

Récepteurs hormonaux et Cancer du sein

Pr J Lehmann-Che
Jacqueline.lehmann-che@aphp.fr
Unité d'Oncologie Moléculaire
Hôpital Saint Louis

DU Maladies du sein, 30 novembre 2023

Plan

1 / **Introduction**

2 / **Récepteurs des œstrogènes (RE)**

- Structure
- Fonction (LBD, DBD, co-activateurs)
- ER α and ER β
- Génomique et non-génomique (rapide) RE

3 / **Les RE : cibles du traitement hormonal des cancers**

du sein Mutations du RE

4 / **les autres récepteurs d'hormones stéroïdes : récepteurs de la progestérone, récepteurs des androgènes**

Historique



Key findings from Beatson's 1896 paper

- Lactation is not controlled by the CNS
 - Lactation is maintained indefinitely by removal of ovaries in domestic sheep
 - One organ (ie, ovary) can control another (ie, breast) independent of the CNS
 - Proliferation of epithelium is associated with both lactational and cancerous changes in breast tissue
 - The process of lactation and milk formation usually limits the extent of epithelial proliferation within ducts and acini of breast parenchyma
 - Breast cancer regression can occur in response to oophorectomy in premenopausal women

Sir G Beatson, *Lancet* 1896; 2: 104–07

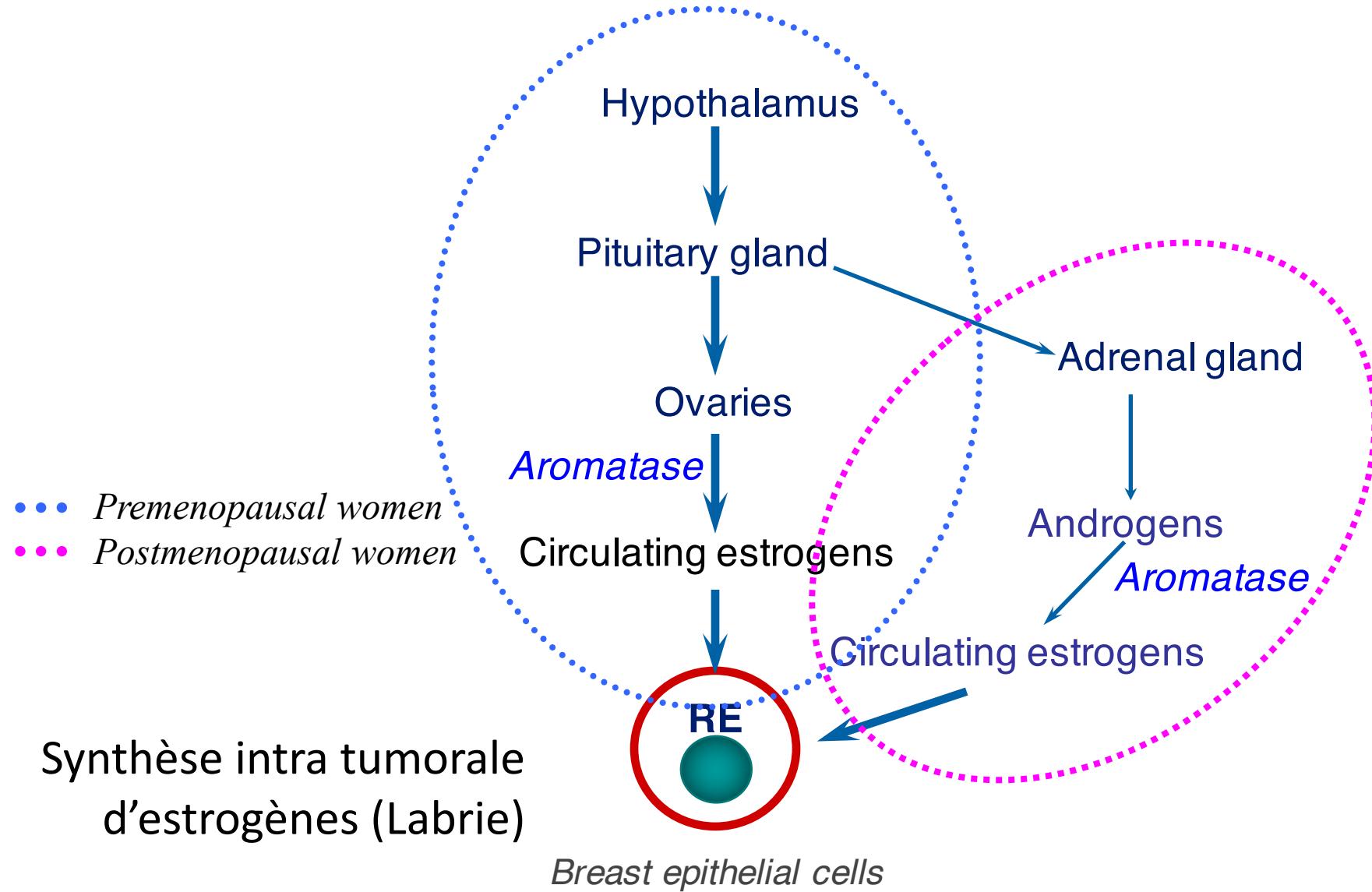


Sir George Beatson
1848 - 1933

Historique

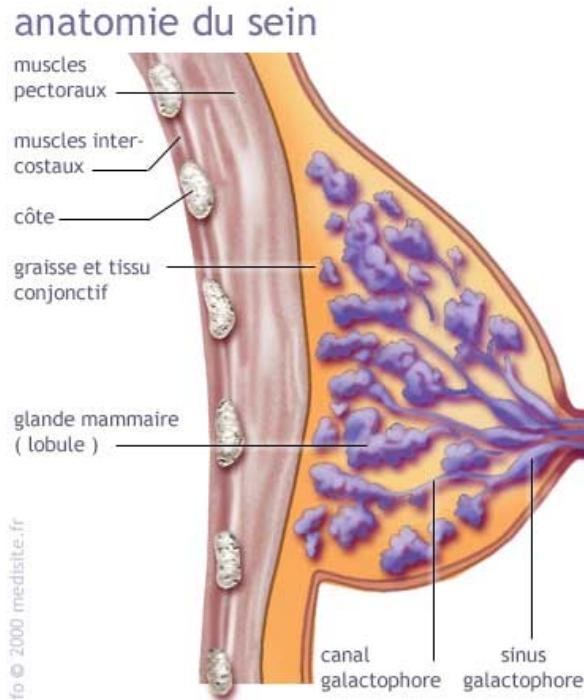
- 1896:** Sir G Beatson: **Ovariectomie chez deux patientes présentant un cancer du sein métastatique**
- 1905:** de Coumelles: **Irradiation des ovaires (1948)**
- 1955:** Huggins, Jensen: **Antiestrogènes**
- 1975:** Horwitz, McGuire: **[ER-PR]**
- 1975:** Tamoxifen **mis sur le marché (UK)**
- 1980:** Kumar-Chambon: **clonage de ER α**
- 1982:** LH-RH agonists (patientes préménopausées)
- 1996:** Gustavson: **un second ER est cloné: ER β**
- 1999-2000's:** Inhibiteurs **d'aromatase**

Estrogènes: ligands naturels du RE

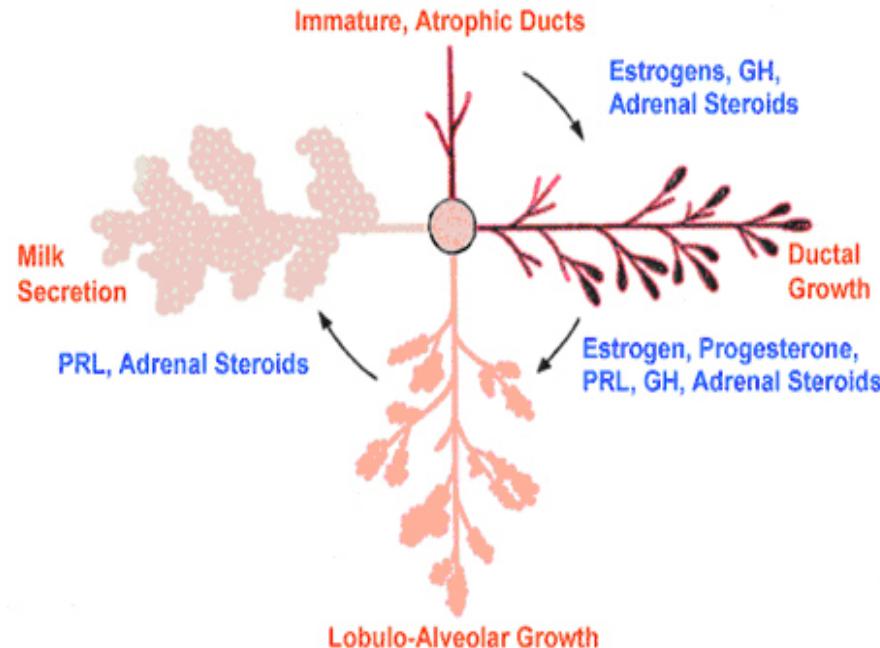


Le développement mammaire normal

Les tissus mammaires sont influencés par les hormones : **oestrogènes** et **progestérone** produites en quantité variable tout au long de la vie (puberté, grossesse, allaitement...).

