



Inhibiteurs de PARP: Exploiter les défauts de réparation de l'ADN pour stimuler l'immunité anti-tumorale

Roman M. Chabanon, Sophie Postel-Vinay

► To cite this version:

Roman M. Chabanon, Sophie Postel-Vinay. Inhibiteurs de PARP: Exploiter les défauts de réparation de l'ADN pour stimuler l'immunité anti-tumorale. Médecine/Sciences, 2019, 35 (10), pp.728-731. <10.1051/med-sci/2019148>. <hal-02971965>

HAL Id: hal-02971965

<https://hal.science/hal-02971965v1>

Submitted on 20 Oct 2020

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.



HAL Authorization

Inhibiteurs de PARP

Exploiter les défauts de réparation de l'ADN pour stimuler l'immunité anti-tumorale

Roman M. Chabanon¹⁻⁴, Sophie Postel-Vinay^{1,2,5}

► Les défauts des voies de réparation de l'ADN sont un élément caractéristique des cellules cancéreuses ; ils participent au développement tumoral en favorisant l'instabilité génomique. Depuis plus de 50 ans, cette caractéristique est exploitée comme opportunité thérapeutique pour le traitement du cancer, avec l'utilisation de chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles, qui détruisent en particulier les cellules porteuses de défauts de réparation de l'ADN. Plus récemment, la découverte d'une interaction de létalité synthétique entre les dommages à l'ADN induits par les inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARPi, *poly[ADP-ribose] polymerase inhibitors*) et les défauts des gènes suppresseurs de tumeur *BRCA1* et *BRCA2* (*breast cancer type 1/2 susceptibility genes*) a permis le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblées desti-

nées à des populations sélectionnées de patients présentant ces défauts, notamment dans le cadre de cancers du sein, de l'ovaire, ou de la prostate [1]. Suite à un développement clinique rapide, les PARPi olaparib, rucaparib, et niraparib ont obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des cancers de l'ovaire associés à une mutation de *BRCA* (« *BRCA-mutés* ») ; l'olaparib et le talazoparib ont été approuvés pour le traitement des cancers du sein *BRCA-mutés*. Plusieurs études précliniques ont par ailleurs démontré que le défaut d'autres gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans la réparation de l'ADN, tels que *ERCC1* (*excision repair cross-complementation group 1*), déficient dans 30 % des cancers bronchiques non-à-petites cellules (CBNPC), entraîne également une sensibilité accrue aux PARPi [2]. Ces résultats ont permis le

¹Université Paris Saclay, Université Paris-Sud, Faculté de médecine, Le Kremlin Bicêtre, France.

²Équipe ATIP-Avenir, Unité Inserm 981, Gustave-Roussy, Villejuif, France.

³The Breast Cancer Now Toby Robins Breast Cancer Research Centre, Londres, Royaume-Uni.

⁴CRUK Gene Function Laboratory, The Institute of Cancer Research, Londres, Royaume-Uni.

⁵DITEP (Département d'innovations thérapeutiques et essais précoces), Gustave-Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France.

