

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 Septembre 2024
Par Mme Charlène Sueur**

**Potentiel du biomarqueur SLFN11 dans les
traitements anti-cancéreux utilisant les agents
génotoxiques et/ou les inhibiteurs PARP**

Membres du jury :

Présidente :

Pr. Julie Dumont
(HDR, PhD, pharmD)

Professeure des Universités, Faculté de Pharmacie de
Lille

Assesseurs :

Dr. Anthony Turpin
(MCU-PH, PhD, MD)

Oncologue, Hôpital Claude Huriez, Université de Lille



Dr. Lisa Roegel
(PhD, pharmD)

Pharmacienne d'officine

Directrice de Thèse :

Dr. Françoise Dantzer
(HDR, PhD)

Directrice de recherche CNRS, Université de Strasbourg

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/10

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S



Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/10

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/10

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/10



M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/10

M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/10

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/10



Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/10

Maîtres de Conférences Associés



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/10

Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	
-----	--------	-------	-------------------------------	--



Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 10/10

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier les différents membres de mon jury de thèse pour avoir pris le temps d'examiner et d'évaluer mon travail.

À **Julie Dumont**, Présidente du jury : je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté avec enthousiasme de présider ce jury.

À **Anthony Turpin** : Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter ma proposition en tant que membre du jury. Votre expertise de terrain sera un véritable atout pour enrichir les discussions et apporter un éclairage précieux à mon travail.

À **Lisa Roegel** : Je te remercie d'avoir accepté de participer à cette soutenance de thèse, particulièrement dans tes derniers jours au sein des PARP. Je te souhaite également beaucoup de succès et d'épanouissement dans ta nouvelle fonction en officine !

À **Françoise Dantzer**, Directrice de cette thèse d'exercice. Ces remerciements ne sont pas seulement pour la lecture et la correction de ce manuscrit, dont je te remercie également chaleureusement, mais pour tout ton accompagnement tout au long du voyage académique et personnel de ma thèse de Sciences. Ta présence a été un véritable pilier pour moi, Ton écoute attentive, ta disponibilité, et tes encouragements constants ont été essentiels pour surmonter les moments de doute et les obstacles que j'ai rencontrés en chemin. Je n'oublierai jamais les discussions où tu as su me rassurer, les conseils précieux qui m'ont guidée et qui ont fait toute la différence dans les moments les plus difficiles. Je suis infiniment reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Ton engagement, ta patience, et ta bienveillance laisseront une empreinte indélébile sur ma (mes) thèse(s) et sur moi-même. Merci du fond du cœur pour avoir été toi. J'espère devenir une cheffe d'équipe aussi bien que toi un jour.

Puis, je tiens à remercier ma famille, qui est un véritable soutien et source d'inspiration au quotidien.

À ma **Maman**. Tu es et tu seras toujours la personne la plus importante pour moi. Merci d'avoir toujours été là, et oui, tu es une chouette maman, même si nous ne te le rendons pas tous les jours. A mon **Père**. Merci d'avoir été impliqué ces dernières années et de m'avoir aidé quand j'en ai eu besoin. Et merci à **Coco et Titi** pour être des frangins avec qui on ne s'ennuie pas ☺

A mes tantes et oncle, **Annick, Murielle** et **Thierry** et mes cousins/cousines, **Alex, Chloé, Célia, Quentin, Roxane** et **Solène**. C'est toujours un grand plaisir de vous revoir !

À toutes les personnes que j'ai pu croiser durant mon cursus pharmaceutique.

À **Solène, Alexia** et **Valentin**. Ces premières années à Amiens ont été drôlement chouettes avec vous ! Merci pour tous ces beaux souvenirs et les hébergements clandestins !

Aux expat' de Lille, **Sarah, Marianne, Pauline** et **Gaétan**, cette aventure lilloise n'aurait pas été la même sans vous !

À **Marie** et **Anne-Laure**, pour nos « randonnées » hasardeuses au sous-sol du CHU pendant l'externat.

Et surtout, à mes JeanSouffrance, pour l'année exceptionnelle qu'on a passée ensemble à Paris : **Camille, Hélène, Marion, Meriem, Pauline, Rahma** et **Salomé** : vous me manquez terriblement !

Je ne pourrais pas finir sans remercier mes collègues et amis du labo :

Aux 4 (bio)fantastiques. **Judith**, merci pour tout. Ta franchise et tes encouragements quotidiens sont un vrai don ! C'est vraiment une chance de t'avoir comme collègue et amie (un extra pour l'adresse du Couvent 😊) A **Minimike**, merci pour toutes ces anecdotes et potins qui rythment nos quotidiens et nos soirées bars ! N'arrête surtout pas hein ! Et à toi **Célia**, dont je suis toujours triste de ton départ, tu es une bien joyeuse compagnie dont je suis toujours heureuse de retrouver !

À ma **Zuzu**. S'il y a bien un départ dont je suis triste, c'est le tien. Merci du fond du cœur pour tous ces week-ends passés au labo. Ce n'était pas juste venir faire quelques manips, c'était de pouvoir discuter sans fin avec toi, se plaindre avec toi (moi beaucoup oui), imaginer notre futur, rêver grand... C'était tout ça, mais qui continuera j'espère longtemps, chacune dans un labo différent, à s'extasier de la science et de toutes les belles choses qui nous restent à faire ! Hâte que tu me racontes tes aventures futures. 🌸

À ces chers/chères PARPs au bout du couloir, mon équipe d'adoption : À **Agathe, Khouloud** et **Lisa**, merci pour votre bonne humeur et tous ces bavardages qui ne devaient durer que 5 min et s'est éternisé parfois à plusieurs heures (Oui oui Agathe je parle surtout de toi). Mais c'est ces discussions qui m'apportent beaucoup chaque jour et qui sont importantes (sciences ou pas sciences 😊). Khouloud, merci pour ces voyages ensemble, tu es une organisatrice du feu ! Et Lisa, merci pour toutes ces discussions du matin qui me permettaient d'entamer la journée reboostée ! A **Najat, Aurélia, J-C. Agnès**, avec qui c'est toujours un plaisir de discuter à midi ou au détour d'un couloir 😊

Je tiens également à te remercier, **Sylvain**, pour avoir toujours su trouver les mots justes, m'encourager et t'enthousiasmer lors de nos discussions scientifiques, tout en m'aidant à relativiser et repartir du bon pied !

À **Imane, Charlotte** et **Ines** depuis votre montée au 4ième étage, votre bonne humeur était un rayon de soleil quotidien ! Et pour ces séances de sport à l'Esplanade, souffrir ensemble était finalement bien sympathique, comment je vais faire sans vous ?

Et merci à tous ceux que j'ai pu croiser au cours de mon cursus, vous êtes tous les acteurs de ma réussite, je vous en suis reconnaissante.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
LISTE DES FIGURES.....	18
INTRODUCTION.....	22
PREMIERE PARTIE.....	24
1 LE CANCER.....	25
1.1 DEFINITION.....	25
1.2 EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE.....	25
1.2.1 <i>Cancers aux meilleurs pronostics : Un succès expliqué par des actions de santé Publique</i>	27
1.2.2 <i>Cancers de plus mauvais pronostic : un besoin médical non couvert pour une détection précoce</i>	28
1.3 GENETIQUE ET CANCER.....	29
1.3.1 <i>Historique.....</i>	29
1.3.2 <i>Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.....</i>	29
1.3.3 <i>Drivers et mutations passagères.....</i>	31
1.4 EPIGENETIQUE ET CANCER.....	31
1.4.1 <i>Définition.....</i>	31
1.4.2 <i>La chromatine.....</i>	32
1.4.3 <i>La méthylation de l'ADN.....</i>	33
2 LES TRAITEMENTS EN ONCOLOGIE.....	34
2.1 CHIRURGIE.....	34
2.2 RADIOTHERAPIE.....	35
2.3 CHIMIOOTHERAPIE.....	35
2.3.1 <i>Généralités.....</i>	35
2.3.2 <i>Limites de la chimiothérapie.....</i>	36
2.4 MEDECINE PERSONNALISEE : THERAPIES CIBLEES ET IMMUNOTHERAPIE.....	36
2.4.1 <i>Immunothérapies.....</i>	37
2.4.2 <i>Thérapies ciblées.....</i>	37
3 LES TRAITEMENTS GENOTOXIQUES EN ONCOLOGIE.....	38
3.1 DEFINITION ET DOMMAGES A L'ADN.....	38
3.1.1 <i>Définition.....</i>	38
3.1.2 <i>Historique.....</i>	39
3.1.3 <i>Dommmages à l'ADN et réparation.....</i>	39
3.2 LES AGENTS GENOTOXIQUES.....	42
3.2.1 <i>Les agents dérivés du platine.....</i>	44
3.2.2 <i>Les inhibiteurs de topoisomérase.....</i>	45
3.2.3 <i>Anti-métabolites.....</i>	47
3.2.4 <i>Les agents alkylants.....</i>	49
3.2.5 <i>Résistance.....</i>	51
4 LES BIOMARQUEURS EN CANCEROLOGIE.....	51
4.1 DEFINITION.....	51
4.2 HISTORIQUE.....	52
4.3 BIOMARQUEURS EN ONCOLOGIE : DIAGNOSTIC, PRONOSTIC OU PREDICTIF ?.....	52
4.3.1 <i>Biomarqueur à valeur de diagnostic.....</i>	52

4.3.2	<i>Biomarqueur à valeur de pronostic</i>	53
4.3.3	<i>Biomarqueur prédictif de réponse aux traitements</i>	53
4.3.4	<i>Exemples connus</i>	53
4.4	UTILITES CLINIQUES DES BIOMARQUEURS	54
4.4.1	<i>Signature génétiques uniques</i>	54
4.5	RECHERCHE DES BIOMARQUEURS.....	56
4.5.1	<i>Résistance aux thérapies ciblées</i>	58
4.6	UTILITE EN RECHERCHE FONDAMENTALE	58
4.7	LIMITES ACTUELLES ET ENJEUX.....	59
DEUXIEME PARTIE		60
1	<i>SLFN11</i> : UN NOUVEAU BIOMARQUEUR DANS LE TRAITEMENT DU CANCER	61
1.1	LA FAMILLE <i>SLFN</i>	61
1.2	FONCTION ET MECANISMES DE <i>SLFN11</i>	62
1.2.1	<i>Localisation cellulaire et dans l'organisme</i>	62
1.2.2	<i>Rôle dans la réparation de l'ADN</i>	63
1.2.3	<i>Défense antivirale</i>	65
1.2.4	<i>Immunité</i>	66
1.3	MECANISMES D'INACTIVATION DU GENE	66
1.3.1	<i>Mécanismes génétiques</i>	66
1.3.2	<i>Mécanismes épigénétiques</i>	67
1.4	DECOUVERTE DE <i>SLFN11</i> : SON ROLE DANS LA REPONSE A LA CHIMIOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS.....	67
1.4.1	<i>NCI-60 : Zoppoli et al.</i>	67
1.4.2	<i>Cancer Cell Line Encyclopedia: Baratina et al.</i>	68
1.4.3	<i>Synthèse</i>	70
1.5	SYNTHESE : <i>SLFN11</i> , UN BIOMARQUEUR PREDICTIF DE REPONSE AUX TRAITEMENTS DANS LE CANCER.....	71
2	LE ROLE DE <i>SLFN11</i> EN REPONSE AUX AGENTS GENOTOXIQUES	72
2.1	ETUDE <i>IN VITRO</i> DE L'IMPLICATION DE <i>SLFN11</i> DANS LA SENSIBILITE DE REPONSE AUX AGENTS GENOTOXIQUES	72
2.2	EN CLINIQUE.....	74
2.2.1	<i>Détermination du statut de la présence/absence de SLFN11 chez le patient</i>	74
2.2.2	<i>Cancer de l'œsophage</i>	75
2.2.3	<i>Cancer de la vessie</i>	76
2.3	ETUDE DE CAS : UN PREDICTEUR CLE POUR LA REPONSE AUX THERAPIES A BASE DE PLATINE DANS LE CANCER	
GASTRIQUE	78	
2.3.1	<i>Prédiction de la réponse chez les patients</i>	79
2.3.2	<i>Caractéristiques clinico-pathologiques</i>	79
2.3.3	<i>Variation de SLFN11 dans le cancer gastrique : importance d'une mesure adéquate</i>	79
2.3.4	<i>Résistance acquise au cours du temps par perte de SLFN11</i>	80
2.3.5	<i>Restauration de l'expression de SLFN11 afin d'améliorer la sensibilité aux dérivés du platine.</i>	80
2.3.6	<i>Conclusion</i>	81
2.1	REACTIVATION DE <i>SLFN11</i> POUR MIEUX REpondre AUX AGENTS GENOTOXIQUES : EN THEORIE	81
TROISIEME PARTIE		83
1	LES POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASES OU PARPS : ENZYMES CLES DE LA REPARATION DE L'ADN	84
1.1	LES PARP, UNE FAMILLE DE 17 PROTEINES.....	84
1.1.1	<i>L'ADP-ribosylation</i>	84

1.1.2	<i>La superfamille des PARP</i>	85
1.1.3	<i>Structure et principales fonctions des PARP ADN-dépendantes</i>	86
1.1.4	<i>Implication dans la réparation de l'ADN</i>	87
1.2	CIBLAGE DE LA PARYLATION DANS UNE STRATEGIE ANTICANCEREUSE	88
1.2.1	<i>Inhibiteurs de PARP</i>	89
1.2.2	<i>BRCAness et létalité synthétique</i>	90
1.2.3	<i>Effet "trapping" : piégeage du complexe PARP sur l'ADN</i>	90
1.2.4	<i>Effets indésirables des inhibiteurs de PARP</i>	93
1.2.5	<i>Mécanismes de résistances</i>	93
1.2.1	<i>Synthèse</i>	93
2	INHIBITEURS DE PARP ET AGENTS GENOTOXIQUES	95
2.1	POTENTIALISATION DES AGENTS GENOTOXIQUES PAR L'INHIBITION DE PARP : MECANISMES ET APPLICATIONS	
CLINIQUES	95	
2.1.1	<i>Base moléculaire de la synergie</i>	96
2.2	IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES.....	98
2.2.1	<i>Efficacité dans les cancers présentant un déficit de réparation de l'ADN</i>	98
2.2.2	<i>De nombreux essais cliniques en cours</i>	98
2.2.3	<i>Réduction des doses nécessaires</i>	100
2.2.4	<i>Personnalisation des traitements</i>	100
2.3	SYNTHESE.....	100
2.3.1	<i>Agents Génotoxiques : Synergie avec les inhibiteurs PARP afin de potentialiser l'effet cytotoxique</i>	100
2.3.2	<i>Principaux défis</i>	101
3	SLFN11 COMME BIOMARQUEUR PREDICTEUR DE REPONSE AUX INHIBITEURS DE PARPS	102
3.1.1	<i>Effet de piégeage de PARP : un mécanisme essentiel pour le recrutement de SLFN11</i>	102
3.1.2	<i>L'expression de SLFN11 prédit la sensibilité aux inhibiteurs de PARP in vitro</i>	102
3.1.3	<i>L'expression de SLFN11 prédit la sensibilité aux inhibiteurs de PARP in vivo</i>	103
3.1.4	<i>Léthalité hypersynthétique</i>	104
	QUATRIEME PARTIE	106
1	SLFN11 : VERS UNE STRATIFICATION DES PATIENTS POUR L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE PARP EN COMBINAISON AUX AGENTS GENOTOXIQUES	107
1.1	ETUDE DE CAS : SLFN11 COMME BIOMARQUEUR PROMETTEUR DANS LE CANCER POUMONS A PETITES CELLULES	
	107	
1.1.1	<i>Généralités</i>	107
1.1.2	<i>Stratégie médicamenteuse</i>	107
1.1.3	<i>Etudes in vitro</i>	108
1.1.4	<i>Etudes in vivo</i>	109
1.1.5	<i>Essais cliniques</i>	110
1.1.6	<i>Conclusion</i>	111
1.2	AUTRE ETUDE.....	111
1.2.1	<i>Variabilités</i>	112
1.2.2	<i>Résistances</i>	112
1.2.3	<i>Adapter la stratégie médicamenteuse dans les cancers SLFN11-déficients</i>	113
1.2.4	<i>Essais cliniques en cours</i>	113
1.3	CONCLUSION.....	115
	BIBLIOGRAPHIE	XIV

Liste des abréviations

5-FU	5-Fluoro-uracile	SLFN	Schlafen
ADN	Acide désoxyribonucléique	TMZ	Témozolomide
ADNtc	ADN tumoral circulant	TOPI	Topoisomérase I
AMM	Autorisation de mise sur le marché	TOPII	Topoisomérase II
ARN	Acide Ribonucléique	UE	Union Européenne
ATM	Ataxia telangiectasia mutated		
ATR	Ataxia Rad3-related		
BER	Réparation par excision de base		
BRCA	Breast cancer		
CCLC	Cancer Cell Line Encyclopedia		
CPCC	Cancer du poumon à petites cellules		
CTC	Cellules tumorales circulantes		
DCI	Dénomination commune internationale		
EMA	Agence Européenne du médicament		
ESMO	European Society of Medical Oncology		
GDSC	Genomics of Drug Sensitivity in Cancer		
HDAC	Histones désacétylases		
HR	Recombinaison homologue		
IHC	Marquage immunohistochimique		
INCA	Institut national du cancer		
MGMT	ADN O6-méthylguanine-ADN-méthyltransférase		
NCI	Institut national du cancer		
NER	Réparation par excision de nucléotides		
NHEJ	Jonction d'extrémités non homologues		
OMS	Organisation mondiale de la santé		
PAR	Poly(ADP-ribose)		
PARP	Poly(ADP-ribose) polymérase		
pb	Paire de bases		
PD1	Protéine 1 de la Mort Cellulaire Programmée.		
PD-L1	Ligand 1 de la Mort Cellulaire Programmée.		
PDX	Xénogreffes dérivées de patients		
PSA	Antigène spécifique de la prostate		
RPA	Protéine de réplication A		

Liste des figures

Figure 1 Mécanisme de progression du cancer.....	25
Figure 2 Nombre de cas des 3 cancers les plus fréquents chez l'homme et chez la femme en 2023 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2023 (Panorama des cancers en France - édition 2023).....	26
Figure 3 Représentation de la survie nette standardisée à 5 ans pour les cancers de meilleurs pronostics, entre 2010 et 2015.....	27
Figure 4 Représentation de la survie nette standardisée à 5 ans pour les cancers de plus mauvais pronostics, entre 2010 et 2015 (Inca)	28
Figure 5 Schéma général représentant les éléments participant aux mécanismes épigénétiques.	32
Figure 6 Mécanismes de méthylation de l'ADN.....	33
Figure 7 Les stratégies dans le cancer : une approche pluridisciplinaire pour un objectif commun	34
Figure 8 Schéma du cycle cellulaire réparti en différentes phases, avec ses points de contrôle.....	39
Figure 9 Mécanismes de réparation de l'ADN suite aux dommages engendrés par différentes agressions extérieures.	40
Figure 10 Schéma représentant le mécanisme d'action des dérivés du platine.	44
Figure 11 Les bases azotées de l'ADN sont composées de quatre groupements reliés par des liaisons hydrogènes.	48
Figure 12 Structure générale des agents alkylants.....	49
Figure 13 Relation structure-activité de SLFN11.....	63
Figure 14 Site de liaison de SLFN11 après un dommage à l'ADN, dans la fourche de réplication.....	64
Figure 15 Mécanisme d'action de SLFN11 et d'ATR dans la réplication suite à un dommage à l'ADN (adapté de Murai et al., 2018).....	65
Figure 16 Diagramme de Venn représentant les gènes possédant une corrélation hautement significative avec la Camptothécine, l'Étoposide et le Cisplatine, trois agents génotoxiques (adapté de Zoppoli et al., 2012). ...	68
Figure 17 Heatmap représentant la sensibilité à l'Irinotécan et au Topotécan classée en fonction de l'expression de SLFN11 (Barretina et al., 2012).....	69
Figure 18 Expression de SLFN11 à travers 4 103 lignées cellulaires de tumeurs primaires (Barretina et al., 2012).	70
Figure 19 Modèle proposé pour définir les rôles de SLFN11 dans le cancer (Adapté de Winkler et al., 2020)	71
Figure 20 Coloration nucléaire de la protéine SLFN11 dans des tissus chez des patients atteints de cancer du côlon.....	74
Figure 21 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients atteints du cancer de l'œsophage en fonction de l'expression de SLFN11.	75
Figure 22 Courbes de Kaplan-Meier associant l'expression de SLFN11 à la survie globale (adapté de (Taniyama et al., 2022)	77
Figure 23 Relation entre les données de survie chez les patients atteints de médulloblastome et le niveau d'expression de SLFN11, en fonction des sous-groupes.....	78
Figure 24 SLFN11 comme marqueur favorable pour le cancer gastrique traités par chimiothérapie à base de platine (Adapté de Takashima et al., 2021).....	79

Figure 25 Synthèse des résultats de l'étude de Takashima et al., montrant pour deux modèles la perte de SLFN11 après un traitement prolongé à l'Oxaliplatine (Adapté de Takashima et al., 2021).....	80
Figure 26 Schéma de stratégie de traitements par les agents génotoxiques en fonction du statut épigénétique de SLFN11. Adapté de (Tang et al., 2018)	81
Figure 27 Réaction enzymatique de la synthèse d'ADP-ribose	85
Figure 28 Similitudes et différences dans les fonctions des PARP1, 2 et 3. (Adapté de De Vos et al., 2012) ...	87
Figure 29 Fonction des PARP1, PARP2 et PARP3 dans la réponse aux dommages de l'ADN (Adapté de De Vos et al., 2012; Schreiber et al., 2015).	88
Figure 30 Représentation des inhibiteurs de PARP utilisés en clinique selon leur capacité à piéger les PARP.	91
Figure 31 Représentation schématique des doubles mécanismes d'action des inhibiteurs de PARP	94
Figure 32 Potentialisation de l'effet des agents génotoxiques en combinaison avec des inhibiteurs de PARP. ..	97
Figure 33 Schéma illustrant l'intérêt de la chimiothérapie pour potentialiser la cytotoxicité en synergie avec les inhibiteurs PARP (Adapté de Phan et al., 2023)	101
Figure 34 Etudes de corrélation de plusieurs inhibiteurs de PARP avec l'expression de SLFN11	103
Figure 35 Pourcentage de changement du volume de la tumeur à la fin de l'étude pour chaque animal et affiché dans l'ordre du score H de SLFN11 (Lok et al., 2017).....	104
Figure 36 Schéma récapitulatif montrant que SLFN11 renforce l'effet des inhibiteurs de PARP en piégeant les protéines PARP sur les sites de dommages à l'ADN. Cela conduit à l'accumulation des lésions de l'ADN et à la mort cellulaire dans les cellules cancéreuses à forte expression de SLFN11. (Adapté de Murai et al., 2016).	105
Figure 37 Etudes des corrélations entre le Talazoparib et la combinaison Talazoparib+TMZ avec l'expression du gène SLFN11 (Adapté de Murai et al., 2018).	108
Figure 38 Etudes de la combinaison talazoparib+TMZ in vivo	110
Figure 39 Volcano plot montrant une expression différentielle des gènes de réponse et de réparation des dommages de l'ADN pour les patients répondeurs versus non répondeurs au traitement à base de Trabectedine et à l'Olaparib atteints d'un sarcome (Merlini et al., 2022).	112
Figure 40 Schéma récapitulatif des différentes synergies médicamenteuses avec des agents génotoxiques et/ou des inhibiteurs de PARP et de l'influence du biomarqueur SLFN11, dans le traitement du cancer	115

Liste des tableaux

Tableau 1 Différents traitements causant des dommages à l'ADN dans le traitement du cancer ("Antimétabolites," n.d.; Cheung-Ong et al., 2013; Helleday et al., 2008).....	43
Tableau 2 Indications des différents traitements utilisant les dérivés du platine dans le cancer	45
Tableau 3 Indications des différents traitements utilisant les inhibiteurs de la topoisomérase I dans le cancer.	46
Tableau 4 Indications des différents traitements utilisant les inhibiteurs de la topoisomérase II dans le cancer	46
Tableau 5 Indications des différents traitements utilisant les antifoliques dans le cancer.....	47
Tableau 6 Indications des différents traitements utilisant les anti-puriques et les anti-pyrimidiques dans le cancer.	48
Tableau 7 Indications des différents traitements utilisant les agents alkylants dans le cancer.	50
Tableau 8 Tableau de différents biomarqueurs connus et leur classification (Passaro et al., 2024).....	54
Tableau 9 Liste de quelques biomarqueurs associés à des thérapies anticancéreuses approuvées par l'EMA (Bedard et al., 2013; Moore and Guinigundo, 2023)	55
Tableau 10 Méthodes moléculaires pour le test de biomarqueurs dans les tumeurs solides (adapté de Passaro et al., 2024)	57
Tableau 11 La famille SLFN chez l'Homme, localisées sur le chromosome 17q12.....	62
Tableau 12 SLFN11 comme biomarqueur prédictif des agents génotoxiques dans des modèles d'études cellulaires et PDX.	73
Tableau 13 Représentation schématique de la structure des PARP ADN-dépendantes: PARP1, PARP2 et PARP 3.....	86
Tableau 14 Inhibiteurs de PARPs utilisés en clinique et leurs indications.....	92
Tableau 15 Synthèse de la méta-analyse de Phan et al. : Effets comparatifs de l'association d'un inhibiteur de PARP et chimiothérapie versus chimiothérapie seule chez les patients avec déficit de réparation de l'ADN évalué par biomarqueurs	99
Tableau 16 Modèle de synergie dans le traitement par un inhibiteur de PARP avec les biomarqueurs SLFN11 et BRCA (adapté de (Onji et al., 2024).	104
Tableau 17 Essais cliniques en cours ayant pour combinaison un inhibiteur PARP et un agent génotoxique, associant le biomarqueur SLFN11	114

Liste des Annexes

Annexe 1 Lignées cellulaires et quelques données sur le panel NCI-60.....	I
Annexe 2 Tableau montrant 20 gènes qui présentent la plus haute corrélation des profils d'expressions avec l'activité de quatre inhibiteurs TOPI différents. L'analyse a été réalisée sur 17 000 gènes et sur les profils disponibles dans la base de données NCI-60. On peut remarquer qu'ici, un seul gène a montré un r de Pearson > 0,613 avec la réponse aux quatre composés : SLFN11. (Zoppoli et al., 2012).	I
Annexe 3 Agents anticancéreux utilisés en clinique et leurs corrélations avec le transcrit SLFN11 (Zoppoli et al., 2012)	I
Annexe 4 La superfamille PARP. Architecture des domaines des 17 membres de la superfamille des poly(ADP-ribose) polymérasés (PARP) et de la poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG). (Schreiber et al., 2006) ..	II
Annexe 5 Principe des xénotreffes dérivées de patients.	III
Annexe 6 Liste de 82 essais cliniques portant sur l'efficacité de l'association d'un inhibiteur de PARP et d'une chimiothérapie.....	IV
Annexe 7 Diagrammes en barres centrée sur la moyenne montrant la haute corrélation de l'expression de SLFN11 avec la sensibilité au Talazoparib.	XII
Annexe 8 IHC de SLFN11 et son impact l'amélioration de la survie dans le cancer du poumon à petites cellules.	XII
Annexe 9 Courbes de Kaplan-Meier du CPPC représentant les statuts de SLFN11 au sein des groupes Veliparib seul (A) et son contrôle (B).	XIII

Introduction

En 2022, l'Organisation mondiale de la santé enregistra 19 976 499 nouveaux cas de cancers tous confondus dans le monde. Dans de nombreux pays, dont la France, le cancer reste la première cause de décès. Malgré l'essor des nouvelles thérapies innovantes de ces dernières années dans le traitement du cancer, la mortalité reste élevée. Les cancers les plus courants, dont le cancer du sein chez la femme ou de la prostate chez l'homme, sont ceux qui disposent d'un arsenal thérapeutique fourni, permettant un très bon taux de survie à 5 ans. Ce succès repose aussi sur les nombreuses campagnes de prévention et sur la sensibilisation de la population cible. En revanche, il reste de nombreux cancers dits en échec thérapeutique. Plusieurs explications peuvent être avancées, comme la détection trop tardive amenant à la dissémination de métastases, ou des résistances élevées aux traitements actuels. En effet, malgré les innovations biologiques observées dès les années 2000, notamment avec les premières thérapies ciblées, l'immunothérapie ou encore les CART-cells, de nombreuses tumeurs montrent peu de réponse ou développent des résistances. La chimiothérapie reste ainsi le traitement de référence pour de nombreux cancers, mais avec pour conséquences des effets indésirables importants et une diminution de la qualité de vie pour ces patients. Cependant, ces chimiothérapies peuvent être inefficaces dans certains cas, et sont souvent administrées sans stratification des patients. En effet, de plus en plus d'études montrent que les cancers ont une signature moléculaire, et un environnement qui peut différer de façon très importante entre les malades mais aussi au sein même de la tumeur d'un patient. Certains marqueurs moléculaires, dits biomarqueurs, permettraient de prédire l'efficacité d'un traitement. D'ailleurs, la plupart des thérapies ciblées sont basées sur le principe de ces signatures moléculaires. L'administration plus « intelligente » des traitements en oncologie représente donc un enjeu en médecine personnalisée. D'une part, pour permettre au patient de bénéficier de meilleures chances de survie, et d'autre part, pour une utilisation plus adéquate des ressources et une meilleure soutenabilité pour le système de santé. C'est dans cette optique que la recherche des biomarqueurs commence à faire leur apparition dans le protocole de soin en oncologie. Ces biomarqueurs peuvent être soit de diagnostic, soit prédictif de réponse à un traitement ou encore pronostic. Les biomarqueurs prédictifs de réponses aux agents de chimiothérapie restent un besoin médical non couvert. De nombreuses bases de données bio-informatiques existent aujourd'hui afin de recenser toutes les signatures génétiques dans les différents cancers, incluant les sensibilités aux traitements. C'est avec l'aide de celles-ci que le groupe d'Yves Pommier découvrit en 2012 le potentiel du gène *SLFN11* dans la réponse aux traitements. En effet, *SLFN11* apparaît comme un biomarqueur prometteur dans la réponse au traitement de chimiothérapies. Ce gène sensibilise les cellules cancéreuses aux agents génotoxiques, c'est-à-dire aux chimiothérapies qui engendrent un dommage à l'acide désoxyribonucléique (ADN), en bloquant la réplication de celui-ci. Il serait un déterminant génomique de la réponse aux médicaments anticancéreux ciblant l'ADN, y compris les sels de platines, les inhibiteurs de la topoisomérase I

(TOP1), les inhibiteurs de la topoisomérase II (TOP2) et les inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP).

Dans cette thèse d'exercice, je ferai un rapide tour d'horizon de la santé publique sur le cancer en France, ainsi que des mécanismes biologiques pouvant conduire à l'apparition du cancer. Une liste non exhaustive des agents génotoxiques sera également présentée. Dans un second temps, je définirai l'utilisation des biomarqueurs en clinique, en introduisant *SLFN11* comme biomarqueur prédictif de la réponse aux traitements, en mettant en avant son intérêt spécifique pour les agents génotoxiques. Dans la même logique, la troisième partie me permettra de présenter les inhibiteurs de PARP et leur utilisation en clinique, avec ou sans agents génotoxiques, en distinguant leurs synergies. J'apporterai des études montrant le lien avec *SLFN11*. Enfin, je démontrerai la connexion entre ces trois mécanismes - *SLFN11*, les inhibiteurs de PARP et les agents génotoxiques - principalement par le biais d'une étude de cas, illustrant parfaitement l'intérêt d'une médecine personnalisée dans le traitement d'un cancer agressif.

Première partie

1 Le cancer

1.1 Définition

Le terme cancer englobe un vaste groupe de maladies, qui peuvent apparaître dans presque toutes les régions de notre organisme, organes et tissus. Le point de départ correspond à des cellules anormales qui se développent de manière incontrôlée, se répandant au-delà de leurs limites habituelles, envahissant des régions voisines ou d'autres organes. Dans ce cas, on parle de métastases. Le stade métastatique du cancer constitue le stade final de la maladie, évoluant majoritairement vers le décès du patient. D'un point de vue moléculaire, le cancer est une maladie caractérisée par une instabilité génomique dans laquelle des altérations structurales et de nombreuses mutations s'accumulent (**Figure 1**) (Stratton et al., 2009; Zhang and Zhang, 2020).

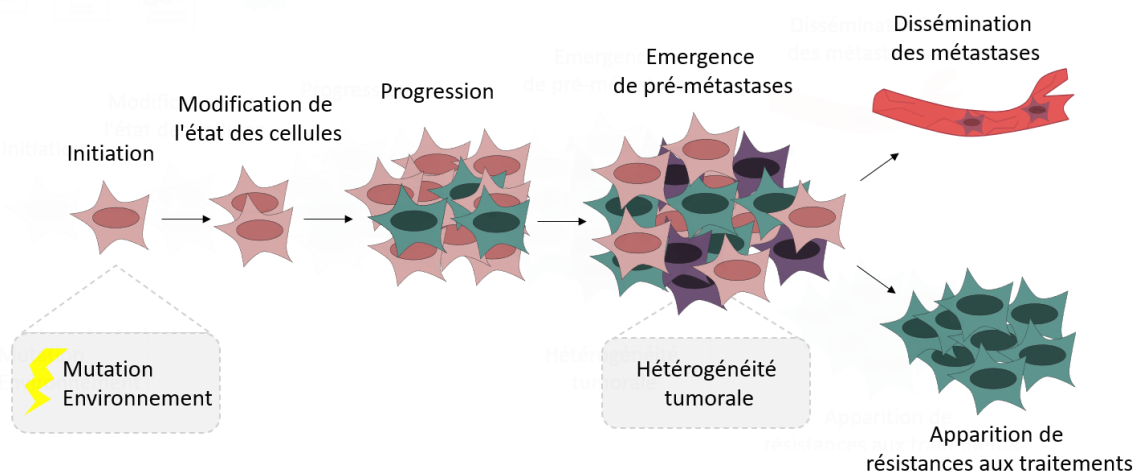


Figure 1 | Mécanisme de progression du cancer.

