

[**Anti-EGFR and anti-HER2 monoclonal antibodies  
against pancreatic carcinomas**]

Christel Larbouret, Bruno Robert, Isabelle Teulon, David Azria, André  
Pèlerin

► **To cite this version:**

Christel Larbouret, Bruno Robert, Isabelle Teulon, David Azria, André Pèlerin. [Anti-EGFR and anti-HER2 monoclonal antibodies against pancreatic carcinomas]. médecine/sciences, EDP Sciences, 2007, 23 (10), pp.800-3. inserm-00192336

**HAL Id: inserm-00192336**

**<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00192336>**

Submitted on 27 Nov 2007

**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.

## **Association d'anticorps anti-EGFR et anti-HER2 : Efficacité pré-clinique dans le traitement du cancer du pancréas**

Christel Larbouret, Bruno Robert, Isabelle Teulon, David Azria, André Pèlegrin  
Centre de Recherche en Cancérologie de Montpellier (CRCM); INSERM, U860  
Immunociblage et Radiobiologie en Oncologie; Université Montpellier1; CRLC Val  
d'Aurelle – Paul Lamarque, Montpellier, F-34298, France.  
[Apelegrin@valdorel.fnclcc.fr](mailto:Apelegrin@valdorel.fnclcc.fr)

Les thérapies ciblées contre la famille des récepteurs de facteur de croissance ont aujourd'hui une place incontournable dans l'arsenal thérapeutique en cancérologie qu'il s'agisse d'inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ou d'anticorps monoclonaux (AcM). Cela s'explique par le rôle crucial joué par ces récepteurs dans la prolifération cellulaire et l'accroissement de la masse tumorale. L'interaction entre le récepteur de l'EGF (EGFR pour *epidermal growth factor receptor* ou HER1) et HER2 lorsqu'ils sont co-exprimés à la surface membranaire et leur coopérativité dans l'induction des signaux intracellulaires semblent être responsables d'une plus grande agressivité tumorale et font de ces deux récepteurs des cibles thérapeutiques. Depuis leur découverte, en 1978 pour l'EGFR et 1985 pour HER2, les nombreux travaux de recherche menés sur cette famille de récepteurs ont permis d'établir une passerelle entre la cible biologique impliquée dans la carcinogénèse et le développement de thérapies ciblées.

### **Biologie d'EGFR et HER2**

La famille HER est composée de quatre récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase dont l'EGFR et HER2 [1]. Seul EGFR possède des ligands naturels qui peuvent participer à une boucle autocrine. La fixation d'un ligand tel que EGF sur la partie extracellulaire de son récepteur va induire un changement de conformation et une homodimérisation ou une hétérodimérisation avec un autre récepteur de la même famille (HER2, HER3, HER4). Les résidus tyrosines intra-cellulaires s'auto-phosphorylent et deviennent des points d'ancrage pour des complexes protéiques qui vont, à leur tour, activer de nombreuses cascades de signalisation, dont les voies MAPK ou AKT. Finalement, le complexe ligand/récepteur est internalisé et l'expression de gènes impliqués dans la croissance cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'angiogénèse ou le processus métastatique est induite [2]. Ces récepteurs ne sont donc actifs que sous forme de dimères dont la composition joue un rôle dans la diversification des signaux intracellulaires et dans le potentiel carcinogène [3].

### **EGFR et HER2, cibles thérapeutiques**

EGFR et HER2 interviennent dans la carcinogénèse de différents cancers selon des modalités variées. Tout d'abord, des études immunohistochimiques ont montré leur forte expression au niveau membranaire dans différents cancers. Par exemple, le récepteur HER2 est exprimé dans 20 à 30% des cancers du sein mais également dans les cancers de l'ovaire, du côlon ou du pancréas. L'EGFR, lui, est fortement exprimé dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou, VADS (cancers des voies aérodigestives supérieures), cancers du côlon, du pancréas, de l'ovaire ou de la vessie. Dans les cancers du sein, la surexpression de HER2 est associée à un mauvais pronostic et à une valeur prédictive de la réponse au trastuzumab (AcM dirigé contre HER2). En revanche, la corrélation entre la surexpression de EGFR et le pronostic tumoral ou la réponse thérapeutique à un agent anti-EGFR n'a pas été validée et reste controversée [4]. La co-expression de ces deux récepteurs dans un même tissu est moins

documentée mais semble associée à un plus mauvais pronostic dans les cancers du sein [5] et du côlon [6].

D'autre part, certaines conséquences de l'interaction d'EGFR avec HER2 telles que l'inhibition de l'endocytose de EGFR [7], l'augmentation du recyclage de l'hétérodimère à la surface cellulaire [8], ou la diminution de la dissociation du ligand EGF de son récepteur [9] conduisent à prolonger l'activation et la signalisation de ces deux récepteurs.

### **Ciblage de l'EGFR et HER2 en clinique**

Les deux stratégies actuellement validées en clinique sont les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) qui agissent au niveau intracellulaire et les AcM dirigés contre le domaine extracellulaire de l'un ou l'autre de ces récepteurs [10].

Plusieurs Ac dirigés contre l'EGFR ou HER2 ont été approuvés par la FDA et l'EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) et sont utilisés quotidiennement en clinique, comme le trastuzumab, dirigé contre HER2, pour le traitement du cancer du sein métastatique, ou le cetuximab, dirigé contre EGFR, utilisé en association avec une chimiothérapie dans le cancer du côlon. D'autres AcM sont en cours d'évaluation, comme le matuzumab et le panituzumab (anti-EGFR) ou le pertuzumab (anti-HER2).