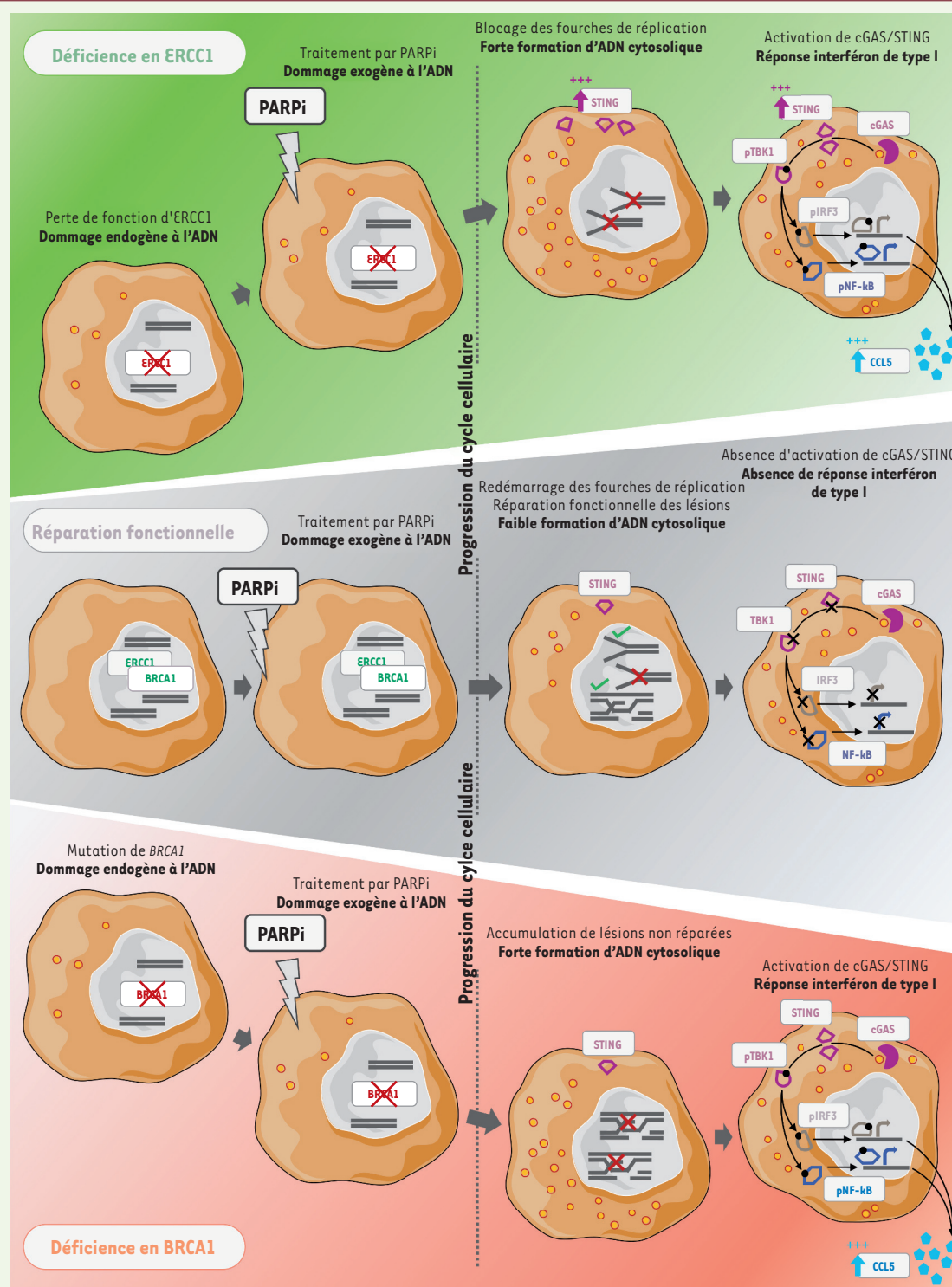
roman.chabanon@gustaveroussy.fr

sophie.postel-vinay@gustaveroussy.fr

développement d'essais cliniques de phase II (par exemple, l'essai PIPSeN développé à l'Institut Gustave Roussy, NCT02679963) évaluant l'efficacité des PARPi dans le CBNPC.

Parallèlement à ces avancées, l'avènement de l'immunothérapie dans la dernière décennie a révolutionné le traitement du cancer. En particulier, le développement des anticorps ciblant les points de contrôle immunitaires PD-1/PD-L1 (*programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1*) a permis d'améliorer significativement la survie des patients dans de nombreux cancers agressifs, notamment le CBNPC. Malgré ces progrès, les patients bénéficiant de ces thérapies sont encore minoritaires ;