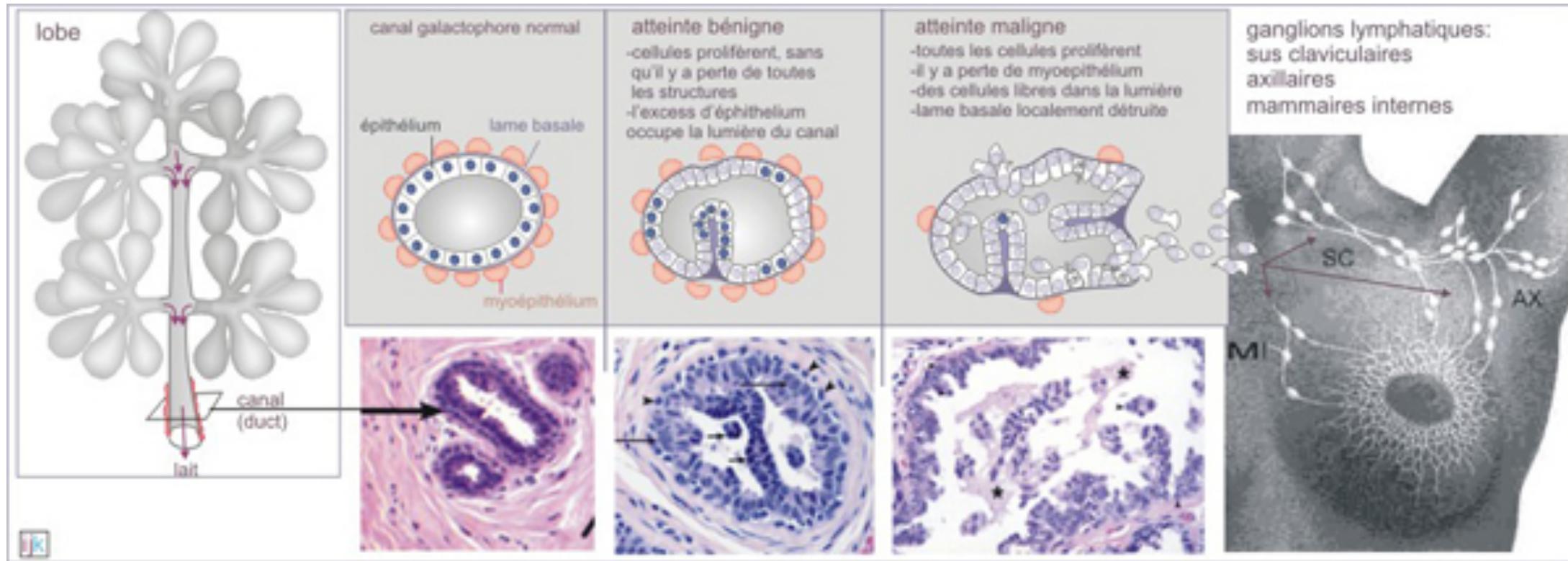


Hormonal Control of Breast Development



Signalisation oestrogénique indispensable au développement mammaire normal

Le développement mammaire tumoral

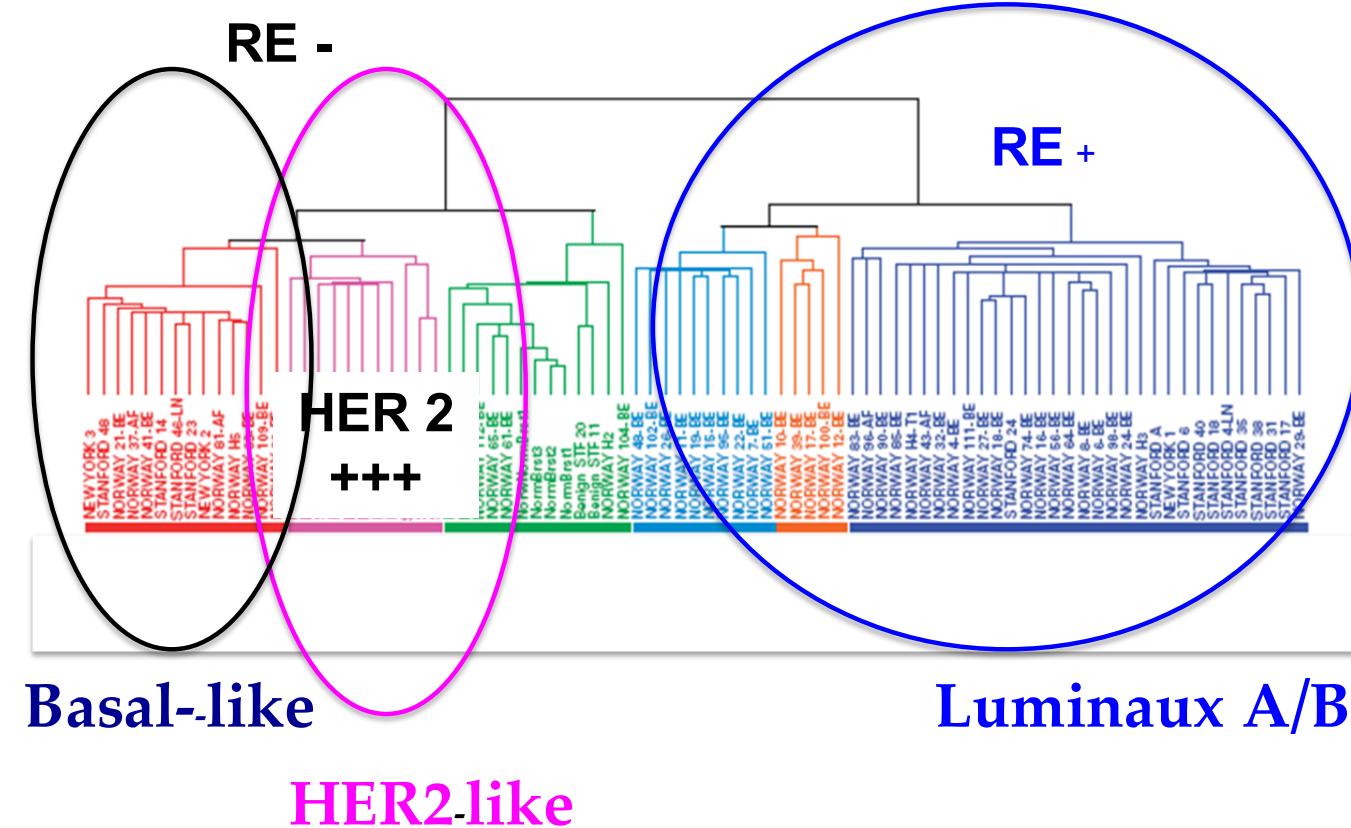


- 70% des cas de cancers du sein sont RH+ (RE+ + ou – RP+)
- 75% des cancers du sein surviennent après la ménopause

Le développement tumoral est sous la dépendance des estrogènes dans le cadre des cancers du sein hormono-dépendants

Le(s) cancer(s) du sein

Travaux de Perou et Sorlie 2000'



Maladie hétérogène = des cancers du sein

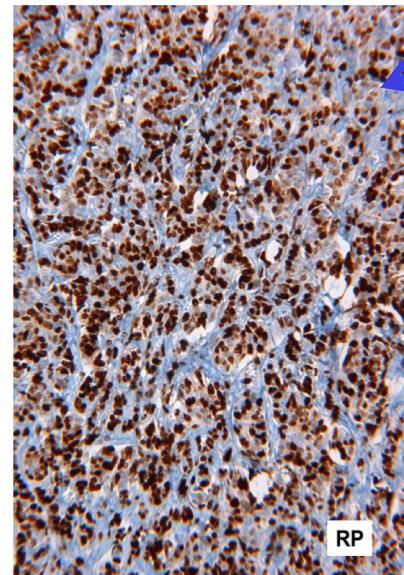
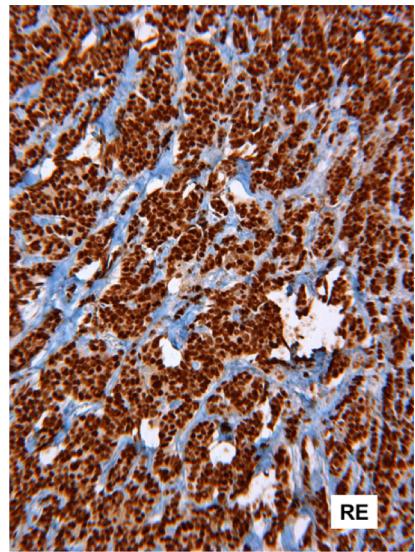
Le cancer du sein : un cancer hormono-dépendant

- Nouvelles classifications moléculaires mais persistance des luminaux A, assez homogènes et B, hétérogènes
- Cancers du sein hormono-dépendants = tumeurs présentant des récepteurs hormonaux (RE + / - RP)
- Les œstrogènes induisent la prolifération de 70% des cancers du sein
- Les RE sont des cibles de traitement

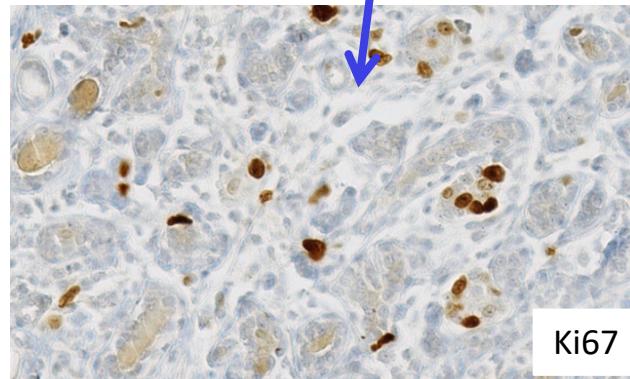
Intérêt clinique :

Les patientes dont les tumeurs expriment des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) sont susceptibles de répondre à une privation hormonale

Classification simplifiée anatomopathologique



	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2-positif	TRIPLE NEGATIF
RE	+++	+	- / (+)	-
PR	++	+ / -	- / (+)	-
HER2	-	-	+++	-
Ki67	Expression faible	Expression forte	Expression forte	Expression forte



Les récepteurs nucléaires (NR)

Les récepteurs hormonaux sont des NR

= Famille de 48 facteurs de transcription régulés par un ligand

Table 1 | Human nuclear receptors

Name	Abbreviation	Nomenclature	Ligand
Thyroid hormone receptor	TR α TR β	NR1A1 NR1A2	Thyroid hormone Thyroid hormone
Retinoic acid receptor	RAR α RAR β RAR γ	NR1B1 NR1B2 NR1B3	Retinoic acid Retinoic acid Retinoic acid
Peroxisome proliferator-activated receptor	PPAR α PPAR β PPAR γ	NR1C1 NR1C2 NR1C3	Fatty acids, leukotriene B4, fibrate Fatty acids Fatty acids, prostaglandin J2,
Reverse erbA	Rev-erb α Rev-erb β	NR1D1 NR1D1	Orphan Orphan
RAR-related orphan receptor	ROR α ROR β ROR γ	NR1F1 NR1F2 NR1F3	Cholesterol, cholesterol sulphate Retinoic acid Retinoic acid
Liver X receptor	LXR α LXR β	NR1H3 NR1H2	Oxysterols, T0901317, GW3965 Oxysterols, T0901317, GW3965
Farnesoid X receptor	FXR α FXR β *	NR1H4 NR1H5	Bile acids, Fexaramine Lanosterol
Vitamin D receptor	VDR	NR1I1	1,25-dihydroxy vitamin D ₃ , lithocholic acid
Pregnane X receptor	PXR	NR1I2	Xenobiotics, PCN
Constitutive androstane receptor	CAR	NR1I3	Xenobiotics, phenobarbital
Human nuclear factor 4	HNF4 α HNF4 γ	NR2A1 NR2A2	Orphan Orphan
Retinoid X receptor	RXR α RXR β RXR γ	NR2B1 NR2B2 NR2B3	Retinoic acid Retinoic acid Retinoic acid
Testis receptor	TR2 TR4	NR2C1 NR2C2	Orphan Orphan

Tailless	TLL	NR2E2	Orphan
Photoreceptor-specific nuclear receptor	PNR	NR2E3	Orphan
Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor	COUP-TRI	NR2F1	Orphan
	COUP-TRII	NR2F2	Orphan
ErbA2-related gene-2	EAR2	NR2F6	Orphan
Oestrogen receptor	ER α ER β	NR3A1 NR3A2	Oestradiol-17 β , tamoxifen, raloxifene Oestradiol-17 β , various synthetic compounds
Oestrogen receptor-related receptor	ERR α ERR β ERR γ	NR3B1 NR3B2 NR3B3	Orphan DES, 4-OH tamoxifen DES, 4-OH tamoxifen
Glucocorticoid receptor	GR	NR3C1	Cortisol, dexamethasone, RU486
Mineralocorticoid receptor	MR	NR3C2	Aldosterone, spirolactone
Progesterone receptor	PR	NR3C3	Progesterone, medroxyprogesterone acetate, RU486
Androgen receptor	AR	NR3C4	Testosterone, flutamide
NGF-induced factor B	NGFB	NR4A1	Orphan
Nur related factor 1	NURR1	NR4A2	Orphan
Neuron-derived orphan receptor 1	NOR1	NR4A3	Orphan
Steroidogenic factor 1	SF1	NR5A1	Orphan
Liver receptor homologous protein 1	LRH1	NR5A2	Orphan
Germ cell nuclear factor	GCNF	NR6A1	Orphan
DSS-AHC critical region on the chromosome, gene 1	DAX1	NR0B1	Orphan
Short heterodimeric partner	SHP	NR0B2	Orphan

*FXR β is a pseudogene in humans and does not encode a functional receptor. DES, diethylstilbestrol; DSS-AHC, dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita; NGF, nerve growth factor; PCN, pregnenolone 16 α -carbonitrile.

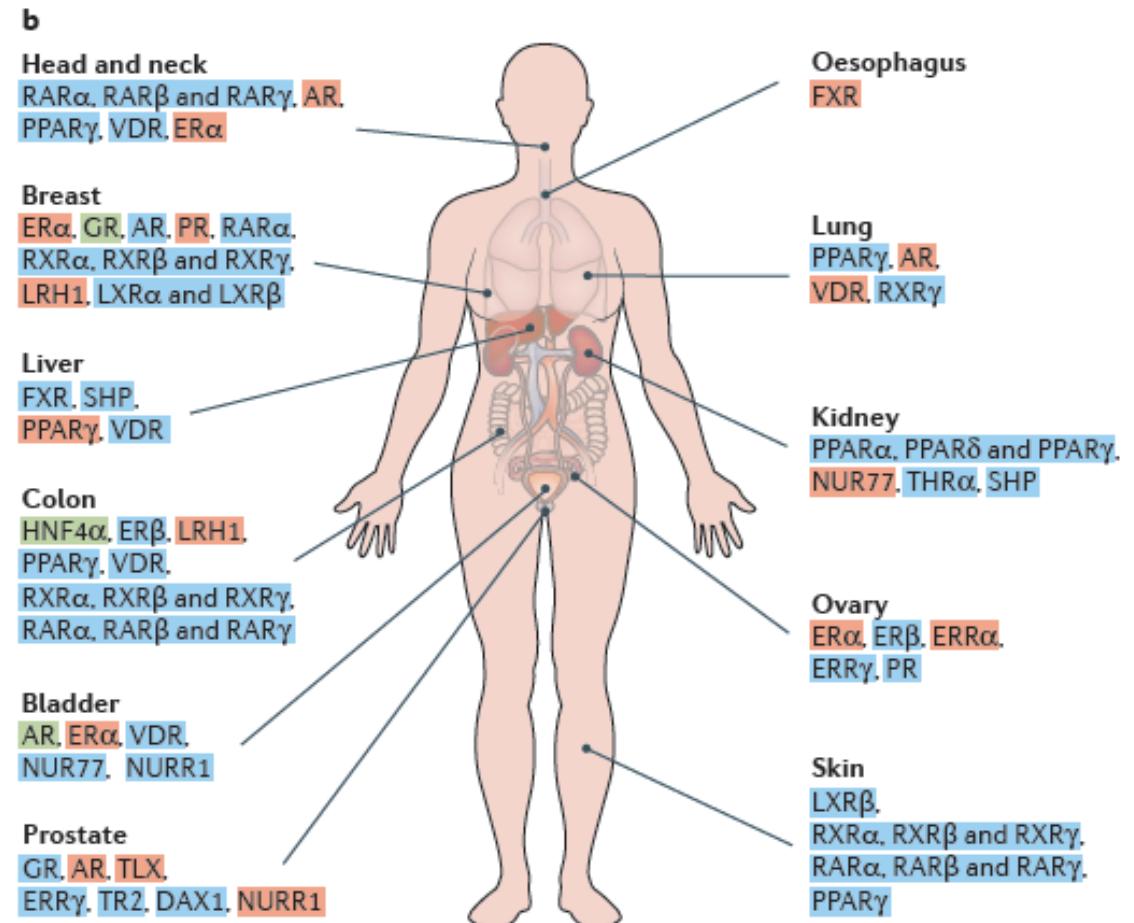
Les récepteurs hormonaux sont des NR

Classés selon leur ligand connu ou pas

a

Human nuclear receptors			
Endocrine	RAR α	MR	PR
Orphan	RAR β	AR	THR α
DAX1	COUPTF1	LRH1	TLX
SHP	COUPTF2	EAR2	PNR
TR2	TR4	NOR1	GCNF
REVERB α	REVERB β	NURR1	NUR77
HNF4 α	HNF4 γ	CAR	ROR α
ERR α	PPAR α	RXR α	ROR β
ERR β	PPAR δ	RXR β	ROR γ
ERR γ	PPAR γ	RXR γ	LXR α
SF1	PXR	FXR	LXR β

