

Fiche info

Fusion du gène NTRK : une nouvelle opportunité thérapeutique

La fusion du gène *NTRK* est une anomalie génétique retrouvée dans différents types de cancers et plus particulièrement dans certains cancers rares de l'enfant et de l'adulte. De nouveaux traitements ciblant cette anomalie font l'objet d'une intense recherche clinique avec des résultats déjà prometteurs. La recherche d'anomalie génétique permet de proposer aux patients un traitement adapté aux caractéristiques de la tumeur. On parle de médecine de précision.

La fusion du gène *NTRK* est retrouvée à des fréquences variables dans plusieurs types de tumeurs adultes et pédiatriques, incluant les tumeurs du système nerveux central. Les cellules cancéreuses porteuses de cette fusion du gène *NTRK* pourront être traitées par des thérapies ciblant spécifiquement cette anomalie, appelées thérapies ciblées.

Les résultats cliniques actuels sont encourageants avec des taux de réponses élevés pour certains types de cancer portant cette anomalie génétique.

■ **Qu'est-ce que la fusion du gène *NTRK* ?**

Les gènes *NTRK* (pour *neurotrophic tyrosine receptor kinase - NTRK1/2/3*) permettent la production de 3 protéines, TRKA, TRKB et TRKC, jouant un rôle dans la vie des cellules et le développement du système nerveux. Ces protéines vont notamment agir sur la différenciation (spécialisation cellulaire), la survie et la prolifération des cellules ainsi que leur migration dans l'organisme (mouvement cellulaire permettant notamment la cicatrisation des tissus). Dans certaines tumeurs, les gènes *NTRK* subissent une altération dénommée translocation chromosomique. Ceci correspond à l'insertion anormale d'un fragment d'ADN issu de la cassure d'un

Exemple de fusion du gène *NTRK*

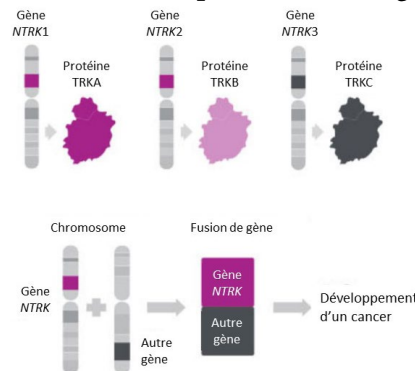


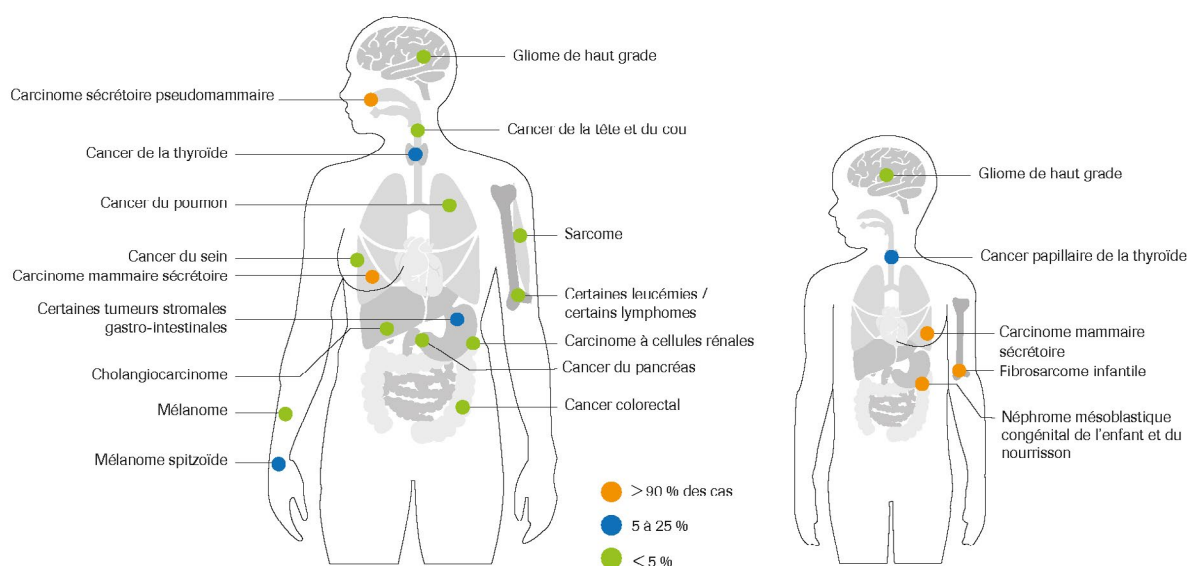
Schéma réalisé d'après la publication "TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy", Vaishnavi A., Le AT., Doebele RC. Cancer Discov. 2015