Figure 1. Mécanisme de stimulation de l'immunité anti-cancéreuse par les inhibiteurs de PARP dans les cellules tumorales comportant des défauts des voies de réparation de l'ADN. Les cellules cancéreuses ayant un système fonctionnel de réparation de leur ADN (telles que les cellules *ERCC1*-WT et *BRCA1*-REV) réparent efficacement les lésions créées à la suite de dommages à l'ADN. Lorsque l'exposition à un PARPi crée une lésion (par exemple une cassure double-brin consécutive au blocage d'une fourche de réplication), la portion d'ADN lésée est excisée par *ERCC1*, puis réparée par la recombinaison homologue qui fait intervenir *BRCA1* : la réplication de l'ADN peut alors reprendre. Les lésions résiduelles non réparées sont associées à un taux minimal d'ADN cytosolique, insuffisant pour déclencher la cascade de signalisation de la voie cGAS/STING. À l'inverse, les cellules comportant des défauts des voies de réparation de l'ADN (telles que les cellules *ERCC1*-KO et *BRCA1*-MUT) sont incapables de réparer correctement les lésions créées à la suite de dommages à l'ADN. Dans les cellules déficientes en *ERCC1*, l'exposition aux PARPi crée des lésions de l'ADN qui ne peuvent pas être correctement excisées, ce qui empêche l'action des protéines de la recombinaison homologue. Dans les cellules déficientes en *BRCA1*, ce sont plusieurs étapes de la recombinaison homologue qui sont invalidées. Dans les deux cas, le nombre accru de fourches de réplication bloquées cause une accumulation de cassures double-brins de l'ADN non réparées, qui finissent par provoquer la formation de micronoyaux et de fragments d'ADN cytosoliques en grande quantité. Ces fragments sont détectés par cGAS, ce qui active la cascade de signalisation STING/pTBK1/pIRF3/pNF-κB, et induit une réponse interféron de type I associée à la sécrétion de cytokines chimiotactiques, comme CCL5. *BRCA1*, *breast cancer 1* ; CCL5, *C-C motif chemokine ligand 5* ; cGAS, *cyclic GMP-AMP synthase* ; *ERCC1*, *excision repair cross-complementation group 1* ; PARPi, *poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors* ; pTBK1, *phosphorylated TANK-binding kinase 1* ; pIRF3, *phosphorylated interferon regulatory factor 3* ; pNF-κB, *phosphorylated nuclear factor-kappa B* ; STING, *stimulator of interferon genes*.



en effet, seulement 20 % des patients atteints de CBNPC présentent une réponse favorable aux anticorps anti-PD-1/PD-L1, et ces immunothérapies s'avèrent même délétères chez près de 15 % des patients, pour lesquels le traitement entraîne

une accélération violente de la maladie, appelée « hyper-progression » [3]. Aussi, l'identification de combinaisons thérapeutiques rationnelles permettant d'augmenter la proportion des patients susceptibles de répondre favorablement

aux anti-PD-1/PD-L1 constitue actuellement un domaine de recherche très actif. De récentes découvertes établissant un lien entre l'instabilité génomique tumorale, la présence de certains défauts de réparation de l'ADN, et la réponse aux

anti-PD-1/PD-L1, ont conduit à la mise en place d'essais cliniques évaluant ce type d'immunothérapie en combinaison avec la chimiothérapie. Les résultats de ces essais ont démontré l'efficacité remarquable de ce type d'approche dans le CBNPC métastatique [4], dont le standard thérapeutique en première ligne comporte maintenant l'ajout d'un anti-PD-1 à la chimiothérapie à base de sels de platine. De manière similaire, de plus en plus d'essais cliniques évaluent l'efficacité des anti-PD-1/PD-L1 en combinaison avec des thérapies ciblées exploitant les défauts de réparation de l'ADN, telles que les PARPi.