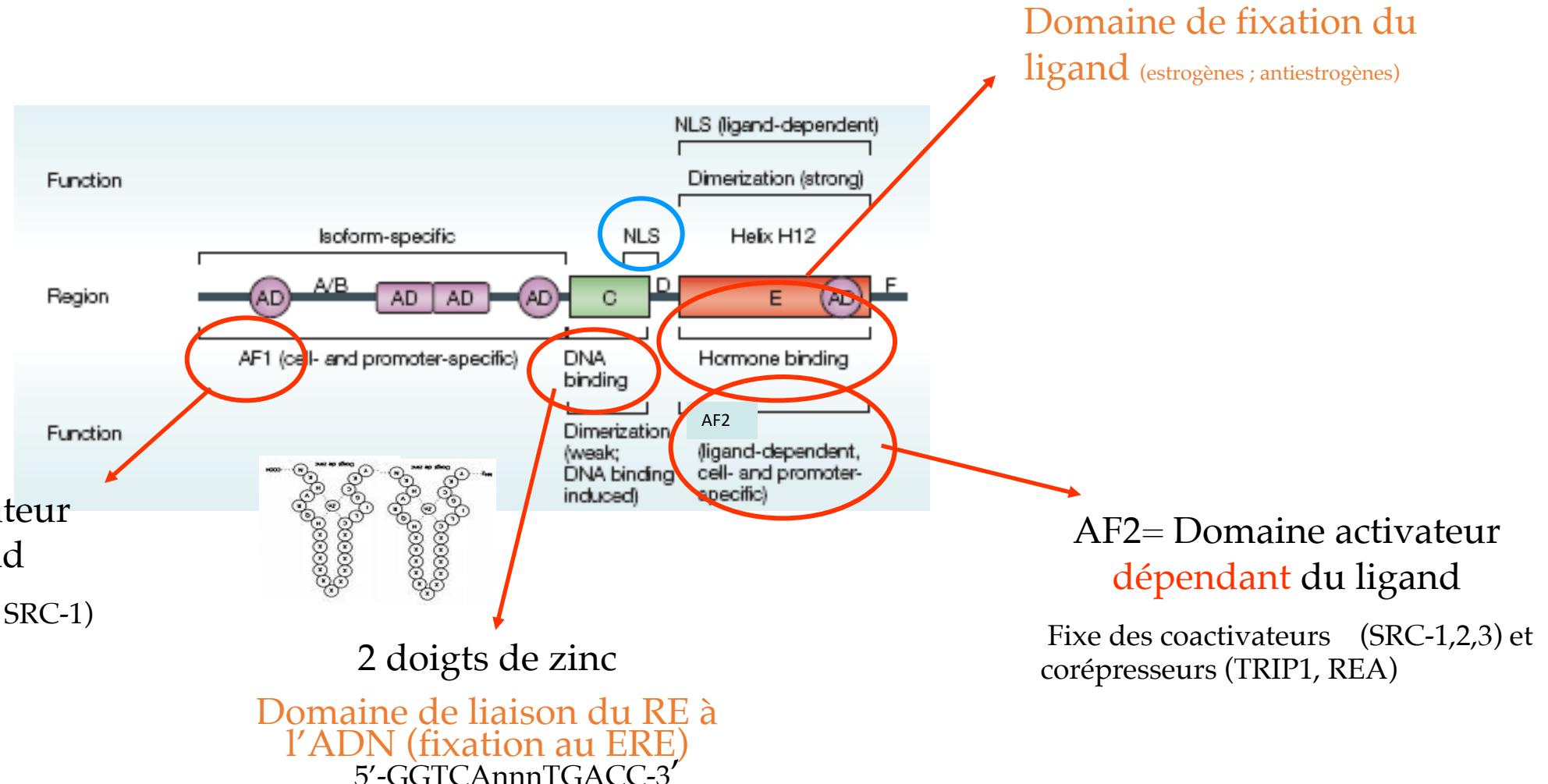
Leur intervention dans les cancers



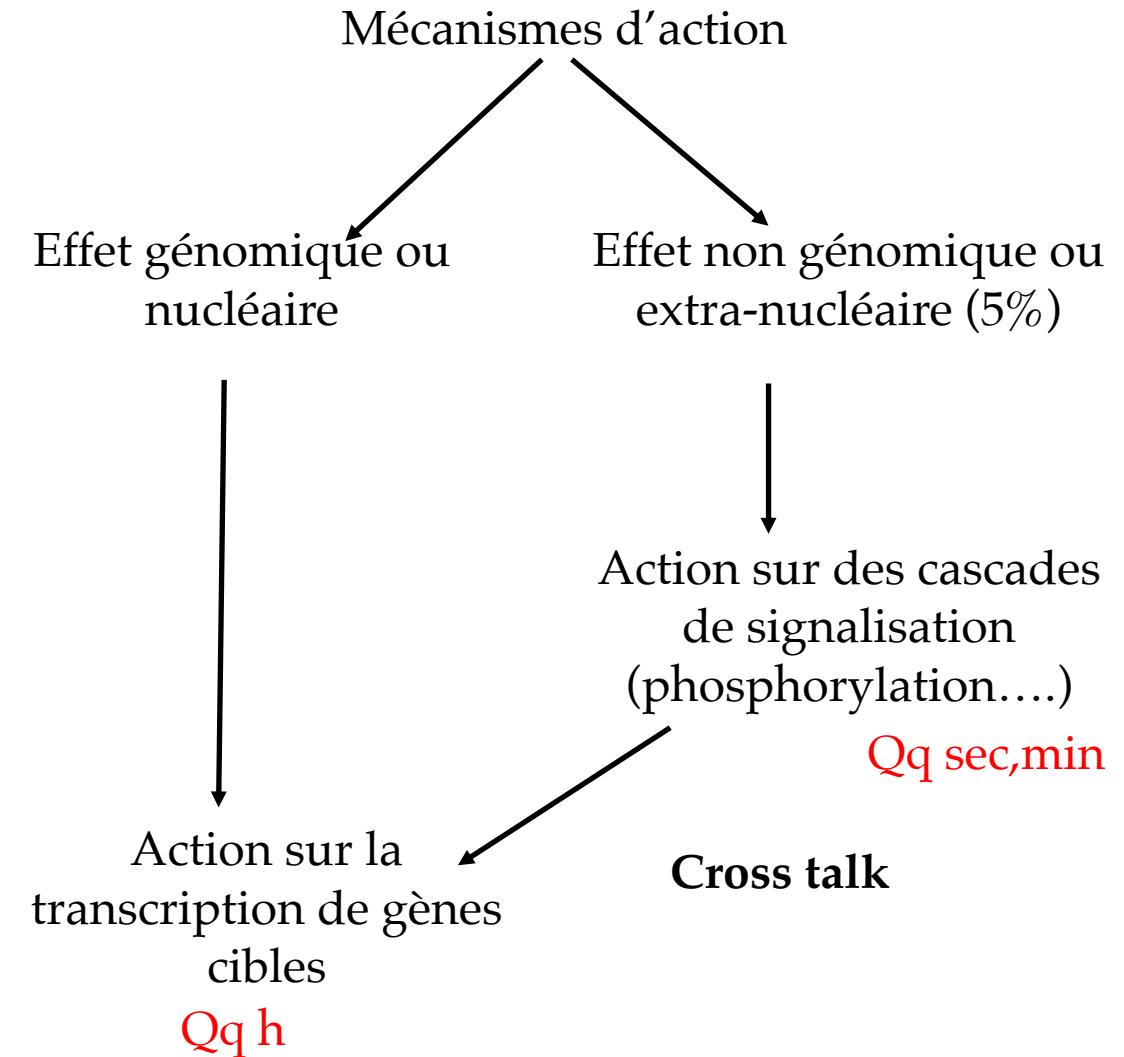
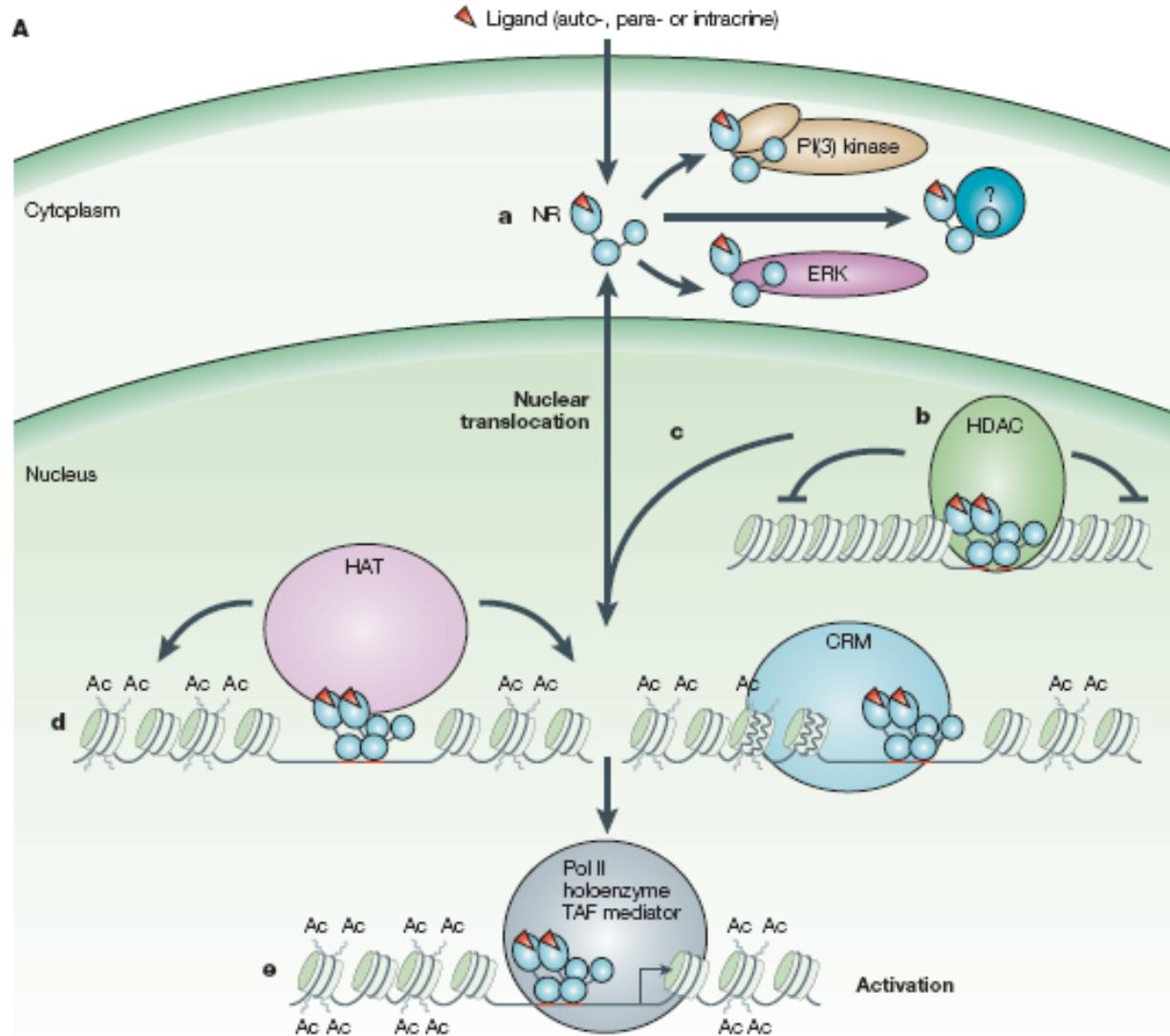
Rôle oncogénique, suppresseur, mixte

Une structure commune pour les NR

Organisation en 6 domaines : A-B-C-D-E-F



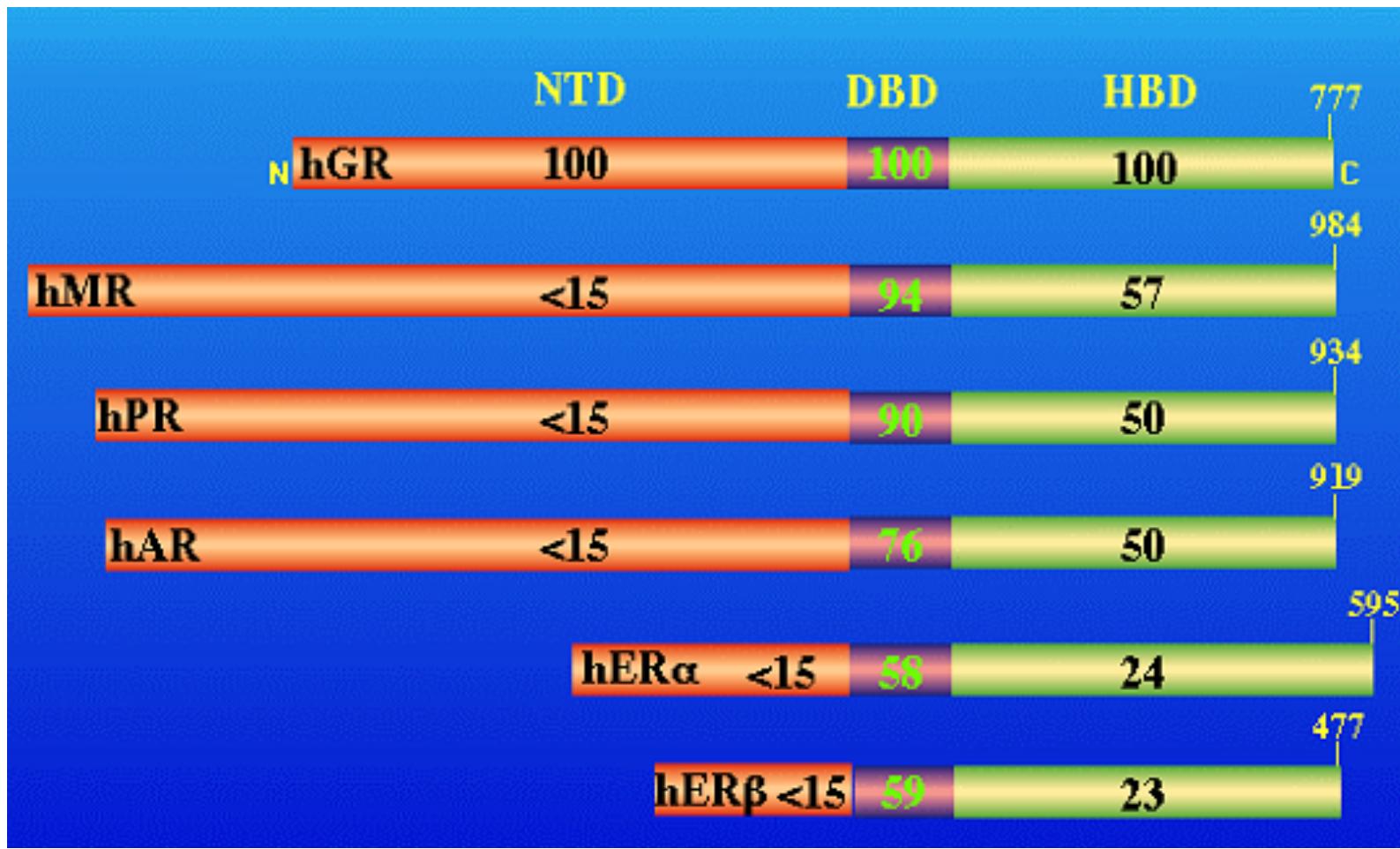
Le mécanisme général d'action des NR



B

Gronemeyer, Nature Review 2004

Des similitudes et des différences ..