chromosome dans une autre partie du génome. Tel un livre dont une page serait déplacée et recollée, l'histoire en est modifiée. Le résultat ici est la production d'une protéine anormale appelée protéine de fusion. Dans le cas de la fusion du gène *NTRK*, la protéine de fusion TRK est anormalement active menant à un dérèglement cellulaire et au développement de divers types de cancers. Les cellules exprimant cette protéine anormale se multiplient de manière incontrôlée, ont une durée de vie allongée et une forte capacité à envahir d'autres parties de l'organisme. Plusieurs types de fusion du gène *NTRK* sont connus et varient selon le type de cancer. Les thérapies ciblant les protéines TRK ont pour objectif de bloquer sélectivement l'activité de la protéine anormale, limitant ainsi la croissance et/ou la propagation des cellules cancéreuses l'exprimant.

■ **Quels sont les cancers concernés par la fusion du gène *NTRK* ?**

La fusion du gène *NTRK* est présente dans un large spectre de cancers touchant aussi bien les enfants que les adultes. Elle est retrouvée à très haute fréquence (plus de 90 %) dans certains cancers rares, notamment le fibrosarcome de l'enfant et le carcinome mammaire sécrétoire de l'enfant et de l'adulte. D'autres tumeurs expriment le gène de fusion *NTRK* à des fréquences plus faibles (5-25 % ou < 5 %) tel que le gliome de haut grade, le cancer du sein, du poumon ou le mélanome.

Fréquence des gènes de fusion *NTRK*



Comment savoir si des cellules cancéreuses sont porteuses de la fusion du gène *NTRK* ?

Un test moléculaire doit être réalisé pour détecter cette anomalie génétique. Un test moléculaire est une analyse réalisée à partir d'un échantillon de la tumeur prélevée par biopsie ou à partir d'une prise de sang. Seuls des tests sensibles et spécifiques peuvent détecter ces gènes de fusions *NTRK*. Différentes techniques sont disponibles pour le dépistage et

la détection de ces gènes comme l'immunohistochimie (IHC), le séquençage de nouvelle génération (NGS), l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou la réaction en chaîne par polymérase par transcription inverse (RT-PCR). Ces techniques de laboratoire sont prises en charge par des laboratoires spécialisés.

La médecine personnalisée va permettre de traiter les cellules cancéreuses porteuses de la fusion du gène *NTRK*. Ces traitements sont en cours d'évaluation. Ils apportent un nouvel espoir dans la prise en charge des patients avec des résultats déjà très encourageants.

Lexique

ADN : acide désoxyribonucléique, support de l'information génétique d'un individu.

Chromosome : structure microscopique localisée dans le noyau des cellules composées d'ADN regroupant un ensemble de gènes.

FISH : technique de laboratoire permettant de marquer directement certains gènes dans le noyau des cellules d'un échantillon de tissu tumoral visible par microscopie.

Gène : unité définie localisée sur un chromosome qui permet notamment la production d'une protéine.

Immunohistochimie : technique qui consiste à visualiser la localisation et la production d'une protéine dans des cellules issues d'une coupe de tissu (biopsie).

NGS/RT-PCR : différentes techniques de laboratoire visant à détecter des anomalies génétiques dont les fusions.

Thérapie ciblée : traitement agissant spécifiquement sur les cellules cancéreuses ayant une caractéristique moléculaire précise, limitant ainsi l'impact potentiel sur les cellules saines.

En savoir +

INCa :

- Thérapies ciblées : modes d'action

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>

- Biomarqueurs et tests moléculaires

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Biomarqueurs-et-tests-moleculaires/Qu-est-ce-qu-un-test-moleculaire>

Cancer Info : 0 805 123 124

<http://www.e-cancer.fr/>

Fiche Info Roche : Participer à un essai clinique

<https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/progres-medical-cancer.html>