



Résistance hormonale et facteurs de croissance

Hormonal resistance and growth factors

Mots clés : Traitement hormonal, Résistance, Cancer du sein, Facteurs de croissance.

Keywords : Endocrine treatment, Resistance, Breast cancer, Growth factors.

P. de Cremoux ⁽¹⁾

L'importance du traitement endocrinien des cancers du sein a été démontrée il y a plus de 100 ans, par les travaux de *Beatson* montrant la rémission de tumeurs du sein métastatiques chez deux patientes préménopausées par une castration chirurgicale [1]. Ultérieurement, ont été mis en évidence les récepteurs de l'estradiol, (RE), qui lient spécifiquement et avec une haute affinité les estrogènes. Ils sont saturables et entraînent une réponse biologique spécifique.

Cette famille de récepteurs nucléaires présente une grande homologie de structure et de fonction. Tous ces récepteurs sont constitués d'unités comparables – les domaines – au nombre de 5 (6 pour le RE). Le domaine NH2 terminal (A/B) est le moins homologue. Il joue un rôle dans la régulation de la transcription des gènes dépendant de l'hormone (AF1) [2]. Le domaine de liaison du récepteur à l'ADN ou domaine C'est le plus court et le plus conservé des domaines de la superfamille. Il est constitué d'une structure dite en "doigt de gant" ou en "doigt de zinc" constituée par une boucle d'acides aminés maintenue par quatre cystéines associés autour d'un ion zinc lui permettant de se lier à l'ADN. Il possède une spécificité de reconnaissance de séquences particulières de l'ADN appelées éléments de réponse aux hormones (HRE) qui sont situés dans la région promotrice des gènes régulés par l'hormone. Le domaine de liaison de l'hormone (E) est aussi conservé. D'autres fonctions lui sont aussi attribuées : régulation de la transcription (AF2) et dimérisation du récepteur. Le domaine C-terminal (F) est également utile pour la régulation de l'activité transcriptionnelle du récepteur de l'estradiol. La liaison de l'hormone à son récepteur entraîne la liaison du récepteur à une séquence spécifique de l'ADN de la cellule (HRE), ainsi que la régulation des gènes dépendants de l'hormone. Des coactivateurs des récepteurs des hormones stéroïdes tel que SRC1 (Steroid Receptor Coactivator-1) augmentent cette interaction, alors que des corépresseurs tels que

1. Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05.

NCor (*Nuclear Receptor Corepressor*) ou *SMRT* (*Silencing Mediator for RAR et TR*) l'inhibent [3-5].

Jusqu'à une date récente, il semblait clair que l'action des estrogènes était médiée par un récepteur unique. Plus récemment, deux nouvelles données ont été publiées :

- Un second récepteur de l'œstradiol a été identifié, RE β (localisé en 14q22-24), conduisant à renommer le RE connu RE α (localisé en 6q24-25). RE β est analogue structuralement et fonctionnellement au RE α et active aussi la transcription par l'intermédiaire d'une HRE [6].
- Le complexe RE/E (α et β) peut activer le complexe c-fos/c-jun et activer la transcription de gènes par l'intermédiaire d'AP1 (activation protein 1), de façon indépendante d'activation transcriptionnelle connue par les HRE [7].

L'intérêt des récepteurs hormonaux dans la prédiction de la réponse à un traitement endocrinien a été suggéré initialement par *Jensen* en 1971 [8] et définit l'hormonodépendance.

Alors que les traitements hormonaux des cancers du sein ont prouvé leur efficacité et améliorent la survie de patientes présentant un cancer du sein, une résistance au traitement peut survenir [9]. Les mécanismes responsables de cette résistance ne sont pas encore clairement établis, mais ne semblent pas univoques. Cependant une meilleure compréhension de ces mécanismes devrait contribuer à un meilleur ciblage des traitements et donc une meilleure efficacité. De nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont permis de dégager plusieurs hypothèses responsables de la résistance au traitement, des données reposent principalement sur des études en présence de tamoxifène, peu de données sont disponibles pour les autres lignes de traitement endocrinien (inhibiteurs d'aromatase, analogues du LH-RH, progestatifs).

La résistance au tamoxifène est un problème complexe et probablement multifactoriel. De nombreuses hypothèses ont été évoquées afin d'expliquer la résistance au traitement :