Dans ce contexte, il est essentiel : (1) de comprendre comment les thérapies ciblant la réparation de l'ADN modulent l'immunité anti-tumorale, afin de permettre le développement rationnel de combinaisons thérapeutiques avec l'immunothérapie ; (2) d'identifier les contextes moléculaires et histologiques dans lesquels ces approches pourront apporter un bénéfice médical. Jusqu'à récemment, peu d'études précliniques avaient exploré le potentiel immunomodulateur des PARPi. Cependant, des données récentes démontrent la présence d'un lien fonctionnel entre la réponse aux dommages à l'ADN (DDR, *DNA damage response*) et l'immunité anti-cancéreuse [5]. Ce lien relève de trois aspects essentiels de l'immunogénicité tumorale : (1) l'impact de l'instabilité génomique et de la charge mutationnelle tumorale sur la production de néo-antigènes tumoraux ; (2) la mort cellulaire immunogène induite par les dommages à l'ADN ; (3) l'activation des voies de signalisation de « l'immunité innée cytosolique » en réponse aux dommages à l'ADN. Ce dernier aspect a notamment été révélé par deux études récentes ayant mis en évidence la capacité de certains défauts de réparation de l'ADN, présents dans la tumeur, à stimuler une réponse immunitaire anti-tumorale par activation de la voie cGAS/STING (*cyclic GMP-AMP synthase/*

stimulator of interferon genes) [6, 7, 13] (→).

(→) Voir la Synthèse de R. Chanut et V. Petrilli, m/s n° 6-7, juin-juillet 2019, page 527

Initialement identifiée comme un mécanisme physiologique de défense cellulaire contre les infections suite à la reconnaissance d'ADN étranger, la voie cGAS/STING est connue pour son rôle essentiel dans la détection des PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) – tels que l'ADN viral – et l'activation de réponses immunitaires innées en réaction à ces « signaux de danger » par la stimulation de l'expression des gènes de la famille des interférons. Plus récemment, un rôle supplémentaire de la voie cGAS/STING a été montré dans la détection d'ADN cytosolique endogène accumulé à la suite de dommages de l'ADN génomique ou mitochondrial – un type de signal de danger alors appelé DAMP (*damage-associated molecular pattern*). Par exemple, l'exposition de cellules tumorales à des agents génotoxiques ou cytotoxiques comme l'irradiation ou certaines chimiothérapies a été associée à l'activation de la voie cGAS/STING et à la stimulation de l'immunité innée anti-tumorale [8]. Dans notre étude [7], nous avons fait l'hypothèse que les dommages à l'ADN induits par les PARPi pourraient activer la voie cGAS/STING de manière sélective dans les cellules cancéreuses déjà porteuses de défauts des voies de réparation de l'ADN (et par conséquent sensibles aux PARPi), telles que les cellules de CBNPC déficientes en ERCC1 et les cellules de cancer du sein triple-négatif¹ (CSTN) *BRCA1*-mutées.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons exploité plusieurs modèles de CBNPC isogéniques pour la déficience en ERCC1 – lignées *ERCC1*-WT (*wild-type*, lignée parentale sauvage), *ERCC1*-HZ (*heterozygous*, lignée rendue hétérozygote pour *ERCC1*), *ERCC1*-KO (*knockout*, lignée invalidée pour *ERCC1*), et *ERCC1*-R (*rescue*, lignée *ERCC1*-KO dans