En oncologie, les associations thérapeutiques sont la règle car elles permettent d'optimiser les réponses thérapeutiques tout en permettant de traiter un plus grand nombre de patients. L'association de molécules ciblant différentes voies de signalisation peut être la clé d'une meilleure réponse thérapeutique [11]. Concernant l'EGFR et HER2, certains auteurs ont associé des TKI à des AcM dirigés contre l'EGFR ou HER2 de manière à cibler les deux récepteurs à la fois [12]. D'autres ont associé des AcM dirigés contre des épitopes différents d'une même cible comme la combinaison du trastuzumab et du pertuzumab [13].

Dans ce contexte d'association thérapeutique, la stratégie développée dans notre laboratoire est basée sur la biologie des récepteurs de la famille HER. L'EGFR et HER2 étant impliqués dans les cancers essentiellement sous forme d'hétérodimères EGFR-HER2, nous avons associé deux AcM humanisés, le matuzumab et le trastuzumab, respectivement dirigés contre l'EGFR et HER2 (Figure 1).

### **Efficacité thérapeutique *in vivo* de l'association de deux anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR et HER2 dans le traitement du cancer du pancréas**

L'association trastuzumab - matuzumab a été évaluée chez des souris immunodéficientes porteuses de carcinomes pancréatiques humains [14]. Le traitement a consisté en l'injection par voie intra-péritonéale, deux fois par semaine pendant quatre semaines, des anticorps soit seul, soit en association. L'étude a montré l'efficacité thérapeutique de l'association des deux AcM, incluant une inhibition significative de la croissance tumorale et la rémission complète de certaines tumeurs. Cet important ralentissement de la croissance tumorale a été observé lorsque le traitement a débuté avec des tumeurs de petits volumes mais également avec des tumeurs bien implantées, de gros volume. L'association d'anticorps a montré un effet anti-tumoral supérieur à celui obtenu avec des doses quatre fois plus importantes d'anticorps seuls, suggérant une synergie entre le matuzumab et le trastuzumab (Figure 2).

Les analyses *in vitro* suggèrent que cet effet thérapeutique passerait par une inhibition de l'activation des récepteurs EGFR et HER2 *via* leur phosphorylation ainsi qu'une inhibition des voies de signalisations intra-cellulaire de survie et de différenciation respectivement, AKT et MAPK.

L'efficacité thérapeutique de l'association des deux anticorps humanisés trastuzumab-matuzumab a été montrée dans deux modèles de carcinomes pancréatiques mais également dans un modèle de carcinome ovarien, permettant d'envisager le traitement d'autres cancers.

Il est important de préciser que les deux carcinomes pancréatiques exprimant faiblement HER2 étaient a priori exclus des thérapies anti-HER2. En effet, le trastuzumab a une efficacité thérapeutique bien documentée dans le cancer du sein mais sa prescription est limitée et uniquement autorisée pour les tumeurs sur-exprimant le récepteur HER2. Actuellement, les patientes ayant des tumeurs exprimant faiblement le récepteur HER2 ne peuvent pas bénéficier de cette thérapie.

### **Perspectives cliniques**

Ces résultats pré-cliniques obtenus *in vivo* lors de l'association du trastuzumab et du matuzumab dans le cancer du pancréas, la disponibilité de ces deux Ac humanisés et l'absence de thérapie efficace dans cette pathologie nous permettent d'envisager rapidement une étude clinique de phase II.

### **Légende des figures**

**Figure 1:** (A) Représentation schématique de la signalisation des dimères EGFR/HER2, (B) stratégie utilisée pour bloquer l'activation des récepteurs EGFR et HER2

**Figure 2:** Effet *in vivo* du trastuzumab et/ou du matuzumab sur la croissance des tumeurs BxPC-3 (500 mm<sup>3</sup>). Les souris ont reçu par voie i.p. 50 ou 200 µg/injection d'Ac deux fois par semaine pendant quatre semaines.

### **Références**

1. Yarden Y, Ullrich A. Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem* 1988;57:443-78
2. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005; 5:341-54
3. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, *et al.* The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *Embo J* 2000; 19:3159-67
4. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, *et al.* Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23:1803-10
5. DiGiovanna MP, Stern DF, Edgerton SM, *et al.* Relationship of epidermal growth factor receptor expression to ErbB-2 signaling activity and prognosis in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:1152-60
6. Porebska I, Harlozi, nacute, *et al.* Expression of the Tyrosine Kinase Activity Growth Factor Receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in Colorectal Adenocarcinomas and Adenomas. *Tumour Biol* 2000; 21:105-115
7. Wang Z, Zhang L, Yeung TK, *et al.* Endocytosis deficiency of epidermal growth factor (EGF) receptor-ErbB2 heterodimers in response to EGF stimulation. *Mol Biol Cell* 1999; 10:1621-36
8. Baulida J, Kraus MH, Alimandi M, *et al.* All ErbB receptors other than the epidermal growth factor receptor are endocytosis impaired. *J Biol Chem* 1996; 271:5251-7
9. Wilkinson JC, Staros JV. Effect of ErbB2 coexpression on the kinetic interactions of epidermal growth factor with its receptor in intact cells. *Biochemistry* 2002; 41:8-14
10. Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7:505-16
11. Dancey JE, Chen HX. Strategies for optimizing combinations of molecularly targeted anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:649-59

12. Moulder SL, Yakes FM, Muthuswamy SK, *et al.* Epidermal growth factor receptor (HER1) tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) inhibits HER2/neu (erbB2)-overexpressing breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2001 61:8887-95
13. Walshe JM, Denduluri N, Berman AW, *et al.* A phase II trial with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressed locally advanced and metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006; 6:535-9
14. Larbouret c, Robert B, Teulon I *et al.* In vivo therapeutic synergism of anti-EGFR and anti-HER2 monoclonal antibodies against pancreatic carcinomas. *Clin Can res* 2007 ; 13 :3356-62