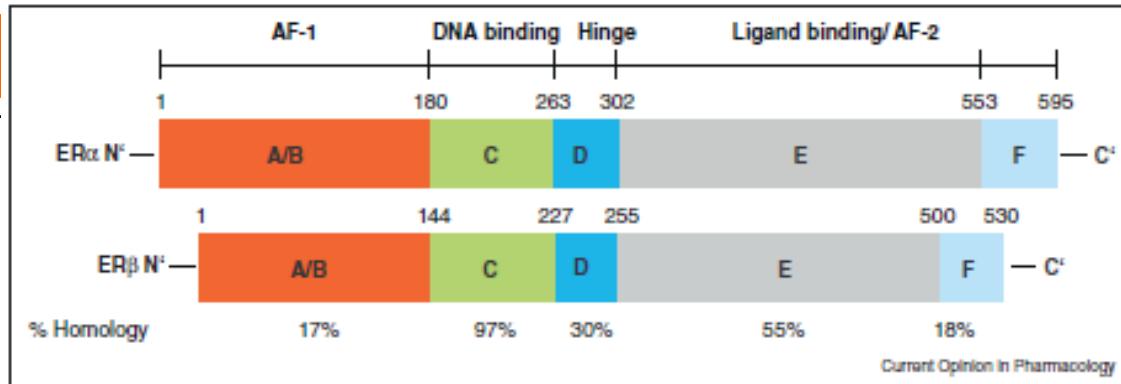


Le(s) récepteur(s) aux estrogènes (RE)

Les récepteurs aux estrogènes : RE α et RE β

RE α

Gène: ESR1, 6q



ER β

Gène: ESR2, 14q

- même structure: 6 domaines structuraux (97% homologie dans le DBD, 55% E/F)
- affinité d'AF2 identique -/- estrogènes mais possèdent également des ligands distincts
- localisation dans le n^x mais également dans le cytosol et à la mbrane plasmique (Levin, Mol Endocrinol 2005)
- les 2 RE ne sont pas sous la dépendance l'un de l'autre, sont impliqués dans le développement normal de la glande mammaire

7-10% des cellules épithéliales expriment ER α et l'expression fluctue au cours du cycle menstruel

Surexpression de ESR1

évalué en clinique

80-85% des cellules épithéliales expriment ER β dans le tissu normal sans fluctuation au cours du cycle menstruel

En cas de cancer

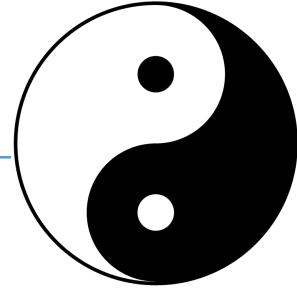
Plutôt sous expression ESR2

Quelques ligands spécifiques...

Affinité de liaison pour les RE

Ligand	RE α	RE β
17b estradiol	100	100
17a estradiol	58	11
Estrone	60	37
Estriol	14	21
Tamoxifen	4	3
Raloxifen	69	16
Genisteine	4	87
Coumestrol	20	140

RE β et pathologie



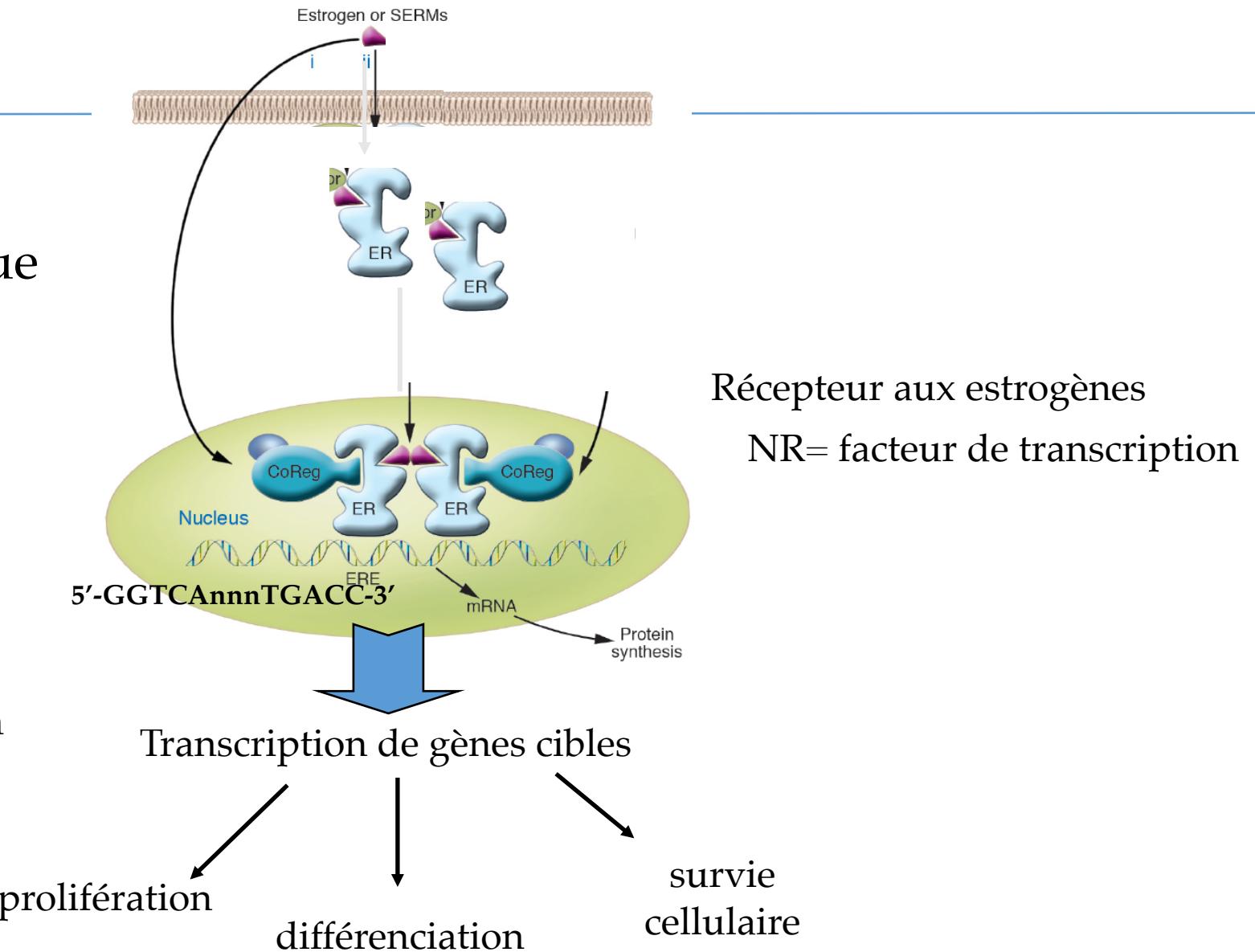
- RE β : lié à un bas **grade tumoral** : [Speirs *et al.* 2000; Jarvinen *et al.* 2000; Skliris *et al.* 2001]
- RE β : expression diminuée dans les lésions pré-invasives (**in situ carcinomas**) [Roger *et al.* 2000]
- **Perte** d'expression de ER β dans de nombreuses tumeurs du sein [Iwase *et al.* 2003] par methylation [Skliris et al. 2003; Sasaki *et al.* 2002; Zhao *et al.* 2003]

Suggère un rôle du RE β dans le maintien du phénotype bénin?

Mais non utilisé en routine

Rôles du RE

Médier le rôle physiologique des hormones stéroïdes



Le récepteur à la progestérone RP est un gène cible de RE

Récepteur aux estrogènes
NR= facteur de transcription

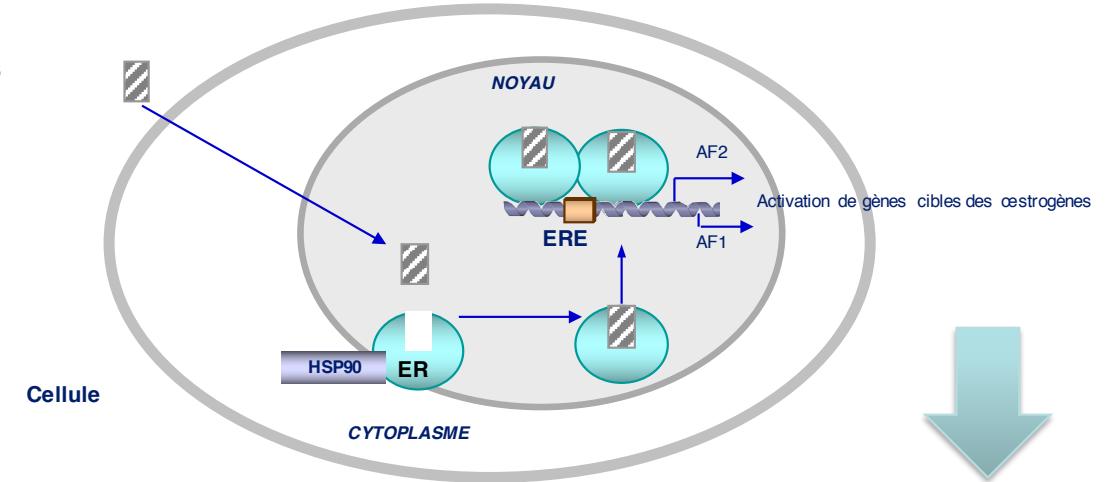
L'excès de signal → prolifération anormale, tumorigenèse

Le RE est une cible thérapeutique

= Facteur de transcription activé par leurs ligands

Agonistes purs : Estrogènes ($17\beta E_2$, ...)

a) Oestrogènes



Mais aussi modulation thérapeutique possible

PROLIFERATION
Survie cellulaire

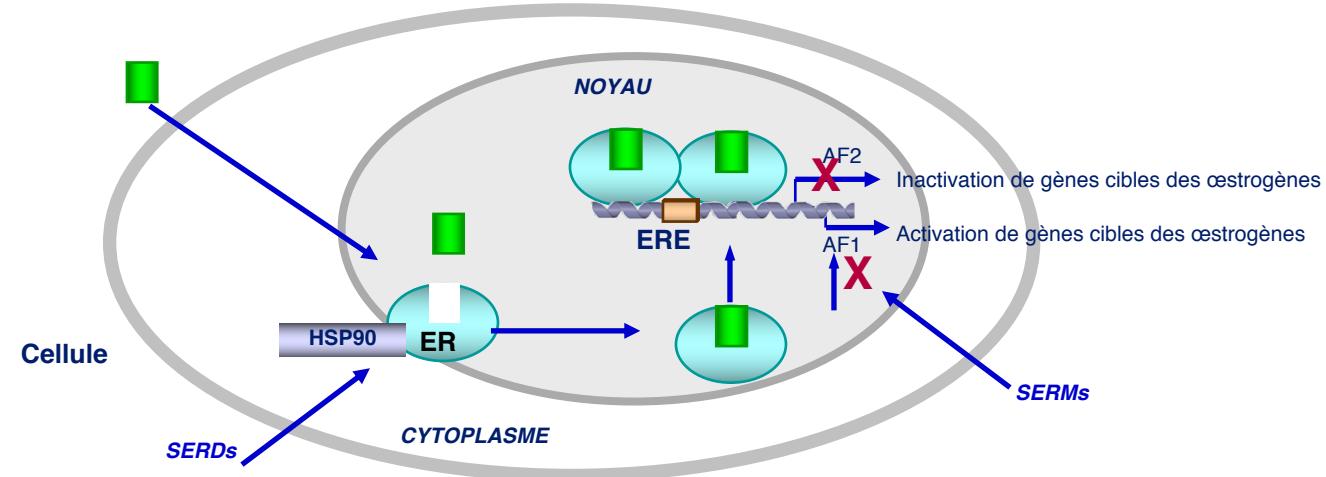
Antagonistes

- ✓SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) Tamoxifène, Torémifène,
- ✓SERD (Selective Estrogen Receptor Down regulators) antagonistes purs : (EM 800; Fulvestrant; ICI 164,184)

