguins détecte des biomarqueurs circulants qui sont exclusivement produits par les cellules cancéreuses. La première classe de ce type de test, approuvée par le FDA en 2004, est le système CellSearch, utilisé pour le comptage du nombre de cellules tumorales circulantes (CTCs). La détection des CTCs est utilisée, en plus d'autres méthodes, pour monitorer les patients ayant un cancer colorectal, du sein ou de la prostate dans leur réponse au traitement : une réduction de CTCs après thérapie indique une réponse positive, tandis qu'une augmentation est corrélée avec une survie sans progression plus courte.

Dix ans plus tard, des biomarqueurs circulants tels que l'ADN, l'ARN et les exosomes sont en cours de développement, et certains d'entre eux ont déjà apporté la preuve de leur utilité. La plupart des tumeurs solides libèrent en effet des fragments d'ADN dans le sang. Cependant, non seulement les cellules cancéreuses mais aussi les cellules norma-

les libèrent de l'ADN. De ce fait, la détection de mutations somatiques dans l'ADN est l'application la plus importante en tant que biomarqueur. L'analyse de variantes somatiques (mutations exclusives dans les fragments d'ADN issus des cellules cancéreuses mais qui ne sont pas présentes dans l'ADN des cellules normales extraites du sang) peut être utilisée pour monitorer de manière non invasive la réponse au traitement.

En particulier, les recherches sur l'ADN tumoral circulant (ADN_{tc}) dans les cancers colorectaux ont conduit à une importante découverte : l'ADN_{tc} peut prédire l'acquisition de résistance chez des patients traités par les thérapies anti-EGFR. Au cours de cette année, d'intéressants travaux ont en effet montré chez des patients ayant un cancer colorectal que la mesure des fréquences alléliques des mutations KRAS dans le sang peut permettre d'anticiper le développement d'une résistance acquise au traitement.

Pour exemple, il a été montré, chez un patient dont la tumeur primaire a été génotypée KRAS sauvage avant le début de la thérapie, que les fragments d'ADN plasmatique analysés présentaient également un profil KRAS sauvage. Ce patient a donc été traité par des inhibiteurs anti-EGFR, et une réponse clinique a initialement été observée. Cependant, au cours du traitement, le suivi continu de l'ADN_{tc} a permis de montrer l'apparition d'allèles KRAS mutés présents dans le plasma du patient, indiquant l'émergence de clones cellulaires résistants et porteurs de mutations. Il est important de noter que ces mutations ont été détectées dans le sang du patient avant même la manifestation clinique de la progression de la maladie (plus tard confirmée par la mesure de l'antigène spécifique et par les critères RECIST).

Fait intéressant, la fréquence des allèles mutés du gène *KRAS* qui s'accroît lors de la progression de la maladie sous l'effet des inhibiteurs EGFR diminue une fois le traitement interrompu. Cela démontre que la proportion des allèles *KRAS* mutés augmente et diminue de manière dynamique et en fonction de la présence ou non de médicaments anti-EGFR. Cette émergence de clones cellulaires *KRAS* mutés serait ainsi le résultat d'une pression de sélection exercée par le médicament. La sélection des clones *KRAS* mutés,

D.G. Soares (✉)

Alliance pour la recherche en cancérologie (APREC),
service d'oncologie médicale, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine,
F-75970 Paris, France
e-mail : daniele.grazz@cancer-aprec.com

J.-P. Lotz (✉)

Service d'oncologie médicale et de thérapie cellulaire-hôpital
Tenon, hôpitaux universitaires de l'Est-parisien (AP-HP),
Alliance pour la recherche en cancérologie (APREC),
institut universitaire de cancérologie,
université Pierre-et-Marie Curie, 4, rue de la Chine,
F-75970 Paris, France
e-mail : jean-pierre.lotz@aphp.fr

probablement préexistants au sein de la tumeur avant l'initiation de tout traitement, refléterait l'hétérogénéité tumorale au niveau génomique. Les résultats de ces travaux ont également montré que le génome des tumeurs colorectales s'adapte de façon dynamique à des traitements intermittents. Cela fournit une hypothèse pour expliquer moléculairement l'efficacité des thérapies de réintroduction d'un traitement anti-EGFR chez des patients qui ont précédemment acquis une résistance à cette même classe de médicaments.

Enfin, les exosomes ont aussi attiré l'attention de scientifiques comme étant de potentiels biomarqueurs dans le cancer. Les exosomes sont des vésicules extracellulaires entourées d'une membrane lipidique et qui ont été longtemps considérées comme des corps responsables de l'élimination de protéines et d'autres particules devenues inutiles à la cellule par leur relargage dans le milieu extracellulaire. Plus récemment, il a été montré que les exosomes peuvent agir comme des messagers cellulaires. En effet, les exosomes renferment des protéines, de l'ADN, des micro-ARN ainsi que d'autres formes d'ARN non codants. Ainsi, les exosomes portent de façon stable du matériel génétique et des protéines à partir de la cellule d'origine. De façon similaire aux CTCs, les exosomes présentent des marqueurs de surface spécifiques du tissu d'origine. Ces protéines permettent donc l'identification, la séparation et l'enrichissement des exosomes à partir de fluides corporels. La sécrétion des exosomes par les cellules tumorales est un processus actif, les tumeurs versant des milliers de vésicules par jour dans le plasma. Du

fait de la taille d'un exosome (~100 nm), l'ensemble du transcriptome ne peut pas y être englobé. Une vésicule unique ne porte donc qu'un nombre limité de transcrits, tels que les micro-ARN.

Dans la cellule normale, le rôle des micro-ARN est de réguler l'expression des gènes en s'appariant à des ARN messagers portant une séquence homologue et en induisant l'inhibition de leur traduction. Ce processus permet aux cellules de différents tissus d'exprimer des protéines spécifiques qui exercent des fonctions différentes selon le tissu.

Le transfert de micro-ARN entre les cellules, par l'intermédiaire des exosomes, peut avoir un rôle dans la cancérogenèse. Des études ont déjà permis d'identifier certains micro-ARN comme d'authentiques oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs. Par exemple, les micro-ARN de la famille let-7 sont des régulateurs négatifs de l'oncogène Ras et sont sous-exprimés dans plusieurs types de cancer. De plus, il a été montré que les micro-ARN peuvent moduler les différentes étapes de la cascade métastatique telles que la migration, l'invasion, l'adhérence et le processus de transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT).

En conclusion, l'avantage unique de l'application de biopsies liquides est la possibilité de suivre l'évolution tumorale dans le temps, car ce type de biopsie peut être réalisé à plusieurs reprises et de façon non invasive. Il s'agit surtout de valider le potentiel de ces nouveaux biomarqueurs avant toute application clinique.