laquelle l'expression de *ERCC1* a été restaurée). Nous avons également utilisé un modèle de CSTN isogénique pour la déficience en *BRCA1* – lignées *BRCA1*-MUT (*mutant*, lignée parentale *BRCA1*-mutée), *BRCA1*-REV (*revertant*, lignée *BRCA1*-MUT dans laquelle l'expression de *BRCA1* a été restaurée), et *PARP1*-KO (lignée rendue résistante aux PARPi par invalidation du gène *PARP1*). Nous avons établi, par une analyse du transcriptome par *RNA sequencing*, que les lignées *ERCC1*-HZ et *ERCC1*-KO présentent une augmentation significative des transcrits de nombreux gènes de l'immunité par rapport à la lignée *ERCC1*-WT, notamment des gènes impliqués dans la voie de l'interféron de type I, et dans la signalisation par les cytokines. Cette analyse transcriptomique, combinée à des données d'expression protéique générées par *western blot*, a également indiqué que les cellules *ERCC1*-KO ré-expriment spontanément *STING*, et sur-expriment les gènes codant plusieurs cytokines chimiotactiques, dont CCL5 (*C-C motif chemokine ligand 5*) et CXCL10 (*C-X-C motif chemokine ligand 10*) – ce phénotype étant abrogé par la réintroduction d'*ERCC1* dans les cellules *ERCC1*-R. Cela suggère une activation conditionnelle de la voie cGAS/STING en l'absence d'*ERCC1*. Par ailleurs, en effectuant une analyse immuno-histochimique sur les tumeurs de 55 patients atteints de CBNPC, nous avons mis en évidence une augmentation significative du nombre de lymphocytes T infiltrants (*tumour-infiltrating lymphocytes* ou TIL) dans les tumeurs présentant une faible expression d'*ERCC1*, suggérant un effet du « statut *ERCC1* » sur l'infiltrat lymphocytaire dans le CBNPC.

Nous avons ensuite cherché à évaluer les effets des PARPi sur divers phénotypes immunologiques associés à l'activation de la voie cGAS/STING dans les cellules cancéreuses déficientes en ERCC1 ou *BRCA1*. Nos expériences ont montré que l'exposition des cellules de CBNPC ou de CSTN à plusieurs PARPi actuellement utilisés en pratique clinique augmentait la

¹ De nombreux cancers du sein sont constitués de cellules tumorales possédant des récepteurs des œstrogènes ou de la progestérone. Ces cellules peuvent aussi posséder des récepteurs pour le facteur de croissance épidermique (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*). Le cancer du sein « triple négatif » est constitué de cellules qui n'expriment aucun de ces récepteurs.



formation d'ADN cytosolique de manière dose-dépendante, et que l'amplitude de cet effet dépendait du statut *ERCC1* ou *BRCA1* des cellules tumorales. En effet, alors que la formation de fragments d'ADN cytosolique restait limitée dans les lignées *ERCC1*-WT et *BRCA1*-REV, nous avons observé une forte accumulation d'ADN sous la forme de fragments « libres » ou de micronoyaux dans le cytoplasme des cellules déficientes en *ERCC1* ou *BRCA1*. De plus, nous avons observé une co-localisation de ces fragments avec cGAS – le senseur d'ADN cytosolique nécessaire à l'activation de la voie cGAS/STING – suite au traitement par PARPi. Nous avons ensuite montré que cette accumulation d'ADN cytosolique était associée à une activation de la signalisation STING et de ses marqueurs, notamment la phosphorylation de TBK1 (*TANK-binding kinase 1*) et celle des facteurs de transcription IRF3/7 (*interferon regulatory factors 3/7*) et NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*). Cette activation entraînait une réponse interféron de type I caractérisée par le relargage de cytokines chimiotactiques, telles que CCL5 (*Figure 1*). Nous avons par ailleurs montré que ce phénotype était restreint aux cellules déficientes en *ERCC1* et *BRCA1*, les effets observés étant totalement abrogés dans les lignées *ERCC1*-R et *BRCA1*-REV. Cela suggère que la présence de défauts des voies de réparation de l'ADN est nécessaire à l'induction de phénotypes immunologiques en réponse aux PARPi dans les cellules cancéreuses de CBNPC et CSTN. De manière similaire, l'absence d'activation de cGAS/STING observée dans la lignée de CSTN *PARP1*-KO a permis de confirmer que cet effet immunomodulateur des PARPi était dépendant de la présence de *PARP1*, et résultait donc d'un effet spécifique du médicament sur sa cible (*on-target effect*).