Le RE est une cible thérapeutique

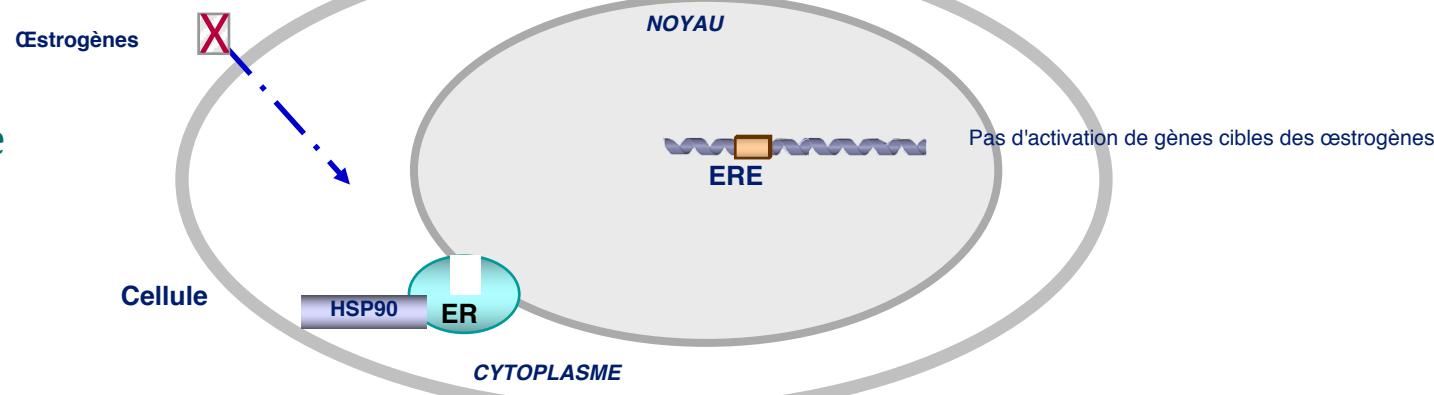
SERMs/SERDs

Inhibition compétitive des RE
Dégradation des RE



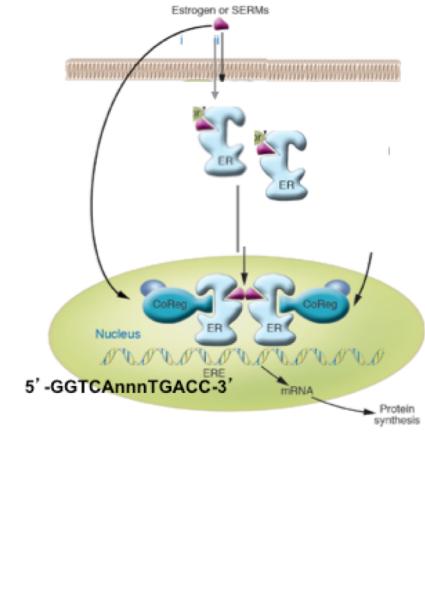
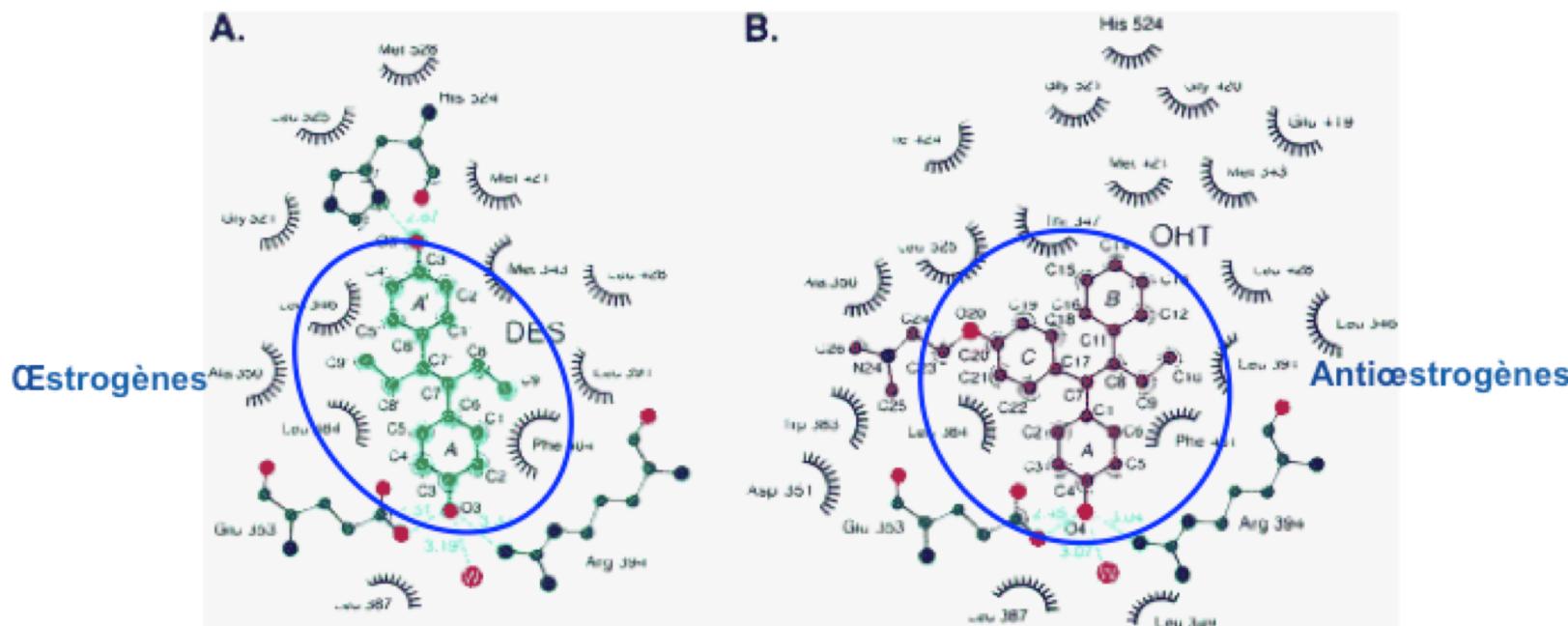
Inhibiteurs d'aromatase

Inhibition de la synthèse des ligands : œstrogènes



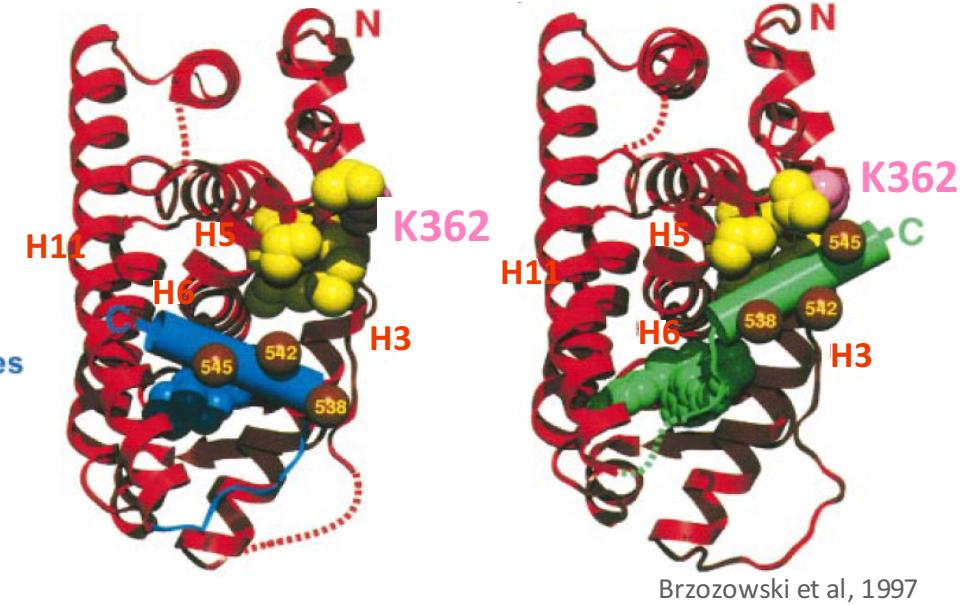
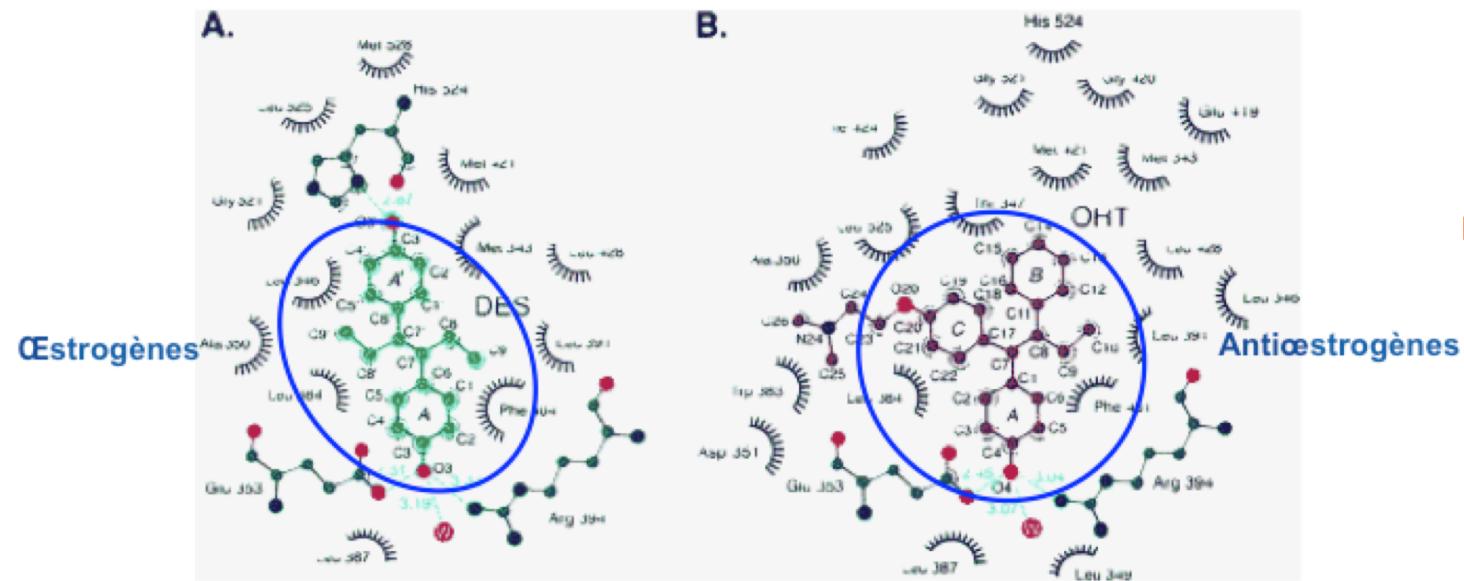
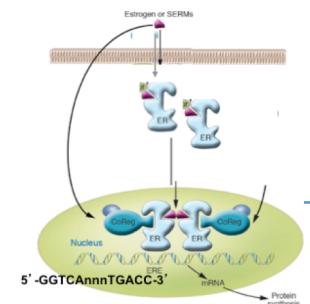
Bases moléculaires de l'agonisme/antagonisme

Le ligand modifie la conformation du LBD



Bases moléculaires de l'agonisme/antagonisme

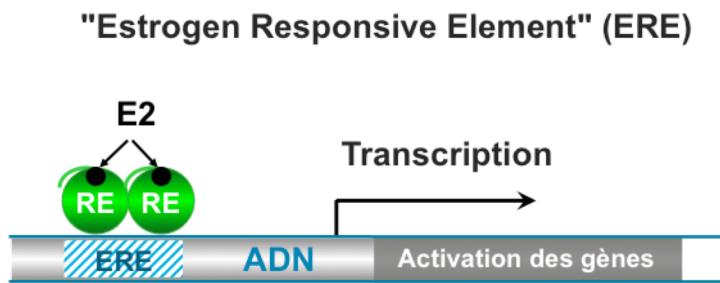
Le ligand modifie la conformation du LBD



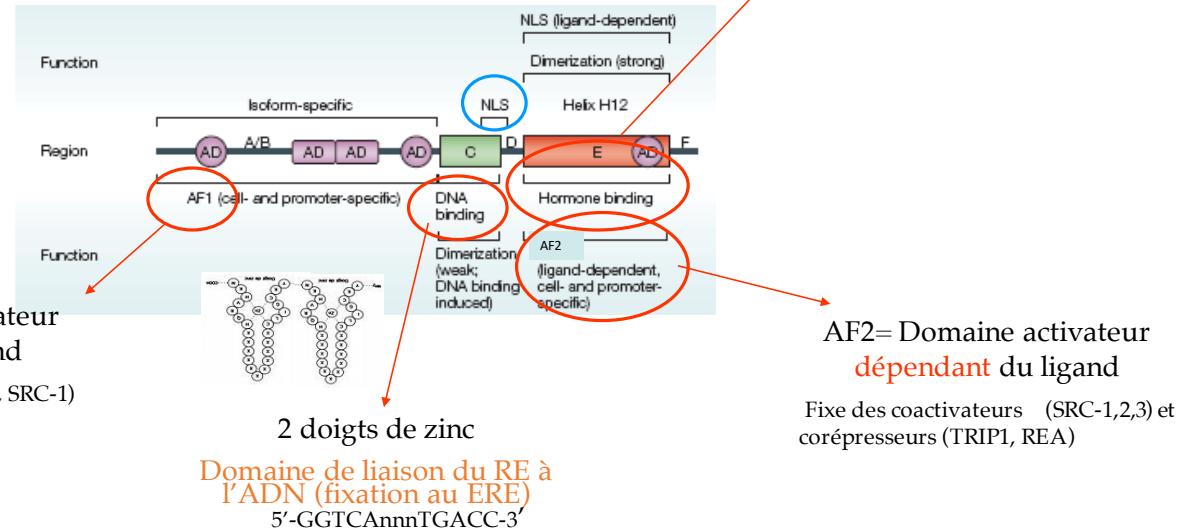
... et la conformation du LBD modifie la capacité de transactivation

Bases moléculaires de l'agonisme/antagonisme

..... modifie la capacité de transactivation



AF1= Domaine activateur
indépendant du ligand
Fixe des coactivateurs (p68, SRC-1)
et corépresseurs (Ssn3)