Cette cascade de changement d'état dans le développement du cancer est provoquée par des mutations oncogènes, dans une cellule d'origine présumée et favorisée dans un environnement permissif. Adapté de (LaFave et al., 2022).

1.2 Epidémiologie en France

En 2023, selon le panorama des cancers en France publié par l'Institut national du cancer (INCA), le nombre de cas de cancer a augmenté par rapport aux années précédentes, avec une incidence¹ s'élevant à 433 136. Cette augmentation s'explique par l'évolution démographique de la population (accroissement et vieillissement), mais aussi par l'augmentation des risques générés par nos modes de vie. Chez l'homme, le cancer représente la première cause de décès et chez la femme, la deuxième cause de décès, derrière les maladies cardio-vasculaires. Depuis 1990, on observe la même

¹ **Incidence** : C'est le nombre de nouveaux cas d'une pathologie au sein d'une population déterminée pendant une période donnée, en général une année (INSEE)

tendance à l'augmentation pour le taux d'incidence² tous cancers confondus, de +0.3% par an chez l'homme et +0.9% par an chez la femme. Ces tendances indiquent que le nombre de personnes atteintes de cancer continuera probablement à augmenter dans les années à venir.

Chez la femme, les trois cancers les plus fréquents sont, dans l'ordre, le cancer du sein, le cancer colorectal puis le cancer du poumon. On peut remarquer que ces trois cancers montrent une augmentation du taux d'incidence en 2023 (**Figure 2**). L'Inca rapporte également que la variation annuelle moyenne pour d'autres cancers sur la période 1990-2023 augmente. Parmi eux, on retrouve le cancer du pancréas (+3.3 %), le cancer du foie (+3.2 %) mais aussi le cancer de la peau (+2.6%). Cette augmentation peut être expliquée avec la dégradation des habitudes de vie chez la femme, avec davantage de consommation d'alcool et de tabac. Cependant, le cancer de l'utérus montre une diminution (-1.4%), dû aux efforts de sensibilisation au dépistage et aux campagnes de vaccination contre le papillomavirus qui s'est généralisée. Chez l'homme, les cancers les plus fréquemment retrouvés sont le cancer de la prostate, le cancer du poumon puis le cancer colorectal. Contrairement aux cancers chez la femme, ces trois catégories montrent une diminution du taux d'incidence pour l'année 2023 (**Figure 2**). De même, pour les cancers du poumon et colorectaux, la tendance de baisse semble ancrée car on observe sur la période 1990-2023 une diminution de la variation annuelle moyenne similaire à l'année 2023, soit -0.2%. En revanche, le cancer de la prostate montre une variation de +2.3% sur les trente-trois dernières années. Comme chez la femme, le cancer du pancréas, du foie et de la peau montre une augmentation annuelle depuis 1990. Il faut cependant prendre en compte que le nombre de cancer peut montrer une augmentation car le dépistage est fait plus précocement, notamment grâce aux efforts mis dans les campagnes de sensibilisation (Plan cancer).

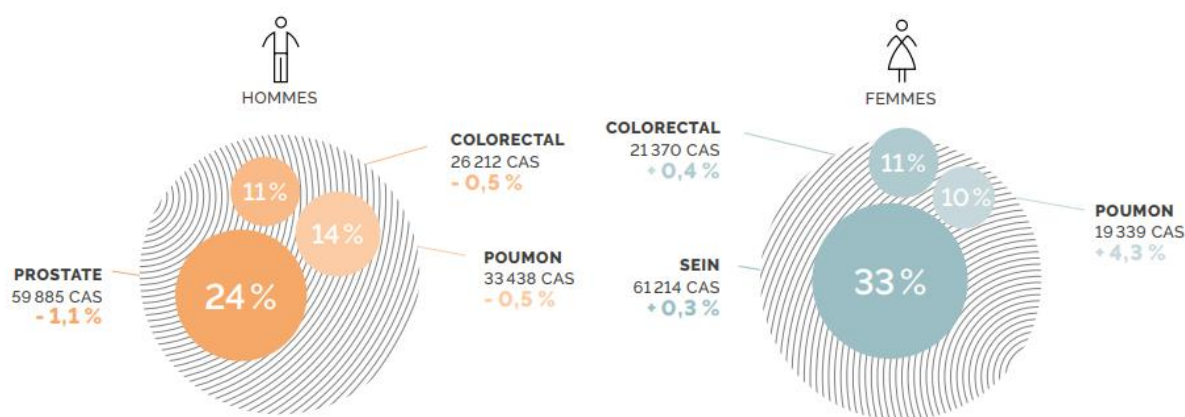


Figure 2 | Nombre de cas des 3 cancers les plus fréquents chez l'homme et chez la femme en 2023 et évolution du taux d'incidence entre 2010 et 2023 (Panorama des cancers en France - édition 2023).

² **Taux d'incidence** : Donnée qui s'exprime en nombre de personnes pour 100 000 personnes-années (PA). Ce taux est calculé en divisant l'incidence par la taille de la population observée en milieu d'année (INSEE)

1.2.1 Cancers aux meilleurs pronostics : Un succès expliqué par des actions de santé Publique

On peut remarquer que le cancer le plus fréquent chez la femme (sein) et chez l'homme (prostate) représente les cancers qui finalement ont un très bon taux de survie à 5 ans (**Figure 3**). Ce sont aussi des cancers qui font l'objet d'un suivi très régulier, avec la mise en place de campagnes de prévention et de sensibilisation à la consultation d'un médecin et d'exams spécifiques.

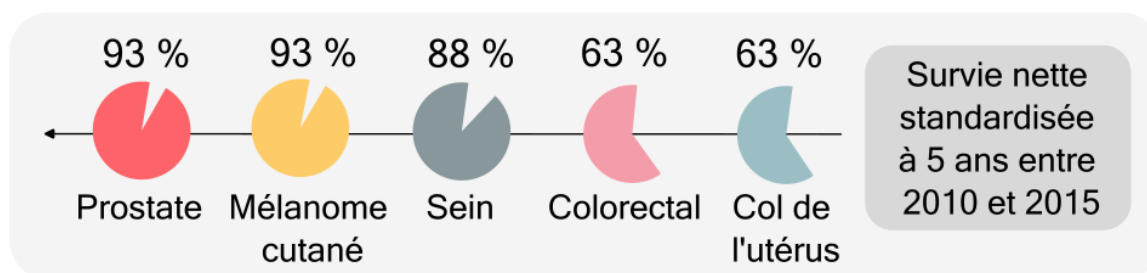


Figure 3 | Représentation de la survie nette standardisée à 5 ans pour les cancers de meilleurs pronostics, entre 2010 et 2015

En effet, le bon taux de survie à 5 ans des patients atteints de ces cancers n'est pas dû à l'absence d'agressivité, mais plutôt parce qu'il existe des moyens de prévention et de dépistage qui permettent la détection à un stade où le cancer peut être plus facilement soigné.

1.2.1.1 Cancer du sein

Chez la femme, on estime que 60 % des cancers du sein sont détectés au stade précoce. Cette détection précoce permet de le soigner plus facilement, ainsi que de limiter les séquelles dues aux traitements. Ils existent plusieurs schémas d'actions sur la prévention, en fonction notamment des antécédents familiaux. De plus, toutes les femmes sont concernées par la mammographie de dépistage, entre 50 et 74 ans, tous les deux ans, quelques soit les facteurs de risques ou bien en l'absence de symptôme.

1.2.1.2 Cancer de la prostate

Chez l'Homme, le pronostique favorable pour le cancer de la prostate repose aussi sur une démarche de détection précoce, permettant la résection tumorale (80% des cas). Bien qu'aucun test ne soit vraiment spécifique de ce cancer, le test PSA (Antigène spécifique de la prostate) permet d'inciter à réaliser des tests complémentaires lorsque son taux est élevé.

1.2.1.3 Cancer colorectal et cancer du col de l'utérus

Le cancer colorectal fait aussi parti des cancers qui se guérissent bien lorsqu'il est détecté tôt. En effet, on dispose désormais de test immunologique permettant un dépistage précoce. Il s'adresse aux femmes et aux hommes âgés de 50 à 74 ans, et est préconisé tous les 2 ans. De même, pour le cancer du col de l'utérus, il peut être détecté tôt grâce à la stratégie de dépistage mise en place chez les

femmes à partir de 25 ans, avec le frotti vaginal. Ce test permet de détecter les lésions précancéreuses, permettant d'éviter près de 90 % des cancers.

1.2.1.4 Cancer de la peau

Le mélanome cutané représente 10% des cancers de la peau. C'est un cancer notamment induit par l'exposition aux rayonnements ultraviolets. Il reste de bon pronostic quand il est détecté tôt, principalement par un suivi régulier en auto-examen ou chez un dermatologue. En revanche, c'est un cancer à très haut potentiel métastatique. Avec les déserts médicaux croissants en dermatologues et l'augmentation du nombre de cas de mélanome, il se pourrait que le nombre de cancer métastatiques augmentent, faisant baisser les statistiques pour le taux de survie.

1.2.2 Cancers de plus mauvais pronostic : un besoin médical non couvert pour une détection précoce

A l'inverse, les cancers montrant les plus mauvais pronostics (**Figure 4**) sont aussi ceux dont la détection est difficile et arrive lorsqu'un stade évolué de la maladie est atteint.

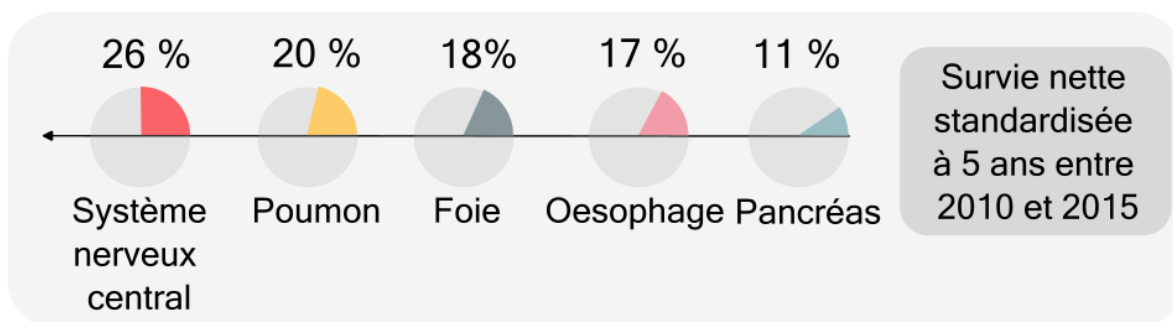


Figure 4 | Représentation de la survie nette standardisée à 5 ans pour les cancers de plus mauvais pronostics, entre 2010 et 2015 (Inca)

1.2.2.1 Cancer du pancréas

Le cancer du pancréas fait partie des cancers où les chances de survie sont les plus faibles. En effet, seulement 10 à 20 % des patients sont diagnostiqués à un stade où la résection de la tumeur est possible. C'est un cancer dont la progression est asymptomatique jusqu'à l'apparition d'un stade avancé de la maladie. Aucun examen n'est réalisé sans le soupçon de la présence de la tumeur, qui finalement se remarque lors de la dégradation de l'état de santé général du patient, signe d'une maladie déjà bien avancée. Il n'existe pas de biomarqueurs à des fins de diagnostic pour ce cancer.

1.2.2.2 Cancer du poumon

Le cancer du poumon est un cancer qui se soigne encore mal. Il est aussi un des plus courants chez la femme comme chez l'homme, montrant même une forte progression chez la femme en 2023 (ci-dessus). En France, on estime qu'il est la première cause de décès par cancer. 80 % des cancers du poumon sont attribuables au tabac, ce qui en fait un cancer parmi les 40 % des cancers dits évitables.

Comme la plupart des cancers à mauvais diagnostic, il est détecté tard, ce qui accroît la mortalité. En effet, seul un diagnostic précoce permet la chirurgie curative. Cependant, les symptômes ne sont pas spécifiques, le diagnostic précoce est délicat à établir.

Finalement, on peut se rendre compte que les cancers aux meilleurs taux de survie ne sont pas parce qu'ils sont plus faciles à soigner, mais parce qu'on dispose de meilleurs outils de diagnostic, en particulier grâce aux campagnes de dépistage et à la connaissance de certains biomarqueurs spécifiques à un type de cancer.

1.3 Génétique et cancer

1.3.1 Historique

Les premières études sur les processus de divisions cellulaires dans les cellules cancéreuses ont été réalisées en 1890 par David von Hanseman, pathologiste allemand. Au microscope, il observe à plusieurs reprises des phénomènes de mitoses aberrantes. Il suggéra que ces observations pourraient être un critère pour le diagnostic de cancer. Puis, la première théorie de l'origine génétique des cancers fut introduite par Theodor Boveri en 1914 (Hanseman, 1890; Mitelman, 1994). Il proposa que l'origine des cancers parte d'une cellule unique qui acquiert un changement génétique au cours de son développement. Cette hypothèse fut confirmée avec la découverte du chromosome de Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique (LLC), par Perter Nowel et David Hungerford, en 1960. Aujourd'hui, ces anomalies chromosomiques acquises sont décrites comme étant des mutations somatiques³.

Dans les années 1980, grâce aux avancées des techniques de génétique moléculaire, les chercheurs ont pu explorer les gènes à un niveau détaillé, jusqu'à la séquence des bases nucléotidiques constituant l'ADN. Ces découvertes ont permis de classer deux classes fonctionnelles de gènes impliqués dans la cancérogénèse : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Le premier oncogène à être décrit est le gène *MYC*, impliqué dans le lymphome de Burkitt (Mitelman, 1994; Weinberg, 1994).

1.3.2 Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

1.3.2.1 Oncogènes

Le terme oncogène est utilisé pour désigner un gène qui est susceptible de rendre une cellule cancéreuse ("Définition oncogène," n.d.). La première description d'un tel phénomène fut réalisée en 1911 par Peyton Rous, en démontrant qu'un virus issu du poulet, pouvait induire une tumeur solide

³ **Cellules somatiques** : représentent toutes les cellules formant le corps d'un organisme multicellulaire, c'est-à-dire toutes les cellules n'appartenant pas à la lignée germinale (gamètes).

chez les volailles infectées (Bister, 2015; Rous, 1911). Ce n'est qu'en 1970 que ce virus alors renommé RSV (Rous Sarcoma virus), fut identifié comme oncogène, par Peter Duesberg and Peter Vogt. En 1976, les docteurs Michael Bishop et Harold Varmus utilisèrent le rétrovirus RSV afin d'identifier les oncogènes contrôlant la croissance dans les cellules normales. Ils ont démontré que l'oncogène du virus n'était pas un véritable gène viral, mais un gène cellulaire normal que le virus avait acquis lors de sa réplication dans la cellule hôte, et qu'il avait ensuite transmis. Ils reçurent le prix Nobel en 1989 pour cette découverte (Stehelin et al., 1976). En 1982, Robert Weinberg identifia le premier oncogène humain dans une lignée cellulaire humaine de cancer de la vessie : la protéine Ras (Shih and Weinberg, 1982). Deux catégories sont à distinguer : proto-oncogènes et les oncogènes. Les proto-oncogènes sont des gènes normaux impliqués dans l'homéostasie cellules et qui peuvent se transformer en oncogènes lorsqu'ils subissent une mutation. Une fois le stade oncogène atteint, la croissance cellulaire devient incontrôlée, conduisant au cancer (Bister, 2015).

Le premier médicament anticancéreux contre un oncogène à être mis sur le marché est l'imatinib (Glivec®), ciblant l'activité tyrosine kinase de la protéine chimérique BCR/ABL dans la LLC. Ce traitement a été approuvé par la FDA en 2001, soit plus de 20 ans après la découverte de l'oncogène en 1974 (Berry et al., 2019; Rowley, 1973). Aujourd'hui, de nombreuses catégories d'oncogènes sont décrites, impliquées dans de nombreuses fonctions de gènes et dans de multiples cancers. De même, ces identifications ont permis le développement de nombreuses thérapies ciblées, comme le trastuzumab (Herceptin ®) ciblant la protéine HER2 dans les cancers du sein et gastrique.

1.3.2.2 Suppresseurs de tumeurs

Un gène est décrit comme suppresseur de tumeur si son absence d'expression ou sa délétion peut conduire à l'apparition de cancer (Larousse, n.d.). Le premier suppresseur de tumeur à être décrit chez l'homme est le gène *RBI*, jouant un rôle dans le développement du rétinoblastome dans le cancer pédiatrique de l'œil, en 1971 (Knudson, 1971). Aujourd'hui, un des gènes suppresseurs les plus connus est sans doute la protéine p53, surnommée « gardienne du génome ». Elle a été découverte en 1979 comme facteur de transcription impliqué dans la régulation du cycle cellulaire, l'autophagie ou l'apoptose. Chez l'homme, le gène *p53* est retrouvé inactivé dans près de 50% des cancers humains (Levine and Oren, 2009).

De nombreux mécanismes peuvent conduire à l'absence de fonction d'un gène. Dans le cas d'un gène suppresseurs de tumeurs, son inactivation est problématique car si cette perte de fonction n'est pas compensée, le développement du cancer peut survenir. Ces mécanismes d'inactivation peuvent être d'origines génétiques, par missense, nonsense, délétions ou insertions. Dans ces cas, la séquence d'ADN est altérée. La stratégie anti-cancéreuse et le développement de thérapies ciblant les gènes suppresseurs de tumeurs diffèrent de celles utilisées pour les oncogènes. En effet, il est plus complexe de réactiver un gène altéré que d'inhiber une fonction oncogénique. Une étude menée en 2002 sur des souris a exploré la production de la protéine p53 comme piste thérapeutique contre le

cancer. Bien que les souris aient montré une résistance significative au développement spontané de tumeurs, cette résistance s'est accompagnée d'une réduction de près d'un quart de leur espérance de vie (Tyner et al., 2002).

1.3.3 Drivers et mutations passagères

Tous les cancers sont le résultat de modifications somatiques de l'ADN des cellules cancéreuses. Mais toutes les anomalies somatiques présentes dans le génome d'une cellule cancéreuse ne sont pas pour autant impliquées dans le développement d'un cancer. Pour différencier ce concept, deux termes de mutations sont définis : mutation « driver » et « passagère ». Une mutation driver est de fait impliquée dans le processus cancéreux. Au contraire, une mutation ponctuelle n'a ni été sélectionnée, ni conféré d'avantage d'expansion clonale et n'a donc pas contribué à l'oncogenèse (Stratton et al., 2009).

De nombreuses études à ce jour cherchent à répertorier les variants génétiques dans les cellules somatiques ainsi que leurs impacts. C'est le cas des bases de données disponibles de bio-informatiques, comme par exemple la base COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations In Cancer).

1.4 Epigénétique et cancer

Dans le collectif commun, la compréhension d'un cancer autour d'une anomalie génétique est acquise. Cependant, de plus en plus d'études montrent l'importance de l'épigénétique et de ses aberrations dans le développement d'un cancer. Quels sont donc ces mécanismes épigénétiques et comment participent-ils au développement du cancer ?

1.4.1 Définition

L'information génétique est contenue dans l'ADN, organisée en gène. L'épigénétique s'intéresse aux événements qui participent à la régulation de cette information génétique, mais sans modifier la séquence d'ADN. Cette couche d'information complémentaire peut être transmise lors des divisions cellulaires et contrairement aux mutations génétiques, ces modifications épigénétiques sont réversibles. Mais comment ce mécanisme s'organise-t-il ? L'intégralité du code de notre génome se trouve dans nos chromosomes. Ces chromosomes sont en réalité une compaction maximale de notre ADN. Des protéines spécifiques viennent aider à ce compactage : ce sont les histones. Les complexes histones-ADN ainsi formés constituent les nucléosomes. Finalement, les chromosomes représentent le compactage maximum de ces nucléosomes. Dans la cellule, ces nucléosomes sont plus ou moins condensés, et forment des fibres de chromatine. L'ADN va s'enrouler autour de ces fibres de chromatine, et sera alors soumis à la condensation de celle-ci. C'est ce qu'on appelle le premier niveau de régulation génique. Un deuxième niveau de régulation intervient directement sur l'ADN : il s'agit de la méthylation de l'ADN. Chez l'Homme, ce processus chimique consiste à ajouter des groupes méthyl (-CH₃) aux Cytosines de l'ADN. Cette modification n'altère pas la séquence génétique elle-même, mais elle modifie l'expression des gènes en influençant l'accessibilité de l'ADN à la machinerie

transcriptionnelle (**Figure 5**). La réversibilité de la méthylation permet à la cellule de répondre de manière flexible à des changements environnementaux ou à des signaux internes, en activant ou réprimant l'expression des gènes selon les besoins.

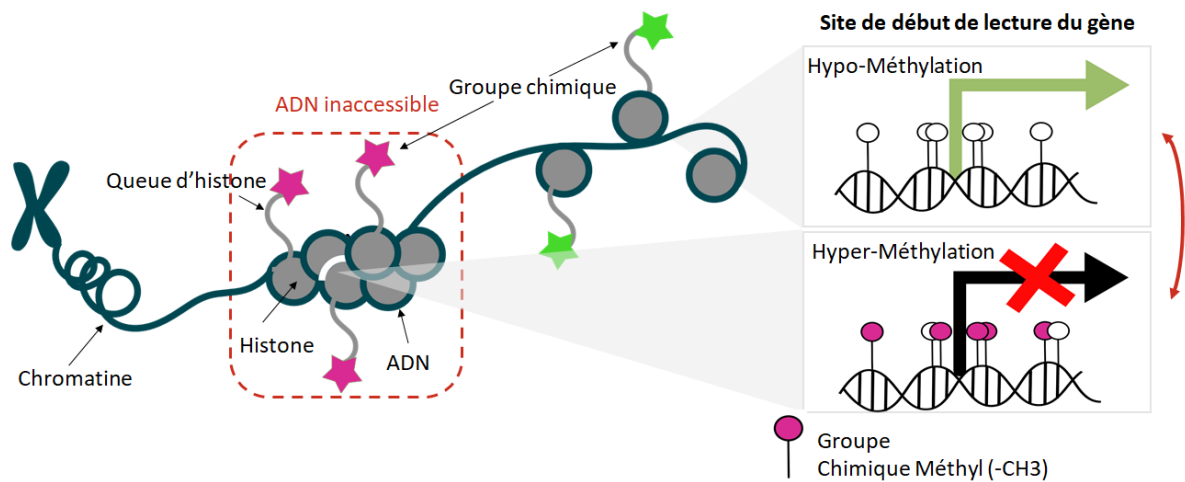


Figure 5 | Schéma général représentant les éléments participant aux mécanismes épigénétiques.

Le chromosome représente la compaction maximale de la chromatine. Cette chromatine comprend l'ADN, qui est enroulé autour d'histones. Un premier niveau de régulation de l'expression d'un gène est l'état de compaction de cette chromatine, permise par la présence de groupements chimiques sur les queues d'histones. En effet, lorsque cette chromatine est compactée, l'information contenue sur l'ADN devient moins accessible. Un deuxième niveau de régulation concerne directement l'ADN. Sur cette ADN, on peut avoir des modifications chimiques par l'addition d'un groupement méthyl (-CH₃) sur la base azotée cytosine. Quand ces groupements sont présents à proximité du site de début de lecture du gène, il empêche sa lecture et donc le gène ne s'exprime pas. L'ensemble de ces mécanismes épigénétiques décrits sont réversibles. (Figure adaptée du site du Leem.org)

1.4.2 La chromatine

Deux types de chromatine sont décrits : l'euchromatine et l'hétérochromatine. L'euchromatine est une forme de chromatine moins condensée et plus ouverte. Elle est souvent décrite comme étant permissive car sa structure moins compactée permet un accès plus facile aux facteurs de transcription, aux protéines régulatrices et aux gènes eux-mêmes. Cette configuration favorise l'expression des gènes en facilitant leur transcription. En d'autres termes, les gènes situés dans l'euchromatine sont généralement plus actifs et peuvent être transcrits en ARN plus efficacement. À l'inverse, l'hétérochromatine est fortement condensée et constitue une forme plus compacte de chromatine. Cette condensation accrue rend l'ADN moins accessible aux facteurs de transcription et aux machineries nécessaires à la transcription des gènes. En conséquence, les gènes situés dans l'hétérochromatine sont souvent moins exprimés ou réprimés. L'hétérochromatine joue également un rôle important dans le maintien de la structure du chromosome et dans la régulation de la stabilité génomique. Cependant, l'état de condensation de la chromatine, qu'il s'agisse d'hétérochromatine ou d'euchromatine, n'est pas statique. Il est modifié par l'ajout de groupements chimiques tels que l'acétyl, le méthyl ou l'ubiquitine, qui se fixent sur les queues d'histones. Ces modifications chimiques influencent directement le niveau de condensation de la chromatine et, par conséquent, la régulation de l'expression des gènes ([Bannister and Kouzarides, 2011](#)). Des altérations de cette accessibilité peuvent

apparaître et sont impliquées dans l'initiation, la progression et la dissémination du cancer. Une étude de 2023 a démontré une corrélation entre l'expression des oncogènes et l'accessibilité de la chromatine, montrant que l'expression des oncogènes est plus élevée lorsque la chromatine est plus ouverte, notamment au niveau enhancers⁴ des gènes. Cet effet a été montré sur différents oncogènes connus comme la mutation de TERTp (impliqué dans l'activation des télomérases⁵) ou encore EGFR (associé à une croissance tumorale incontrôlée) (LaFave et al., 2022; Terekhanova et al., 2023).

1.4.3 La méthylation de l'ADN

Une autre marque épigénétique souvent décrite est la méthylation de l'ADN, qui consiste en l'ajout du groupement méthyl (-CH₃) sur une cytosine de l'ADN (**Figure 6**). Cet ajout est réalisé par des méthyl-transférases, qui participent soit à la méthylation *de novo* (DNMT3A et 3B), soit à la maintenance au cours des divisions cellulaires (DNMT1). Chez l'homme, cette marque épigénétique est associée à la répression transcriptionnelle. Elle participe à des processus cellulaires normaux, comme l'inactivation du chromosome X ou la répression des éléments répétés du génome. Elle est d'ailleurs nécessaire afin de protéger l'intégrité et la stabilité du génome. Cependant, la méthylation de l'ADN peut être impliquée dans la tumorigénèse. En effet, on peut observer des changements de méthylation au niveau de certains promoteurs. Ces changements sont problématiques lorsqu'ils conduisent à l'inactivation de gènes dits suppresseur de tumeurs par hyperméthylation (Esteller et al., 2001). A l'inverse, lorsqu'une déméthylation est observée pour des gènes spécifiques des cellules germinales, normalement méthylés dans les cellules somatiques, on observe une déstabilisation du phénotype cellulaire pouvant conduire à l'apparition du cancer (Weber, 2008). Néanmoins, cette fonction de la méthylation de l'ADN dans la progression du cancer n'est pas encore bien élucidée.

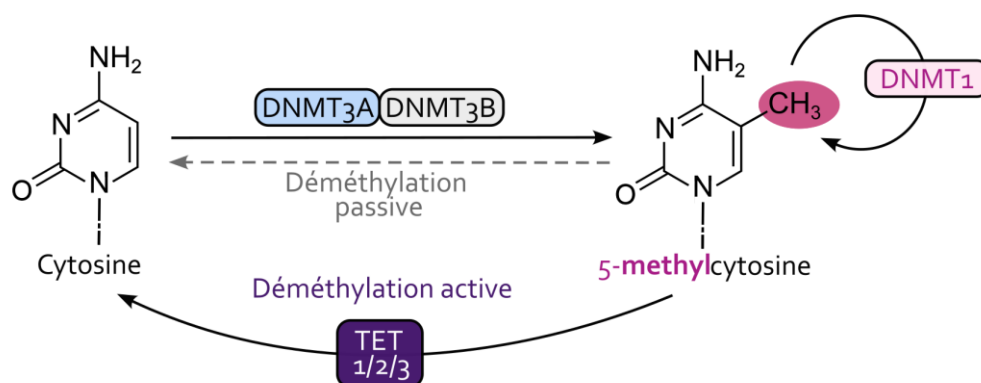


Figure 6 | Mécanismes de méthylation de l'ADN

La méthylation est permise de novo par les enzymes DNMT3A/B. Pour la maintenance de cette méthylation au cours des divisions cellulaires, c'est l'enzyme DNMT1 qui intervient. Comme toute marque épigénétique, c'est un processus réversible, soit par divisions successives qui conduit à la dissolution de la marque méthyl, soit par l'action des enzymes de la famille TET. DNMT : ADN méthyltransférases ; TET : Ten eleven translocation.

⁴ **Enhancer** : Région d'ADN (séquence régulatrice) qui fixe des protéines pour stimuler la transcription d'un gène.

⁵ **Télomérases** : Enzymes qui dégradent les télomères. Les télomères sont des régions hautement répétitives de l'ADN, située à l'extrémité de chaque chromosome, non codantes et permettant de protéger de la dégradation les chromosomes.

2 Les traitements en oncologie

Après le diagnostic d'un cancer, le patient entre dans un parcours de soins afin d'entamer un traitement adapté à sa condition. Il existe plusieurs types de traitement, dont le choix est décidé par plusieurs médecins lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les traitements proposés peuvent être utilisés seuls ou en combinaison, avec selon les cas, des objectifs différents.

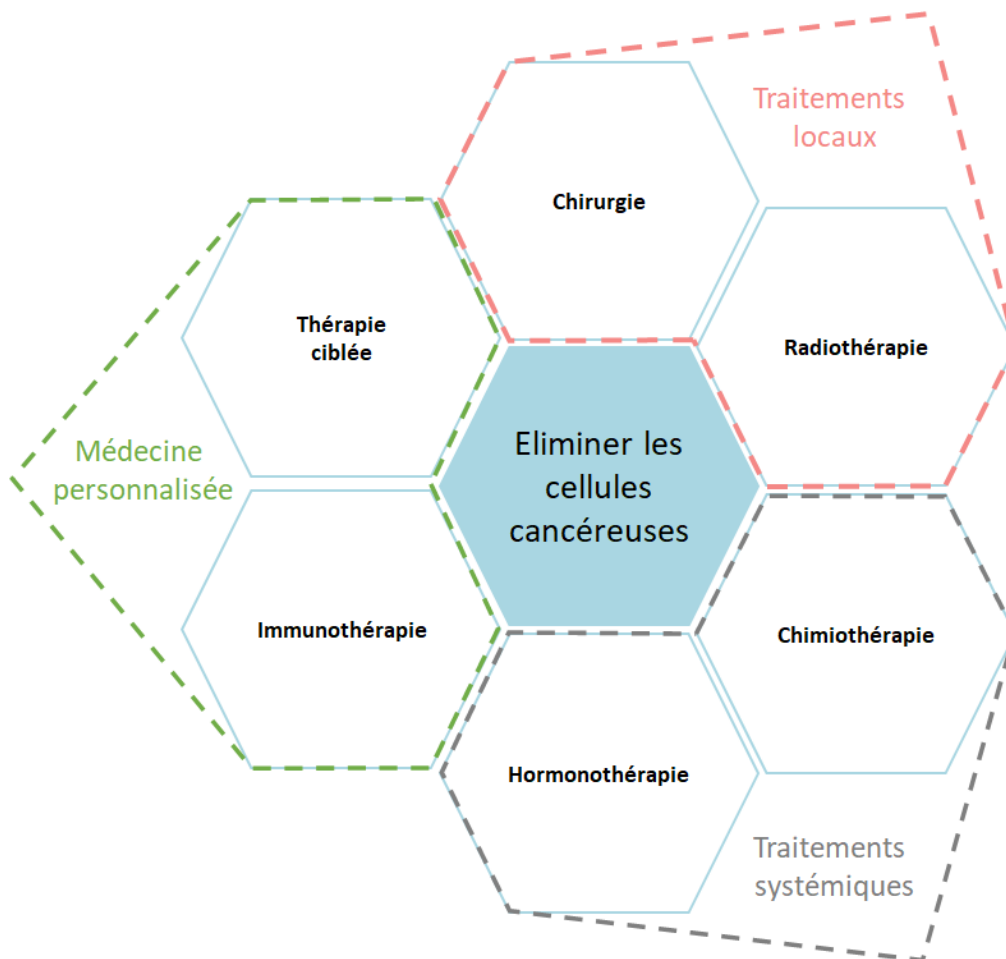


Figure 7 | Les stratégies dans le cancer : une approche pluridisciplinaire pour un objectif commun

Dans ce schéma sont représentés les différents types de traitements utilisés contre le cancer. Le choix du traitement est adapté en fonction de chaque situation, et peuvent être associés entre eux.

2.1 Chirurgie

Dans le cas des tumeurs cancéreuses de type solide, la chirurgie est le traitement de première intention. Son principal objectif est l'ablation de la tumeur et l'élimination des éventuelles métastases. Elle est cependant rarement utilisée en traitement unique du cancer. En effet, seules les formes précoces et localisées de cancer peuvent être traitées seulement par chirurgie. Son évaluation se fait par un examen anatomopathologique et permet de déterminer les critères de taille, stade et grade de la tumeur. La chirurgie est donc souvent associée à d'autres traitements qui comprennent la radiothérapie

ou la chimiothérapie. Ils sont dits traitements adjuvants à la chirurgie, ou post-opératoires. Dans certains cas, une chimiothérapie ou radiothérapie est proposée avant la chirurgie, afin de faire diminuer la taille de la tumeur avant son exérèse. On parle alors de traitements néoadjuvants (“Dans quels cas a-t-on recours à la chirurgie ? - Traitements,” n.d.).