- Une altération de la structure et de la fonction du récepteur des estrogènes, en effet un récepteur mutant ou variant défectif au site de liaison de l'hormone ou au site de liaison de l'ADN peut être responsable de résistance, mais il peut s'agir aussi d'un récepteur muté qui mime les effets des estrogènes induisant alors en permanence la prolifération cellulaire [10]. Cependant la fréquence de tels mutants est infime et ne peut répondre qu'à de rares résistances. Par ailleurs, l'implication des variants du RE dans la résistance n'a pas été clairement montrée [11, 12]. Des travaux dans ce domaine sont encore en cours.
- Une modification de la pharmacocinétique du tamoxifène : *Osborne* et al. [13] ont montré des anomalies de métabolisme du tamoxifène, en particulier dans les cellules résistantes, ils ont montré une isomérisation du 4-OH transtamoxifène en son isomère le 4-OH cistamoxifène ainsi qu'une concentration réduite en tamoxifène intracellulaire. Le 4-OH cistamoxifène a un effet antiestrogène moindre, mais un effet estrogénique patent. Il peut stimuler la prolifération cellulaire après liaison au RE.
- La dualité de l'effet du tamoxifène a été démontrée in vivo et in vitro. Plusieurs études ont montré que la tumeur répond initialement à l'antiestrogène par une inhibition de la prolifération et secondairement par une réponse proliférative. L'équipe de *Jordan* [5] a développé un modèle cellulaire résistant au tamoxifène. Cette lignée traitée en permanence par le tamoxifène est secondairement stimulée à la fois par le tamoxifène et les estrogènes et présente des RE α . En faveur de cette hypothèse est le fait que les patients qui échappent aux antiestrogènes répondent en général à une autre hormonothérapie tels que les inhibiteurs d'aromatase, ce qui suggère que certaines tumeurs résistantes au tamoxifène gardent un certain degré de dépendance hormonale [14]. Ces études suggè-

rent une altération post-récepteur. D'autres auteurs ont montré sur des modèles *in vitro* que les cellules ne répondent plus à l'effet inhibiteur du TGF β sécrété sous l'effet du tamoxifène par les cellules tumorales et stromales [15, 16]). Les cellules deviennent alors hypersensibles à l'effet estrogénique du tamoxifène [17]. Dans ces conditions expérimentales, le niveau d'expression de la MAP kinase et de l'aromatase augmentent. Ces modèles montrent que les cellules résistantes créent un environnement plus estrogénique pour elles-mêmes [12].

- Il a été montré que l'équilibre de l'effet antiestrogène/estrogène du tamoxifène dépend du tissu cible, ce qui suggère que d'autres facteurs sont nécessaires pour l'expression de ces différentes activités. La liaison des estrogènes au RE α libère les corépresseurs et permet le recrutement de coactivateurs qui induisent l'expression génique. SMRT et N-cor (corépresseurs) inhibent la transcription médiée par le RE lié au tamoxifène [4, 18]. Il semble clair que la balance entre coactivateurs et corépresseurs peut contrôler les activités agonistes et anti-agonistes du tamoxifène dans ce système.
- Le rôle du RE β est actuellement discuté. Le RE α et le RE β régulent différemment, en fonction de leur ligand, l'activité AF1 et le RE β et α se complexent différemment au niveau du site AP1 [19]. Le rôle de ER β dans la résistance au tamoxifène n'est pas encore complètement élucidé et les résultats préliminaires publiés restent contradictoires [20].
- De nombreux travaux démontrent que le réseau des facteurs de croissance et leurs récepteurs interagissent avec la signalisation médiée par les RE dans les cancers du sein [21-23], et en particulier une altération de leur expression peut influencer la réponse à un traitement par anti-hormones et induire la résistance au traitement (cela a été montré dans des modèles expérimentaux pour les hérogulines médiées par les récepteurs HER 3 et HER 4 [23, 24], l'EGF et le TGF α médiés par l'EGF-R [25] ainsi que pour l'IGF-I et II médiés par l'IGF-R [26]). Il a aussitôt été montré que la surexpression d'HER 2 est aussi responsable de résistance au tamoxifène [27-31].

De nombreuses données reposent sur des résultats précliniques ou des modèles cellulaires permettent de montrer que des altérations dans le réseau de signalisation des facteurs de croissance peuvent avoir un impact sur les réponses prolifératives aux antiestrogènes. C'est un rationnel qui a permis de proposer des associations de thérapeutiques ciblées pour éviter ou contourner la résistance aux traitements endocriniens des cancers du sein. └─┘

Références bibliographiques

- [1] Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;ii:104-7.
- [2] Godowski PJ, Picard D. Steroid receptors. How to be both a receptor and a transcription factor. *Biochem Pharmacol* 1989;38(19):3135-43.
- [3] McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 1999;20(3):321-44.
- [4] Smith CL, Nawaz Z, O'Malley BW. Coactivator and corepressor regulation of the agonist/antagonist activity of the mixed antiestrogen, 4-hydroxytamoxifen. *Mol Endocrinol* 1997;11(6):657-66.
- [5] Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation: a personal perspective. *Cancer Res* 2001;61(15):5683-7.
- [6] Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392(1):49-53.
- [7] Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner PJ, Scanlan TS. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997;277(5331):1508-10.
- [8] Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K, DeSombre ER. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1971;34:55-70.
- [9] Clarke R, Leonessa F, Welch JN, Skaar TC. Cellular and molecular pharmacology of antiestrogen action and resistance. *Pharmacol Rev* 2001;53(1):25-71.
- [10] Fuqua SA, Fitzgerald SD, Allred DC, Elledge RM, Nawaz Z, McDonnell DP, O'Malley BW, Greene GL, McGuire WL.