	AF1	AF2
E2	+	+
Tamoxifène	+	-
Antioestrogènes purs	-	-

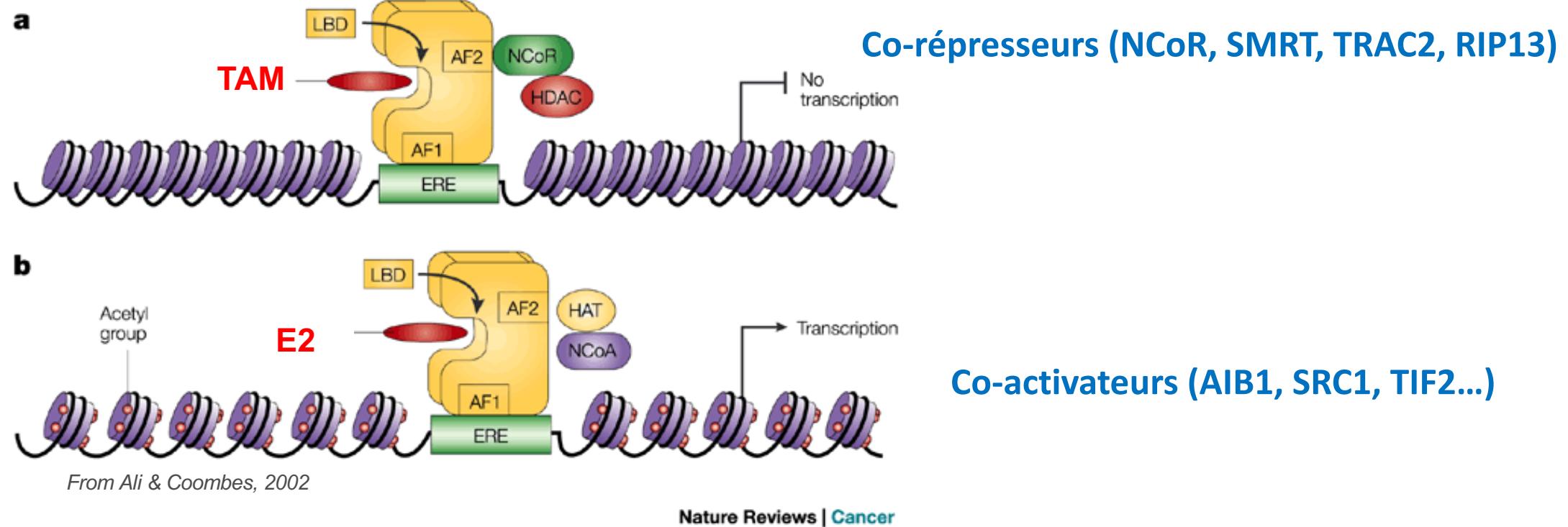
Bases moléculaires de l'agonisme/antagonisme

..... modifie la capacité de transactivation

Protéine	Fonction	
SRC-1, TIF2 (<i>GRIP1, SRC2</i>), AIB1(<i>ACTR, RAC3, PCIP, SRC3</i>) <i>ARN70, BRG-1</i>	Co-activateurs Recrutement HATs	Acétylation d'histones → Chromatine « ouverte », gènes accessibles pour la transcription
P300, CBP, pCAF, p68		
NcoR, SMRT (<i>TRAC2</i>) (<i>RIP13</i>) REA, SSM3	Co-represseurs Recrutement HADs	Désacétylation d'histones → Chromatine « fermée », gènes inaccessibles à la transcription

Bases moléculaires de l'agonisme/antagonisme

...modifie la capacité de transactivation par recrutement de co facteurs différents



RE , marqueur prédictif de réponse à l'hormonothérapie

RE+ PR + :	70 %	(188/263)
RE+ PR - :	30 %	(61/189)
RE- PR + :	50 %	(8/15)
RE- PR- :	9 %	(16/171)

From Clark, McGuire

Limites : La présence de RE et /ou RP

- est nécessaire à la réponse à l'hormonothérapie
- mais n'est pas suffisante pour prédire la réponse d'une patiente (et d'une tumeur) à l'échelon individuel

... et des résistances apparaissent ...

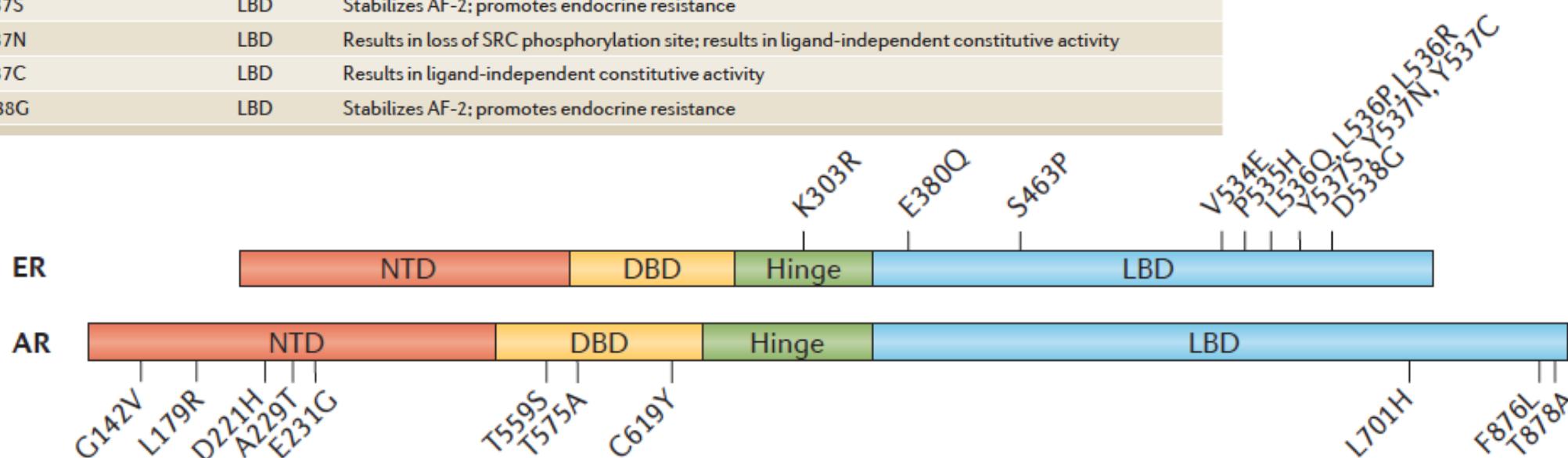
Les mutations du RE

- Nombreuses recherches de mutations des régions codantes de ESR1 dans les tumeurs primitives :
Pas de lien avec initiation BC hormono-dépendant
- **MAIS** mutations somatiques de ESR1 dans les métastases de tumeurs du sein multitraitées (IA) (*Toy et al, ;Robinson et al, Nat Genet 2013*)*
Antérieurement déjà évoqué par Katenellenbogen (1996) Fuqua et al (1997)

« hots spots » du domaine AF2
apparition sous « pression de sélection »
➔ Activation constitutive du récepteur

Les mutations du RE

Amino acid substitution	Region	Known effects
<i>Oestrogen receptor</i>		
K303R	Hinge	Promotes aromatase inhibitor resistance
E380Q	LBD	Promotes oestradiol hypersensitivity; increases DNA binding: promotes oestradiol-independent activation
S463P	LBD	Promotes endocrine resistance
V534E	LBD	Promotes endocrine resistance
P535H	LBD	Promotes endocrine resistance
L536Q	LBD	Promotes endocrine resistance
L536P	LBD	Allows ER to be hypersensitive to agonists
L536R	LBD	Promotes endocrine resistance
Y537S	LBD	Stabilizes AF-2; promotes endocrine resistance
Y537N	LBD	Results in loss of SRC phosphorylation site; results in ligand-independent constitutive activity
Y537C	LBD	Results in ligand-independent constitutive activity
D538G	LBD	Stabilizes AF-2; promotes endocrine resistance



Conclusion

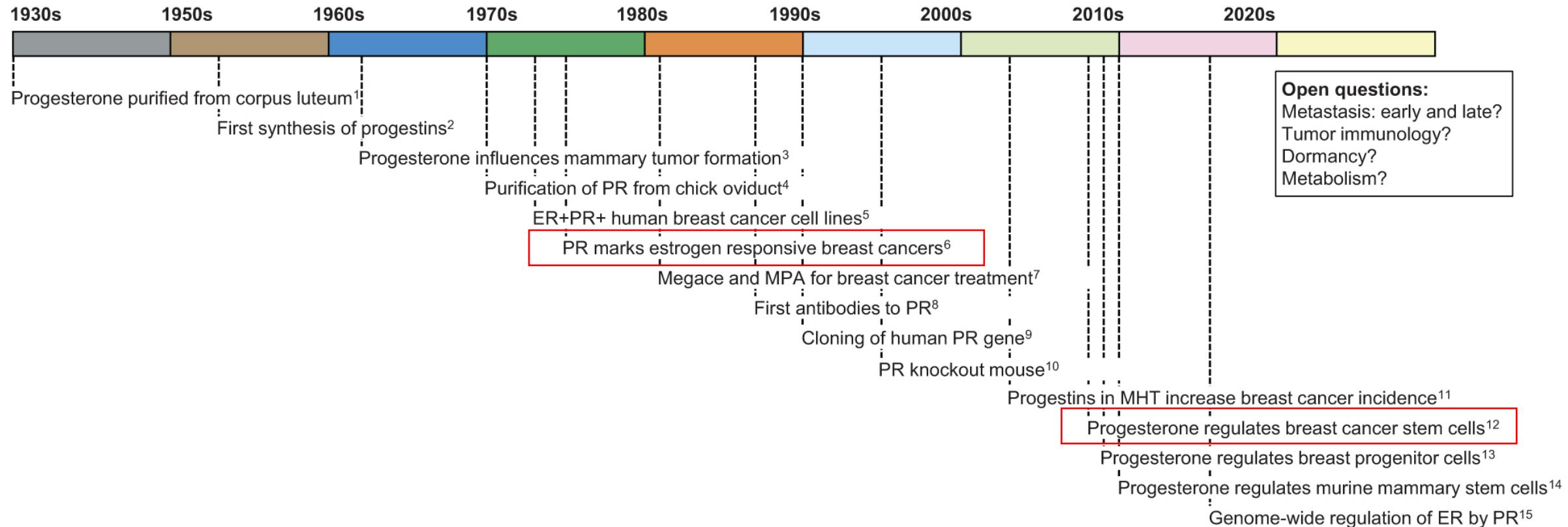
- Les cancers du sein RE+ sont hormono-dépendants
- L'hormonothérapie vise à bloquer l'action de prolifération du RE surexprimé en bloquant le ligand ou le récepteur

Peu de différences d'efficacité mais différences d'ESI entre les différentes classes de traitements
- Cette réponse n'est pas constante et varie au fil du temps.

Adaptation des cellules (prolifération) / résistance au traitement
Il n'existe pas de mécanisme univoque de **résistance** à l'hormonothérapie,
- Le RE est le marqueur prédictif le plus important dans les cancers du sein, mais non suffisant: marqueurs prédictifs complémentaires?

Le récepteur à la progesterone (RP)

Progesterone et RP dans le cancer du sein



Structure du RP

- 1 gène
- 2 isoformes majeures produites
- Coexprimées mais selon le ratio, module le pronostic (Mauvais pronostic si PRA/PR-B élevé)