Au total, les résultats de notre étude [7] suggèrent que les PARPi ont des propriétés immunomodulatrices intrinsèques qui participent à la stimulation de l'immunité anti-tumorale. Ils

complètent ceux d'autres études très récentes, indiquant une stimulation de l'immunité anti-tumorale dépendante de cGAS/STING en réponse aux PARPi dans divers modèles tumoraux [9-12]. Ces résultats ouvrent la voie à un développement clinique des PARPi en combinaison avec les anti-PD-1/PD-L1 chez des patients sélectionnés selon les caractéristiques moléculaires de leur tumeur. Alors que plusieurs essais cliniques évaluent actuellement cette combinaison dans les cancers du sein et de l'ovaire *BRCA1/2*-mutés, d'autres types histologiques tumoraux, comme le CBNPC – dans lequel au moins 30 % des tumeurs présentent une déficience en *ERCC1*, et les anti-PD-1/PD-L1 ont déjà démontré leur efficacité anti-tumorale –, pourraient bénéficier de cette stratégie thérapeutique. Un essai clinique de type « panier »² vient d'être mis en place à l'institut Gustave Roussy pour évaluer cette stratégie (essai ARIANE, EudraCT 2018-001744-62). ♦

Exploiting DNA repair vulnerabilities with PARP inhibitors to stimulate anti-tumor immunity

REMERCIEMENTS

Nos travaux ont été financés par les programmes SIRIC (site de recherche intégrée sur le cancer) SOCRATE 2.0, INCa-DGOS-Inserm_12551 et ATIP-avenir, et co-financés par Cancer research UK et Breast cancer now. Pour ce travail, Roman M. Chabanon a reçu une bourse du parcours d'excellence en oncologie de la fondation Philanthropia – Lombard Odier, et une bourse d'aide à la mobilité de l'Institut Servier.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017 ; 355 : 1152-8.
2. Postel-Vinay S, Bajrami I, Friboulet L, et al. A high-throughput screen identifies PARP1/2 inhibitors as a

² En oncologie, un essai clinique de type « panier » (en anglais, « basket trial ») désigne un essai qui teste l'efficacité thérapeutique d'une molécule dans différents types de cancers caractérisés par la mutation du même gène. À l'inverse, les essais de type « parapluie » (en anglais, « umbrella trials ») s'adressent à un cancer particulier, pour lequel on teste l'efficacité de plusieurs molécules différentes.

potential therapy for ERCC1-deficient non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2013 ; 32 : 5377-87.

3. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 : 1543-52.
4. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2078-92.
5. Chabanon RM, Pedrero M, Lefebvre C, et al. Mutational landscape and sensitivity to immune checkpoint blockers. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22 : 4309-21.
6. Parkes EE, Walker SM, Taggart LE, et al. Activation of STING-dependent innate immune signaling by S-phase-specific DNA damage in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017 ; 109.
7. Chabanon RM, Muirhead G, Kravets DB, et al. PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in ERCC1-deficient non-small cell lung cancer. *J Clin Invest* 2019 ; 129 : 1211-28.
8. Harding SM, Benci JL, Irianto J, et al. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei. *Nature* 2017 ; 548 : 466-70.
9. Ding L, Kim HJ, Wang Q, et al. PARP Inhibition elicits STING-dependent antitumor immunity in Brca1-deficient ovarian cancer. *Cell Rep* 2018 ; 25 : 2972-80 e5.
10. Shen J, Zhao W, Ju Z, et al. PARPi triggers the STING-dependent immune response and enhances the therapeutic efficacy of immune checkpoint blockade independent of BRCAness. *Cancer Res* 2019 ; 79 : 311-9.
11. Sen T, Rodriguez BL, Chen L, et al. Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2019 ; 9 : 646-61.
12. Pantelidou C, Sonzogni O, De Oliveira Taveira M, et al. PARP inhibitor efficacy depends on CD8⁺ T-cell recruitment via intratumoral STING pathway activation in BRCA-deficient models of triple-negative breast cancer. *Cancer Discov* 2019 ; 9 : 722-37.
13. Chanut R, Petrilli V. Détection de l'ADN cytosolique par la voie cGAS-STING : de l'immunité innée vers le contrôle de la tumorigénèse. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 527-34.

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

**Bulletin d'abonnement page 810
dans ce numéro de m/s**