2.2 Radiothérapie

La radiothérapie repose sur l'utilisation de rayonnements pour détruire les cellules tumorales et bloquer leur capacité à se multiplier. En 1895, Roentgen découvrit les rayons X, et dès l'année suivante, un cas de cancer de l'estomac fut publié, traité par ces « rayons de Roentgen (Gérard et al., 2010). Avec la découverte du radium par Marie Curie en 1898, une nouvelle forme de traitement par rayonnements radioactifs est utilisée dans le traitement du cancer : c'est la curiethérapie. A la différence des rayons X, on place la source de radioactivité à l'intérieur d'une cavité ou au contact de la tumeur.

Aujourd'hui, c'est la radiothérapie externe qui est la plus utilisée. Elle fait partie des traitements dits locaux ou régionaux. La source n'est plus le cobalt, mais est générée à partir d'accélérateur linéaires d'électrons qui produisent des faisceaux de rayons X de haute énergie, ainsi que des faisceaux d'électrons. En France, elle est utilisée dans près d'un cancer sur deux, dans la phase initiale de la maladie. La radiothérapie peut être associée à la chimiothérapie, que ça soit avant ou pendant la chimiothérapie. Avant la chimiothérapie, elle consiste à réduire la taille de la tumeur. Pendant la chimiothérapie, cela permet de rendre plus sensible les cellules cancéreuses aux rayons et donc augmente l'efficacité. On peut aussi retrouver la radiothérapie dite post-opératoire, c'est-à-dire après une chirurgie visant à retirer une tumeur, dans le but de détruire les éventuelles cellules cancéreuses et de diminuer le risque de récurrence locale. (“Indications - Radiothérapie,” n.d.)

2.3 Chimiothérapie

2.3.1 Généralités

La première utilisation d'une molécule chimique dans le cadre d'un traitement de cancer est attribuée à Paul Ehrlich, prix Nobel de Médecine en 1908. Il isola un dérivé de l'arsenic et appliqua le principe de Paracelse « Ce qui fait le poison, c'est la dose » afin de traiter les cellules cancéreuses par agents chimiques tout en épargnant les tissus sains. Il est considéré aujourd'hui comme le père de la chimiothérapie (Hajdu, 2005; “The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908,” n.d.). Lors de la 2nd guerre mondiale, les composés issus du gaz moutarde montrent l'induction d'une leucopénie après contact respiratoire. Ces composés sont alors isolés pour l'utilisation dans le traitement des lymphomes et leucémies : ce sont les premiers agents alkylants.

D'autres classes font leur apparition dans les années suivantes : les antimétabolites, les poisons du fuseau mitotique ainsi les inhibiteurs de topoisomérases. Ces traitements ciblent principalement la multiplication incontrôlée des cellules cancéreuses. La chimiothérapie s'est révélée particulièrement

utile pour les cancers qui ne pouvaient pas être traités par chirurgie ou radiothérapie, comme les leucémies. En effet, la chimiothérapie agit de façon systémique, permettant d'atteindre tous les tissus de l'organisme. Cet effet est aussi recherché lorsque les cancers solides sont devenus métastatiques, c'est-à-dire qu'ils se sont étendus dans l'organisme. La chimiothérapie peut être utilisée associée à la chirurgie en tant que traitement adjuvant ou néoadjuvant.

La monochimiothérapie est rarement utilisée et réservée à quelques pathologies qui ne répondent qu'à une seule classe thérapeutique. La polychimiothérapie est donc plus couramment utilisée dans les protocoles de traitements anticancéreux.

3 classes de cancers sont distinguées en fonction de leur réponse aux traitements de chimiothérapie :

- Les cancers **chimiocurables** : guérison complète après chimiothérapie seule.
- Les cancers **chimiosensibles** : bénéfice fréquent et important par la chimiothérapie.
- Les cancers **chimiorésistants** : la chimiothérapie n'apporte pas un bénéfice thérapeutique important.

2.3.2 Limites de la chimiothérapie

La chimiothérapie, bien que très efficace en stratégie anticancéreuse, présente de nombreux inconvénients, notamment par ses effets indésirables. En effet, due à leur action cytotoxique, de nombreuses toxicités sont observées. Elles peuvent être communes, c'est-à-dire partagées par toutes les chimiothérapies anticancéreuses ou alors spécifiques à certaines classes. Les toxicités d'origine hématologiques et digestives sont les plus souvent rencontrées, ainsi que l'alopécie, même si elle est transitoire. Pour les toxicités plus spécifiques, elles peuvent être d'ordre cardiaque, rénale (sels de platines) ou encore neurologiques (poisons du fuseau). Ces toxicités nécessitent une prise en charge plus difficile et peuvent contraindre à l'arrêt du traitement ou le remplacement par un autre anticancéreux ("La chimiothérapie, première arme médicamenteuse contre les cancers," n.d.).

Pour diminuer ces effets indésirables et rendre plus spécifique les traitements aux cellules cancéreuses et ainsi réduire la toxicité sur les cellules saines de l'organisme, les thérapies ciblées font leur apparition vers les années 1990.

2.4 Médecine personnalisée : Thérapies ciblées et immunothérapie

Il n'y a pas un cancer, mais des cancers. Tel est le principe de la médecine de précision, qui se base sur les thérapies ciblées et l'immunothérapie dans le cadre de traitements davantage personnalisés. Chaque tumeur possède des caractéristiques propres à elle-même, que ce soit au niveau des cellules tumorales ou de son interaction avec l'environnement. Les progrès de la recherche ont permis de comprendre les mécanismes de développement des cancers, et de caractériser de multiples sous-types comportant des anomalies particulières. La médecine de précision, encore appelée médecine personnalisée, a pour but de procurer un traitement au patient adapté aux particularités de

son cancer (“Qu’est-ce que la médecine de précision ? - La médecine de précision,” n.d.). L’immunothérapie et les thérapies ciblées ne viennent que compléter l’arsenal thérapeutique déjà en place. Ils sont le plus souvent prescrit à des patients qui présente des formes avancées de cancer ou en rechute (“Médecine de précision : quels traitements ? Qui est concerné ? - La médecine de précision,” n.d.).

2.4.1 Immunothérapies

L’immunothérapie vise à stimuler les défenses naturelles de l’organisme afin d’éliminer les cellules cancéreuses. Ces traitements constituent une avancée monumentale dans le traitement du cancer et révolutionne le domaine de l’oncologie depuis les années 2010. Ils sont à base d’anticorps monoclonaux (finissant souvent par –mab), qui ciblent des récepteurs de protéines à la surface des cellules cancéreuses ou autour de la tumeur. Ces thérapies ne sont pas capables en revanche de traverser la membrane des cellules.

Lors de l’oncogénèse, des variations génomiques se produisent pour donner naissance à des antigènes tumoraux. Ils peuvent être alors reconnus par le système immunitaire comme des éléments étrangers à l’organisme, et déclencher des réponses immunitaires cellulaires. Les cellules du système immunitaire adaptatif et inné vont s’infiltrer dans le microenvironnement tumoral et contribuer à la modulation de la croissance tumorale (Zhang and Zhang, 2020). Mais les tumeurs peuvent contourner notre système immunitaire en exploitant plusieurs chemins distincts, y compris les « points de contrôle immunitaires » qui mettent fin aux réponses immunitaires après activation de l’antigène. Ces observations ont permis la mise aux points d’inhibiteurs de ces points de contrôle, à base d’anticorps, notamment avec l’ipilimumab (2011) ou le nivolumab (2016) pour le traitement des patients atteints d’un mélanome de stade avancé (Topalian Suzanne L. et al., 2012). La grande révolution dans ces traitements à base d’immunothérapies a été avec les cellules CAR-T, dont les premiers essais cliniques concluants en 2010, ont montré des cas de régressions tumorales spectaculaires, dans plusieurs types de leucémies. Cette stratégie s’appuie sur le propre système immunitaire du patient. En effet, les lymphocytes T sont récupérés et modifiés génétiquement par méthode de transfert viral, dans le but de reconnaître et éliminer les cellules cancéreuses. (Catros, 2019)

En France, en 2021, 505 patients ont pu bénéficier d’un traitement par cellules CAR-T. Quant aux inhibiteurs de point de contrôle, on démontre une hausse de 21% de leur utilisation entre 2020 et 2021 (“Panorama des cancers en France - édition 2023).

2.4.2 Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des traitements visant spécifiquement certaines anomalies des cellules tumorales, permettant ainsi leur blocage et/ou leur croissance. L’avantage de cette approche réside dans sa capacité à être efficace sur différentes localisations tumorales, en se concentrant sur le profil moléculaire de la tumeur plutôt que sur son emplacement. A la différence des immunothérapies, ces thérapies ciblées sont des médicaments à petites molécules capables de traverser

la membrane des cellules cancéreuses vers des cibles intracellulaires. On les reconnaît par leur suffixe en –mib pour les inhibiteurs de protéases ou –nib pour les inhibiteurs de kinases.

Aujourd’hui, on estime qu’un médicament sur trois appartient à la classe des thérapies ciblées. Elles sont souvent administrées en complément de la chimiothérapie. En effet, elles ne remplacent pas les traitements conventionnels, mais offrent de nouvelles possibilités pour les cancers contre lesquels les traitements « standards » ne sont pas suffisants. La prescription des thérapies ciblées est guidée par les caractéristiques moléculaires de la tumeur du patient, recherché le plus souvent sur une biopsie. Cette prescription peut être sous conditionnement de la présence d’un biomarqueur, mais ce n’est pas systématique. Malgré tout, la moitié des thérapies ciblées autorisées en France disposent d’un biomarqueur qui conditionne leur administration au patient dans une partie ou dans l’ensemble de leurs indications autorisées (“Les thérapies ciblées | Ligue contre le cancer,” n.d.; “Médecine de précision : les thérapies ciblées - Les thérapies ciblées,” n.d.).

3 Les traitements génotoxiques en oncologie

Avant de traiter plus en détails l’utilité de *SLFN11* en tant que biomarqueur pour prédire la réponse au traitement dans le cancer, et en particulier pour les agents dits génotoxiques, voici une partie consacrée à leur définition et leur classification. Il est important de comprendre leurs différents mécanismes car *SLFN11* réagit aux dommages à l’ADN, or ce sont ces agents de chimiothérapie qui vont permettre d’engendrer les différents dommages, entraînant des réponses différentes.

3.1 Définition et dommages à l’ADN

3.1.1 Définition

L’intégrité de l’ADN est indispensable pour le bon fonctionnement cellulaire. Mais il est particulièrement vulnérable aux agressions au cours de sa réplication, processus au cours duquel on aboutira à une copie du génome. Tous les agents génotoxiques ont pour mécanisme commun la capacité à induire des dommages à l’ADN, conduisant à un blocage de la fourche de réplication avec activation du point de contrôle du cycle cellulaire. Ce phénomène est appelé stress de réplication (Murai et al., 2018; Zeman and Cimprich, 2014). Parmi ces traitements génotoxiques, on distingue deux catégories : les agents cytotoxiques et les agents cytostatiques. Les agents cytotoxiques tuent les cellules, y compris les cellules cancéreuses. Ces agents peuvent empêcher les cellules cancéreuses de se diviser et de se développer et peuvent entraîner une réduction de la taille des tumeurs. Les agents cytostatiques vont permettre le ralentissement ou l’arrêt de la croissance des cellules, sans les tuer. Ces agents peuvent empêcher les tumeurs de croître et de se propager sans pour autant en réduire la taille.

3.1.2 Historique

Comme énoncé dans la partie 2.3 ci-dessus, les premiers agents anti-cancéreux ont été isolés à partir des composés du gaz moutarde utilisé pendant la Première et Deuxième guerre mondiale. Plusieurs expériences ont montré une régression de cancer, particulièrement dans le lymphome Non-Hodgkinien. Cependant, les rémissions ont été de courtes durées et les résistances aux composés se sont développées rapidement. Mais ces essais ont permis d'émettre l'idée que les cancers peuvent être guéris et ont permis de développer des thérapeutiques anticancéreuses. Durant la même période, Sidney Farber étudia les effets de l'acide folique sur des patients atteints de leucémie. Il décrivit que l'effet de cette molécule augmentait la prolifération des cellules leucémiques. De ces observations on vit apparaître les anti-foliques pour leur potentiel anti-cancéreux. Dans les années 1950, le Methotrexate, un antagoniste de l'acide folique, fut le premier médicament qui a permis de guérir d'une tumeur solide (Jackson and Bartek, 2009).

Il a fallu près de 10 ans plus tard pour comprendre le mécanisme commun à ces 2 composés : ils permettent de tuer les cellules cancéreuses en raison de leur action endommageant l'ADN.

3.1.3 Dommages à l'ADN et réparation

Lors de dommages à l'ADN, en particulier quand ceux-ci sont importants, des protéines de contrôle du cycle cellulaire vont induire un arrêt du cycle cellulaire. Ce phénomène permet de prévenir la transmission des dommages à l'ADN durant la mitose. Si le dommage à l'ADN ne peut pas être réparé, la cellule meurt. Mais chez la cellule cancéreuse, les capacités de réparation ou de détection des dommages à l'ADN sont plus faibles. De plus, elle est capable d'ignorer les points de contrôle du cycle cellulaire, accroissant la prolifération. Mais cette propriété rend aussi les cellules cancéreuses plus sensibles aux dommages à l'ADN, puisque la réplication de l'ADN endommagé augmente la probabilité de mort cellulaire (Vesela et al., 2017).

Afin de prévenir la transmission de l'ADN endommagé durant la division cellulaire, l'ADN doit être réparé. Si le dommage est irréparable, la cellule rentre en sénescence (arrêt de la croissance) ou en apoptose (mort cellulaire programmée). Ce contrôle de l'intégrité de l'ADN et de son devenir est effectué à chaque phase du cycle cellulaire, où des points de contrôle sont présents (Figure 8). Ils sont régulés par des effecteurs kinases : Ataxia telangiectasia mutated (ATM) et Rad3-related (ATR).

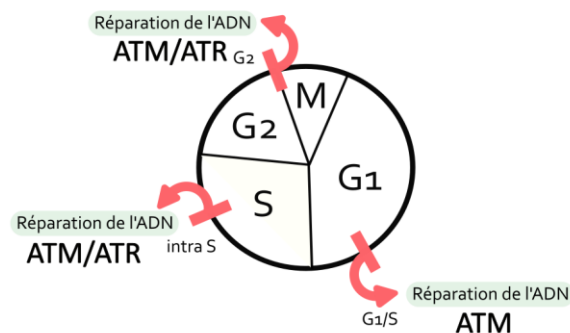


Figure 8 | Schéma du cycle cellulaire réparti en différentes phases, avec ses points de contrôle.

La kinase ATM semble principalement être activée suite à des lésions doubles brins de l'ADN, notamment induites par les UV. La cassure double brin entraîne un changement de conformation d'ATM, qui s'active en monomère et permet de phosphoryler de nombreux substrats. La kinase ATR, quant à elle, est essentielle dans la réponse cellulaire au stress de réplication et donc à l'arrêt des fourches de réplication de l'ADN. Elle est recrutée sur les sites où la protéine de réplication A (RPA) est en forte concentration. En effet, lors de la réplication de l'ADN, la protéine RPA permet de maintenir sous forme simple brin l'ADN qui a été ouvert par une hélicase. Lors d'un dommage, la réplication est perturbée, et la fourche reste plus longtemps ouverte. Il y a par conséquent une accumulation de protéine RPA, reconnu par la kinase ATR. Ce dommage, permettant l'ouverture de la fourche de réplication de façon prolongée est appelé stress de réplication. Il peut être causé par des pressions intrinsèques à la cellule qui entraîne une entrée prématurée en phase S, telles que la perte de la protéine du rétinoblastome (Rb) ou par des pressions extrinsèques, notamment causées par des agents endommageant l'ADN (chimiothérapies génotoxiques). Ces lésions pendant la phase S du cycle cellulaire sont parmi les plus toxiques de toutes les lésions de l'ADN (Helleday et al., 2008; Jackson and Bartek, 2009) (Figure 9).

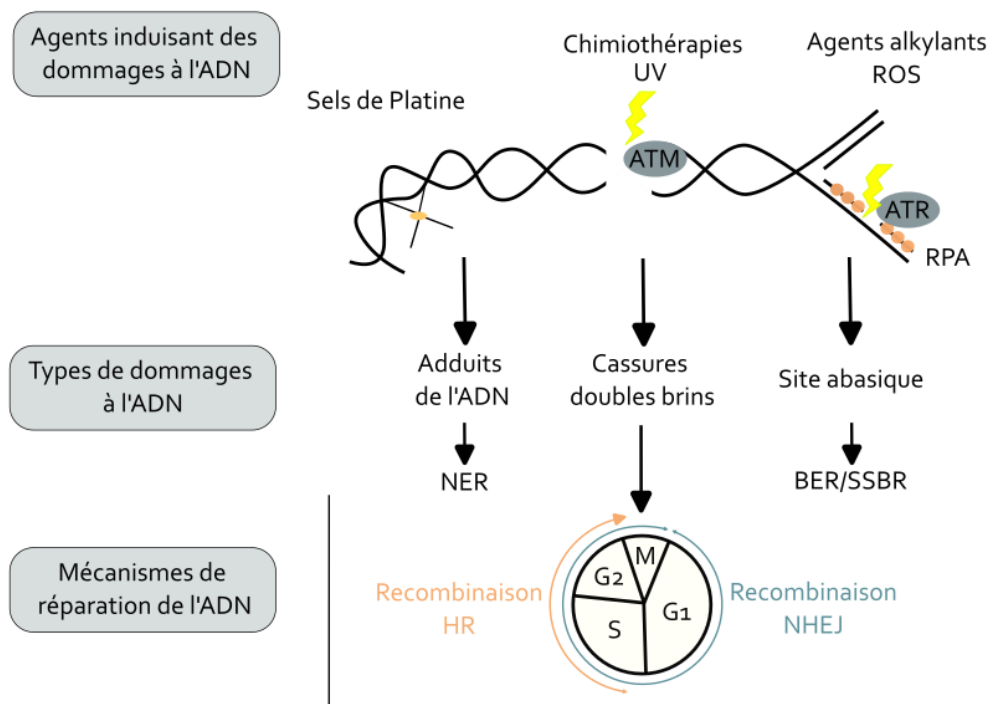


Figure 9 | Mécanismes de réparation de l'ADN suite aux dommages engendrés par différentes agressions extérieures.

Les composants clés de la réponse aux dommages de l'ADN comprennent les protéines kinases ATM et ATR pour les dommages à l'ADN. Ils coordonnent les processus de réparation de l'ADN et la progression du cycle cellulaire. ROS : Espèces réactives de l'oxygène ; RPA : Protéine de réplication A.

Le choix de la voie de réparation des cassures dépend du stade du cycle cellulaire. Ci-dessous un bref résumé des différences entre ces différentes voies de réparations. Celles-ci sont importantes à

distinguer car *SLFN11* répond principalement à la voie de réparation par excision de base (BER/SSBR).

Tableau 4 | Différentes voies de réparation en fonction du type de dommage à l'ADN

Voie de réparation	Mécanisme(s)
Réparation par excision de nucléotides (NER)	<p>La voie de réparation NER est utilisée pour éliminer les lésions volumineuses qui déforment l'hélice de l'ADN, comme celle créées par les lésions UV par exemple. Elle permet l'excision d'une molécule d'ADN simple brin d'environ 24 à 30 paires de bases contenant l'ADN lésé. Cela permet à l'ADN d'être réparé avant d'être confronté à la machinerie de réplication (Helleday et al., 2008)</p>
Cassures doubles brins	<p style="text-align: center;">Recombinaison non homologue</p> <p>NHEJ</p> <p>Les cassures doubles brins directes sont principalement réparées par la voie NHEJ classique (c-NHEJ). Le c-NHEJ est chargé de recoller les extrémités brisées de l'ADN et constitue la principale voie de réparation des cassures doubles-brins de l'ADN chez les eucaryotes.</p>
	<p style="text-align: center;">Recombinaison homologue</p> <p>HR</p> <p>La voie HR joue un rôle prédominant dans la réparation de la majorité des lésions de réplication engendrées par les médicaments de chimiothérapie (Helleday et al., 2008). La réparation par recombinaison homologue a lieu pendant les phases S et G2 du cycle cellulaire et utilise la chromatide sœur comme modèle pour la réparation.</p>
Réparation par excision de base et de cassures simple-brins (BER/SSBR)	<p>La voie BER répare les dommages causés à l'ADN par une seule base, n'entraînant pas ou peu de distorsion de l'hélice d'ADN. Dans cette réparation de l'ADN, plusieurs étapes bien coordonnées interviennent pour remplacer avec la base correcte dans la séquence d'ADN. L'initiation de BER commence par la reconnaissance et l'excision de la base endommagée par une ADN glycosylase (Fu et al., 2012). Cet ADN glycosylase catalyse ensuite le clivage de la liaison N-glycosidique entre la base endommagée et le phosphate du sucre. C'est la création d'un site abasique. L'AP-endonucléase clive ensuite le désoxyribose du site abasique, permettant à une ADN polymérase d'introduire la base correcte en se servant du brin opposé comme brin matrice. Enfin, la suture est réalisée par une ADN ligase (Krokan and Bjørås, 2013).</p>

3.2 Les agents génotoxiques

Cette partie est consacrée à la description non exhaustive mais néanmoins succincte et efficace des différents agents génotoxiques qui peuvent être utilisés dans le cadre du traitement contre le cancer. Ici est prise comme base la classification ATC retrouvée dans le VIDAL. Ces agents rentrent tous dans la catégorie des antinéoplasiques (classe L01). D'ailleurs, on peut voir que la plupart de ces traitements ont eu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) il y a plus de 20 ans, ce qui témoigne bien du manque d'évolution de ces thérapies.

Dans cette partie je propose de ne lister que les molécules qui peuvent avoir un intérêt pour le biomarqueur *SLFN11*.

Tableau 1 | Différents traitements causant des dommages à l'ADN dans le traitement du cancer ("Antimétabolites," n.d.; Cheung-Ong et al., 2013; Helleday et al., 2008)

Classes	Mécanismes d'action	Types de dommages	Principales voies de réparation	Principales molécules
Dérivés du Platine	<ul style="list-style-type: none"> • Liaisons covalentes intra et interbrins à l'ADN • Formation d'adduits volumineux 	<ul style="list-style-type: none"> • Coupures simples et doubles brins de l'ADN • Bloque la réplication 	<p>HR</p> <p>NER</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatine • Oxaliplatine
Inhibiteurs de la topoisomérase I		Coupures simples et doubles brins de l'ADN	<p>HR</p> <p>NHEJ</p>	<p>Dérivés de la camptothécine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan • Topotécan
Inhibiteurs de la topoisomérase II	<ul style="list-style-type: none"> • Empêche la synthèse de l'ADN en intercalant une paire de bases • Inhibent les enzymes topoisomérase en complexe avec l'ADN 	Coupures doubles brins de l'ADN	<p>HR</p> <p>NHEJ</p>	<p>Anthracyclines</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1^{ière} génération : Doxorubicine • 2^{ième} génération : Mitoxantrone <p>Etoposide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dactinomycine
Anti-métabolites	Inhibitions de la dihydrofolate reductase	Déplétion en dNTPs		<ul style="list-style-type: none"> • Méthotrexate
	Analogues puriques	Dommage de base	BER/SSBR	<ul style="list-style-type: none"> • 6-mercaptopurine • Fludarabine
	Analogues pyrimidiques	Bloque la réplication		<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracil (5-FU) • Capecitabine • Gemcitabine
Agents alkylants	<ul style="list-style-type: none"> • Formation de liaisons covalentes avec l'ADN • Formation d'adduits volumineux 	<ul style="list-style-type: none"> • Coupures simples et doubles brins de l'ADN • Bloque la réplication 	<p>BER/SSBR</p> <p>HR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide • Melphalan • Temozolomide
Agents scindant		<ul style="list-style-type: none"> • Coupures simples et doubles brins de l'ADN 		<ul style="list-style-type: none"> • Bléomycine
Inhibiteurs de la synthèse de l'ADN			HR	<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxyurée

3.2.1 Les agents dérivés du platine

Le Cisplatine, premier agent dérivé du platine, fut découvert par hasard dans les années 1960. Lors d'une expérience sur une souche E.coli, le Dr Barnett Rosenberg et son équipe ont placé des électrodes de platine dans une solution contenant des bactéries E.coli. Après mise en tension, ils observèrent que les cellules bactériennes ont cessé leur division cellulaire, qui a repris de façon normale une fois le courant arrêté. La première hypothèse émise fut que le champ électrique contrôlait la division cellulaire. Cependant, après 2 ans de recherche, ils réalisèrent que l'électricité n'avait pas d'effet, mais que c'était le platine contenu dans les électrodes qui affectait la division cellulaire. Le composé fut isolé et nommé Cisplatine. Il fut hypothétisé que le composé bloque aussi les cellules tumorales en division. Le Dr Rosenberg testa donc sur un modèle de sarcome chez les souris. En effet, il trouva avec l'aide de son équipe qu'à faibles doses, les souris toléraient le métal et ne présentaient plus de tumeurs ("Discovery – Cisplatin and The Treatment of Testicular and Other Cancers - NCI," 2014). La première utilisation clinique du Cisplatine chez l'homme a été pour le traitement du cancer du testicule, suivie par l'approbation pour les cancers des ovaires et du sang au stade avancé en 1978 par la FDA. Par la suite, plusieurs dérivés ont été synthétisés, notamment l'Oxaliplatine et le Carboplatine. Ces deux nouvelles molécules permettent une diminution des effets indésirables et leur efficacité est augmentée dans certains types de cancer ("Discovery – Cisplatin and The Treatment of Testicular and Other Cancers - NCI," 2014). Le mécanisme d'action de ces molécules est identique entre elles : le dérivé du platine se fixe à l'ADN, forment des liaisons intra et inter-brins, que l'on appelle des adduits. Ces adduits entraînent une distorsion du brin d'ADN, perturbant la réplication et la transcription de l'ADN. Le système de réparation va alors intervenir, principalement par le système NER, éliminant les adduits de platine. Mais lorsque ce dommage n'est pas réparé, la cellule rentre dans un processus d'apoptose (Rancoule et al., 2017). Il est important de noter que l'effet des dérivés du platine endommageant l'ADN est indépendant du cycle cellulaire. L'Oxaliplatine forme moins d'adduits que le Cisplatine mais est néanmoins plus efficace car les adduits sont plus difficiles à réparer. (Lenglet, 2010) (Figure 10).

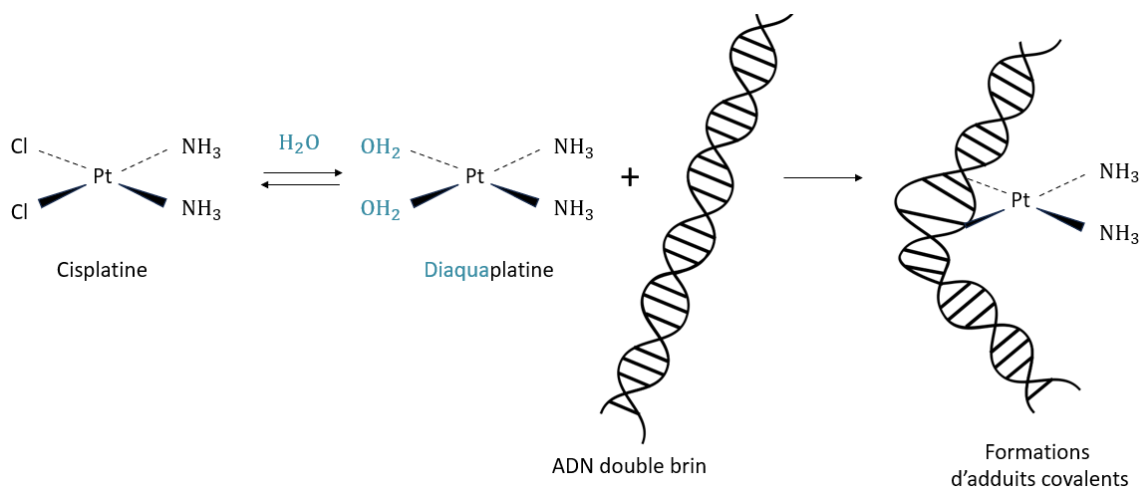


Figure 10 | Schéma représentant le mécanisme d'action des dérivés du platine.

Les dérivés de platine sont parmi les anticancéreux les plus prescrits. Ils sont utilisés dans un large spectre de tumeurs humaines, principalement les tumeurs solides (**Tableau 2**).

Tableau 2 | Indications des différents traitements utilisant les dérivés du platine dans le cancer

DCI	AMM (EMA)	Indication(s)	Administration
Cisplatine	2010	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs du testicule • Tumeurs de l'ovaire • Tumeurs du col de l'utérus • Tumeurs de l'endomètre • Tumeurs de la sphère ORL • Tumeurs de l'œsophage • Tumeurs de la vessie • Cancers épidermoïdes • Cancers bronchiques • Cancers de l'estomac 	Habituellement en polychimiothérapie
Carboplatine	2003	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale. • Carcinome bronchique à petites cellules. • Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures. 	Seul ou en association
Oxaliplatine	2015	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection complète de la tumeur initiale • Cancers colorectaux métastatiques 	En association

3.2.2 Les inhibiteurs de topoisomérase

Les topoisomérases sont des enzymes qui participent à la condensation/décondensation de l'ADN pendant la réplication. Elles génèrent des ruptures transitoires et réversibles des liaisons phosphodiester, permettant un relâchement des contraintes dans l'espace. Deux types de topoisomérase existent. La topoisomérase I (TOPI) est une enzyme qui ne coupe qu'un seul brin de l'ADN pour supprimer le surenroulement de l'ADN. Quant à la topoisomérase II (TOPII), elle clive les deux brins d'ADN.

3.2.2.1 Inhibiteurs de la topoisomérase I

Les deux principaux médicaments retrouvés dans cette classe sont l'Irinotecan et le Topotecan, tous deux dérivés de la camptothécine (**Tableau 3**). Les inhibiteurs de TOPI sont utilisés dans le monde entier comme anti-cancéreux. Ils présentent cependant de nombreuses contraintes dues à leur instabilité chimique, l'accumulation limitée du médicament dans les cellules surexprimant l'efflux médicamenteux et le piégeage réversible de TOPI. L'irinotecan, quant à lui, provoque des diarrhées sévères.

Tableau 3 | Indications des différents traitements utilisant les inhibiteurs de la topoisomérase I dans le cancer

DCI	AMM (EMA)	Indication(s)	Administration
Irinotecan	2016	<ul style="list-style-type: none"> Adénocarcinome du pancréas métastatiques 	Association avec le 5-FU et la leucovorine
Topotecan	1996	<ul style="list-style-type: none"> Cancer du poumon à petites cellules en rechute Carcinome de l’ovaire métastatique Col de l’utérus 	Monothérapie (+ Cisplatine pour le cancer de l’utérus)

3.2.2.2 Inhibiteurs de la topoisomérase II

Contrairement à la TOPI, la TOP II va cliver simultanément les deux brins d’ADN. Ce mécanisme permet d’une part de relâcher l’enroulement de l’ADN mais aussi de démêler les nœuds à la fin de la réplication. La fonction de TOPII est essentielle durant la mitose, mais elle fonctionne tout du long du cycle cellulaire, y compris les phases G1 et S. Les inhibiteurs de TOPII agissent en stabilisant le complexe ADN/topoisomérase II, ce qui empêche l’étape de re-ligation. La coupure double brin de l’ADN est alors définitive. Par conséquent, ces inhibiteurs induisent directement des cassures doubles brins dans toutes les phases du cycle cellulaire. Mais même s’ils n’ont pas besoin de la phase S pour induire des dommages, leur action pendant la réplication renforce leur cytotoxicité.

Tableau 4 | Indications des différents traitements utilisant les inhibiteurs de la topoisomérase II dans le cancer

DCI	AMM (EMA)	Indication(s)	Administration
Etoposide	1997	<ul style="list-style-type: none"> Cancer bronchopulmonaire à petites cellules Cancer de l’ovaire Cancer du testicule Leucémie aiguë myéloblastique Lymphome malin non hodgkinien Maladie de Hodgkin 	En association
Doxorubicine	1996	<ul style="list-style-type: none"> Cancer du sein métastatique, en avec un risque cardiaque augmenté 	En monothérapie
Mitoxantrone	2015	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) chez l’adulte. Traitement palliatif du cancer avancé de la prostate hormonorésistant 	Seul ou en association
Daunorubicine	1997	<ul style="list-style-type: none"> Leucémie aiguë lymphoïde (LAL) et de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) de l’enfant 	En association

3.2.3 Anti-métabolites

Dans cette classe, on retrouve des composés anticancéreux mimant les molécules cellulaires normales et se comportent comme des substituts, perturbant ainsi les processus cellulaires normaux des cellules cancéreuses. En effet, les antimétabolites présentent une analogie structurale des bases nucléiques de l'ADN, permettant l'incorporation de ceux-ci dans l'ADN. Ces composés vont bloquer la synthèse des acides nucléiques pendant la phase S du cycle cellulaire. Ils prennent la place soit des bases puriques (A, G), soit des bases pyrimidiques (C, T). Ils peuvent aussi être de faux substrats, conduisant à l'inhibition des voies métaboliques qui participent à la biosynthèse de ces bases. Ce sont dans ce cas les anti-foliques (Cheung-Ong et al., 2013). Lors du dommage à l'ADN engendré par les anti-métabolites, la cellule va utiliser la voie de réparation BER/SSBR.