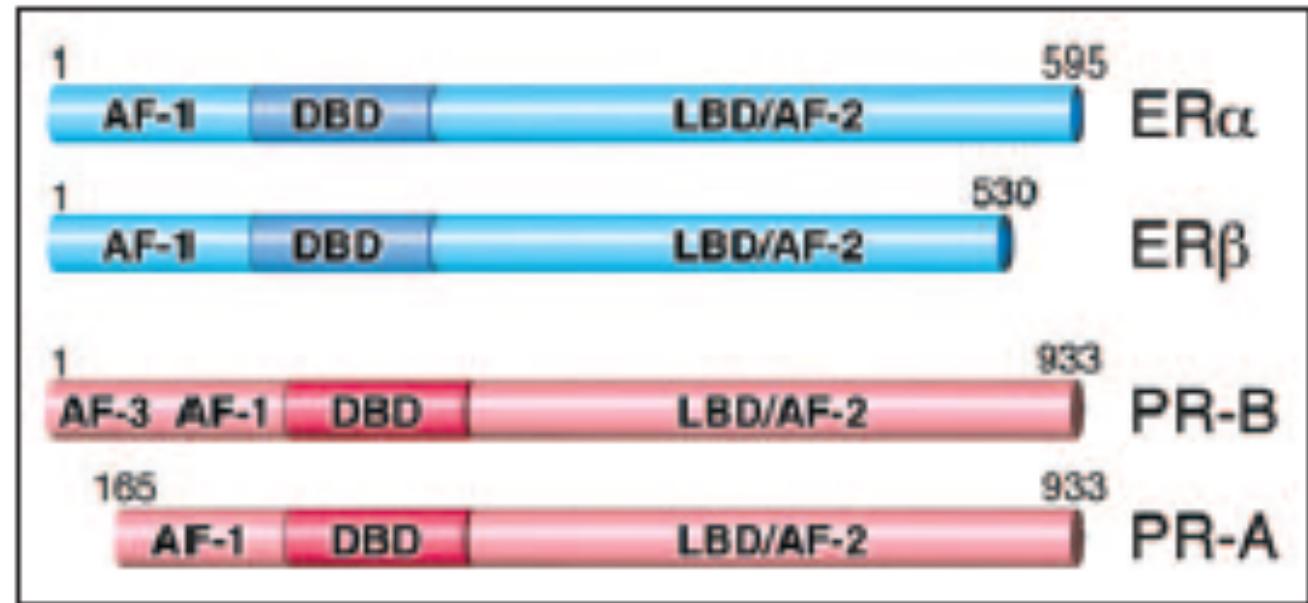
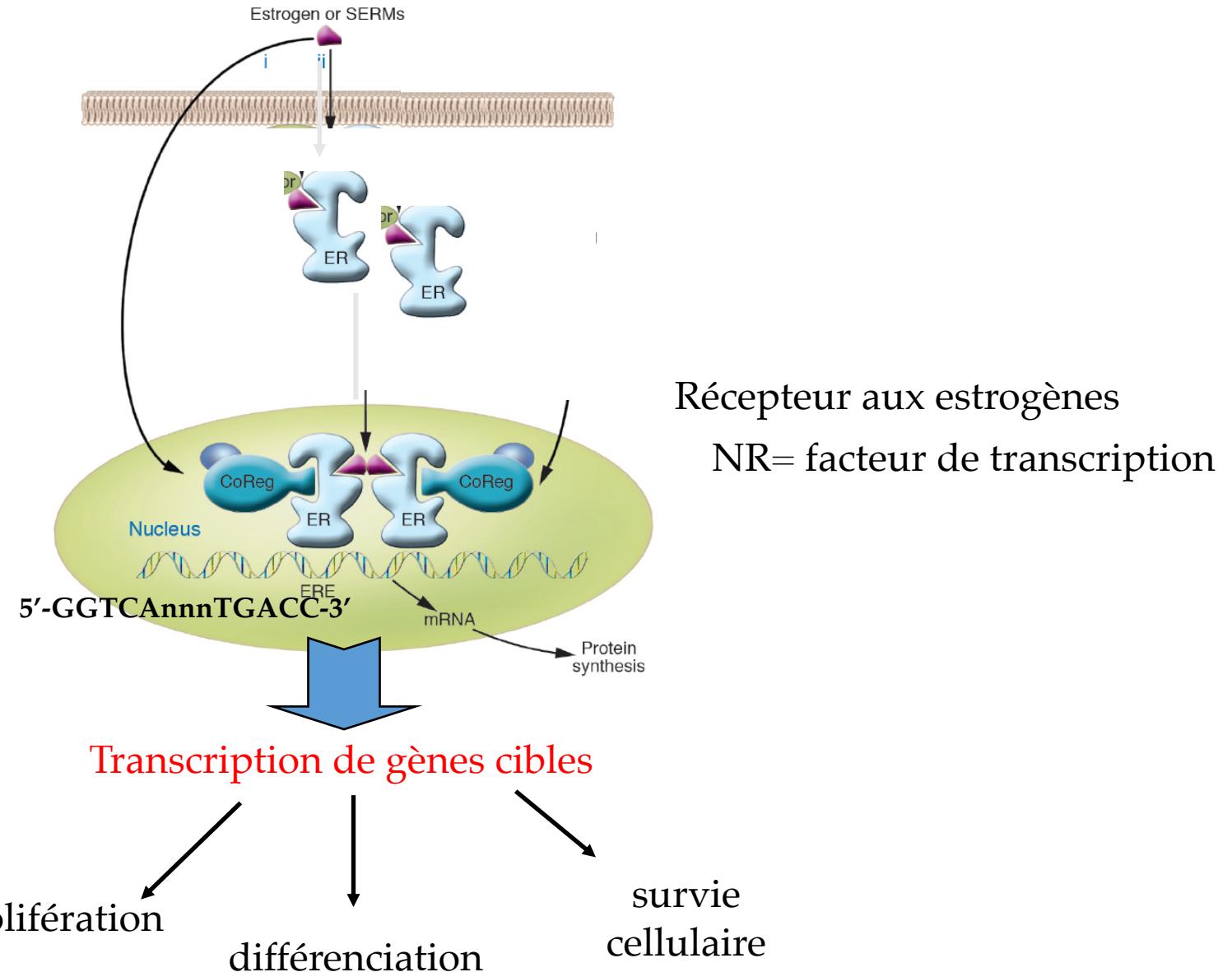


Fig 1. Structure of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR). ER consists of two isoforms ($ER\alpha$ and $ER\beta$) that are transcribed from two genes. PR also consists of two isoforms (PR-A and PR-B) that are transcribed from a single gene using an alternative promoter and translation start site. DBD, DNA-binding domain; LBD, ligand-binding domain.

L'expression du RP, signe d'une activation de RE

Le récepteur à la progestérone RP est un gène cible de RE



RE, RP, marqueur prédictif de réponse à l'hormonothérapie

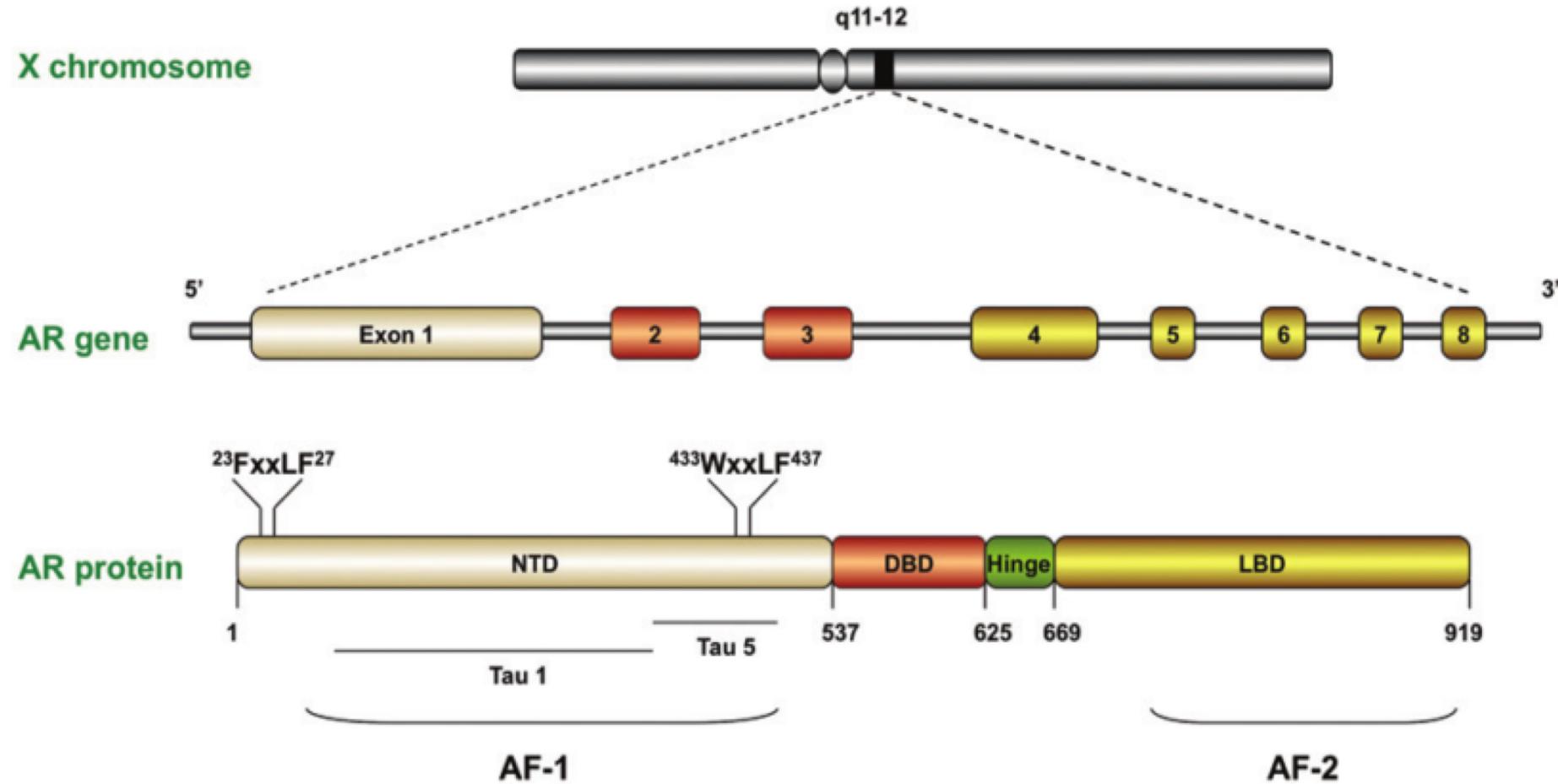
RE+ PR + :	70 %	(188/263)
RE+ PR - :	30 %	(61/189)
RE- PR + :	50 %	(8/15)
RE- PR- :	9 %	(16/171)

From Clark, McGuire

On évalue donc toujours RE et RP
mais n'est toujours pas suffisante pour prédire la réponse d'une patiente (et d'une tumeur) à l'échelon individuel

Le récepteur aux androgènes (RA)

Structure du RA



Les voies de signalisation du RA

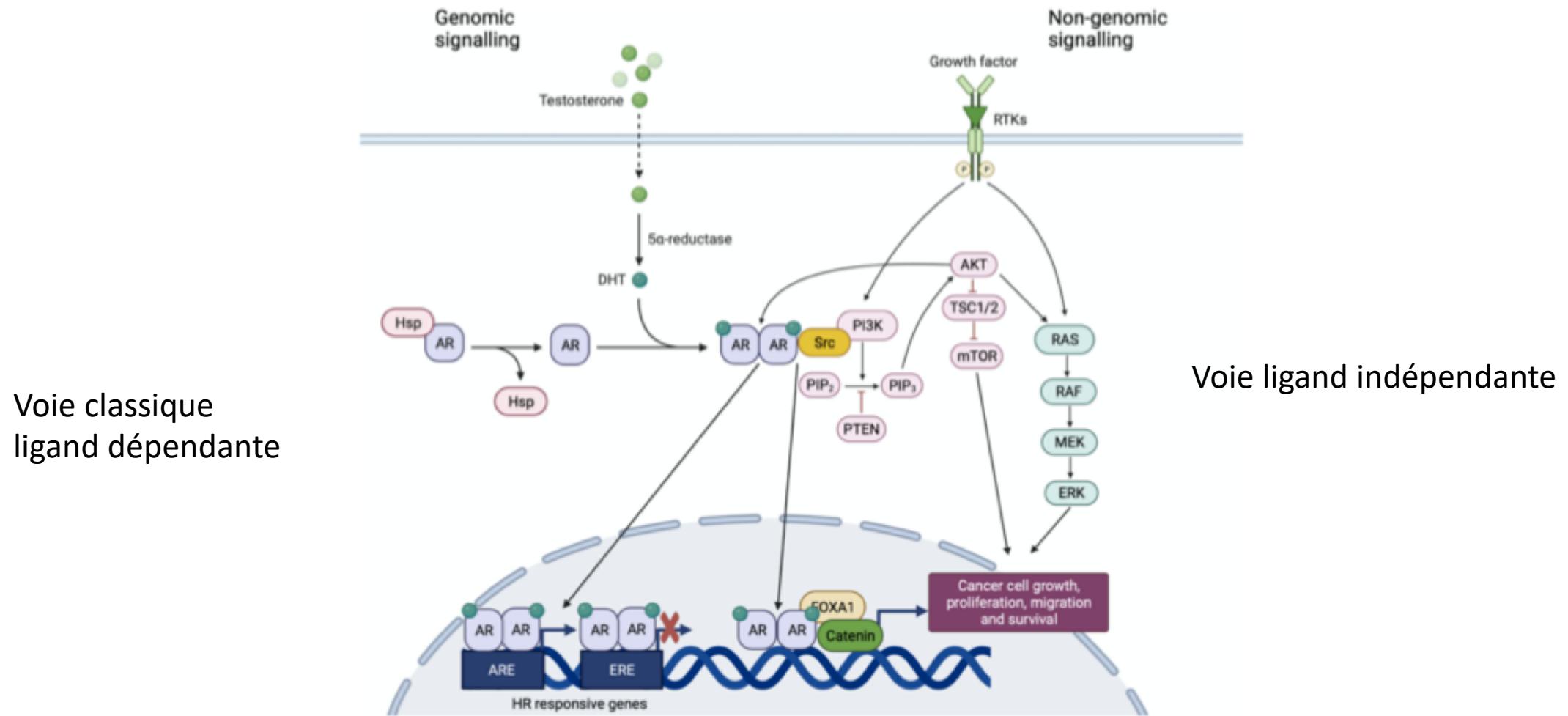


FIGURE 2

Genomic and non-genomic signaling of AR. Created with [BioRender.com](https://biorender.com). In the absence of ligand, AR is located in the cytoplasm and is

Pourquoi parler du RA dans le cancer du sein?

