



Université Claude Bernard



Lyon 1

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **09 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur DURUISSEAUX Michaël**

Titre de la thèse : « *Fusions oncogéniques et cancer du poumon : de l'observation clinique et préclinique à la stratégie thérapeutique* »

Résumé



Les fusions oncogéniques impliquant les gènes *ALK*, *ROS1* et *RET* ont été découvertes dans les cancers du poumon non à petites cellules (CBNPC) au cours des années 2000. Le ciblage thérapeutique des protéines chimériques codées par ces fusions par des thérapies ciblées a permis d'obtenir une efficacité thérapeutique jamais constatée dans les formes métastatiques de CBNPC, avec des survies médianes dépassant cinq ans. Cependant, une résistance aux thérapies ciblées émerge systématiquement, impliquant des mécanismes dépendants de la voie de signalisation oncogénique (mutation de résistance, amplification génique), indépendants de la voie de signalisation oncogénique (voie de signalisation bypass) ou pharmacologiques (métastases du système nerveux central). La fusion *NRG1* a été découverte en 2014 et le développement de thérapies ciblées est débutant.

Mes travaux de recherche se focalisent sur l'étude des CBNPC avec fusion oncogénique *ALK*, *ROS1* et *NRG1* balayant les thématiques de la description clinique et moléculaire de ces cancers, de la mise au point d'outil de diagnostic moléculaire des fusions, de la compréhension de leur biologie spécifique *in vitro* ou *in vivo*, de la description des mécanismes de résistances aux traitements ciblés et de l'investigation clinique prospective de nouveaux traitements. Les études prospectives que je coordonne sont promues par le groupe académique Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique.

Fusion *NRG1* : le premier cas de CBNPC avec fusion *NRG1* français a été décrit au cours de mes travaux de thèse d'université, utilisant une technique FISH (Zytovision) dont nous avons participé à la mise au point.^{1,2} Le ciblage de la voie HER3/HER2 par l'afatinib dans les CBNPC avec fusion *NRG1* repose sur un rationnel fort et semblait efficace dans quelques cas cliniques rapportés dans la littérature.³⁻⁵ J'ai coordonné un registre international des CBNPC avec fusion *NRG1*, montrant la chimiorésistance des formes métastatiques et l'efficacité finalement limitée de l'afatinib.⁶ Sur la base de ces constatations cliniques, j'ai coordonné la constitution d'une banque de tumeurs de CBNPC avec fusion *NRG1*. Une analyse transcriptomique va être réalisée pour caractériser les vulnérabilités thérapeutiques. Des modèles de lignées cellulaires avec expression endogène de la fusion *NRG1* résistants à l'afatinib ont été générés au laboratoire et sont en cours de caractérisation par séquençage de l'exome et du transcriptomique et analyse phosphoprotéomique. Au travers d'un partenariat industriel, nous testons l'efficacité d'un anticorps anti-HER3 (9F7-F11) qui pourrait être très efficace sur

ces modèles cellulaires en culture ou sur xenogreffe de souris. Ces données précliniques pourraient conduire à un développement clinique first in human du 9F7-F11.

Fusion ALK : L'étude IFCT CLINALK a montré l'efficacité d'un inhibiteur de tyrosine kinase d'ALK (iALK) crizotinib chez 318 patients, avec des survies très prolongées en cas de séquence crizotinib puis iALK de nouvelle génération à la rechute.⁹ Nous avons montré l'impact potentiel des variants de fusion ALK sur l'efficacité des traitements.^{7,8} L'étude de phase II IFCT-1902 ORAKLE est une étude prospective en cours d'inclusion que je coordonne, au cours de laquelle sont évalués les mécanismes de résistance aux iALK alectinib et brigatinib sur biopsie tissulaire fraîche et biopsie liquide, notamment les variants de la fusion ALK. Tous les patients sont ensuite traités par lorlatinib, un iALK de nouvelle génération dont l'efficacité sera évaluée en fonction des mécanismes de résistance identifiés. L'étude de phase II/III IFCT-21XX MASTERPROTOCOL, que je coordonne également, propose d'étudier la faisabilité et l'efficacité d'une combinaison de chimiothérapie de brigatinib comparé à un bras contrôle de brigatinib en première ligne de traitement. L'étude comportera un volet transrationnel fort avec évaluation de la réponse moléculaire dans le plasma par une technique de séquençage de nouvelle génération. Les inclusions débuteront début 2022.

Fusion ROS1 : Je co-coordonne l'étude de phase II IFCT-2003 ALBATROS, qui propose le même design que l'étude IFCT-1902 ORAKLE mais s'adressant au CBNPC métastatique avec fusion ROS1.

Références :

1. Duruisseau M, McLeer-Florin A, Antoine M, et al. NRG1 fusion in a French cohort of invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(12):3579-3585. doi:10.1002/cam4.838
2. https://www.zytovision.com/downloads_products/datasheets/z-2181-ce-ivd.pdf
3. Duruisseau M, Wislez M. [CD74-NRG1: a new fusion gene" in lung adenocarcinomas characterizing mucinous adenocarcinomas]. *Bull Cancer*. 2014;101(6):529-530.
4. Cadranet J, Liu SV, Duruisseau M, et al. Therapeutic Potential of Afatinib in NRG1 Fusion-Driven Solid Tumors: A Case Series. *Oncologist*. 2021;26(1):7-16. doi:10.1634/theoncologist.2020-0379
5. Laskin J, Liu SV, Tolba K, et al. NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection, and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1693-1703. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2335
6. Drilon A, Duruisseau M, Han J-Y, et al. Clinicopathologic Features and Response to Therapy of NRG1 Fusion-Driven Lung Cancers: The eNRG1 Global Multicenter Registry. *J Clin Oncol*. 2021;39(25):2791-2802. doi:10.1200/JCO.20.03307
7. Duruisseau M, McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Cadranet J. Are ALK rearrangement variants promising predictive biomarker of ALK tyrosine kinase inhibitors efficacy? *Ann Oncol*. 2017;28(6):1401. doi:10.1093/annonc/mdx116
8. McLeer-Florin A, Duruisseau M, Pinsolle J, et al. ALK fusion variants detection by targeted RNA-next generation sequencing and clinical responses to crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;116:15-24. doi:10.1016/j.lungcan.2017.12.004
9. Duruisseau M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-21917. doi:10.18632/oncotarget.15746