3.2.3.1 Antifoliques

L'acide folique est un co-facteur dans la biosynthèse des acides nucléiques. En l'inhibant, on bloque donc la synthèse *de novo* des bases azotées composant la molécule d'ADN.

Tableau 5 | Indications des différents traitements utilisant les antifoliques dans le cancer

DCI	AMM (EMA)	Indication(s)	Administration
Méthotrexate	2001	<ul style="list-style-type: none">Traitement d'entretien dans la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) chez l'adulte, les adolescents et les enfants	Seul ou en association
Pemetrexed	2021	<ul style="list-style-type: none">Mésothéliome pleural malinCancer bronchique non à petites cellules	En association avec le cisplatine

3.2.3.2 Anti-puriques et anti-pyrimidiques

Les anti-puriques et anti-pyrimidiques sont principalement actifs en phase S du cycle cellulaire, empêchant l'addition correctes des bases nucléotidiques. On a donc un échec de la réplication de l'ADN. Par exemple, le 5-Fluorouracile (5-FU), analogues pyrimidiques, contient un atome de fluor en son noyau, empêchant l'ajout du nucléotide suivant sur le brin d'ADN, ce qui met fin à l'élongation et donc induit l'apoptose de la cellule.

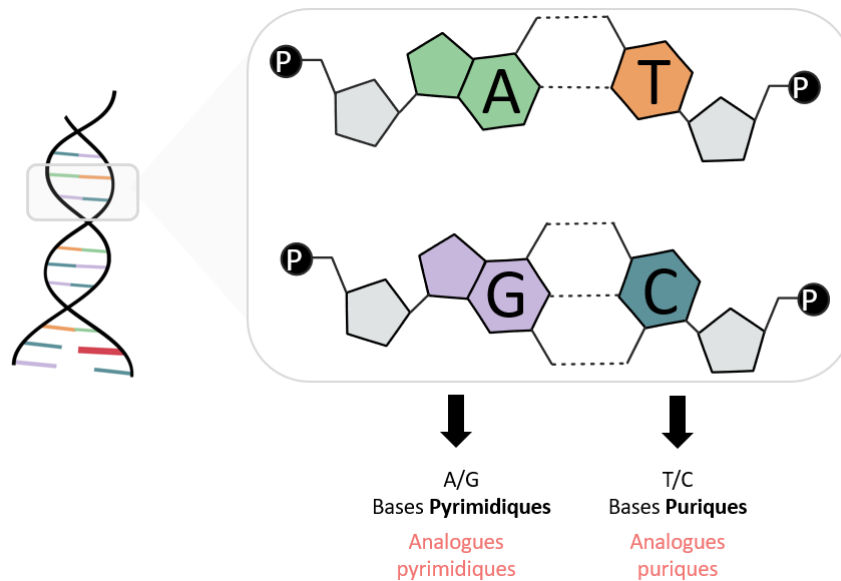


Figure 11 | Les bases azotées de l'ADN sont composées de quatre groupements reliés par des liaisons hydrogènes. On retrouve l'adénosine et la guanine (bases pyrimidiques) ainsi que la thymine et la cytosine (bases puriques). La stratégie des antimétabolites est de s'incorporer à la place d'une de ces bases par analogie structurale.

Tableau 6 | Indications des différents traitements utilisant les anti-puriques et les anti-pyrimidiques dans le cancer.

Analogues des bases puriques			
DCI	AMM (EMA)	Indication(s)	Administration
Mercaptopurine	1997	<ul style="list-style-type: none"> Traitement dans la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) chez l'adulte, les adolescents et les enfants 	En association
Fludarabine	2002	<ul style="list-style-type: none"> Leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes 	Seul ou en association
Analogues des bases pyrimidiques			
Cytarabine	1976 ; 1997	<ul style="list-style-type: none"> Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant. Leucémies aiguës lymphoblastiques et localisation méningée de la maladie 	Toujours en association
5-Fluorouracil (5-FU)	2002	<ul style="list-style-type: none"> Cancers digestifs évolués Cancers colorectaux après résection Cancer du sein après traitement local ou rechute Cancer de l'ovaire 	Seul ou en association
Gemcitabine	1996	<ul style="list-style-type: none"> Cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. 	En association

		<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du poumon non à petites cellules, localement avancé ou métastatique • Cancer du pancréas localement avancé ou métastatique, • Cancer de la vessie au stade invasif 	
Capécitabine	2001	<ul style="list-style-type: none"> • En traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection. • Cancer colorectal métastatique. • Cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine • Cancer du sein localement avancé ou métastatique, en association avec le docetaxel après échec à une chimiothérapie cytotoxique. 	Seul ou en association
Azacitidine	2008	<ul style="list-style-type: none"> • LAM avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l’OMS et t des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) 	Monothérapie

3.2.4 Les agents alkylants

Les agents alkylants sont retrouvés dans notre environnement. Nous y sommes constamment exposés. Parmi eux, on retrouve les polluants, comme la fumée du tabac ou les combustibles des pots d'échappement des automobiles. Ils sont d'ailleurs identifiés comme des inducteurs de l'apparition de cancer. Malgré cela, les agents alkylants sont aussi utilisés dans le traitement du cancer. En effet, ils constituent une classe majeure de médicaments de chimiothérapies de première ligne.

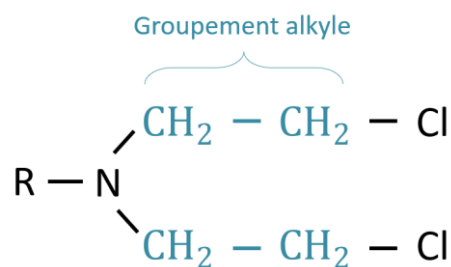


Figure 12 | Structure générale des agents alkylants

On les appelle alkylants dû à la présence d'un ou plusieurs groupements alkyles. Ces groupements alkyles sont très réactifs, et sont capables d'établir des liaisons covalentes sur des sites très nucléophiles. On remarque que les alkylants se lient de façon préférentielle sur l'azote N7 de la guanine, mais d'autres sites de liaisons sont possibles sur les autres bases composant l'ADN.

Leur mode d'action principal est d'infliger des dommages cytotoxiques à l'ADN et d'induire des dommages mutagènes collatéraux. Ce sont des composés très réactifs, qui vont se lier préférentiellement sur les sites très nucléophiles de l'ADN (Guanine). Par ailleurs, les agents alkylants libèrent des radicaux libres qui participent aussi à la cassure de la molécule d'ADN. Les voies de

réparations impliquées sont la voie BER/SSBR principalement, mais la voie NER peut aussi contribuer à la réparation des lésions de bases alkylées (Fu et al., 2012). Les agents alkylants vont avoir une action sur la réplication du matériel génétique, soit directement sur les enzymes de la réplication, soit en abimant l'ADN de la cellule. Ils vont former des liaisons covalentes directes avec l'ADN, conduisant à des coupures simple ou double-brins de l'ADN ou en empêchant l'accès des polymérases à l'ADN par encombrement stérique. Dans certaines classifications, les dérivés des platines sont inclus dans cette catégorie en raison de leur mécanisme d'action similaire, malgré l'absence de groupements alkyles dans leur structure. Dans le cas du traitement par agent alkylant, il existe un biomarqueur prédictif de sensibilité : le gène codant pour l'enzyme de l'ADN O⁶-méthylguanine-ADN-méthyltransférase (*MGMT*). Ce gène est régulé par mécanisme épigénétique, et plus particulièrement par la méthylation de son promoteur. Plusieurs études dans le glioblastome ont montré que le témozolomide est significativement influencé par le statut de *MGMT*. En effet, les gliomes présentant un promoteur méthylé concomitant avec une répression transcriptionnelle de *MGMT* sont de bons candidats au traitement par le Témzolomide. Les adduits d'ADN formé par l'agent alkylant sont moins bien éliminés. Au contraire, les gliomes présentant un promoteur non méthylé avec production de la protéine *MGMT* élimine les adduits formés plus facilement, entraînant une résistance au médicament (Esteller et al., 2000; Hegi et al., 2005).

Tableau 7 | Indications des différents traitements utilisant les agents alkylants dans le cancer.

DCI	AMM (EMA)	Indication(s)	Administration
Cyclophosphamide	1960	<ul style="list-style-type: none"> Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires. Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires, testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes. 	Seul ou en association
Melphalan	1998	<ul style="list-style-type: none"> Myélome multiple Adénocarcinome ovarien, dans les stades avancés Carcinome du sein, dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical 	En association avec un taxane et un dérivé de platine
Témzolomide	1999	<ul style="list-style-type: none"> Glioblastome multiforme chez l'adulte Gliome malin récidivant ou en progression chez le sujet ≥ 3 ans 	Radiothérapie puis Monothérapie

3.2.5 Résistance

Les résistances aux agents de chimiothérapie sont assez fréquentes et constituent un obstacle majeur dans le traitement du cancer. Par exemple, on observe entre 20 et 50% de résistances aux agents alkylants dans le traitement de la leucémie myéloïde aigue (Döhner et al., 2022). Pour les agents dérivés du platine, elle peut monter jusqu'à 60 à 70% pour le cisplatine dans le traitement du cancer de l'ovaire, et 40 à 50% pour l'oxaliplatine dans le traitement du cancer colorectal (Dy et al., 2009). Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à ces phénomènes de résistances. Le microenvironnement tumoral est un facteur important. En effet, en plus de créer une barrière physique due à une densité cellulaire élevée, il se compose de cellules telles que les fibroblastes et les macrophages, qui peuvent fournir des signaux de survie aux cellules cancéreuses (Patel et al., 2014). Le phénotype cellulaire des cellules cancéreuses, appelée plasticité phénotypique est aussi un mécanisme fréquent contribuant à la résistance aux chimiothérapies. Cette propriété fait référence à la capacité de ces cellules à changer de phénotype, la plus connue étant la transition épithélio-mésenchymateuse (Dongre and Weinberg, 2019). Parmi les autres mécanismes, on retrouve fréquemment les altérations génétiques (mutations) ou les modifications épigénétiques (méthylation du promoteur). Ces altérations sont responsables de résistances aux chimiothérapies quand elles touchent un gène cible, modifiant son expression ou déstabilisant les voies de signalisation. Dans les cas où les altérations sont localisées au génome ou épigénome, il serait possible de prédire les réponses aux chimiothérapies pour quelques gènes spécifiques : ce sont les biomarqueurs.

4 Les biomarqueurs en cancérologie

4.1 Définition

Selon l'Institut national du cancer (NCI), un biomarqueur est "une molécule biologique présente dans le sang, dans d'autres liquides organiques ou des tissus, qui est le signe d'un processus normal ou anormal, ou d'un état ou d'une maladie". De façon idéale, un biomarqueur est caractérisé comme un attribut mesurable avec peu de variabilité, renseignant sur une fonction physiologique normal ou pathologique ou en réponse à un traitement thérapeutique. Il peut être de nature biochimique variable (protéines, sucres, acides nucléiques...). En situation pathologique telle que dans le cancer, on retrouve ces biomarqueurs exprimés de manière qualitativement ou quantitativement anormale. Ils sont soit exprimés sur la tumeur, on parle alors de biomarqueurs tissulaires, soit sécrétés ou relargués de manière passive lors de la mort cellulaire des cellulaires tumorales. On parle alors de biomarqueurs circulants (Aronson and Ferner, 2017; Perrier et al., 2022). Pour comprendre la valeur d'un biomarqueur, il est essentiel de connaître la relation physiopathologique entre le biomarqueur et le critère clinique pertinent. Il peut être alors indiqué pour la détection précoce, le diagnostic ou encore

pour le pronostic de la maladie. Il peut aussi servir à l'évaluation de l'efficacité de traitement chez le patient ainsi que la détection des cas de récurrences (Aronson and Ferner, 2017).

4.2 Historique

La description du premier biomarqueur est attribuée au biochimiste Henry Bence Jones en 1847. Après autopsie d'un patient décédé d'un myélome, sa moelle osseuse est décrite comme gélatiniforme. Finalement, après un examen approfondi, il découvrit que tous ses os reflétaient le même aspect. Un échantillon de son urine montrait des caractéristiques particulières : opaque, acide et avec une haute densité. Après précipitation de celle-ci à l'acide nitrique, des précipités de protéines albumineuses sont retrouvés (Abadie, 2009). Aujourd'hui, cette protéine est recherchée dans les cas de myélome ou de maladie de Waldenström. Appelée protéinurie de Bence Jones, la présence de chaînes légères kappa et lambda d'immunoglobulines, non-présente normalement dans les urines est recherchée par électrophorèse et sert au diagnostic ("Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine," n.d.). D'autres biomarqueurs ont été identifiés par la suite. Dans les années 1960s, Yuri Semenovich Tatarinov, scientifique russe, a décrit pour la première fois un antigène spécifique pour le carcinome hépatocellulaire : la foeto-alphaprotéine. Cette protéine a longtemps été étudiée afin de contribuer à la compréhension de l'ontogénèse normale et de la pathogénèse des tumeurs (Abelev, 1971). Dans les années suivantes, de nombreux chercheurs se sont intéressés aux antigènes spécifiques de tumeurs, servant de biomarqueurs mais ayant un potentiel de cibles pour l'immunothérapie du cancer. En 1960, le premier rapport sur les propriétés des antigènes de la prostate a été rapporté par l'urologue Rinbin Flock. Mais ce n'est qu'en 1979 que l'antigène PSA a été décrit comme spécifique de la prostate. Cet antigène a été purifié et caractérisé par Wang pour la première fois, et démontré sa présence dans des tissus prostatiques normaux, bénins et malins. Cette découverte a permis la mise au point de test immunologique pouvant être utilisé dans les analyses de sang et montrant son utilisation clinique potentielle dans les maladies prostatiques (Catalona, n.d.; Rao et al., 2008).

4.3 Biomarqueurs en oncologie : Diagnostic, pronostic ou prédictif ?

De nombreuses confusions apparaissent dans les études sur la définition de la valeur d'un biomarqueur. Pour la suite de la compréhension de l'intérêt du biomarqueur *SLFN11*, il est important de distinguer et de définir ces trois termes. Une succincte description est réalisée dans les paragraphes suivants.

4.3.1 Biomarqueur à valeur de diagnostic

Les biomarqueurs diagnostics servent comme leur nom l'indique, au diagnostic d'une pathologie. Les biomarqueurs utilisés en diagnostic peuvent confirmer la présence d'un cancer ou identifier un sous-type. Le biomarqueur idéal pour un test de dépistage doit être hautement spécifique (taux de faux positifs très faibles), non invasifs et peu coûteux. Actuellement, il n'existe pas de biomarqueur répondant à ces trois critères et n'est pas suffisant pour établir un diagnostic final. En

effet, le diagnostic d'un cancer porte sur plusieurs critères cliniques, iconographiques et biologiques. Seuls quelques biomarqueurs sont assez spécifiques pour une valeur diagnostique. Prenons l'exemple du dosage de la PSA pour le cancer de la prostate. Même si ce biomarqueur est très utilisé en routine, ils présentent des limites. En effet, on ne peut pas distinguer les individus atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate de ceux atteints de cancer malin de la prostate (Sarhadi and Armengol, 2022)

4.3.2 Biomarqueur à valeur de pronostic

Un biomarqueur pronostic renseigne sur l'issue probable du cancer, comme une rechute de la maladie ou un décès, indépendamment de tout traitement. Si un traitement est efficace, son bénéfice est similaire quel que soit le statut des patients pour le facteur pronostic. En revanche, le biomarqueur pronostic sera toujours associé à un résultat différent en fonction de sa présence ou non. Il est important de noter qu'il reflète l'histoire naturelle et la biologie sous-jacente de la maladie. Parmi ces biomarqueurs pronostics, on retrouve ceux liés aux prédispositions génétiques, comme les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, qui sont impliqués dans la réparation de l'ADN. Les mutations dans ces gènes augmentent le risque de cancer du sein et de l'ovaire, mais les types de cancers diffèrent. *BRCA1* est souvent associé à des cancers du sein plus agressifs, tandis que *BRCA2* est lié à une gamme plus variée de cancers, y compris du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas. Ces mutations sont des biomarqueurs pronostics qui influencent les stratégies de traitement, comme l'utilisation d'inhibiteurs de PARP pour cibler les faiblesses des cellules cancéreuses avec ces mutations.

4.3.3 Biomarqueur prédictif de réponse aux traitements

Un biomarqueur prédictif quant à lui permet de définir une probabilité de réponse ou de non-réponse à un traitement. En outre, l'effet du traitement sera différent pour les patients positifs au biomarqueur en comparaison des patients négatifs pour le biomarqueur. Pour identifier un biomarqueur prédictif, il est important de comparer une population de patients recevant un traitement ou son contrôle associé à la présence ou non du biomarqueur. Il se peut qu'un biomarqueur soit pronostic mais aussi prédictif. Par conséquent, si on reprend l'exemple du gène *BRCA*, on sait aujourd'hui que les thérapies à base d'inhibiteurs de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) sont plus efficaces pour les cancers du sein et de l'ovaire présentant une mutation germinale du gène *BRCA*. (Ballman, 2015; de Cremoux, 2010).

4.3.4 Exemples connus

Afin d'illustrer les propos des paragraphes précédents, un tableau ci-dessous reprend des exemples de biomarqueurs utilisés actuellement à des fins cliniques différentes en fonction du contexte (**Tableau 8**).

Tableau 8 | Tableau de différents biomarqueurs connus et leur classification (Passaro et al., 2024)

Biomarqueurs	Valeur	Impact
Antigène spécifique à la prostate (PSA)	Dépistage	Cancer de la prostate
Mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	Diagnostic	Suspicion de cancer du poumon sans confirmation histologique
Statut du récepteur hormonal aux oestrogènes (ER)	Pronostic	Défavorable dans le cancer du sein
Signature PD1/PDL1	Prédictif	Utile dans les traitements d'immunothérapie
Protéine Bence-Jones	Diagnostic	Dans le myélome
Gonadotrophine chorionique humaine (hCG)	Pronostic	Défavorable dans le cancer des testicules
Réarrangements du gène de la kinase anaplasique (ALK)	Prédictif	Guide le traitement dans le cancer du poumon

4.4 Utilités cliniques des biomarqueurs

La connaissance de certains biomarqueurs permettrait d'orienter les oncologues médicaux dans leurs décisions thérapeutiques, de façon personnalisée, pour les patients atteints d'un cancer. Cette stratégie permettrait aussi de participer à un effort économique, car il empêche l'utilisation de traitements qui sont onéreux chez des patients qui ne répondraient pas à ces thérapies.

4.4.1 Signatures génétiques uniques

Dans certains contextes, les biomarqueurs jouent un rôle essentiel dans le développement d'approches thérapeutiques personnalisées et ciblées. En effet, certains traitements dépendent directement de la présence de ces biomarqueurs pour être efficaces (**Tableau 9**).

Avec le développement croissant des immunothérapies, cette interaction entre les traitements et les biomarqueurs devient encore plus manifeste. C'est particulièrement vrai pour l'ensemble des immunothérapies, notamment celles ciblant les points de contrôle immunitaires comme les thérapies anti-PD1 (Protéine 1 de la mort cellulaire programmée). Plusieurs études montrent l'utilité de PD-L1 (Ligand 1 de la mort cellulaire programmée) comme marqueur prédictif de réponse aux anti-PD1 dans divers types de cancers. Dans ce contexte, le rôle des biomarqueurs est essentiel pour l'élaboration d'approches personnalisées et ciblées. L'expression de PD-L1 permet aux cliniciens de non seulement prédire, mais aussi de surveiller les réponses des patients à l'immunothérapie, améliorant ainsi l'efficacité des traitements et offrant des stratégies thérapeutiques plus adaptées (Havel et al., 2019; Topalian et al., 2012).

Tableau 9 | Liste de quelques biomarqueurs associés à des thérapies anticancéreuses approuvées par l'EMA (Bedard et al., 2013; Moore and Guinigundo, 2023)

Biomarqueurs et leurs altérations	Cancer	Traitement
Mutation BRAF V600E	Mélanome avancé	Traitement au Vemurafenib
Mutation BRCA1/2	Cancer du sein, de l'ovaire, du pancréas, de la prostate	Olaparib, Talazoparib, Rucaparib, Niraparib
Mutation KRAS	Colon métastatique	Traitement aux inhibiteurs EGFR et BRAF, Cetuximab
Amplification de HER2	Cancer du sein, cancer gastrique et cancer gastro-œsophagien	Trastuzumab, Pertuzumab
Expression de PD-L1	Cancer du sein triple négatif, cancer cervical, Carcinome épidermoïde de l'œsophage	Pembrolizumab
Réarrangement du gène ALK.	Cancer bronchique non à petites cellules avancé	Céritinib, Brigatinib
Mutation KIT	Tumeurs stromales gastro-intestinales	Imatinib

Cependant, la diversité des biomarqueurs ne se limite pas aux seuls indicateurs immunitaires. D'autres types de biomarqueurs, comme ceux liés à la méthylation de l'ADN, jouent également un rôle crucial dans la personnalisation des traitements anti-cancéreux. Par exemple, la méthylation de l'ADN, en particulier l'hyperméthylation au niveau des promoteurs, peut inactiver les gènes dits suppresseurs de tumeurs. C'est le cas pour le gène *MGMT* (important dans la réparation de l'ADN) où l'hyperméthylation de son promoteur est associée à une bonne réponse aux agents alkylants dans le traitement du glioblastome (Rivera et al., 2010). A l'inverse, l'hyperméthylation du gène *SLFN11* diminue l'efficacité des traitements à base de sels de platine dans le cancer gastrique (Takashima et al., 2021).

Plusieurs sites ont référencé la liste des biomarqueurs associés aux traitements, comme le NCI, Cancer Research UK, ou encore ESMO Guidelines (European Society of Medical Oncology), mais ces données restent informatives pour les professionnels de santé, afin de les guider.

4.5 Recherche des biomarqueurs

La recherche des biomarqueurs a bénéficié des avancées technologiques en biologie. Elle repose sur la détection de molécules qui sont produites par la tumeur ou en réponse à la tumeur. Ces biomarqueurs sont des molécules qui peuvent être de l'ADN, de l'acide ribonucléique (ARN), des métabolites, des protéines ou encore des facteurs de transcription. La plupart de ces biomarqueurs ont été découvert avec l'introduction des techniques immunologiques. Aujourd'hui, les méthodes analytiques sont davantage élaborées, avec l'utilisation de la spectroscopie de masse et la mise au point des puces à protéines ou ADN. Mais l'arrivée du séquençage du génome a sans doute été l'avancée technologique la plus importante, permettant l'identification des oncogènes et des suppresseurs de tumeurs (**Tableau 10**).

De plus, les tests sont davantage complexes, permettant l'identification simultanée de plusieurs biomarqueurs. Cependant, l'analyse systématique et en routine des différentes altérations génomique représente un défi. L'idéal serait de pouvoir séquencer entièrement le génome, permettant d'évaluer les altérations en un essai. Cependant, ces technologies sont limitées par les ressources, tant à travers les différents pays que dans le pays lui-même. Une enquête récente de l'ESMO démontre que l'utilisation des technologies de séquençage du génome entier reste largement inaccessible dans la pratique clinique de routine. Ces approches restent limitées à la recherche clinique et translationnelle, même en Union Européenne (UE) ou aux Etats-Unis.

Tableau 10 | Méthodes moléculaires pour le test de biomarqueurs dans les tumeurs solides (adapté de Passaro et al., 2024)

Techniques	Application(s)	Avantages	Limites	Exemples
Immunohistochimie	<ul style="list-style-type: none"> Essai à base de protéines pour la détection de l'expression 	<ul style="list-style-type: none"> Bon marché, rapide et largement disponible Visualisation directe de l'expression des protéines 	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilité des anticorps Interprétation/quantification subjective 	<ul style="list-style-type: none"> Recepteur aux oestrogène (<i>ER</i>) <i>PDL1</i>
Hybridation in situ en fluorescence	<ul style="list-style-type: none"> Hybridation à l'aide de sondes marquées par fluorescence pour détecter les gènes. Modifications du nombre de copies ou réarrangements/fusions de gènes 	<ul style="list-style-type: none"> Conception relativement simple de l'essai Visualisation directe des signaux dans les cellules d'intérêt 	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilité des sondes Limitée à un locus/gène spécifique 	<ul style="list-style-type: none"> Amplification de <i>HER2</i> <i>ACK</i> <i>ROS1</i>
Réaction en chaîne par polymérase	<ul style="list-style-type: none"> Détection de mutations génétiques ciblées, fusions, altérations du nombre de copies, méthylation de l'ADN 	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilité et spécificité élevées Conception relativement simple de l'essai Relativement peu coûteux 	<ul style="list-style-type: none"> Débit limité Limité aux gènes et aux régions d'intérêts ciblés 	<ul style="list-style-type: none"> <i>BCR-ABL</i>
Séquençage à haut débit	<ul style="list-style-type: none"> Séquençage massif en parallèle de plusieurs gènes pour détecter les mutations, les fusions et les altérations du nombre de copies 	<ul style="list-style-type: none"> Débit élevé Sensibilité et spécificité élevées Couverture complète Applications spécifiques à un site ou à une tumeur 	<ul style="list-style-type: none"> Grande complexité Exigences en matière de bioinformatique Délai d'exécution plus long 	<ul style="list-style-type: none"> <i>EGFR</i> <i>TP53</i>
Analyse de l'expression génétique	<ul style="list-style-type: none"> Expression génique différentielle entre tumeur/normal ou tumeur pré/post-traitée 	<ul style="list-style-type: none"> Débit élevé 	<ul style="list-style-type: none"> Exigences en matière de bioinformatique Limité aux gènes ciblés 	<ul style="list-style-type: none"> <i>HER2</i> <i>KRAS</i>

Afin de détecter ces anomalies génétiques issues de tissus tumoraux, les tests moléculaires sont effectués par des laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologique, ainsi que par des laboratoires de biologie médicale. En France, 28 plateformes de génétique moléculaire existent. Il est également possible de suivre l'évolution de la maladie grâce aux biopsies liquides, c'est-à-dire par une prise de sang ("Comment se déroule un test moléculaire ? - Biomarqueurs et tests moléculaires," n.d.).

En effet, les mutations peuvent être recherchées sur les tissus tumoraux, mais on peut retrouver de l'ADN provenant d'une sécrétion active des cellules cancéreuses, ou de leur lyse cellulaire. C'est ce qu'on appelle l'ADN tumoral circulant (ADNtc). Il peut être retrouvé chez le patient dans ses liquides organiques tels que le sang, les selles, l'urine ou la salive (liste non exhaustive), mais leur concentration est très faible, ce qui représente un challenge pour leurs détections (Sarhadi and Armengol, 2022).

4.5.1 Résistance aux thérapies ciblées

Chez la plupart des patients, la résistance aux traitements contre le cancer se produit inévitablement. Certaines de ces résistances peuvent être expliquées par la génomique. Par exemple, les mutations pour le gène *KRAS* permettent d'expliquer certaines résistances aux inhibiteurs EGFR administrés chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Cette découverte permet aujourd'hui d'utiliser les mutations du gène *KRAS* comme biomarqueur de résistance.

Un des problèmes persistants dans cette approche de recherche de biomarqueur de prédiction de résistance est de savoir si les mutations proviennent de sous-clones pré-existants ou si elles sont induites après une exposition à une thérapie ciblée. Il est très probable que ces deux phénomènes contribuent au développement du cancer. Il serait alors judicieux de détecter la possible présence de ces sous-clones résistants avant une exposition à une thérapie ciblée, permettant d'élucider des éventuels mécanismes de résistances qu'une tumeur peut développer. En effet, des traitements médicamenteux qui s'attaquent à ces mutations secondaires ont montré une amélioration cliniquement significative. Certains sont d'ailleurs utilisés en première intention afin de prévenir une résistance secondaire en ciblant de manière efficace la mutation initiale. C'est notamment le cas pour l'osimertinib qui permet de cibler *EGFR-TKI* dans le traitement contre le cancer du poumon non à petites cellules, et qui est aussi sélectif pour les mutations de résistance à l'*EGFR* (Passaro et al., 2024; Planchard et al., 2023)

4.6 Utilité en recherche fondamentale

La connaissance de biomarqueurs spécifiques dans le cadre des processus cancéreux a divers impacts importants sur la recherche fondamentale. Tout d'abord, ils permettent de mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents de la pathologie. Cette identification des processus physiopathologiques permet aux chercheurs de développer des traitements associés à des cibles thérapeutiques potentielles, facilitant ainsi le développement de thérapies ciblées. L'analyse des

biomarqueurs permet aussi de comprendre les mécanismes de résistance qui peuvent apparaître dans le cadre d'un traitement à base de chimiothérapie, guidant la recherche pour l'identification de nouvelles cibles afin de contourner cette résistance.

4.7 Limites actuelles et enjeux

Comme toutes les variables biologiques, la recherche de biomarqueurs est soumise aux contraintes de reproductibilité dans sa mesure. En effet, on sait que le cancer présente une variabilité biologique et une hétérogénéité moléculaire considérable entre individus mais aussi au sein même de la tumeur. Il est donc essentiel de connaître les seuils de quantification d'un biomarqueur, ou des tests de qualification pour statuer sur sa présence ou non. De plus, la variabilité analytique peut être critique. Des essais robustes doivent être mis en place pour limiter cette différence qui peut être observé entre différents laboratoires ou même entre personnes qualifiées qui pourrait être amenés à faire sa mesure ou sa qualification.

Par ailleurs, une limitation majeure de l'utilisation d'un biomarqueur dans la prise de décisions thérapeutiques est l'absence de prise en compte d'une expression potentielle par des tissus non cancéreux. Cette limitation a son importance et est multifacette dans les risques engendrés. D'une part, le patient risque l'administration de traitements incorrects ou inutiles en raison de la nécessité d'un diagnostic plus précis. En plus d'être un danger pour la santé du patient, ce risque occasionne une charge économique associée à des traitements inefficaces. De plus, une faible spécificité d'un biomarqueur peut conduire à passer à côté d'un cas réel de cancer, entraînant ainsi un diagnostic retardé ou manqué (Passaro et al., 2024).

Malgré ces inconvénients potentiels liés par une évaluation d'un biomarqueur unique, il existe des raisons pragmatiques de leur intérêt dans leur rôle prédictif, diagnostic ou pronostic. Leur analyse est simple et peu coûteuse, et peut servir en complément lorsque les ressources de pronostic ou diagnostic direct sont limitées. Certains biomarqueurs ont pu montrer une fiabilité et une bonne précision dans des contextes spécifiques, après une validation clinique approfondie. Il est donc nécessaire de reconnaître leurs limites, mais leur utilisation peut montrer un avantage certain lorsque leur efficacité est validée dans des applications spécifiques. Cette simplicité d'utilisation, en portant attention à la spécificité, favorisera le développement de biomarqueurs fiables et rentables, offrant un potentiel dans le diagnostic et le traitement personnalisé du cancer. C'est dans ce cadre que l'intérêt de *SLFN11* émerge comme biomarqueur prédictif de réponse aux traitements de certaines classes de chimiothérapie.

Deuxième partie

1 *SLFN11* : Un nouveau biomarqueur dans le traitement du cancer

La famille des gènes *schlafen* (*SLFN*) contient 14 membres, mais seuls 6 sont retrouvés chez l'Homme. Parmi eux, le gène *SLFN11* apparaît particulièrement prometteur par son implication dans de nombreux processus cellulaires tels que la réplication de l'ADN, la prolifération cellulaire, la transcription, le repliement des protéines ou encore la mobilité cellulaire. Toutes ces propriétés, non exhaustives, permettent d'envisager un potentiel dans la décision thérapeutique en tant que biomarqueur pour le diagnostic, la décision thérapeutique ou encore le pronostic chez les patients atteints du cancer.

1.1 La famille *SLFN*

La famille des gènes *SLFN*, du même mot signifiant dormir en allemand, a été décrite la première fois en 1998 chez la souris. Les premiers gènes *SLFN* tirent leur nom de leur analyse montrant une capacité à maintenir la quiescence des lymphocytes T, en induisant l'arrêt du cycle de ceux-ci. Dans ces premières fonctions chez la souris, il a été découvert que ces protéines sont impliquées dans l'hématopoïèse et les processus immunologiques (activation des cellules T et la maturation des thymocytes) (Jo and Pommier, 2022). Quatre membres ont été identifiés (*SLFN1* à 4) (Schwarz et al., 1998). Quelques années plus tard, en 2004, toujours chez la souris, 4 nouveaux membres de la famille *SLFN* sont décrits : *SLFN5*, *SLFN8*, *SLFN9* et *SLFN10*. Rapidement, ces nouveaux gènes sont classés en 3 grands groupes. Le premier groupe contient les protéines *SLFN* les plus courtes, ne contenant qu'un motif caractéristique conservé entre les protéines *SLFN* de ce groupe : le motif « *SLFN box* ». Les protéines des sous-groupes II et III contiennent un autre domaine, le « *SWAVDL domain* », contenant une suite de 6 acides aminés. Enfin, le groupe III contient un domaine C-terminal qui présente une séquence homologue aux hélicases ADN/ARN (Geserick et al., 2004). C'est en 2009, après des études phylogénétiques et génomiques approfondies, que les gènes *SLFN* ont été identifiés chez divers mammifères, y compris chez l'Homme. Parmi ces gènes, *SLFN5* et *SLFN14* sont les seuls à être partagés entre la souris et l'Homme. Chez l'Homme, on retrouve plusieurs gènes *SLFN*, notamment *SLFN11*, *SLFN12*, *SLFN12L*, *SLFN13* et *SLFN14*. A noter que les gènes *SLFN* codent pour une famille de protéines qui est spécifiquement présente chez les mammifères (Bustos et al., 2009). La famille *SLFN* fut dans un premier temps étudié pour son implication dans la régulation d'importantes fonctions biologiques, telles que le contrôle de la prolifération cellulaire, l'induction de réponses immunitaires ou encore la régulation de la réplication virale.