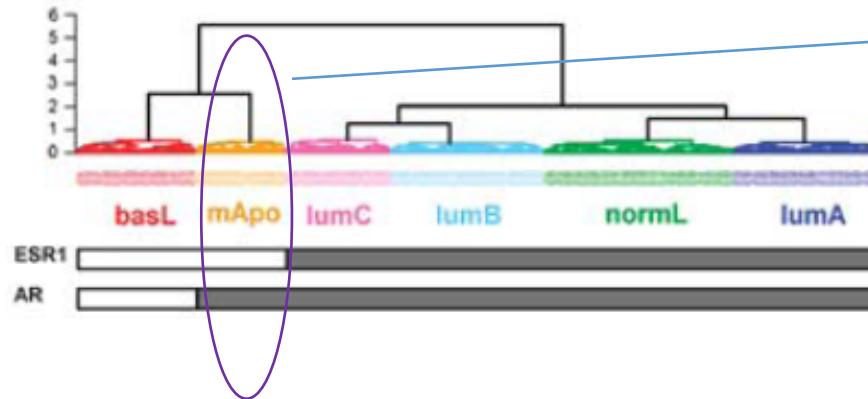
Molecular apocrine tumours (MABCS: ER-, AR+, FOXA1+, HER2+/-)
Ou Luminal androgen receptor (LAR: ER-, AR+, FOXA1+, HER2-))

Open

ONCOGENOMICS

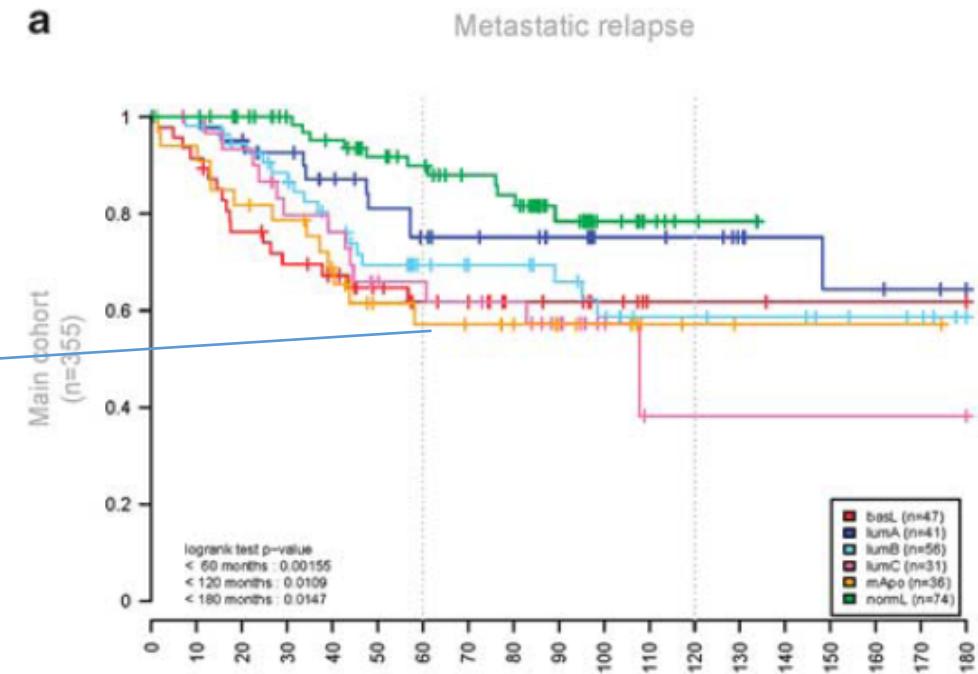
A refined molecular taxonomy of breast cancer

M Guedj^{1,15}, L Marisa^{1,15}, A de Reynies^{1,15}, B Orsetti^{2,3}, R Schiappa¹, F Bibeau⁴, G MacGrogan⁵, F Lerebours⁶, P Finetti⁷, M Longy⁵, P Bertheau⁸, F Bertrand⁶, F Bonnet⁵, AL Martin⁹, JP Feugeas^{10,11,12}, I Bièche⁶, J Lehmann-Che^{10,11,12}, R Lidereau⁶, D Birnbaum⁷, F Bertucci⁷, H de Thé^{10,11,12,15} and C Theillet^{2,13,14,15}



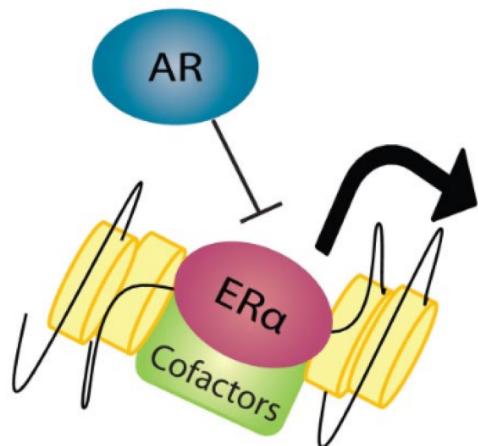
RA cible de traitement des tumeurs MA ?

Oncogene (2011) 1–11
© 2011 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 0950-9232/11
www.nature.com/onc



Pourquoi parler du RA dans le cancer du sein?

ER^a+ Breast Cancer

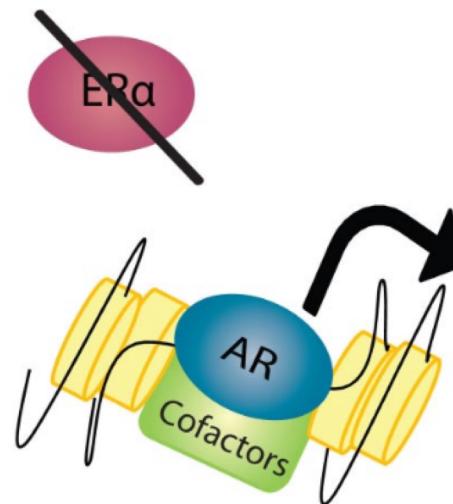


Bon pronostic?

In the presence of comparable levels of AR and ER^a, AR is an ER^a competitor and can suppress ER^a-mediated growth

TUMOR SUPPRESSOR

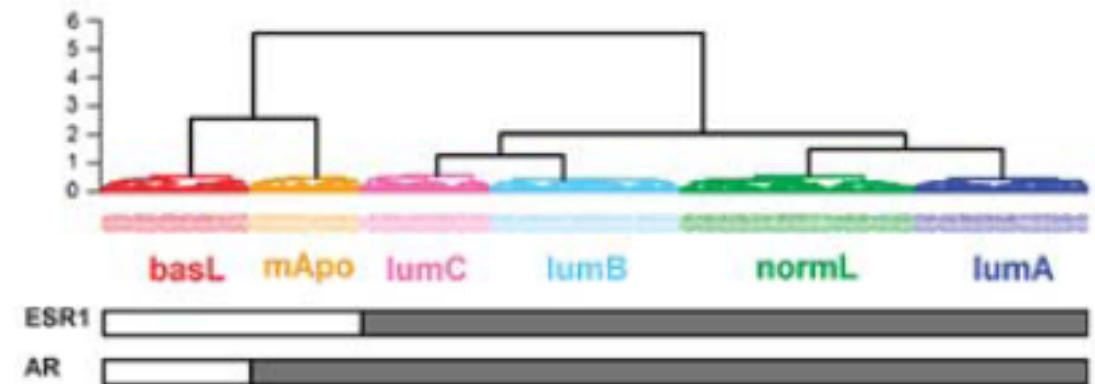
ER^a- Breast Cancer and ER^a+ Drug Resistant Breast Cancer



Mauvais pronostic?

In absence of ER^a, AR levels increase, cofactor interactions change and AR becomes an ER^a mimic

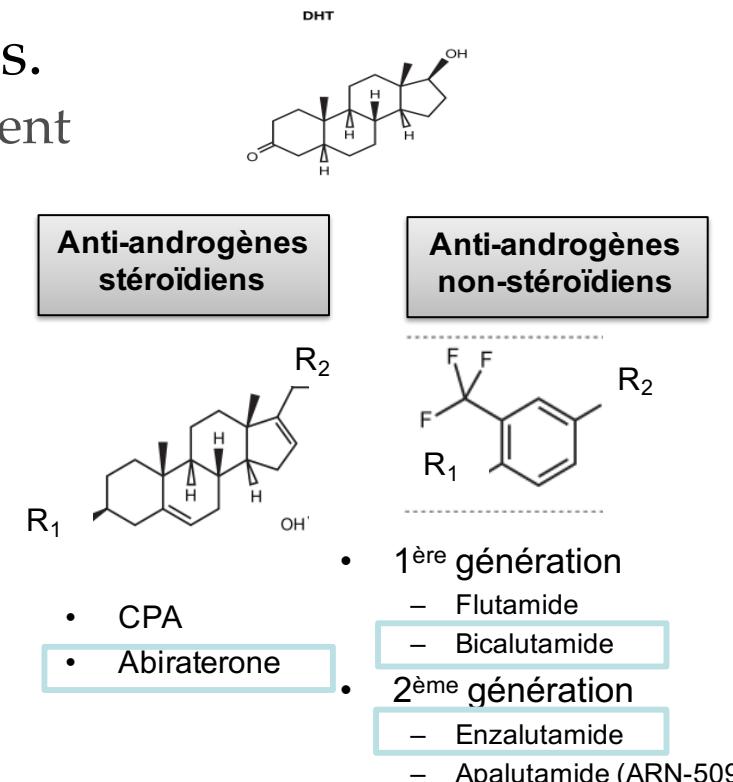
ONCOGENE



RA cible de traitement des tumeurs
MA ?

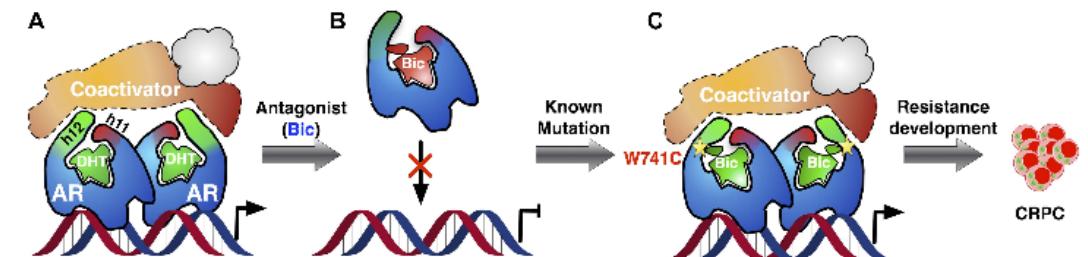
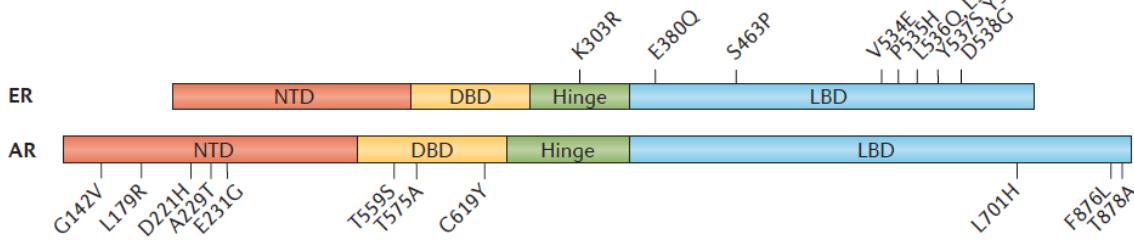
Que sait-on du ciblage du RA dans le cancer de la prostate ?

- Les cancers de la prostate sont hormono-dépendants
- L'hormonothérapie vise à bloquer l'action de prolifération du RA en bloquant le ligand ou le récepteur sans rechercher la cible
- Cette réponse n'est pas constante et varie au fil du temps.
Adaptation des cellules (prolifération) / résistance au traitement
Il n'existe pas de mécanisme univoque de *résistance* à l'hormonothérapie,
- Le RA n'est pas utilisé comme marqueur prédictif de réponse dans la prostate



Que sait-on du ciblage du RA dans le cancer de la prostate ?

- Lors du stade « résistance à la castration »: modifications du RA
 - Amplification du gène codant le RA (titration du blocage)
 - Mutations du RA (résistance / switch antagoniste en agoniste)



- Apparition de variants d'épissage constitutivement actifs (ARV7..etc)

RA dans le sein, des pistes ...

TABLE 2 Ongoing clinical trials including AR agonists and antagonists with results.

Trial ID	Aim	Setting	phase	status	Results
NCT02463032	to determine the efficacy and safety of enobosarm	Metastatic or Locally Advanced ER+/AR+ BC (Postmenopausal)	II	Completed	Enobosarm treatment was well tolerated with significant positive effects on quality of life measurements. A higher % AR staining correlates with a greater antitumor activity (111).
NCT02971761	To determine the side effects the efficacy of pembrolizumab and enobosarm	AR+ metastatic TNBC	III	Active, not recruiting	The combination treatment was well tolerated, with a modest clinical benefit rate of 25% at 16 weeks in heavily pretreated AR+ TNBC without preselected PD-L1 (114).
NCT01381874	to assess the safety and efficacy of abiraterone acetate (AA) + prednisone and AA+ prednisone +exemestane, each compared with oral exemestane alone	postmenopausal women with ER+ metastatic BC that has relapsed after treatment with letrozole or anastrozole	II	Completed	Adding AA to E in NSAI-pretreated ER+ MBC patients did not improve PFS compared with treatment with E. An AA-induced progesterone increase may have contributed to this lack of clinical activity (115).
NCT03004534	to evaluate molecular alterations in human breast cancer tissue following short-term exposure to darolutamide	Early BC	I	Completed	The authors evaluated how the treatment may change the genes or proteins in BC cells and its safety and the way it is tolerated by subjects (116).
NCT01889238	to determine the safety and the efficacy of enzalutamide	AR+ advanced TNBC	II	Active, not recruiting	Enzalutamide demonstrated clinical activity and was well tolerated in patients with advanced AR+ TNBC (124).
NCT02091960	to evaluate the efficacy of enzalutamide with trastuzumab	HER2+ AR+ metastatic or locally advanced BC	II	Active, not recruiting	Enzalutamide+ trastuzumab was well tolerated, and a subset of patients in this heavily pretreated population had durable disease control (124).
NCT02007512	to determine if enzalutamide given in combination with exemestane is safe and effective	ER /PR+ HER2- advanced BC	II	Active, not recruiting	Enzalutamide with exemestane was well tolerated. PFS was not improved in an unselected population, ET-naïve patients with high AR and low ESR1 mRNA levels may benefit from enzalutamide+exemestane (117).

Conclusion

- Les cancers du sein RE+/RP+ sont hormono-dépendants
- L'hormonothérapie vise à bloquer l'action de prolifération du RE surexprimé en bloquant le ligand ou le récepteur

Peu de différences d'efficacité mais différences d'ESI entre les différentes classes de traitements
- Cette réponse n'est pas constante et varie au fil du temps.

Adaptation des cellules (prolifération) / résistance au traitement
Il n'existe pas de mécanisme univoque de **résistance** à l'hormonothérapie,
- Les RE/RP restent les marqueurs prédictifs les plus importants dans les cancers du sein
- D'autres récepteurs hormonaux sont ou pourraient être importants dans la prise en charge, RA