- Inhibition of estrogen receptor action by a naturally occurring variant in human breast tumors. Cancer Res 1992;52(2):483-6.*
- [11] Madsen MW, Reiter BE, Larsen SS, Briand P, Lykkesfeldt AE. Estrogen receptor messenger RNAs splice variants are not involved in antiestrogen resistance in sublines of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res 1997;57(4):585-9.*
- [12] Clarke R, Liu MC, Bouker KB, Gu Z, Lee RY, Zhu Y, Skaar TC, Gomez B, O'Brien K, Wang Y, Hilakivi-Clarke LA. Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene 2003;22(47):7316-39.*
- [13] Osborne CK, Wiebe VJ, McGuire WL, Ciocca DR, DeGregorio MW. Tamoxifen and the isomers of 4-hydroxytamoxifen in tamoxifen-resistant tumors from breast cancer patients. *J Clin Oncol 1992;10(2):304-10.*
- [14] Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res 2001;7(9):2620-35.*
- [15] Wolf DM, Jordan VC. A laboratory model to explain the survival advantages observed in patients taking adjuvant tamoxifen therapy. in: *Recent Results in Cancer Research, 1993;127:23-7. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg 1993;127:23-2.*
- [16] Colletta AA, Wakefield LM, Howell FV, van Roozendaal KE, Danielpour D, Ebbs SR, Sporn MB, Baum M. Anti-oestrogens induce the secretion of active transforming growth factor beta from human fetal fibroblasts. *Br J Cancer 1990;62(3):405-9.*
- [17] Berstein LM, Zheng H, Yue W, Wang JP, Lykkesfeldt AE, Naftolin F, Harada H, Shanabrough M, Santen RJ. New approaches to the understanding of tamoxifen action and resistance. *Endocr Relat Cancer 2003;10(2):267-77.*
- [18] Lavinsky RM, Jepsen K, Heinzel T, Torchia J, Mullen TM, Schiff R, Del-Rio AL, Ricote M, Ngo S, Gemsch J, Hilsenbeck SG, Osborne CK, Glass CK, Rosenfeld MG, Rose DW. Diverse signaling pathways modulate nuclear receptor recruitment of N-CoR and SMRT complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95(6):2920-5.*
- [19] Gustafsson JA, Warner M. Estrogen receptor beta in the breast: role in estrogen responsiveness and development of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol 2000;74(5):245-8.*
- [20] Speirs V, Kerin MJ. Prognostic significance of oestrogen receptor beta in breast cancer. *Br J Surg 2000;87(4):405-9.*
- [21] Nicholson RI, Hutcheson IR, Harper ME, Knowlden JM, Barrow D, McClelland RA, Jones HE, Wakeling AE, Gee JM. Modulation of epidermal growth factor receptor in endocrine-resistant, oestrogen receptor-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer 2001;8(3):175-82.*
- [22] Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, Wongvipat N, Pegram MD, Ramos L, Gorman CM, Parker MG, Sliwkowski MX, Slamon DJ. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene 1995;10(12):2435-46.*
- [23] Tang CK, Perez C, Grunt T, Waibel C, Cho C, Lupu R. Involvement of heregulin-beta2 in the acquisition of the hormone-independent phenotype of breast cancer cells. *Cancer Res 1996;56(14):3350-8.*
- [24] Lupu R, Cardillo M, Cho C, Harris L, Hijazi M, Perez C, Rosenberg K, Yang D, Tang C. The significance of heregulin in breast cancer tumor progression and drug resistance. *Breast Cancer Res Treat 1996;38(1):57-66.*
- [25] McClelland RA, Barrow D, Madden TA, Dutkowski CM, Pamment J, Knowlden JM, Gee JM, Nicholson RI. Enhanced epidermal growth factor receptor signaling in MCF7 breast cancer cells after long-term culture in the presence of the pure antiestrogen ICI 182,780 (Faslodex). *Endocrinology 2001;142(7):2776-88.*
- [26] Stephen RL, Shaw LE, Larsen C, Corcoran D, Darbre PD. Insulin-like growth factor receptor levels are regulated by cell density and by long term estrogen deprivation in MCF7 human breast cancer cells. *J Biol Chem 2001;276(43):40080-6.*
- [27] Benz CC, Scott GK, Sarup JC, Johnson RM, Tripathy D, Coronado E, Shepard HM, Osborne CK. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat 1993;24(2):85-95.*
- [28] Kurokawa H, Lenferink AE, Simpson JF, Pisacane PI, Sliwkowski MX, Forbes JT, Arteaga CL. Inhibition of HER2/neu (erbB-2) and mitogen-activated protein kinases enhances tamoxifen action against HER2-overexpressing, tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Cancer Res 2000;60(20):5887-94.*
- [29] de Cremoux P, Tran-Perennou C, Brockdorff BL, Boudou E, Brunner N, Magdelenat H, Lykkesfeldt AE. Validation of real-time RT-PCR for analysis of human breast cancer cell lines resistant or sensitive to treatment with antiestrogens. *Endocr Relat Cancer 2003;10(3):409-18.*
- [30] Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, Schiff R. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst 2004;96(12):926-35.*
- [31] Schiff R, Massarweh SA, Shou J, Bharwani L, Mohsin SK, Osborne CK. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance. *Clin Cancer Res 2004;10(1 Pt 2):331S-6S.*