Tableau 11 | La famille SLFN chez l'Homme, localisées sur le chromosome 17q12.

Les protéines SLFN sont classées en trois groupes en fonction de leur structure et de leur domaine fonctionnel. Le groupe I contient uniquement le domaine commun à toutes les protéines SLFN : la SLFN box et une nucléase. Le groupe II contient en plus un motif **SWAVDL** qui permet de sceller le noyau hydrophobe du domaine de liaison. Le groupe III forme le plus grand groupe, il contient une hélicase putative fonctionnelle ainsi qu'un site de liaison à l'ATPase. Il existe un sous-groupe, le groupe SLFN-like, qui contient des séquences d'acides aminées partiellement conservées avec la SLFN box mais dont les activités biologiques sont inconnues à ce jour (Jo and Pommier, 2022)

Groupe	Souris	Humain	Structure
SLFN-like	<i>SLFNLI</i>	<i>SLFNLI</i>	N — SLFN Box — C
Groupe I	/	<i>SLFN1</i> , <i>SLFN2</i>	N — Nucléase / SLFN Box — C
Groupe II	<i>SLFN3</i> , <i>SLFN4</i>	<i>SLFN12</i> , <i>SLFN12L</i>	N — Nucléase / SLFN Box — SWAVDL — C
Groupe III	<i>SLFN5</i> , <i>SLFN8</i> , <i>SLFN9</i> , <i>SLFN10</i> , <i>SLFN14</i>	<i>SLFN5</i> , <i>SLFN11</i> , <i>SLFN13</i> , <i>SLFN14</i>	N — Nucléase / SLFN Box — SWAVDL — Hélicase / ATPase — C

1.2 Fonction et mécanismes de *SLFN11*

1.2.1 Localisation cellulaire et dans l'organisme

Dans le génome humain, le gène *SLFN11* est localisé sur le chromosome 17. Après transcription, l'ARNm de *SLFN11* permet de coder pour une protéine de localisation préférentiellement nucléaire (Takashima et al., 2021). Cette protéine forme des foyers se trouvant à proximité immédiate des foyers de réplication. On la retrouve présente dans l'euchomatine mais exclue de l'hétérochromatine (Ballestrero et al., 2017). Des études immunohistochimiques ont révélé que la protéine SLFN11 est présent dans la plupart des tissus normaux de l'organisme, comme le foie, le muscle, le poumon, l'intestin, les nœuds lymphatiques, le système nerveux et même dans le sang. Cependant, son expression est retrouvée plus forte dans les cellules du système immunitaire. Son expression est plutôt modérée dans les tissus épithéliaux. Concernant les tissus tumoraux, elle est détectée dans les cancers hématologiques ou solides, à des niveaux plus ou moins variables (Données issues du TCGA).

1.2.2 Rôle dans la réparation de l'ADN

1.2.2.1 Lien structure et activité

Comme la plupart des protéines, il est essentiel de connaître le lien entre la structure et l'activité de la protéine SLFN11 pour comprendre son mécanisme d'action. SLFN11 est principalement étudiée pour son implication dans la réparation des lésions à l'ADN. En effet, cette protéine agit comme un gardien du génome en favorisant la mort cellulaire lorsque la réplication est défectueuse. Son domaine en N-terminal permet de se lier à l'ADN endommagé, et son domaine C-terminal est responsable de son activité biologique (**Figure 13**). Ce dernier domaine possède des motifs très similaires aux hélicases (DEAD/DEAH-box) et permet donc de favoriser l'ouverture de l'hélice d'ADN lors de la réplication, en brisant les liaisons hydrogènes entre les bases azotées. Ces deux domaines sont donc essentiels pour engager SLFN11 dans la réponse aux dommages à l'ADN.

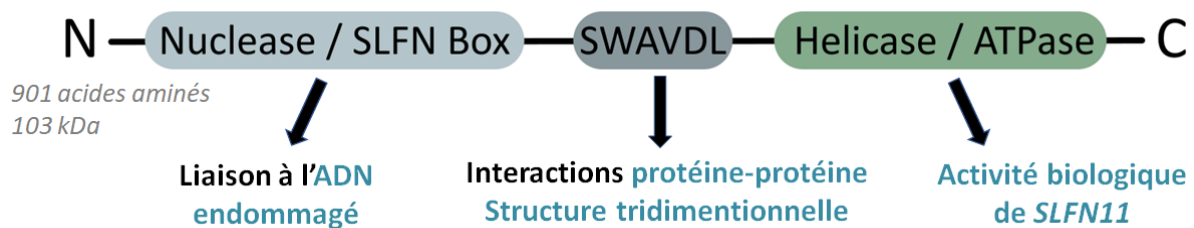


Figure 13 | Relation structure-activité de SLFN11

1.2.2.2 Recrutement de SLFN11 sur les sites endommagés de l'ADN

Le lien moléculaire entre le stress de réplication et la protéine SLFN11 a été établi pour la première fois grâce à son association avec la protéine RPA1. RPA1 est une protéine impliquée dans la réplication et la réparation de l'ADN, en se liant à l'ADN simple brin. Dans les conditions normales de réplication, il y a formation d'un ADN simple brin. Afin de stabiliser ce simple brin le temps que l'ADN polymérase vient ajouter les bases nucléotidiques complémentaires, une protéine RPA1, vient s'y fixer. Lors d'une coupure simple-brin induite par un agent génotoxique, il y a aussi recrutement de la protéine RPA1 de façon plus abondante aux extrémités de la lésion. C'est cette accumulation de RPA1 qui permet le recrutement de SLFN11. Sur le site de la cassure, SLFN11 bloque la fourche de réplication de l'ADN. Cependant, ce mécanisme est aussi médié par une autre protéine : la protéine kinase ATR (**Figure 14**). (Murai et al., 2016)

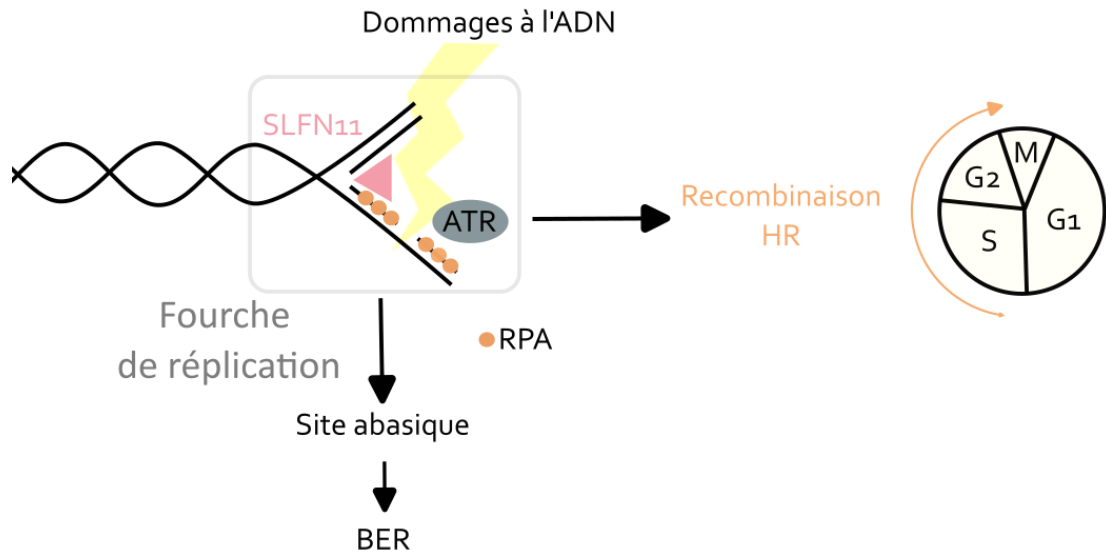


Figure 14 | Site de liaison de *SLFN11* après un dommage à l'ADN, dans la fourche de réplication.

SLFN11 est recruté aux sites de dommages à l'ADN, et en s'y liant bloque la progression de la fourche de réplication. Sa fixation va interférer avec les voies de réparation, notamment la voie BER et la voie HR.

1.2.2.3 Lien entre *SLFN11* et ATR : acteurs du contrôle de la réplication

Les protéines ATR et *SLFN11* sont recrutées via la protéine RPA en réponse à un dommage à l'ADN. Mais ces deux protéines travaillent-elles en synergie afin d'arrêter la réplication après un dommage simple brin de l'ADN, ou sont-elles indépendantes ? L'hypothèse a été analysée dans l'étude de Murai et al (2018), qui montre que ces deux mécanismes sont à l'œuvre en parallèle et indépendamment.

Pour conclure à ce résultat, les auteurs ont testé l'impact de la camptothécine (inhibiteur de TOPI) sur des lignées cellulaires déficientes en *SLFN11* ou exprimant *SLFN11*. Dans les deux cas, les cellules cancéreuses ont subi une apoptose due à l'arrêt de la réplication. Toutefois, l'intensité du blocage de la réplication variait selon la présence de la protéine *SLFN11*. Lorsque *SLFN11* était produite et fonctionnelle, le blocage de la réplication était durable (**Figure 15A**). En revanche, dans les cellules déficientes en protéines *SLFN11*, deux scénarios ont été observés : la réplication était perturbée et ralentie, par l'intervention de la protéine ATR, qui reprenait par l'activation de la voie de réparation HR (**Figure 15B**). Lorsque la protéine ATR était inhibée en l'absence de *SLFN11*, sans réparation possible des dommages, la réplication ne reprenait pas, conduisant à la mort cellulaire des cellules cancéreuses (**Figure 15C**). Ces observations conduisent donc à suggérer que le blocage de la réplication par ATR est transitoire, alors que celui induit par *SLFN11* persiste (Murai et al., 2018).

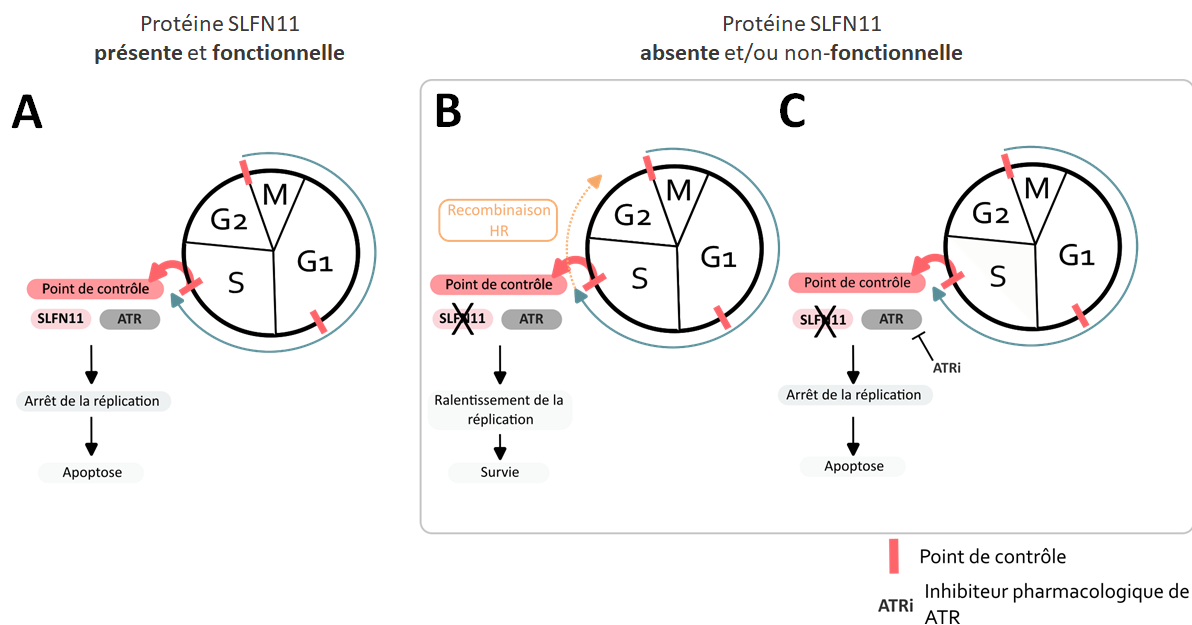


Figure 15 | Mécanisme d'action de SLFN11 et d'ATR dans la réplication suite à un dommage à l'ADN (adapté de Murai et al., 2018)

De plus, une étude réalisée en 2021 montre que *SLFN11* n'est pas initiatrice de la voie HR mais permet sa maintenance en réponse à un dommage à l'ADN qui occasionne un stress cellulaire (Yin et al., 2022). En résumé, *SLFN11* agit comme un exécuter afin de maintenir les signaux engendrés par un dommage à l'ADN, en amplifiant les signaux des points de contrôle des dommages à l'ADN.

1.2.3 Défense antivirale

La protéine SLFN11 joue un rôle important dans la défense anti-virale. Cette activité se trouve dans son domaine N-terminal, qui présente une structure endoribonucléase de l'ARNt⁶ (Metzner et al., 2022). Il a été montré que SLFN11 inhibe la production de rétrovirus de manière puissante et spécifique, notamment le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1). De plus, il a été observé que l'expression de *SLFN11* était augmentée dans les lymphocytes CD4+ des patients atteints du VIH-1. En revanche, il est important de distinguer son mode d'implication dans cette défense antivirale. En effet, la protéine SLFN11 n'a pas d'effet sur les étapes du cycle d'infection rétrovirale, c'est-à-dire les étapes de transcription inverse, d'intégration ou encore de transcription. Au contraire, SLFN11 permet d'inhiber de façon sélective la production virale, en abrogeant l'expression de certaines protéines virales (Li et al., 2012). Il a été également montré que SLFN11 limite la réplication d'autres virus, comme les flavivirus (incluant le virus du Nil occidental, de la dengue ainsi que le virus Zika) (Valdez et al., 2019).

⁶ **ARNt** ou **ARN de transfert**, sont de courts ARN, longs de 75 à 95 nucléotides, qui interviennent lors de la synthèse des protéines dans la cellule en apportant les acides aminés au ribosome.

1.2.4 Immunité

De manière générale, les protéines de la famille SLFN, que ce soit chez l'Homme ou la souris, jouent un rôle dans les processus immunitaires. *SLFN11* ne fait pas exception. En effet, *SLFN11* reste préférentiellement exprimée dans les tissus lymphoïdes en dehors du contexte cancéreux. On retrouve une expression élevée de l'ARNm de *SLFN11* dans les monocytes et les cellules dendritiques dérivées des monocytes. Elle est notamment inductible par les interférons de types I (sécrétés lors d'une infection virale), les ligands TLR (infections microbiennes) ou encore une infection bactérienne (Puck et al., 2015). Ainsi, *SLFN11* joue un rôle important dans la réponse immunitaire innée face aux infections virales et microbiennes. De plus, elle pourrait également avoir un rôle adaptatif potentiel dans le cancer. En effet, en 2020, Murai et al. montrent qu'une augmentation de *SLFN11* dans les cellules cancéreuses active les gènes précoces immédiats afin de stimuler la signalisation de l'interféron en réponse à un stress de réplication et aux dommages à l'ADN. En 2021, Winkler et al. montrent que les cellules cancéreuses à teneur élevée en *SLFN11* sont plus susceptibles de subir une mort cellulaire immunogène, soit spontanément, soit après l'administration d'un agent de platine ou autre agent génotoxique. En conclusion, même si aujourd'hui les mécanismes sont très mal connus, il semblerait qu'une interaction complexe entre *SLFN11* présent dans les cellules cancéreuses et le système immunitaire existe (Murai et al., 2020; Winkler et al., 2021).

1.3 Mécanismes d'inactivation du gène

SLFN11 est retrouvé inactivé dans presque 50 % des lignées cellulaires disponibles dans différentes bases de données dont le NCI-60⁷ (38/60), le projet CCLE⁸ (440/1036) et le projet GDSC⁹ (528/1013) (Murai et al., 2018).

1.3.1 Mécanismes génétiques

L'inactivation de *SLFN11* ne semble pas être due à des anomalies génétiques. En effet, l'absence d'expression de *SLFN11* n'a pas été corrélée à des changements du nombre de copies du gène à travers différentes lignées cellulaires. De plus, les mutations de *SLFN11* sont retrouvées que pour 0.7 % des 64 000 échantillons utilisés dans 216 études différentes. Les données actuelles suggèrent donc que la régulation principale du gène *SLFN11* se situe à des niveaux épigénétiques et transcriptionnel (Murai et al., 2019).

⁷ **NCI-60** : Groupe de 60 lignées cancéreuses utilisées par le National Cancer Institute.

⁸ **CCLE** : Cancer Cell Line Encyclopedia.

⁹ **GDSC** : Genomics of Drug Sensitivity in Cancer.

1.3.2 Mécanismes épigénétiques

SLFN11 fait partie des gènes qui présentent la corrélation la plus élevée entre la méthylation de son promoteur et de son expression génique, dans plus de 1000 lignées cancéreuses. Près de la moitié de ces cellules cancéreuses n'exprimant pas *SLFN11* montrent une hyperméthylation de son promoteur (Murai et al., 2019; Nogales et al., 2015). En revanche, pour certaines lignées de cellules cancéreuses, l'expression de *SLFN11* est absente, mais son promoteur ne montre pas de méthylation au niveau des CpG (Tang et al., 2018). Dans une étude utilisant la bio-informatique, une équipe a étudié l'épigénome de 66 lignées cellulaires de cancer du poumon à petites cellules (CPPC). Ils ont mis en évidence que le promoteur de *SLFN11* présentait une méthylation accrue, rendant son expression faible voire nulle et est corrélée à une résistance aux agents génotoxiques (Krushkal et al., 2020). De la même façon, une étude sur le cancer colorectal, utilisant plusieurs lignées cellulaires et des échantillons de tumeurs de patients, a montré que le promoteur *SLFN11* était aussi fréquemment méthylé. Cette hyperméthylation a été associée à un défaut d'expression du gène, entraînant une résistance au cisplatine dans le cadre du traitement du cancer colorectal, et une diminution de la survie à 5 ans (Peng et al., 2019).

1.4 Découverte de *SLFN11* : Son rôle dans la réponse à la chimiothérapie chez les patients

En 2012, trois articles traitant de l'identification de marqueurs génomiques ou transcriptomique dans la sensibilité à différents traitements dans le cancer furent publiés. Deux d'entre eux ont identifié de façon indépendante *SLFN11* comme un des meilleurs prédicteurs dans la réponse à certaines catégories de chimiothérapie.

1.4.1 NCI-60 : Zoppoli et al

Face au manque de biomarqueur pour prédire la réponse aux traitements de chimiothérapie endommageant l'ADN, le groupe de recherche d'Yves Pommier réalisa une étude afin d'identifier les gènes dont une modification de l'expression pourrait prédire les profils de cytotoxicité. A cette période, aucun biomarqueur s'avérant meilleur que l'observation clinique du stade de la tumeur ou de ses caractéristiques pathologiques n'est connu. Ils dénoncent ce manque dans la pratique clinique afin d'aider dans la prédiction de réponse aux thérapies basées sur des agents endommageant l'ADN, largement utilisées dans le traitement du cancer. Dans leur étude, le but est alors d'établir un modèle de pharmacologie systémique afin d'identifier les facteurs qui pourraient prédire de la sensibilité ou de la résistance au traitement des tumeurs à base d'agents génotoxiques. Elle se base sur la banque NCI-60, qui comprend 60 lignées de cellules cancéreuses humaines et provenant de neuf tissus d'origine différentes (Annexe 1). Cette base contient aussi les données pour les 400 000 composés d'origine naturelle ou synthétique différents qui ont pu être testés depuis 1980 (Shoemaker et al., 1988). Une première analyse a été réalisée afin d'identifier les gènes dont l'expression était la

plus fortement corrélée au profil de cytotoxicité des inhibiteurs TOPI (Camptothécine, Topotécan, Irinotécan et un autre dérivé en essais clinique). Sur les 17 000 gènes répertoriés, seuls 42 partagent ce profil pour ces quatre inhibiteurs testés. Parmi ces 42 gènes, c'est le gène *SLFN11* qui sort en tête, montrant une corrélation très forte (**Annexe 2**). Afin de confirmer le potentiel intérêt de *SLFN11*, ils étendirent leurs analyses à 1 444 composés chimiques avec des mécanismes d'actions variés et connus (indépendamment d'une activité génotoxique). Cette fois-ci encore, *SLFN11* apparaît en tête pour certains composés, avec une corrélation très élevée pour des catégories d'agents génotoxiques. De façon étonnante, cette corrélation n'est pas retrouvée pour les molécules qui ne génèrent pas de dommages à l'ADN (**Annexe 3**). En croisant les données pour trois molécules très largement utilisées dans le traitement du cancer, c'est-à-dire l'Etoposide (inhibiteur de TOPII), le Cisplatine (dérivé du platine) ainsi la Camptothécine, ils identifèrent 34 gènes qui partageaient une corrélation élevée de réponse. Parmi ces gènes, *SLFN11* est celui qui montre encore une fois la corrélation la plus élevée de façon significative (**Figure 16**). C'est la première fois que *SLFN11* est mis en lumière pour une activité dans le cancer, ayant été traditionnellement associé à des processus immunitaires. D'ailleurs c'est la première étude qui s'intéresse aux mécanismes de *SLFN11*, et de la compréhension de son implication dans le cycle cellulaire (Zoppoli et al., 2012).

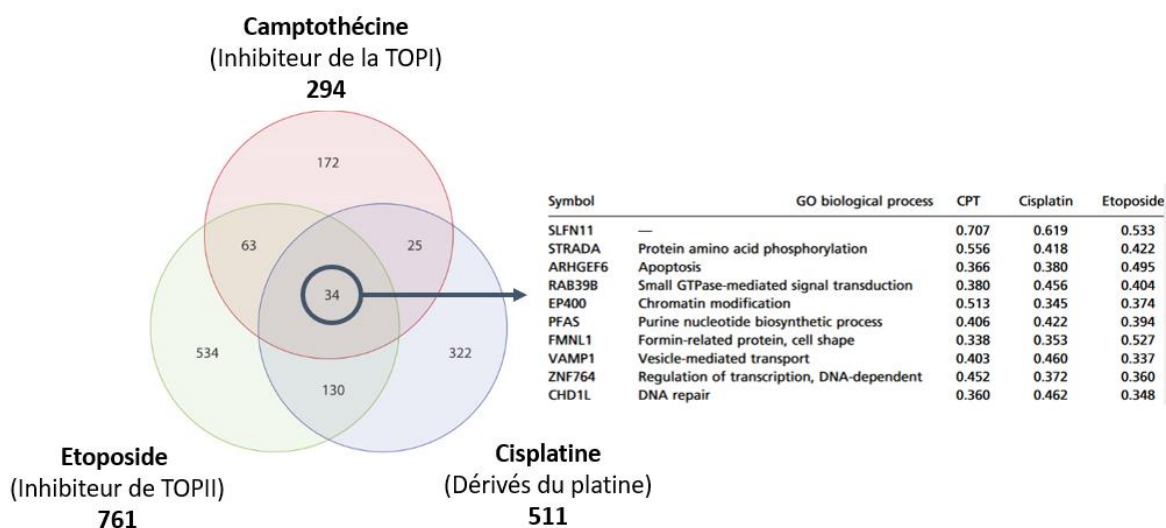


Figure 16 | Diagramme de Venn représentant les gènes possédant une corrélation hautement significative avec la Camptothécine, l'Etoposide et le Cisplatine, trois agents génotoxiques (adapté de Zoppoli et al., 2012).

1.4.2 Cancer Cell Line Encyclopedia: Barretina et al.

La même année (2012), une étude menée par Barretina et al. utilisa aussi l'approche de bio-informatique dans le but d'identifier des candidats prédictors de sensibilité aux médicaments. Les auteurs utilisèrent une autre base de données, l'encyclopédie CCLE du Broad Institut. Cette base regroupe une compilation d'expressions géniques et autres données de séquençages dans 947 lignées cancéreuses, associés aux profils pharmacologiques de 24 agents anticancéreux. (Barretina et al.,

2012). Parmi leurs objectifs, ils ont recherché des marqueurs prédictifs de réponses à différents agents de chimiothérapie conventionnels. Ils identifèrent aussi *SLFN11* comme principal gène corrélé à la sensibilité à l'Irinotecan et au Topotécan (**Figure 17**).

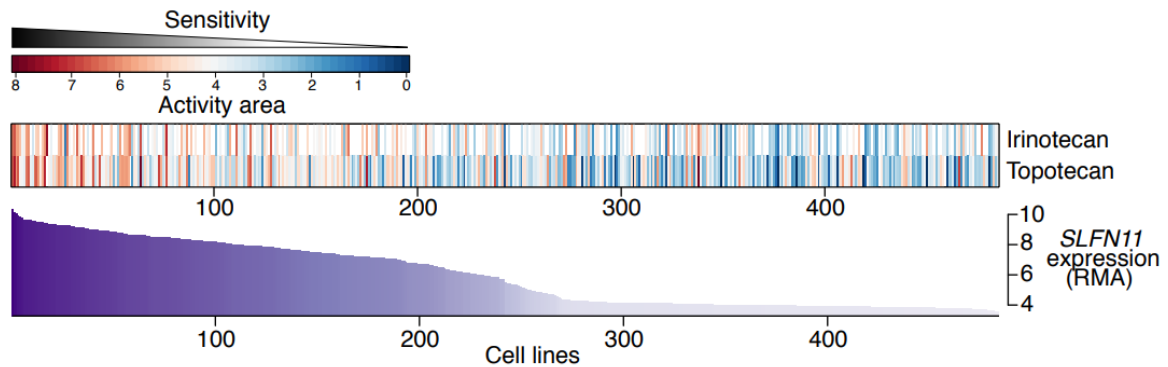


Figure 17 | Heatmap représentant la sensibilité à l'Irinotecan et au Topotecan classée en fonction de l'expression de *SLFN11* (Barretina et al., 2012)

De façon intéressante, on retrouve dans cette étude l'absence de corrélation de *SLFN11* aux traitements qui ne sont pas génotoxiques. En effet, sur les 402 traitements testés, l'expression de *SLFN11* n'est pas corrélée aux inhibiteurs de kinases, inhibiteurs du protéasome ou encore les poisons de la tubuline (Sousa et al., 2015; Zoppoli et al., 2012). Suite à l'identification de *SLFN11*, les auteurs mesurèrent l'expression de *SLFN11* dans 4 103 tumeurs primaires (**Figure 18**). L'intérêt de cette distribution est multiple. Premièrement, la forte expression de *SLFN11* dans le sarcome d'Ewing suggère que les inhibiteurs de TOPI pourraient offrir un apport thérapeutique important dans le traitement de cette pathologie. Dans certaines tumeurs, une gamme d'expression de *SLFN11* est observée, notamment pour les cancers de l'ovaire et colorectal. Ce sont d'ailleurs des tumeurs habituellement traitées par des inhibiteurs de TOPI. Ces données suggèrent qu'une variabilité dans la réponse aux inhibiteurs de TOPI peut être présente. Dans ce papier, les auteurs suggèrent d'établir ce lien par des études cliniques corrélatives, afin de valider l'expression de *SLFN11* comme moyen de stratifier les patients dans le cadre d'un traitement à base d'inhibiteur de topoisomérase. C'est le début d'un intérêt croissant pour ce gène. (Barretina et al., 2012).

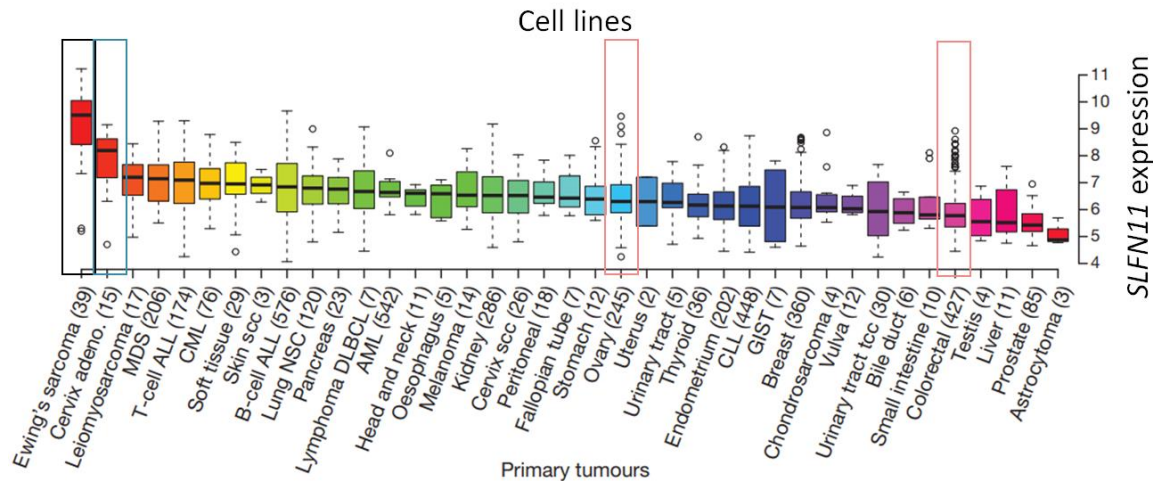


Figure 18 | Expression de *SLFN11* à travers 4 103 lignées cellulaires de tumeurs primaires (Barretina et al., 2012). Encadrés en rouge : l'expression de *SLFN11* montre une gamme étendue, qui peut se traduire par une variabilité élevée dans la réponse aux agents génotoxiques.

1.4.3 Synthèse

Bien que les essais cliniques restent irremplaçables pour les thérapies cancéreuses, ils sont extrêmement coûteux et difficiles à réaliser, pour des raisons réglementaires, logistiques et éthiques. Les modèles de bio-informatique sont des outils puissants pour explorer les bases moléculaires de l'activité des médicaments, malgré quelques limitations. Ces deux études pivots pour l'identification de *SLFN11* par Zoppoli et al. et Barretina et al. mettent en lumière le potentiel de ce gène comme biomarqueur prédictif de réponse aux traitements à bases d'agents endommageant l'ADN. De plus, ces études reposent sur des bases de données génériques, largement indépendantes des hypothèses. L'utilisation des méthodologies de culture *in vitro* peut faire varier les résultats d'une étude à l'autre, mais cette différence peut être un atout lorsque les conclusions se joignent, témoignant d'une robustesse dans les observations. Ce gène, qui était alors peu décrit avant 2012, se retrouve depuis sous les projecteurs en tant qu'acteur essentiel dans la réponse aux traitements anti-cancéreux (Murai et al., 2019). Quelques années plus tard, avec le développement des bases de données et de la bio-informatique, d'autres données ont été apportés sur la capacité prédictive de *SLFN11* dans cette réponse. En effet, *SLFN11* apparaît être un prédictif majeur de l'activité de 147 agents génotoxiques sur les 242 référencés (Sousa et al., 2015).

1.5 Synthèse : *SLFN11*, un biomarqueur prédictif de réponse aux traitements dans le cancer

L'expression de *SLFN11* peut être augmentée par la production d'interférons mais aussi par modulation épigénétique de son promoteur (déméthylation). Ces cellules peuvent ensuite s'engager dans une voie de mort cellulaire, selon deux voies distinctes. Celles qui expriment fortement *SLFN11* sont davantage susceptibles de subir spontanément une mort cellulaire immunogène, mort aussi possible après traitement par un agent génotoxique. Un cycle de réaction immune peut être observé après activation d'une mort cellulaire immunogène. Il y a recrutement de lymphocytes T, activant la cascade de signalisation de l'interféron, stimulant à leur tour la régulation positive des complexes d'immuno-histocompatibilité I et II, augmentant la signalisation par interférons et régulant à la hausse l'expression de *SLFN11*. Cependant, dans le cadre d'une cytotoxicité induite par un agent génotoxique, la mort cellulaire par apoptose est préférée (**Figure 19**) (Winkler et al., 2020).

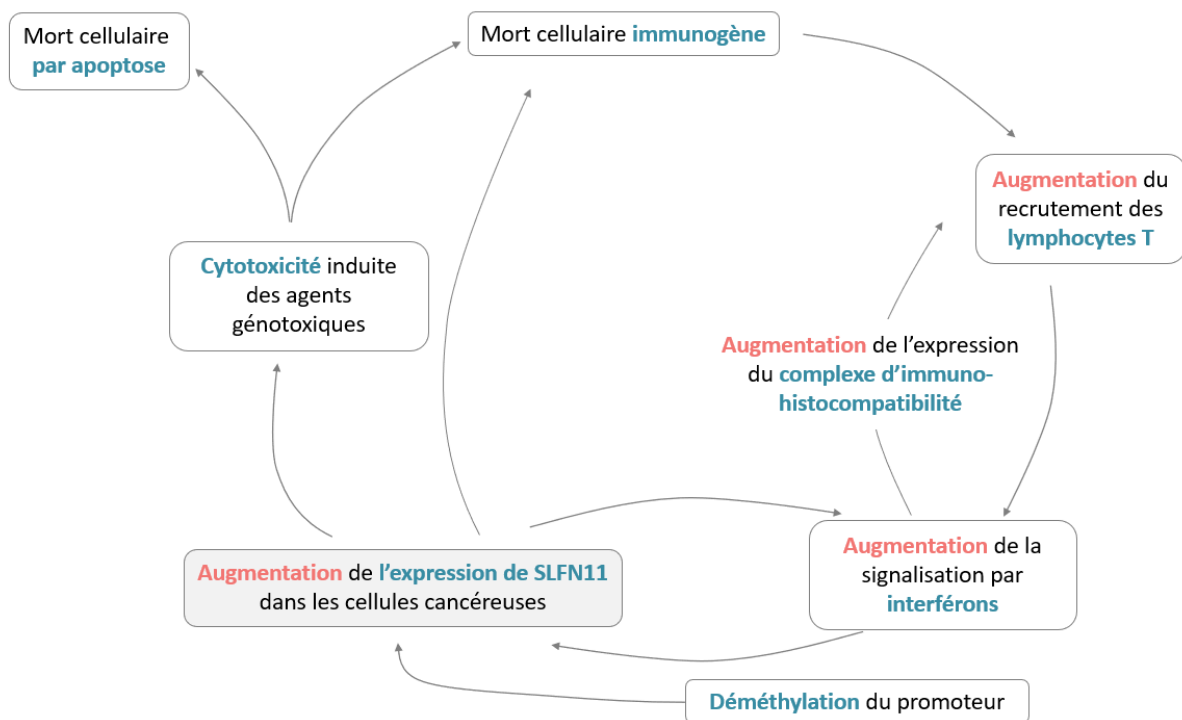


Figure 19 | Modèle proposé pour définir les rôles de *SLFN11* dans le cancer (Adapté de Winkler et al., 2020)

En résumé, les activités de la protéine *SLFN11* sont diverses et son implication dans les réponses aux dommages à l'ADN sont prometteuses pour prédire la sensibilité aux traitements de chimiothérapie. En effet, *SLFN11* permet la sensibilisation des cellules à une large gamme de médicaments utilisés dans le traitement du cancer, notamment les dérivés du platine, les inhibiteurs de topoisomérases, les inhibiteurs de la synthèse de l'ADN et les inhibiteurs de PARP. Ces traitements ont des mécanismes d'actions primaires différents, mais ils ont comme point commun leur capacité à endommager l'ADN pendant la phase S. Il est également important de noter que l'action de *SLFN11*

ne semble pas dépendre du type cellulaire ni du tissu d'origine, ce qui en fait un biomarqueur potentiellement applicable à différents contextes (Onji and Murai, 2022).

Dans cette prochaine partie, nous verrons en détails les différents traitements anticancéreux appelés aussi agents génotoxiques, ainsi que le lien avec l'expression de *SLFN11*.

2 Le rôle de *SLFN11* en réponse aux agents génotoxiques.

2.1 Etude *in vitro* de l'implication de *SLFN11* dans la sensibilité de réponse aux agents génotoxiques

Les modèles cellulaires sont des outils très utiles pour comprendre les mécanismes biologiques et la validation des biomarqueurs. Leurs principaux avantages résident dans le contrôle des conditions expérimentales ainsi que des manipulations génétiques rapides (comme l'édition génétique avec CRISPR/cas9). Depuis l'établissement de la première lignée cellulaire immortelle HeLa, par le Dr. George Gey en 1951, les banques de données cellulaires se sont considérablement développées et diversifiées. Elles répondent aux besoins de ressources standardisées et caractérisées pour la recherche biomédicale. Cela permet aussi de reproduire les résultats et faciliter les études comparatives (Mendy et al., 2017). Plusieurs études *in vitro* ont été conduites afin d'étudier le rôle de *SLFN11* face aux traitements par chimiothérapie. Ces études ont été réalisées dans différents types de cancer et avec différents agents. Un tableau synthétise les conclusions réalisées par les articles principaux confirmant le lien entre *SLFN11* et la sensibilité aux agents génotoxiques (**Tableau 12**). Cependant, ces modèles cellulaires, appelé modèle 2D, présentent des limites importantes qui doivent être prisent en compte lors de l'interprétation des résultats. En effet, ils ne représentent pas la complexité tissulaire telle que le micro-environnement tumoral ou l'architecture tridimensionnelle. Afin de contourner ces limitations, les modèles de xénogreffes dérivées de patients (PDX) sont de plus en plus utilisés (Principe : **Annexe 5**)

Tableau 12 | *SLFN11* comme biomarqueur prédictif des agents génotoxiques dans des modèles d'études cellulaires et PDX.

Cancer	Agent(s)	Conclusion(s)	Référence
Cancer du poumon à petites cellules	Cisplatine et Etoposide ; Topotécan	Gardner et al : la récurrence de la chimiorésistance dans le cancer du poumon à petites cellules est médiée par un axe <i>EZH2-SLFN11</i> , et que cibler cet axe par inhibition <i>d'EZH2</i> pourrait potentiellement améliorer la réponse au traitement et la gestion de la rechute. Yin et al. : FK228 (HDAC de classe I) induit l'expression de <i>SLFN11</i> et renforce l'activité du Topotécan contre les cellules de cancer du poumon à petites cellules.	(Gardner et al., 2017; Yin et al., 2022)
Cancer du sein triple négatif	Irinotécan et topotécan	L'expression élevée de <i>SLFN11</i> est associée à une meilleure réponse aux inhibiteurs de TOP1.	(Coussy et al., 2020)
Cancer de l'ovaire	Dérivés du platine	Winkler et al. : Rôle de biomarqueur double de <i>SLFN11</i> : permet de prédire la sensibilité aux dérivés du platine, et après traitement son expression rend le micro-environnement tumoral plus propice à l'activation et à l'activation des cellules immunitaire (transactivation immunitaire).	(Winkler et al., 2020)
Cancer colorectal	Oxaliplatine ; Cisplatine	Deng et al. : L'expression élevée de <i>SLFN11</i> est associée à une meilleure survie chez les patients atteints de cancer colorectal, au statut mutationnel <i>KRAS</i> exon 2 sauvage et recevant un traitement adjuvant à base d'Oxaliplatine. He et al. : La méthylation de <i>SLFN11</i> est associée à un pronostic défavorable et à une résistance au Cisplatine dans le cancer colorectal.	(Deng et al., 2015; He et al., 2017)
Cancer gastrique	Dérivés du platine	Tang et al. : L'expression réduite de <i>SLFN11</i> est due à la méthylation de son promoteur et diminue la sensibilité aux agents dérivés du platine, conduisant aux mécanismes de chimiorésistance. Takashima et al. : L'expression de <i>SLFN11</i> dans les cellules de cancer gastrique est corrélée avec une meilleure réponse à la chimiothérapie à base de platine.	(Takashima et al., 2021c; Tang et al., 2018)
Médulloblastomes activés par les voies WNT et SHH	Cisplatine	L'augmentation de l'expression de <i>SLFN11</i> est possible par la modulation épigénétique de <i>SLFN11</i> (Décitabine et inhibiteurs de HDAC) et permet de rendre les médulloblastomes activés par WNT et SHH sensibles au Cisplatine.	(Nakata et al., 2023)
Cancer de la vessie	Cisplatine, Carboplatine	L'expression élevée de <i>SLFN11</i> rends les cellules cancéreuses plus susceptibles de répondre positivement au traitement en raison de leur incapacité à réparer efficacement les dommages causés par les agents génotoxiques.	(Taniyama et al., 2022)
Cancer de la prostate	Dérivés du platine	<i>SLFN11</i> peut prédire la réponse aux thérapies à base de dérivés du platine, indépendamment du tissu tumoral et ou des altérations génomiques, mais il n'est pas corrélé à une survie globale plus longue.	(Conteduca et al., 2020)

2.2 En clinique

Dans les études sur les biomarqueurs en oncologie, les analyses de survie sont essentielles afin d'évaluer leur pertinence clinique. Parmi les outils statistiques utilisés, les courbes de Kaplan-Meier sont particulièrement répandues et efficaces. Cette section présente les analyses de survie issues de plusieurs études, en mettant l'accent sur les niveaux d'expression de *SLFN11*. L'objectif est d'identifier l'impact de *SLFN11* sur les résultats cliniques dans divers types de cancer et schémas thérapeutiques.

2.2.1 Détermination du statut de la présence/absence de *SLFN11* chez le patient

Avant d'interpréter les résultats obtenus à partir des biopsies de patients, il est important de mettre en place une méthode standardisée pour mesurer l'expression de *SLFN11* et évaluer sa présence. En effet, *SLFN11* présente une large gamme d'expression, dans un large panel de types de cancer (Partie 1.4.2). Une évaluation quantitative de l'expression de la protéine peut être effectuée dans les tissus tumoraux, par marquage immunohistochimique (IHC). Les tissus tumoraux sont fixés dans du formol et inclus en paraffine, puis coupé en section mince. (Figure 20). Puis, le tissu est marqué par un anticorps spécifique de la protéine ciblée. Cette méthode permet de calculer un score H, qui est fonction du pourcentage de cellules positives au marquage par l'anticorps spécifique, ainsi que de l'intensité des cellules colorées par cet anticorps. Le score est dit positif lorsque $H \geq 1$. Cependant, sur le plan technique, cela peut représenter des difficultés. En effet, il existe au sein même du tissu une hétérogénéité intra et inter-tumorale. Il est aussi nécessaire d'obtenir une biopsie fraîche, et des problèmes de reproductibilité de la méthode peuvent être rencontrés (Coleman et al., 2021; Zhang et al., 2021).

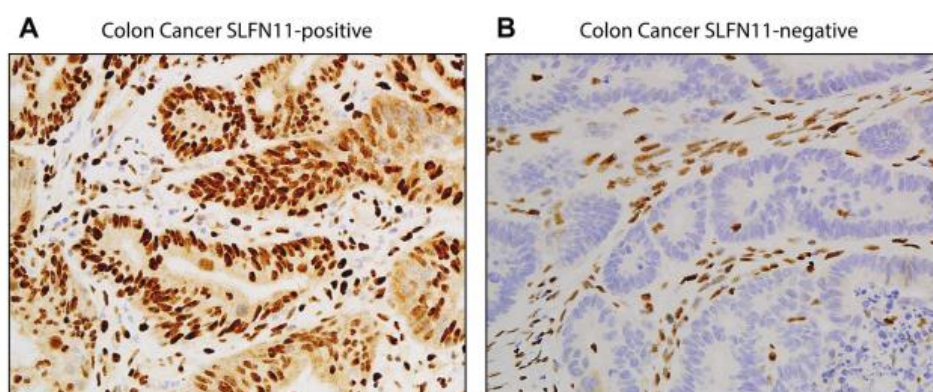


Figure 20 | Coloration nucléaire de la protéine *SLFN11* dans des tissus chez des patients atteints de cancer du côlon.

A : Tumeur exprimant *SLFN11* ; B : Tumeur exprimant très peu *SLFN11*, elle est dite *SLFN11*-négative.

D'autres méthodes peuvent être utilisées afin de définir le statut de *SLFN11*, telles que le séquençage de l'ARN ou des analyses du méthylome. Cependant, bien que ces techniques fournissent des informations sur les mécanismes de régulation génique, elles ne démontrent pas toujours l'expression active d'un gène. De plus, d'autres inconvénients notables, comme leur coût élevé et le

temps nécessaire à leur mise en œuvre, constituent des obstacles à leur utilisation pratique. Actuellement, une méthode prometteuse en développement est la quantification de l'expression de *SLFN11* dans les cellules tumorales circulantes (CTC) à l'aide d'un test d'immunofluorescence. Une étude conduite par Conteduta et al. a révélé que l'expression de *SLFN11* dans 85,7 % des CTC du cancer de la prostate corrélait avec son expression dans les tumeurs solides. Toutefois, les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence dû au petit échantillonnage des patients. Néanmoins, ce test serait avantageux pour le patient car moins invasif (Conteduta et al., 2020; Zhang et al., 2021).

2.2.2 Cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage reste un des cancers les plus agressif et avec peu de traitements efficaces (voir Partie 1.2.2). La chimiothérapie est mise en place rapidement (dès le stade II sur IV), et montre des résultats d'efficacité similaires à la chirurgie. Cependant, elle montre des variabilités d'un patient à l'autre. N'existant aucun biomarqueur pour ce cancer, une étude réalisée au Japon par Kagami et al. a évalué si le biomarqueur *SLFN11* pourrait être un candidat indépendant afin de prédire la survie des patients après chimiothérapie.

Les patients inclus dans cette étude ont tous reçu une chimiothérapie à base de nedaplatine, un dérivé du platine, combinée avec du 5-FU et associée à une radiothérapie. Bien que cette approche ne soit pas considérée comme le standard universel pour le traitement du cancer de l'œsophage, elle est couramment utilisée en Asie, notamment au Japon, en raison de son efficacité potentielle (Ishida et al., 2004). Les courbes de Kaplan Meier montrent une différence significative quant à la réponse au traitement, en particulier pour les patients présentant un stade II ou III dans le cancer de l'œsophage (Figure 21). Cette étude suggère que l'utilisation du niveau d'expression de *SLFN11* peut être un facteur indépendant de bon pronostic, chez les patients atteints de cancer de l'œsophage (Kagami et al., 2020).

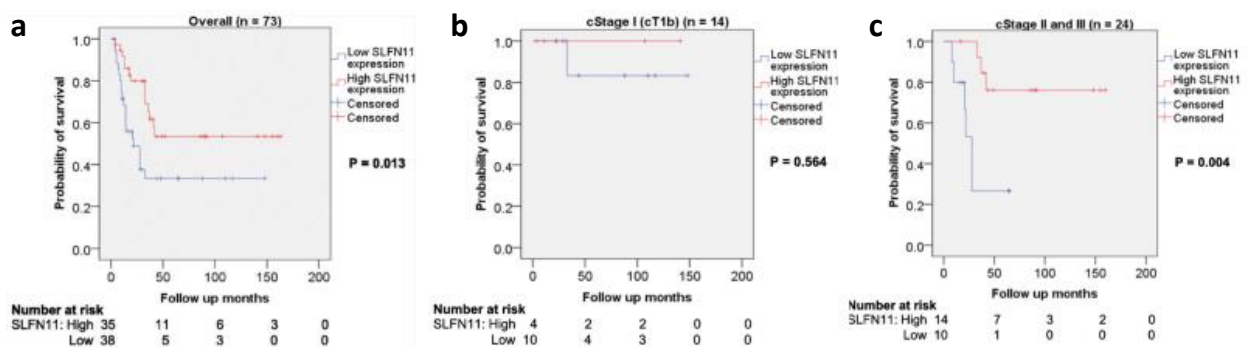


Figure 21 | Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients atteints du cancer de l'œsophage en fonction de l'expression de *SLFN11*.

a. Chez l'ensemble des sujets, le pronostic après chimiothérapie est significativement meilleur pour le groupe avec l'expression *SLFN11* élevée par rapport au groupe exprimant faiblement *SLFN11* ($p=0.013$). **b.** Chez les sujets au stade clinique I, aucune différence de la probabilité de survie n'a été observée en fonction de l'expression de *SLFN11* ($p=0.564$). **c.** Pour les sujets présentant un stade clinique II et III, le pronostic est significativement meilleur pour le groupe avec l'expression de *SLFN11* élevée ($p=0.004$). (adapté de Kagami et al., 2020).

2.2.3 Cancer de la vessie

Le cancer de la vessie est l'un des cancers les plus courants à l'échelle mondiale, avec plus de 400 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Lorsque le cancer est à un stade avancé et que la chirurgie n'est pas envisageable (ce qui concerne environ 25% des cas), la chimiothérapie à base de dérivés du platine en association avec la Gemcitabine est le traitement de première ligne couramment administré. Cependant, malgré l'utilisation de ces thérapies, la chimiothérapie est souvent confrontée à un problème majeur : la résistance au traitement. En effet, environ 80 à 90% des patients développent une résistance au fil du temps, ce qui limite l'efficacité à long terme de ces traitements. En parallèle, des inhibiteurs de points de contrôle peuvent être envisagés en première ou seconde ligne de traitement (PD-1/PD-L1). Néanmoins, ces inhibiteurs ne parviennent à induire une réponse dans que 20 à 30% des cas. Cette situation souligne un besoin urgent de nouvelles stratégies thérapeutiques pour surmonter cette résistance fréquente, ainsi que la nécessité de découvrir des biomarqueurs capables de prédire la réponse aux traitements.

Une étude menée par Taniyama et al. (2022) explore le potentiel du biomarqueur *SLFN11* dans le cancer de la vessie. Après avoir examiné le statut de *SLFN11* dans les tissus des patients atteints de carcinome de la vessie par IHC, les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation significative entre l'expression de *SLFN11* et la survie globale. Cependant, sachant que *SLFN11* est associé aux dérivés du platine, l'analyse a été subdivisée en fonction du traitement reçu par les patients : chimiothérapie à base de dérivés du platine ou chirurgie. Une corrélation significative a alors été observée. L'expression de *SLFN11* semble sensibiliser les cellules cancéreuses à la chimiothérapie à base de dérivés du platine, tandis qu'elle pourrait être un marqueur de mauvais pronostic en l'absence de traitement. En conclusion, cette étude met en évidence une corrélation significative entre *SLFN11* et la réponse à la chimiothérapie à base de dérivés du platine, suggérant un potentiel pour améliorer la personnalisation des thérapies et optimiser les résultats cliniques pour les patients atteints de cancer de la vessie (Taniyama et al., 2022).

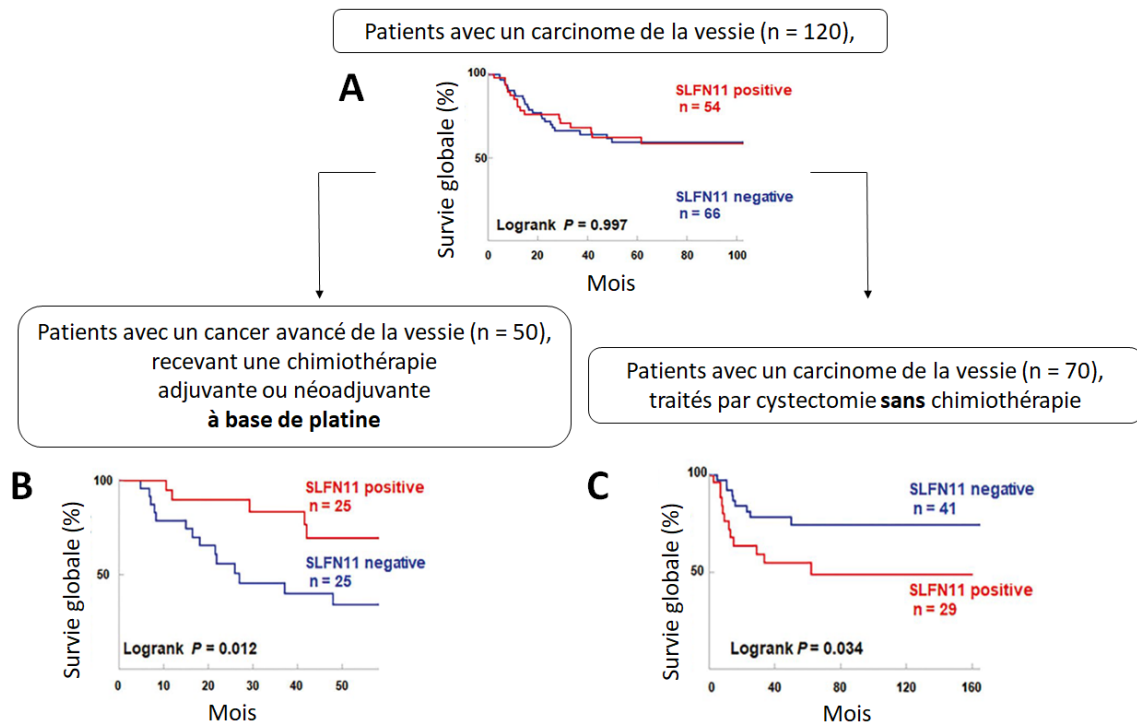


Figure 22 | Courbes de Kaplan-Meier associant l'expression de *SLFN11* à la survie globale (adapté de (Taniyama et al., 2022))

A : Corrélation entre la présence de la protéine SLFN11 avec la survie globale chez 120 patients atteints d'un carcinome de la vessie. **B** : Corrélation entre la présence de la protéine SLFN11 et la survie globale de 50 patients atteints de carcinome de la vessie localement avancé ou métastatique non résecable et traités par chimiothérapie à base de platine. **C** : Corrélation entre la présence de la protéine SLFN11 et la survie globale chez 70 patients atteints de carcinome de la vessie local traité par résection chirurgicale sans chimiothérapie.

2.2.3.1 Le médulloblastome

Les médulloblastomes sont les tumeurs cérébrales les plus courantes chez les enfants et les jeunes adultes. Les traitements incluent les agents endommageant l'ADN tels que le Cisplatine et le Cyclophosphamide, ainsi que d'autres agents non génotoxiques, combinés à une irradiation cranio-synale. Le médulloblastome est classé en 4 sous-groupes moléculaires. Un des sous-groupes, le sous-type WNT, qui représente 10 à 15% de l'ensemble des médulloblastomes, montre une survie à 5 ans entre 97 et 100%. Une étude menée par Nakata et al. s'est intéressée à la variation de l'expression de *SLFN11* dans les différents sous-groupes. Cette étude a révélé que *SLFN11* est fortement exprimé dans la majorité des médulloblastomes de sous-type WNT, ce qui pourrait expliquer le très bon taux de survie et la réponse favorable au traitement observés chez ces patients. De plus, les auteurs ont étudié la méthylation du promoteur de *SLFN11*. Rappelons que l'épigénétique a un rôle prédominant dans la régulation du gène. Dans le sous-type WNT, le promoteur est retrouvé principalement hypométhylé, ce qui est corrélé à une expression élevée du gène. Cependant, aucune explication ne peut être donnée sur le processus de méthylation au cours du développement de la tumeur (Nakata et al., 2023).

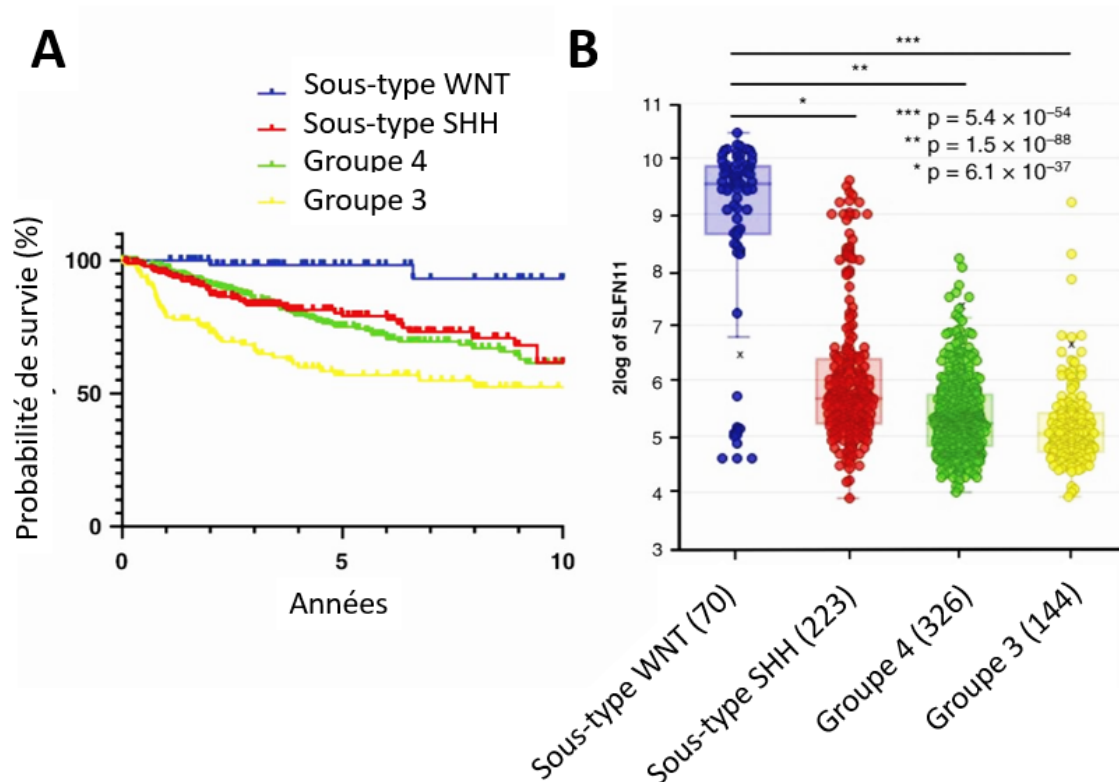


Figure 23 | Relation entre les données de survie chez les patients atteints de médulloblastome et le niveau d'expression de *SLFN11*, en fonction des sous-groupes.

A : Courbe de Kaplan-Meier à partir de l'analyse de 612 cas de médulloblastome. **B** : Expression de l'ARNm de *SLFN11* en fonction des différents sous-groupes (Adapté de Nakata et al., 2023).

2.3 Etude de cas : Un prédicteur clé pour la réponse aux thérapies à base de platine dans le cancer gastrique

Un des articles les plus pertinents sur l'impact de *SLFN11* sur la réponse aux agents génotoxiques est sans doute celle conduite au Japon par Takashima et al. dans le traitement du cancer gastrique. Le cancer gastrique fait partie des cancers les plus agressifs. Bien qu'il soit moins présent en France, il reste le 6ième cancer le plus mortel au niveau mondial. Le diagnostic tardif de ce cancer limite souvent l'efficacité de la chirurgie afin de le traiter de manière définitive. La chimiothérapie est alors mise en œuvre pour le traitement. La décision thérapeutique repose en partie sur le statut *HER2* de la tumeur. 80% des cancers gastriques sont *HER2*-négatif. Dans ce cas, la chimiothérapie se compose d'une combinaison de Cisplatine ou Oxaliplatine en association avec le Capecitabine ou le 5-FU. Si le cancer gastrique présente un statut *HER2*-positif, le Trastuzumab est ajouté à cette chimiothérapie, mais ne s'y substitue pas. Comme pour le cancer de l'œsophage, la réponse à la chimiothérapie peut varier de façon considérable entre les patients. L'étude conduite par Takashima et al. vise à évaluer si le niveau d'expression de *SLFN11* peut prédire l'efficacité de la chimiothérapie. Cet article met en lumière plusieurs aspects intéressants dans la synergie entre *SLFN11* et les dérivés du platine (Takashima et al., 2021).

2.3.1 Prédiction de la réponse chez les patients

Parmi les tissus tumoraux issus de patients traités, ceux présentant un niveau d'expression pour *SLFN11* plus élevé était corrélé à une meilleure réponse au traitement à base de platine. De plus, les patients présentaient une survie globale améliorée par rapport à ceux ayant une expression de *SLFN11* plus faible. Cette étude a montré que l'expression de *SLFN11* n'est pas associée à une meilleure survie globale chez les patients non traités par des agents de platine.

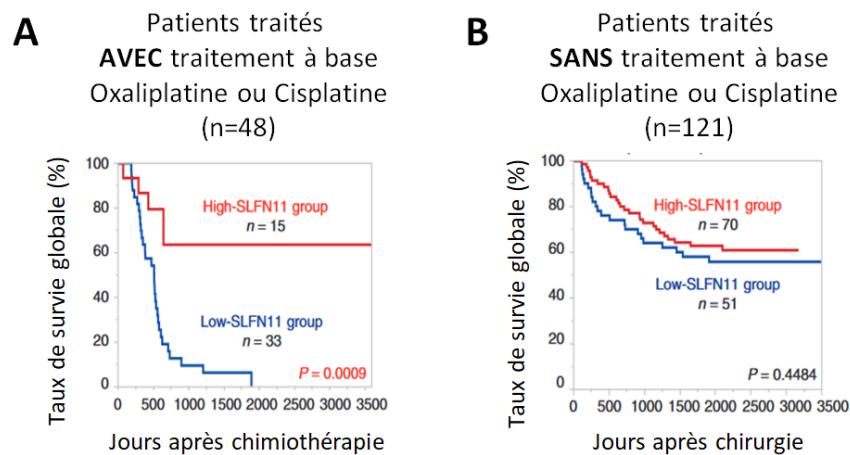


Figure 24 | *SLFN11* comme marqueur favorable pour le cancer gastrique traités par chimiothérapie à base de platine (Adapté de Takashima et al., 2021)

2.3.2 Caractéristiques clinico-pathologiques

L'étude a également examiné plusieurs caractéristiques clinico-pathologiques telles que l'âge, le sexe et le stade de la tumeur. Parmi les 169 patients atteints de cancer gastrique analysés, ceux ayant une expression élevée de *SLFN11* avaient généralement un stade tumoral plus précoce. Cependant, cette tendance n'a pas eu d'impact significatif sur les caractéristiques clinico-pathologiques des patients recevant une chimiothérapie à base de platine.

2.3.3 Variation de *SLFN11* dans le cancer gastrique : importance d'une mesure adéquate

Deux notions sont abordées dans cet article : la variabilité de *SLFN11* tissulaire et au cours de la tumorigénèse. Le cancer gastrique est un excellent exemple de l'hétérogénéité des cancers, avec divers sous-types classifiés en fonction de l'expression des mucines, tels que gastrique, intestinal, mixte et nul (Namikawa and Hanazaki, 2010). L'analyse de différents tissus a révélé qu'un phénotype de type gastrique a une expression de *SLFN11* plus élevée et le phénotype de type intestinal plus faible. De plus, la présence de *SLFN11* semble plus marquée dans les zones tumorales. Toutefois, son expression semble évoluer au cours de la tumorigénèse. Ces observations soulignent l'importance de réaliser une évaluation spatio-temporelle précise de l'expression de *SLFN11* pour statuer sur son rôle de biomarqueur (Takashima et al., 2021).

2.3.4 Résistance acquise au cours du temps par perte de *SLFN11*

Afin d'élucider les mécanismes sous-jacents aux résistances observées aux chimiothérapies de deuxième ligne dans le cancer gastrique, les chercheurs ont exposé des cellules cancéreuses gastriques à des doses croissantes d'Oxaliplatine sur une période prolongée. Les cellules devenues résistantes ont montré une diminution inattendue de l'expression de *SLFN11*. Pour valider ces résultats, les auteurs ont répété l'expérience en utilisant des modèles d'organoïdes, dérivés de tissus de patients (Ishikawa et al., 2020), obtenant des résultats similaires (Figure 25). Ces résultats montrent que la diminution de l'expression de *SLFN11* pourrait jouer un rôle clé dans le développement de la résistance aux chimiothérapies de deuxième ligne, comme l'Oxaliplatine, dans le cancer gastrique

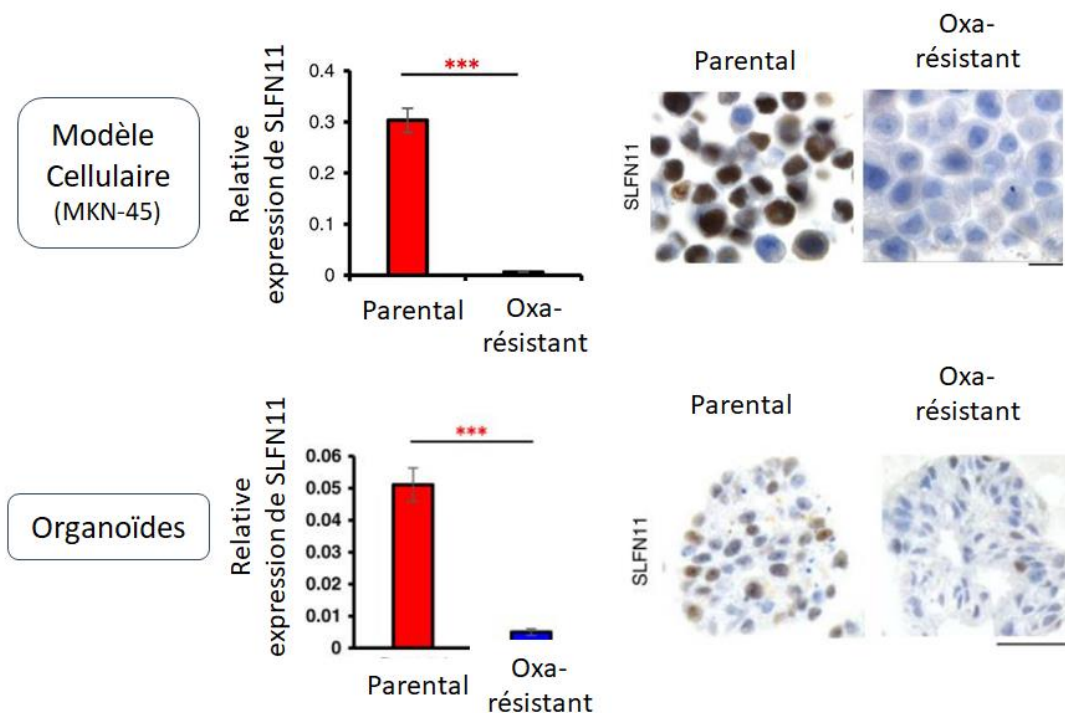


Figure 25 | Synthèse des résultats de l'étude de Takashima et al., montrant pour deux modèles la perte de *SLFN11* après un traitement prolongé à l'Oxaliplatine (Adapté de Takashima et al., 2021).

2.3.5 Restauration de l'expression de *SLFN11* afin d'améliorer la sensibilité aux dérivés du platine.

Cette étude explore aussi l'impact des modifications épigénétiques sur l'expression de *SLFN11* dans le traitement du cancer gastrique. Les chercheurs ont démontré que *SLFN11* peut être réactivé par des modifications épigénétiques. En utilisant 5-azacytidine, un inhibiteur des méthyltransférases, ou Entinostat, un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC), ils ont restauré l'expression de *SLFN11* dans les lignées cellulaires. Ils ont ensuite évalué la survie des cellules après traitement avec des agents génotoxiques tels que l'Oxaliplatine, le Cisplatine et l'Irinotecan. La restauration de *SLFN11* a significativement sensibilisé les cellules à ces traitements, même à des doses faibles. Ces résultats ont aussi été observés sur les lignées cellulaires et organoïdes qui ont été rendus résistants à l'Oxaliplatine par perte de *SLFN11*.

2.3.6 Conclusion

Ces études mettent en lumière les perspectives prometteuses de l'utilisation de *SLFN11* comme biomarqueur pour personnaliser les thérapies anticancéreuses, ce qui pourrait améliorer les réponses thérapeutiques chez les patients. *SLFN11* est particulièrement utile pour prédire la réponse aux traitements à base de platine, bien que son influence sur la survie globale semble limitée hors de ce contexte. De plus, l'étude révèle que la résistance secondaire aux chimiothérapies à base de dérivés du platine est associée à une perte de *SLFN11*, mais cette expression peut être restaurée à l'aide d'agents épigénétiques, permettant ainsi de resensibiliser les cellules cancéreuses.

2.1 Réactivation de *SLFN11* pour mieux répondre aux agents génotoxiques : en théorie

L'objectif de la réactivation du gène *SLFN11* est de permettre aux cellules cancéreuses d'être davantage sensibles à la chimiothérapie à base d'agents génotoxiques (**Figure 26**). Un des principaux mécanismes d'inactivation de *SLFN11* est épigénétique (**partie 1.3.2**). Pour réactiver ce gène et restaurer la sensibilité des cellules cancéreuses aux agents génotoxiques, plusieurs stratégies thérapeutiques ciblent les répresseurs épigénétiques. Cependant, la prédiction des mécanismes de répression épigénétique est complexe en raison des variations spécifiques à chaque type de cancer et au contexte cellulaire. Des études explorent diverses combinaisons de traitements sur différents modèles cellulaires. Par exemple, dans les cas où la chromatine est répressive, on peut inhiber les HDAC, responsables de la suppression des groupements acétyles des histones, ou inhiber des enzymes comme EZH2, qui ajoutent des marques répressives sur la chromatine. D'autres approches visent la méthylation de l'ADN, avec le 5-azacytidine étant l'agent déméthylant principalement utilisé en recherche pour inhiber l'enzyme DNMT1 (**Figure 26**).

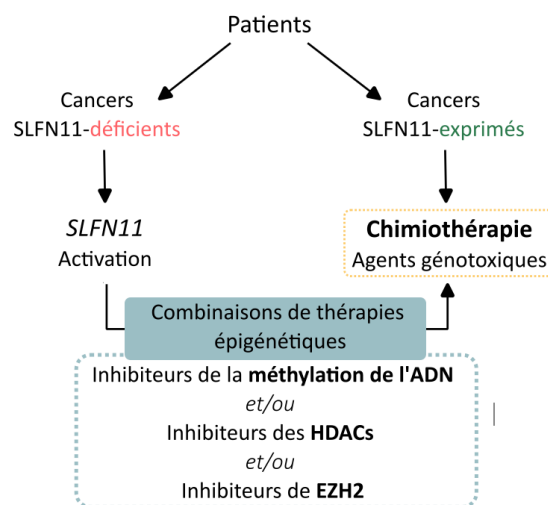


Figure 26 | Schéma de stratégie de traitements par les agents génotoxiques en fonction du statut épigénétique de *SLFN11*. Adapté de (Tang et al., 2018)

Dans la prochaine partie, j'introduirai les inhibiteurs de PARP en explorant leur action potentiellement synergique avec les agents génotoxiques, en particulier en présence de *SLFN11*. Les inhibiteurs de PARP ciblent les mécanismes de réparation de l'ADN, et leur efficacité peut varier en fonction du statut de *SLFN11*. Je commencerai par décrire la famille des PARP et leur rôle dans la réparation de l'ADN.

Troisième partie

1 Les Poly(ADP-ribose) polymérase ou PARPs : enzymes clés de la réparation de l'ADN

Les premiers inhibiteurs de PARP, utilisés initialement dans le traitement du cancer du sein, ont reçu leur AMM en 2014. Cependant, leur utilisation a été restreinte à la présence d'un déficit dans la voie RH, par la mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Cette restriction d'utilisation est une particularité assez remarquable et unique dans le traitement anti-cancéreux jusqu'à ce jour. Afin de comprendre l'intérêt de cette propriété, revenons sur le mécanisme et l'implication des enzymes PARP dans la réparation de l'ADN.

1.1 Les PARP, une famille de 17 protéines

En 1963, Pierre Chambon et ses collègues ont mis en évidence l'existence d'une enzyme capable de catalyser la polymérisation de résidus ADP-ribose (appelé réaction d'ADP-ribosylation) sur certaines protéines nucléaires (Chambon et al., 1963). Cette enzyme, c'est la PARP. Cette découverte a joué un rôle essentiel dans la compréhension des mécanismes de réparation de l'ADN.

1.1.1 L'ADP-ribosylation

L'ADP-ribosylation est une modification post-traductionnelle des protéines, c'est-à-dire qu'il y a après synthèse de la protéine, l'ajout d'un groupement fonctionnel, dans ce cas, l'ADP-ribose. Il peut se faire sur les chaînes latérales des acides aminés ou sur les extrémités N- ou C- terminales des protéines. Ce processus permet de moduler la fonction des protéines, leur localisation mais aussi la signalisation cellulaire. L'ADP-ribosylation est impliquée dans de nombreux processus biologiques importants, dont la réparation de l'ADN ou encore la régulation de la transcription de gènes. Cette modification est réversible et repose sur l'addition d'une ou plusieurs unités d'ADP-ribose sur des protéines cibles. On a alors respectivement une mono(ADP-ribosy)lation (MARylation) ou une poly(ADP-ribosy)lation (PARylation) (Boos, 2023) (**Figure 27**). Cette réaction est catalysée par des enzymes spécialisées, les PARPs qui utilisent le NAD^+ comme substrat. Le produit de synthèse est le polymère de poly(ADP-ribose) (PAR). Il possède une charge globale négative dû à ses groupements phosphates et sa synthèse est très consommatrice en énergie. C'est d'ailleurs une macromolécule dont la taille peut varier de 10 à 200 unités, pouvant être visualisé en microscopie électronique.

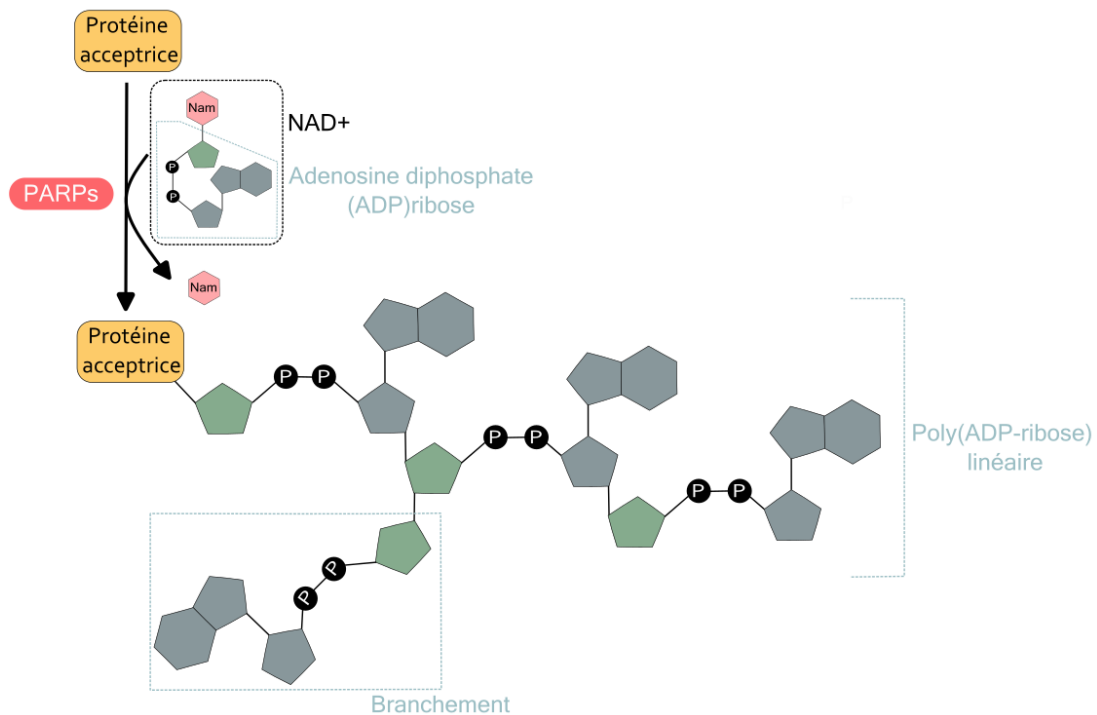


Figure 27 | Réaction enzymatique de la synthèse d'ADP-ribose

Dans un premier temps, on a un clivage du substrat NAD⁺ au niveau de la liaison N-glycosidique entre l'ADP-ribose et le nicotinamide (NAM). Il y a alors libération du NAM. Les PARPs catalysent le transfert d'ADP-ribose sur des acides aminés de protéines acceptrices et forme une liaison covalente. On peut avoir soit une addition d'une unité de mono(ADP-ribose) (MAR), soit la formation d'une chaîne de Poly(ADP-ribose) (PAR) par élongation. La formation de cette chaîne PAR peut se faire soit en linéaire, soit en branchement. Adapté de (Schreiber et al., 2006).

1.1.2 La superfamille des PARP

Les PARPs forment une superfamille comprenant 17 enzymes chez l'Homme, jouant diverses fonctions. Néanmoins, elles ne présentent pas toutes une activité PARP. PARP1 est le premier membre à être décrit en 1963 et est pendant longtemps le seul membre à être étudié. Ce n'est que 30 ans après sa découverte qu'apparaissent les premières études sur PARP2, suivies des autres membres. Toutes les PARP partagent un motif homologue dans leur domaine catalytique, appelé domaine PARP, qui se compose d'une séquence de 50 acides aminés. Cependant, toutes les PARP ne possèdent pas la même activité enzymatique. Les PARPs se distinguent entre elles par l'addition d'autres motifs dans leur structure modulaire (interactions protéines-protéines, protéine-noyau ou encore protéine-métabolites). Cette différence dans leur structure permet de les classer en 5 catégories (Amé et al., 2004) (Annexe 4):

- Les PARP ADN-dépendantes (PARP1, 2 et 3)
- Les tankyrases (PARP 5a et 5b)
- Les PARP CCCH (PARP7, 12 et 13)
- Les macro PARP (PARP9, 14 et 15)
- Les autres PARP (PARP4, 6, 8, 10, 11 et 16)

Dans ce manuscrit, les études présentées seront uniquement centrées sur les PARP dites ADN dépendantes, ayant un rôle prépondérant dans la réparation de l'ADN.

1.1.3 Structure et principales fonctions des PARP ADN-dépendantes

Les PARP1, 2 et 3 sont des enzymes ADN-dépendantes, c'est-à-dire qu'elles sont activées par reconnaissance de structures d'ADN discontinues, par l'intermédiaire de leur domaine N terminal (**Tableau 13**). Cette sous-famille partage des similarités, tant dans sa structure que dans sa fonction. Elle possède un domaine WGR (pour tryptophane-glycine-arginine), qui facilite l'activation dépendante de l'ADN (Langelier et al., 2014). PARP1 possède le taux d'expression le plus élevé des PARPs dans les conditions physiologiques normales (Amé et al., 1999). PARP2, moins abondante, contribue à hauteur de 5 à 10 % de l'activité des PARP totale. Selon des expériences expérimentales réalisées sur des souris, PARP2 permet de compenser l'absence de PARP1 et ainsi permettre la survie de celles-ci dans des conditions physiopathologiques (Murai et al., 2012).

Tableau 13 | Représentation schématique de la structure des PARP ADN-dépendantes : PARP1, PARP2 et PARP 3

Les PARP ADN-dépendantes possèdent un domaine catalytique commun aux autres PARP. Le domaine WGR est conservé lui aussi entre les PARP 1-3. Le domaine BRCT, est un domaine de d'interaction protéine-protéine. Il fait partie du domaine d'auto-modification de la protéine, propre à PARP1, qui permet notamment le détachement de PARP1 de l'ADN. Le domaine de liaison à l'ADN de PARP1 contient 3 motifs en doigts de zinc qui permet de reconnaître les cassures doubles brins et simples brins. Le domaine de liaison à l'ADN pour la PARP2 ne contient pas de motif en doigts, il permet une liaison moins forte qui est compensé par le motif WGR. Pour PARP3, la présence de WGR est indispensable à sa fonction car c'est le seul domaine permettant la liaison à l'ADN. (De Vos et al., 2012a; Kouyama et al., 2019; Schreiber et al., 2006)

PARP	Structure	Activité de ribosylation
PARP1 (116 kDa)	<p>Domaine de liaison à l'ADN</p> <p>Domaine d'automodification</p> <p>BRCT</p> <p>WGR</p> <p>Domaine catalytique (Domaine PARP)</p>	Poly
PARP2 (62 kDa)	<p>Domaine de liaison à l'ADN</p> <p>WGR</p> <p>Domaine catalytique (Domaine PARP)</p>	Poly
PARP3 (67 kDa)	<p>WGR</p> <p>Domaine catalytique (Domaine PARP)</p>	Mono

Ces trois membres des PARP sont impliqués dans divers processus cellulaires, mais ils partagent un point commun : leur rôle dans la réparation des cassures d'ADN, qu'elles soient simples

ou doubles. Chaque enzyme contribue donc à la stabilité génomique, mais par le biais de mécanismes différents (**Figure 28**). Concernant la réparation de l'ADN, les enzymes PARP1 et PARP2 montrent une redondance dans leur rôle, toutes les deux intervenant dans la voie BER/SSBR. PARP3 quant à elle, serait impliquée dans la voie c-NHEJ, garantissant que les cassures doubles brins soient efficacement réparées (Boehler and Dantzer, 2011). D'autres rôles sont notamment associés à chacune des enzymes, montrant l'importance de la diversité des rôles physiologiques qu'y peuvent y être retrouvés.

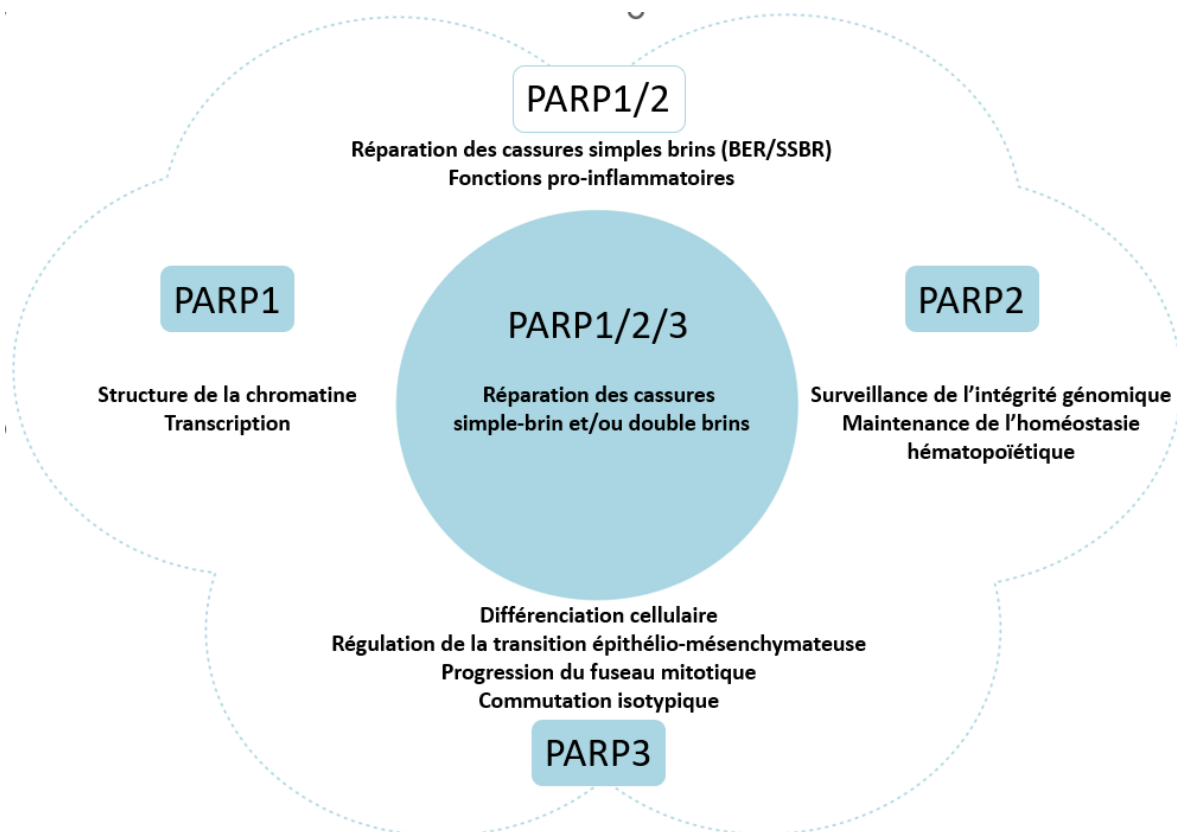


Figure 28 | Similitudes et différences dans les fonctions des PARP1, 2 et 3. (Adapté de De Vos et al., 2012)

1.1.4 Implication dans la réparation de l'ADN

La quantité cellulaire de PAR est très faible en absence de stimulation. C'est suite à un stress induisant des dommages à l'ADN, que le niveau de cette modification post-traductionnelle peut être augmentée de 10 à 500 fois. Cette implication dans la réparation de l'ADN a été découverte lors d'une expérience sur les souris déficientes en PARP1. Après exposition aux radiations ionisantes et aux agents alkylants, elles ont montrées une hypersensibilité et donc une meilleure réponse à ces traitements (de Murcia et al., 1997). PARP1 est l'enzyme responsable de la grande majeure de l'activité catalytique de poly(ADP-ribosyl)ation après dommages à l'ADN (à hauteur de 90%). Elle est aussi impliquée dans la détection et la signalisation de cassures dans l'ADN afin d'initier la réponse aux actions génotoxiques.

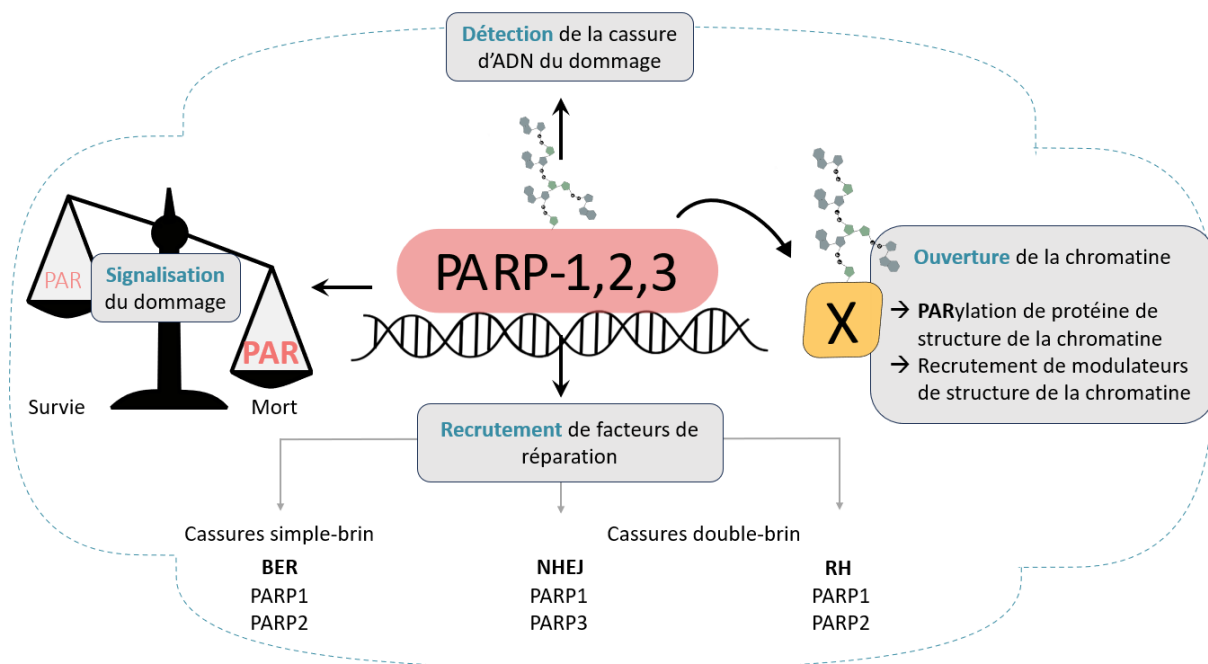


Figure 29 | Fonction des PARP1, PARP2 et PARP3 dans la réponse aux dommages de l'ADN (Adapté de De Vos et al., 2012; Schreiber et al., 2015).

Après détection de cassures dans l'ADN, PARP1, PARP2 et PARP3 vont signaler leur présence localement en synthétisant sur elle-même ou sur des protéines acceptrices (X) du PAR. La gravité de la lésion est reflétée par la quantité de PAR produite, permettant à la cellule de s'adapter en déployant des programmes de réparation (survie) ou de mort cellulaire. Le PAR produit va permettre l'ouverture de la chromatine favorisant ainsi le recrutement de facteurs de remodelage et de modification de la chromatine. Des facteurs de réparation sont aussi recrutés par le PAR. En effet, la PARylation des histones leur confèrent une charge négative qui provoque par conséquent une relaxation de la chromatine, favorisant l'accès des enzymes de la réparation, réplication et transcription. En revanche, en absence de NAD⁺, PARP1 se fixe au nucléosome, ce qui a pour conséquence cette fois de compacter la chromatine. Différentes machineries de réparation aboutissent à la restauration de l'intégrité de l'ADN, selon le type de cassure (simple ou double brin), les facteurs présents et la phase du cycle cellulaire. Chaque jour, ce sont des dizaines de milliers d'accidents de cassures simples brins dans notre génome qui sont réparés par PARP1 et PARP2 (**Figure 29**) (Murai and Pommier, 2019).

1.2 Ciblage de la PARylation dans une stratégie anticancéreuse

Le rôle clé de la PARylation dans la réparation des cassures de l'ADN, découvert en 1980, a fait émerger l'hypothèse d'un intérêt thérapeutique. L'inhibition de celle-ci potentialiserait l'effet cytotoxique ou antiprolifératif de traitements anti-cancéreux ciblant l'ADN, empêchant ainsi la réparation des dommages générés par ces drogues (Durkacz et al., 1980). Progressivement, divers inhibiteurs de PARP, principalement de PARP1, ont été mis au point et mis sur le marché.

1.2.1 Inhibiteurs de PARP

Le terme « inhibiteurs de PARPs » s'applique aux inhibiteurs compétitifs du NAD⁺. Ils bloquent principalement la PARylation de PARP1. Cependant, ces inhibiteurs ne sont pas uniquement spécifiques de PARP1 du fait de l'homologie de structure de leurs domaines catalytiques avec PARP2 et PARP3. Les premiers inhibiteurs de PARP ont été développés pour leur capacité à inhiber la réparation de l'ADN et induire une létalité synthétique dans les tumeurs qui présentent une mutation *BRCA* ou une déficience dans la voie HR (Rouleau et al., 2010). C'est d'ailleurs l'une des rares thérapies anti-cancéreuses commercialisées avec des indications spécifiques basées sur le statut de la voie HR, considéré comme un biomarqueur prédictif de la réponse aux inhibiteurs de PARP. Cependant, les essais cliniques ont montré un intérêt thérapeutique de leur utilisation dans les cancers de type *BRCA* sauvage, par un autre mécanisme anti tumoral de ces inhibiteurs : le piégeage de la PARP (Onji and Murai, 2022). Ces deux mécanismes sont développés ci-après.

Actuellement, il existe quatre inhibiteurs de PARPs approuvés et commercialisés, dans plusieurs indications thérapeutiques (**Tableau 14**). Un cinquième, le véliparib, a obtenu une autorisation conditionnelle de la FDA aux États-Unis. En Europe, il avait reçu une désignation de médicament orphelin pour le traitement du cancer de l'ovaire, mais cette désignation a été retirée en décembre 2023. Cependant, le véliparib fait encore l'objet de nombreuses recherches, notamment dans le cadre d'essais cliniques. Tous ces inhibiteurs bloquent la PARylation en se liant de manière compétitive au site de fixation du NAD⁺.

1.2.2 BRCAness et létalité synthétique

Deux études en 2005 ont montré que les cellules mutées ou déficientes en *BRCA1* ou *BRCA2* étaient considérablement sensibles aux inhibiteurs de PARP (Bryant et al., 2005; Farmer et al., 2005). Le terme « BRCAness » est utilisé pour décrire les tumeurs qui présentent une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* qui n'est pas germinale, mais qui partagent des similarités avec ces cancers héréditaires, comme le défaut dans la voie de réparation HR. En effet, ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la réparation des lésions doubles brins par la voie HR et sont fréquemment retrouvés mutés dans les cancers du sein et de l'ovaire à prédominance génétique. Ces mutations entraînent des déficiences pour la voie de réparation RH, rendant les cancers très dépendants de la réparation médiée par la PARP (Lord and Ashworth, 2017; Turner et al., 2004). Le mécanisme impliqué ici permet d'engendrer une mortalité par combinaison de deux effets qui isolément ne sont pas létaux. Cette addition d'effet est appelée létalité synthétique. C'est ce qui se produit par l'inhibition de PARP en concomitance avec une mutation *BRCA 1/2*, qui se traduit par une instabilité chromosomique, un arrêt du cycle cellulaire suivi par la mort par apoptose. Les inhibiteurs PARP ont été les premiers médicaments anticancéreux cliniquement approuvés exploitant la létalité synthétique, utilisé dans le cancer du sein (Lord and Ashworth, 2017). D'ailleurs, la plupart des traitements disponibles aujourd'hui en thérapie sont indiqués pour les patients présentant le statut *BRCA1/2^{mut}*. En effet, les cassures simples brins non réparées par l'action de l'inhibiteur PARP1 vont s'accumuler dans les cellules traitées, pour être converties au moment de la réplication en cassures double brin. Or, pour être réparées, le système RH doit être fonctionnel, ce qui ne sera pas le cas pour les cellules tumorales présentant une mutation *BRCA1/2*. Dans l'incapacité de réparer ces lésions, la cellule tumorale va mourir.

1.2.3 Effet “trapping” : piégeage du complexe PARP sur l'ADN

Un autre mécanisme a été décrit en 2012, selon laquelle les inhibiteurs de PARP eux-mêmes ont une activité de cytotoxicité par le piégeage de la PARP au niveau des sites de lésions de l'ADN. Les inhibiteurs de PARPs sont capables de se fixer au niveau du site actif à la place du NAD⁺ par reconnaissance du motif benzamide. Un complexe PARP-ADN se forme alors. L'enzyme PARP restera fixée sur l'ADN au niveau du dommage simple brin, empêchant le phénomène de réparation lors de la réplication. On observe une induction des points de contrôle lors de la phase S du cycle cellulaire, permettant le blocage de la réplication et l'arrêt des cellules en phase S. De ce phénomène sont engendré de multiples cassures doubles brin. C'est ce mécanisme que l'on appelle « trapping », ou piégeage. Il conditionne directement l'effet cytotoxique de la molécule. L'inhibiteur le plus toxique de PARP1, le Talazoparib, présente un effet de piégeage supérieur aux autres inhibiteurs, dû à sa structure chimique plus encombrante. Les 3 autres inhibiteurs ont un effet de piégeage similaire entre eux (Murai et al., 2012) (Figure 30). Ce mécanisme est important car il permet l'utilisation des inhibiteurs de PARP lorsque les gènes *BRCA1/2* ne présentent pas de mutation et que la voie HR

fonctionne normalement. Dans ce cas, c'est le temps de demi-vie qui joue un rôle important pour le choix de la molécule. En effet, le piégeage de la PARP est transitoire, mais les niveaux de cassures doubles brins générées lors de la réplication peuvent être suffisamment toxiques même lorsque la voie HR est efficace. La clé sera le temps de ce piégeage sur l'ADN. Le Talazoparib reste la meilleure molécule par son pouvoir de piégeage de PARP plus important et sa longue demi-vie (58 heures). En revanche, pour les autres molécules, seul le Nicaparib est intéressant. En effet, sa demi-vie reste élevée (36h), contrairement à l'Olaparib (5-11h) ou le Rucaparib (6h) (Onji and Murai, 2022).

Pouvoir piégeant de l'inhibiteur de PARP

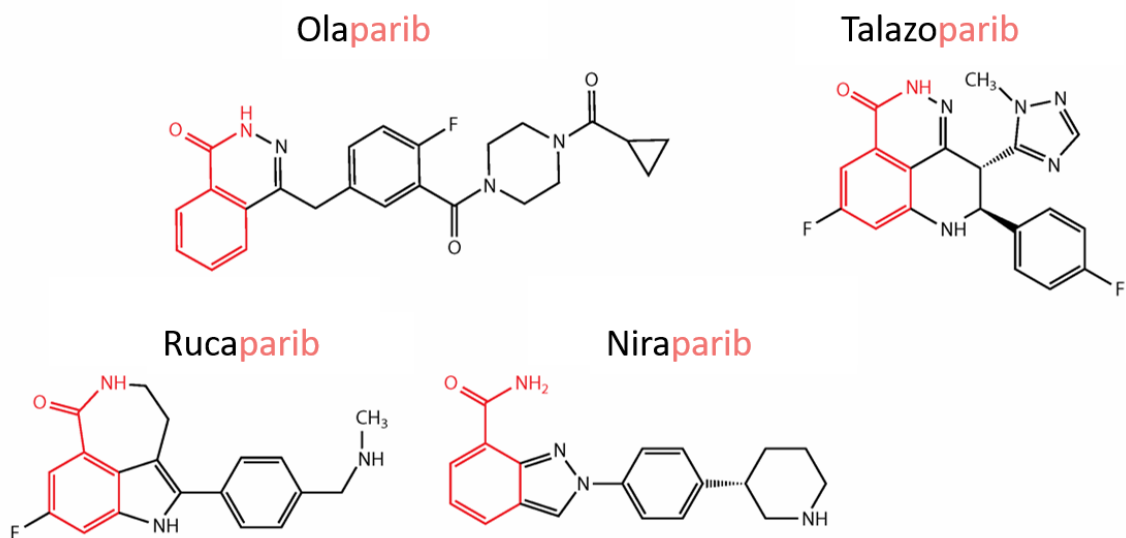


Figure 30 | Représentation des inhibiteurs de PARP utilisés en clinique selon leur capacité à piéger les PARP. La partie en rouge correspond au groupement chimique aminobenzamide qui permet de se lier à la poche des NAD⁺ de la PARP (Adapté de Murai and Pommier, 2019).

Le premier essai clinique utilisant une synergie avec un agent génotoxique a été initié en 2003, utilisant le Témzolomide (agent alkylant). En effet, il permet la formation de sites abasiques et des cassures simple brin qui recrutent PARP1 et PARP2 et conduisent au piégeage de PARP (Murai et al., 2014). Il a révélé un bénéfice clinique prometteur dans le traitement des tumeurs solides avancées, validant cette stratégie thérapeutique (Plummer et al., 2008). De plus, on recense aujourd'hui plusieurs essais cliniques pour la combinaison du Témzolomide et un inhibiteur PARP, dans différents cancers et indépendamment du statut BRCA (<https://clinicaltrials.gov>).

Tableau 14 | Inhibiteurs de PARPs utilisés en clinique et leurs indications

À l'exception de l'olaparib, qui est utilisé en association avec le bévacicumab pour le traitement du cancer de l'ovaire, tous les autres inhibiteurs de PARP sont indiqués en monothérapie. Cependant, certains de ces inhibiteurs nécessitent que les patients aient précédemment répondu à un traitement à base de dérivés de sels de platine.

Inhibiteur de PARP	Indications par l'EMA					
	AMM / nouvelle indication	Indication(s)	Statut <i>BRCA</i> 1/2 ^{mut} ou voie HR-déficiente	Réponse antérieure aux dérivés du platine	Demi-vie	Pouvoir de piégeage de PARP
Olaparib (Lynparza®) AstraZeneca	2015	• Cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et récidivant.	Oui	Oui (réponse complète ou partielle)		
	2019	• Cancer du sein localement avancé ou métastatique et HER2 négatif.	Oui	Oui		
	2020	• Adénocarcinome du pancréas métastatique près au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et non éligible à la poursuite.	Oui	Oui	5-11 h	1
	2021	• Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.	Oui	Non		
	2021	• Association au Bévacicumab dans le cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine.	Oui	Oui		
Rucaparib (Rubraca®) Intel Chimos	2019	• Cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine	Non	Oui	17-19 h	1
Niraparib (Zejula®) GlaxoSmithKline	2018	• Cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et récidivant.	Non	Oui	36 h	2
Talazoparib (Talzenna®) Pfizer	2019	• Cancer du sein localement avancé ou métastatique.	Oui	Non		
	2023	• Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.	Non	Non	50	100

1.2.4 Effets indésirables des inhibiteurs de PARP

Les effets indésirables pour ces inhibiteurs sont assez importants. On retrouve parmi eux une myélotoxicité qui survient brutalement après le début du traitement. Dans de rares cas, un traitement prolongé par inhibiteurs de PARP peut entraîner le développement de syndromes myélodysplasiques et de leucémies myéloïdes aiguës. Comme tous les agents anti-cancéreux, on retrouve aussi les effets secondaires telles que les problèmes gastro-intestinaux, l'asthénie ainsi que les toxicités hématologiques. Il est important de prendre en compte ces effets secondaires et de les gérer efficacement, en ajustant la dose et en effectuant un suivi régulier, afin d'optimiser les résultats pour le patient et ainsi préserver sa qualité de vie.

1.2.5 Mécanismes de résistances

Comme la plupart des traitements dans le cancer, les inhibiteurs de PARP n'échappent pas aux phénomènes de résistance. Les traitements existants fonctionnent grâce aux mutations *BRCA1/2* qui permettent une létalité vis-à-vis des cellules tumorales. Mais dans certains cas, on observe l'apparition de mutations secondaires qui restaurent la fonction de *BRCA1* ou *BRCA2*, rétablissant sa fonction dans la voie de réparation RH. D'autres mutations peuvent aussi apparaître sur d'autres gènes, conférant une résistance aux inhibiteurs de PARP. D'ailleurs, une perte de l'expression de *PARP1* peut également contribuer à la perte de réponse à l'inhibiteur (Schreiber et al., 2015). Un autre mécanisme de résistance est aussi retrouvé, commun à d'autres anticancéreux : l'activation des pompes d'efflux de résistance aux drogues multiples, qui limite les niveaux cellulaires de médicaments en favorisant leur efflux (Bouwman and Jonkers, 2014).

1.2.1 Synthèse

Les inhibiteurs de PARP ont été les premiers médicaments à souligner le concept de la létalité synthétique en oncologie clinique. Lors d'un dommage simple brin à l'ADN, les enzymes PARP1 et de façon moindre PARP2 sont recrutées. La voie de réparation BER/SSBR est utilisée afin de réparer le dommage (**Figure 31A**). Lors de l'administration d'un inhibiteur de PARP, on génère une accumulation de dommages simple brin de l'ADN non réparés, conduisant à des dommages double brins après réplication (**Figure 31B**). Ce dommage fait intervenir la voie de réparation HR, par le biais de *BRCA*. Lors d'une situation de gènes *BRCA 1/2^{mut}*, la voie HR présente un défaut dans son fonctionnement. Le dommage est donc non réparé, conduisant à la mort de la cellule (**Figure 31C**). Mais l'utilisation des inhibiteurs de PARP va au-delà de la déficience de la voie de réparation HR, avec l'utilisation d'agents génotoxiques. Les cassures double-brins de l'ADN engendrés par l'utilisation de ces agents génotoxiques et un inhibiteur de PARP est accompagné par le piégeage de PARP (**Figure 31D**). Cette synergie de mécanisme permet de bloquer la réplication, qui, même avec la présence d'une voie HR fonctionnelle (absence de mutation de *BRCA 1/2*), peut être cytotoxique pour

la cellule. En revanche, pour les cellules déficientes en HR, cette synergie est très cytotoxique et efficace pour conduire à la mort de la cellule (**Figure 31E**).

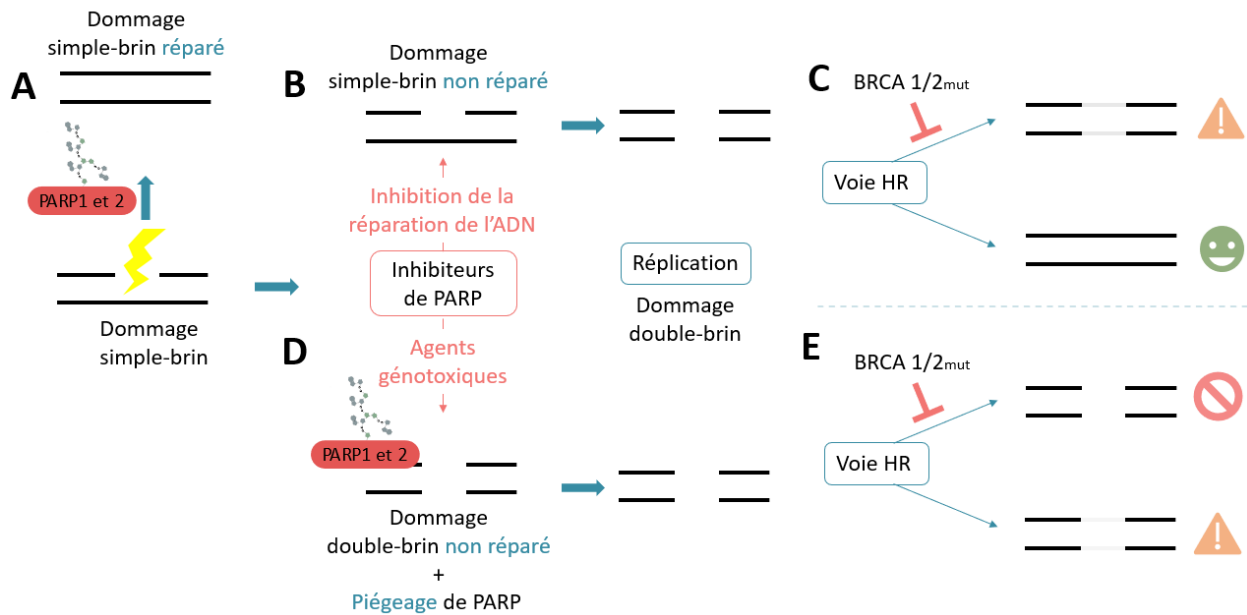


Figure 31 | Représentation schématique des doubles mécanismes d'action des inhibiteurs de PARP

Dans la partie suivante, nous nous intéresserons à la synergie entre l'utilisation des agents génotoxiques et des inhibiteurs de PARP.

2 Inhibiteurs de PARP et agents génotoxiques

Malgré leur indication en monothérapie, les inhibiteurs de PARP montrent une efficacité modeste, et leur combinaison à d'autres agents thérapeutiques fait l'objet de nombreuses recherches, notamment avec les autres chimiothérapies standards. En effet, les complexes PARP-ADN sont beaucoup plus cytotoxiques que l'inactivation seule de la PARP. Cette partie s'intéresse au potentiel de l'association avec un agent génotoxique.

2.1 Potentialisation des agents génotoxiques par l'inhibition de PARP : Mécanismes et applications cliniques

4.1 Premières preuves expérimentales d'une synergie

Les premiers inhibiteurs de l'activité catalytique de PARP1 ont été développés à l'origine pour potentialiser la chimiothérapie ou radiothérapie endommageant l'ADN. Il s'agissait principalement de petites molécules. La première description a été publiée en 2004 après un essai pré-clinique concernant l'utilisation en synergie avec le TMZ. Cependant, l'inhibiteur de PARP utilisé dans cet essai, le AG14361, ne représentait pas les meilleures caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par rapport à d'autres inhibiteurs déjà en développement. Cette étude s'arrêta là, mais les résultats très prometteurs ont su faire émerger le potentiel de cette association (Calabrese et al., 2004).

La même année, un essai clinique chez l'homme a commencé avec un inhibiteur commercialisé aujourd'hui, le Rucaparib, associé au TMZ. A ces prémisses, la molécule, alors sous le nom d'AG014699, a été sélectionnée parmi quarante-deux composés, d'une part pour sa puissance à inhiber PARP, et d'autre part pour sa capacité à inhiber la croissance tumorale en combinaison avec le TMZ. En effet, les essais précliniques ont montré que la combinaison de cette molécule avec le TMZ réduisait l'IC50 de l'inhibiteur de PARP par un facteur 1000, diminuant fortement la croissance tumorale sans entraîner de toxicité notable chez la souris (Thomas et al., 2007).

Peu de temps après, une autre molécule, nommée ABT-888 et aujourd'hui commercialisée sous le nom de Véliparib, démontra dans un essai pré-clinique une cytotoxicité améliorée en combinaison avec le TMZ, mais aussi pour d'autres agents génotoxiques : le Cisplatine, le Carboplatine ainsi que le Cyclophosphamide (Donawho et al., 2007; Palma et al., 2008). Cette molécule a permis d'étendre les combinaisons lors des essais cliniques, et à souligner le potentiel de l'association d'un inhibiteur de PARP à la chimiothérapie conventionnelle. Cependant, à cette époque, on pensait que l'activité inhibitrice des inhibiteurs de PARP était le mécanisme principal de leur synergie. Après que Murai et al. aient décrit le mécanisme de piégeage de PARP en 2012 et que le Talazoparib ait été ajouté à l'arsenal des inhibiteurs de PARP, les essais de combinaison se sont davantage orientés vers cette molécule. Néanmoins, chaque inhibiteur de PARP possède ses propres

spécificités, et les essais cliniques actuels sur la synergie avec des agents génotoxiques incluent encore tous les inhibiteurs de PARP.

2.1.1 Base moléculaire de la synergie

La synergie entre les inhibiteurs de PARP et les agents génotoxiques repose sur la potentialisation des dommages à l'ADN. Les inhibiteurs de PARP empêchent la réparation des cassures simple-brins, augmentant ainsi la formation de cassures double-brins. Les agents génotoxiques, incluant les agents alkylants, les inhibiteurs de topoisomérase, et les agents dérivés du platine, induisent des cassures dans l'ADN. Cette double attaque surcharge les mécanismes de réparation des cellules cancéreuses.

2.1.1.1 Cassures simple-brins

Les agents alkylants et les inhibiteurs de TOP1 induisent des cassures simple-brins détectées par PARP1, mais les extrémités de ces cassures varient selon le type de dommage. Cette variation est fondamentale pour la liaison de PARP1 aux substrats de l'ADN. Les agents alkylants, une fois pris en charge par la voie BER/SSBR, conduisent à la formation de sites abasiques, suivie par la génération de brèches courtes, souvent d'un seul nucléotide. Les inhibiteurs de TOPI, en revanche, provoquent l'attachement permanent de TOPI à une extrémité de la cassure, laissant un groupe hydroxyle à l'autre extrémité. En bloquant TOPI, on génère ainsi une cassure simple brin durable. Cependant, les inhibiteurs de TOPI sont de puissants activateurs de PARP. L'inhibition de PARP est donc essentielle pour éviter la réparation de l'ADN après un traitement par inhibiteur de TOPI. Cependant, la capacité de piégeage de PARP n'est pas induite par ce type de dommage, rendant le choix d'un inhibiteur de PARP déterminant. Il s'agit alors de choisir un inhibiteur de PARP avec la meilleure inhibition catalytique possible. En revanche, pour l'agent alkylant TMZ, le mécanisme de synergie avec l'agent inhibiteur PARP diffère quelque peu. La propriété d'inhibition est importante et requise, mais la capacité de piégeage de l'agent est primordiale (Murai and Pommier, 2019) (Figure 32).

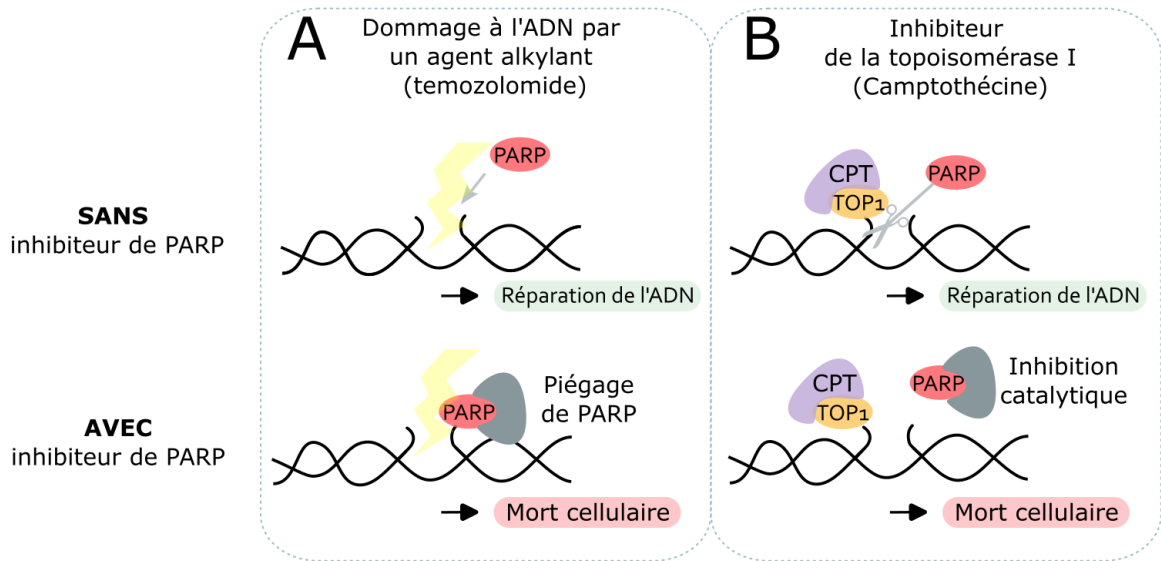


Figure 32| Potentialisation de l'effet des agents génotoxiques en combinaison avec des inhibiteurs de PARP.

A : Un agent alkylant, comme le TMZ, provoque une lésion de l'ADN simple-brin. Cette cassure est reconnue par PARP, ce qui permet sa réparation par les voies BER/SSBR. Cependant, cette cassure permet aux inhibiteurs de PARP de se lier à la poche de NAD⁺, empêchant ainsi la PARylation. En conséquence, PARP ne se dissocie pas de l'ADN, ce qui entraîne le piégeage de PARP1/2. **B :** Les inhibiteurs de TOP1, comme la Camptothécine (CPT), piègent TOP1 qui est lié de manière covalente à la cassure de l'ADN qu'il a créée. L'extrémité laissée ne porte pas de sucre mais un groupe hydroxyle, qui n'est pas un substrat pour le piégeage par PARP. Les inhibiteurs de PARP empêchent la réparation des complexes TOP1-ADN et agissent en synergie avec la CPT pour bloquer la réparation des cassures causées par TOP1. Ce mécanisme inhibe l'activité catalytique de PARP et conduit à la mort cellulaire. (Adapté de [Murai and Pommier, 2019](#)).

2.1.1.2 Cassures double-brins

Certaines utilisations des inhibiteurs de PARP dépendent de la réponse clinique antérieure aux dérivés du platine, ce qui implique des conditions communes qui doivent être identifiées pour optimiser le traitement. Voici une explication détaillée de cette synergie et des mécanismes sous-jacents : les inhibiteurs de PARP et les dérivés du platine, tels que le Cisplatine, sont efficaces en partie parce qu'ils induisent des cassures double-brins de l'ADN pendant la réplication. Ces cassures sont normalement réparées par la voie HR. Les cellules déficientes en HR sont particulièrement sensibles à ces traitements. En l'absence de réparation par HR, les cellules doivent utiliser des voies de réparations alternatives, comme la voie c-NHEJ, qui est plus sujette aux erreurs et peut entraîner une instabilité génomique.

2.2 Implications thérapeutiques

La stratégie combinatoire d'un inhibiteur PARP et d'un agent génotoxique a démontré son efficacité dans plusieurs types de cancers, dont le sein, le côlon, le mélanome, le glioblastome, et la leucémie (Donawho et al., 2007; Horton et al., 2009; Palma et al., 2008; Tentori et al., 2014). Cependant, pour que cette synergie soit bénéfique pour le patient, un facteur commun est nécessaire : la présence d'un déficit de réparation de l'ADN, tel qu'un déficit de la recombinaison homologue.

2.2.1 Efficacité dans les cancers présentant un déficit de réparation de l'ADN

Même si la plupart des essais cliniques se concentrent sur la présence de mutations *BRCA1/2*, la synergie avec les agents génotoxiques peut s'étendre à d'autres cancers présentant d'autres défauts de la voie de HR. En effet, outre *BRCA1/2*, des gènes comme *RAD51*, *RPA1*, *ATR*, *ATR*, *ATM*, *CHEK1*, et *CHEK2* sont impliqués dans cette voie HR. Dans les cellules cancéreuses avec une déficience HR, la voie de réparation c-NHEJ peut compenser. L'inhibition de PARP1 force les cellules à utiliser la voie c-NHEJ, moins précise, augmentant ainsi l'instabilité génomique en réponse aux agents génotoxiques.

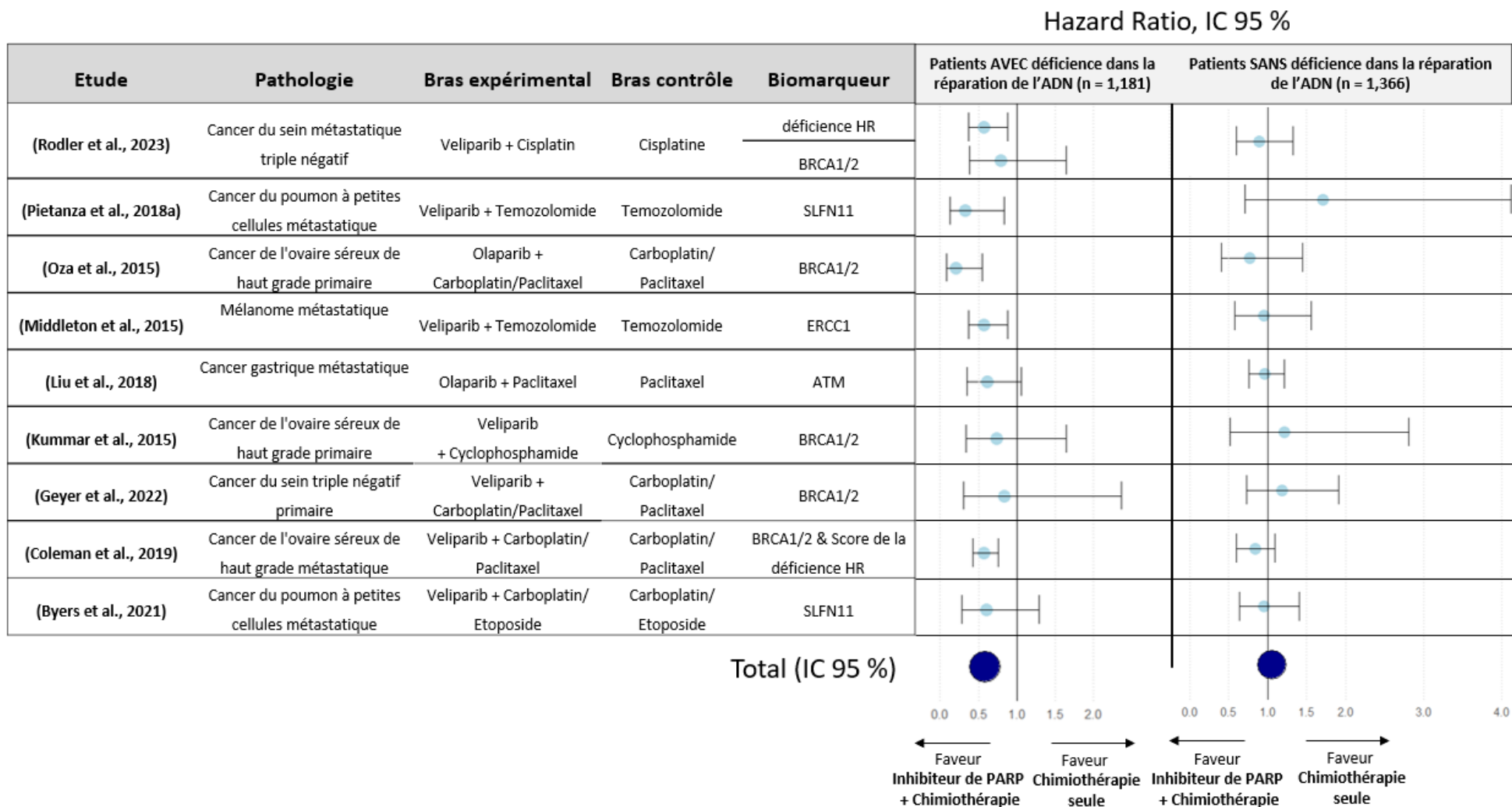
Une méta-analyse menée par Phan et al. a regroupé 9 études examinant l'efficacité des agents génotoxiques, utilisés seuls ou en association avec des inhibiteurs de PARP, et en lien avec des biomarqueurs de la fonction de réparation de l'ADN. Parmi ces biomarqueurs figurent *BRCA1/2*, *ATM*, *ERCC1*, ou encore *SLFN11*. Les résultats indiquent que la combinaison est significativement plus efficace que la chimiothérapie seule, mais uniquement chez les patients présentant un défaut de réparation de l'ADN (**Tableau 15**) (Phan et al., 2023).

2.2.2 De nombreux essais cliniques en cours

Sur la base de données ClinicalTrials, en recherchant la combinaison de mots clé « inhibiteurs de PARP », « chimiothérapie » et « combinaison », on peut apercevoir que plus de 80 essais cliniques sont finis ou en cours. On peut également apercevoir dans cette liste que plusieurs ont réussi à atteindre la phase III, notamment dans le cancer squameux du poumon non à petites cellules, qui ne possède aucune indication à l'heure actuelle avec un inhibiteur de PARP. Ces données suggèrent un réel potentiel dans les prochaines années de voir apparaître de nouvelles indications de combinaison des chimiothérapies avec des inhibiteurs de PARP (**Annexe 6**) (Phan et al., 2023).

Tableau 15 | Synthèse de la méta-analyse de Phan et al. : Effets comparatifs de l'association d'un inhibiteur de PARP et chimiothérapie versus chimiothérapie seule chez les patients avec déficit de réparation de l'ADN évalué par biomarqueurs

Les résultats ont été présentés sous forme de rapport de risque (HR) individuel et groupé avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % (Adapté de Phan et al., 2023)



2.2.3 Réduction des doses nécessaires

La réduction des doses nécessaires de médicaments est en partie conditionnée par la force de liaison à l'ADN. Les dérivés de platine, par exemple, forment des adduits volumineux et covalents avec l'ADN, permettant ainsi d'obtenir des lésions efficaces à de plus faibles doses. De manière similaire, les complexes formés par les inhibiteurs TOPI et II TOPII avec les cassures de l'ADN impliquent une liaison covalente, augmentant ainsi l'efficacité du traitement. Cette liaison covalente permet non seulement de maintenir les lésions à des doses plus faibles, mais aussi de renforcer l'effet des inhibiteurs de PARP en piégeant efficacement PARP sur les sites de dommage à l'ADN. L'efficacité du piégeage de PARP réduit le besoin de fortes doses d'inhibiteurs pour obtenir une réponse thérapeutique, en assurant que les complexes de réparation soient moins facilement dissociés et ainsi amplifiant l'effet cytotoxique même à des concentrations plus faibles de médicaments.

2.2.4 Personnalisation des traitements

Les réponses aux inhibiteurs de PARP en monothérapie sont hétérogènes chez les patients, même lorsque les tumeurs présentent des mutations *BRCA1/2*. Il est donc essentiel d'identifier les facteurs qui rendent les cellules tumorales sensibles et d'optimiser l'efficacité des traitements en synergie avec les agents génotoxiques. Cette approche de personnalisation des traitements est essentielle, car elle permet d'optimiser l'efficacité des associations de thérapies, de réduire les effets secondaires et d'améliorer la survie globale des patients. Elle repose sur l'identification de biomarqueurs spécifiques, qui prédisent la sensibilité des tumeurs aux agents génotoxiques et aux inhibiteurs de PARP. Par exemple, plusieurs inhibiteurs de PARP sont utilisés en fonction de la sensibilité antérieure des tumeurs aux traitements à base de platine, indépendamment de la présence de mutations *BRCA1/2* (Chan et al., 2021).

2.3 Synthèse

2.3.1 Agents Génotoxiques : Synergie avec les inhibiteurs PARP afin de potentialiser l'effet cytotoxique

Lorsqu'une cellule cancéreuse présente un défaut dans la voie HR, elle devient plus sensible aux inhibiteurs de PARP, ce qui complique la réparation même des dommages mineurs à l'ADN. En l'absence de ce défaut dans la voie HR, les inhibiteurs de PARP ne suffisent pas à maintenir les dommages à l'ADN, permettant ainsi sa réparation par cette voie. Pour s'assurer que les dommages à l'ADN persistent dans les cellules cancéreuses et entraînent leur mort, une stratégie prometteuse consiste à combiner les inhibiteurs de PARP avec la chimiothérapie, même lorsque la voie HR est fonctionnelle. Cette combinaison pourrait saturer la capacité de la voie HR, conduisant à la mort des cellules cancéreuses (**Figure 33**).

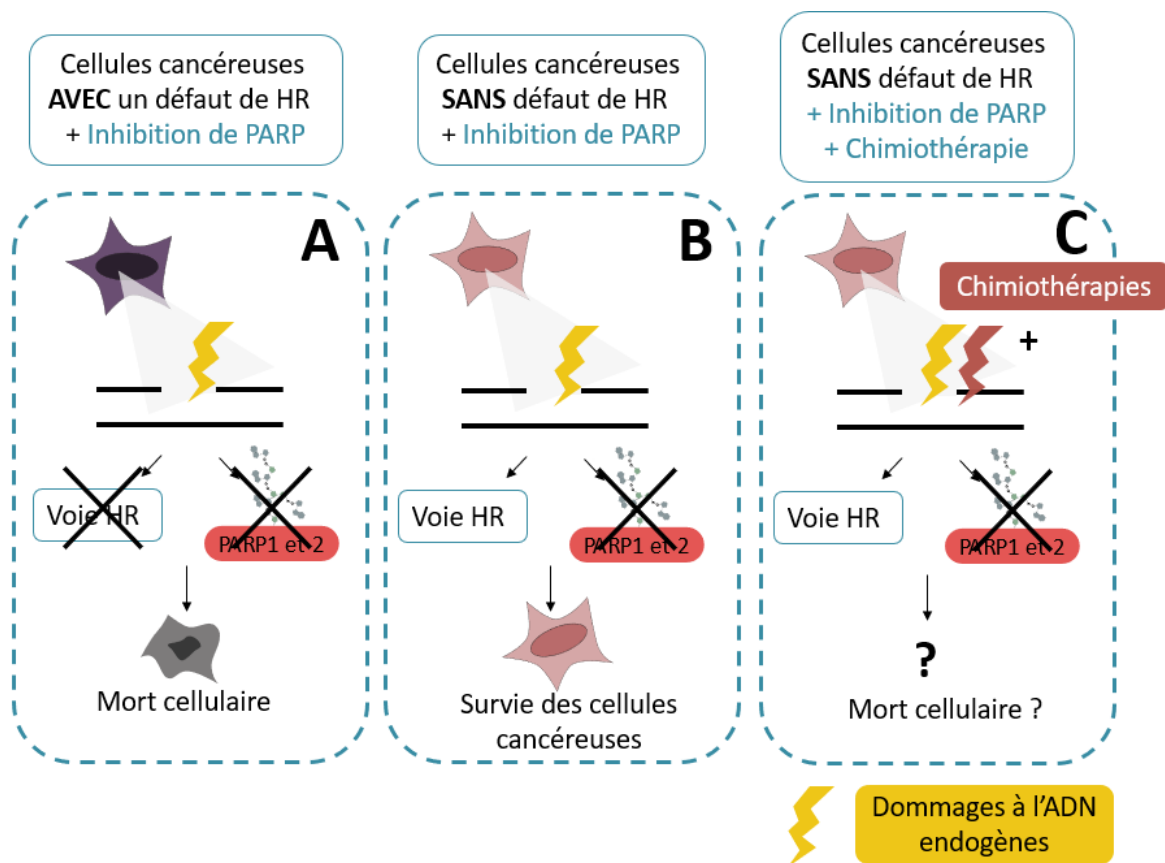


Figure 33 | Schéma illustrant l'intérêt de la chimiothérapie pour potentialiser la cytotoxicité en synergie avec les inhibiteurs PARP (Adapté de Phan et al., 2023)

2.3.2 Principaux défis

Bien que la combinaison de la chimiothérapie à base d'agents génotoxiques combinée à un inhibiteur de PARP semble être efficace, il reste un principal challenge dû à leur toxicité croisée. En effet, la combinaison de plusieurs traitements présente toujours un risque plus important d'effets indésirables pour le patient. Ici il y a un défi unique dû à leur toxicité qui se chevauche, telle que la myélosuppression, l'éventail des choix du calendrier et le dosage des médicaments, ainsi que du potentiel d'interactions médicamenteuses. La fenêtre thérapeutique est étroite, et l'inhibition de PARP peut intervenir dans les cellules non cancéreuses, abrogeant un mécanisme de réparation de l'ADN important dans ces cellules normales (Matulonis and Monk, 2017). En raison de ces fortes toxicités, il est important d'identifier les patients les plus susceptibles de répondre à ces combinaisons de thérapie, notamment par la recherche de biomarqueurs. C'est dans cette optique que la recherche de la présence du biomarqueur *SLFN11* semble être particulièrement indiquée.

3 *SLFN11* comme biomarqueur prédicteur de réponse aux inhibiteurs de PARPs

3.1.1 Effet de piégeage de PARP : un mécanisme essentiel pour le recrutement de *SLFN11*

Le gène *SLFN11* se distingue par sa capacité à prédire la réponse aux inhibiteurs de PARP indépendamment des mutations *BRCA1/2* ou des déficiences dans la voie de réparation HR. Cette caractéristique souligne l'importance clinique de *SLFN11* en tant que biomarqueur alternatif pour la réponse aux inhibiteurs de PARP (Murai et al., 2016; Stewart et al., 2017). Le mécanisme de trapping médié par les inhibiteurs PARP semble être une condition essentielle pour l'effet synergistique avec *SLFN11*. Ce mécanisme varie selon les différents inhibiteurs de PARP (voir **Partie 1.2.3**), le veliparib étant le plus faible et le talazoparib le plus puissant. Cette information a pu être vérifiée par différentes études, et notamment avec l'utilisation des données issues de la base NCI-60. En effet, la déficience par mutation ou l'absence d'expression en *BCRA* n'est retrouvée que pour une seule lignée cellulaire (Sousa et al., 2015), alors que la moitié répondent au Talazoparib (**Annexe 7**) (Murai et al., 2016).

3.1.2 L'expression de *SLFN11* prédit la sensibilité aux inhibiteurs de PARP *in vitro*

Les inhibiteurs de PARP montrent des réponses *in vitro* variables selon les lignées cellulaires cancéreuses, ce qui a conduit à la recherche de biomarqueurs capables de prédire la sensibilité et l'efficacité de ces traitements. L'étude de Lok et al. explore la corrélation entre l'expression de *SLFN11* et la réponse à trois inhibiteurs de PARP : Olaparib, Rucaparib et Véliparib. L'expression de 12 631 gènes dans 414 lignées cellulaires cancéreuses, indépendamment de leur origine, a été analysée pour identifier un biomarqueur prédictif. *SLFN11* est ressorti comme un gène hautement significatif (p -value <0.01) (**Figure 34A**). Les tests effectués sur les lignées cellulaires de cancer du poumon à petites cellules (CPPC) ont montré que celles qui répondaient aux inhibiteurs de PARP avaient des niveaux de transcription de *SLFN11* plus élevés. Cependant, la réponse variait entre les inhibiteurs eux-mêmes, en raison de leurs différentes capacités de piégeage (Lok et al., 2017). Murai et Onji ont illustré cette différence de manière pertinente en utilisant la base de GDSC, démontrant une forte corrélation entre la réponse au Talazoparib et l'expression de *SLFN11* (**Figure 34B**) (Onji and Murai, 2022)

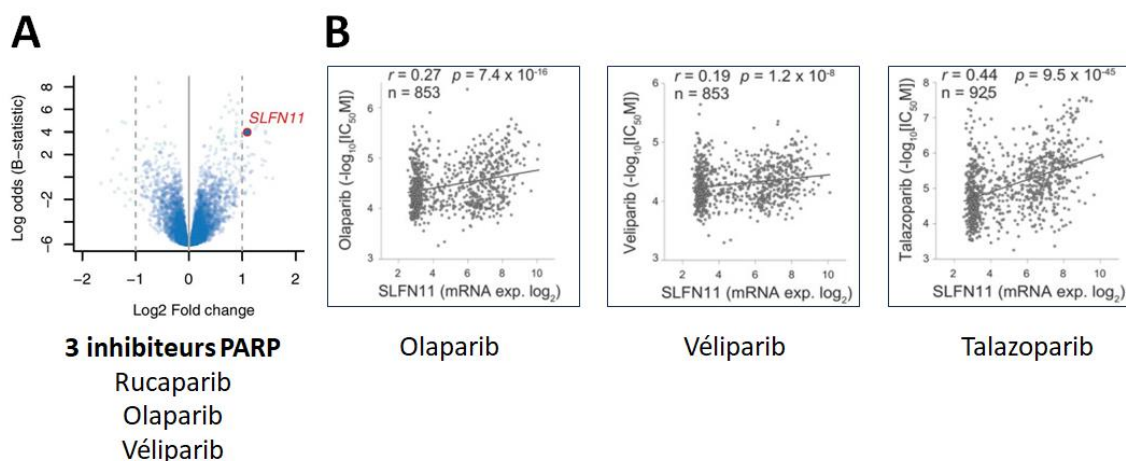


Figure 34 | Etudes de corrélation de plusieurs inhibiteurs de PARP avec l'expression de *SLFN11*

A : Volcanoplot de la moyenne $-\ln IC_{50}$ (μM) des trois inhibiteurs de PARP : Rucaparib, Olaparib et Véliparib, sur 414 lignées disponibles dans le panel Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC). Cette analyse identifie *SLFN11* comme gène hautement significatif dans la sensibilité à ces trois inhibiteurs de PARP (Lok et al., 2017).

B : Corrélation entre l'expression de *SLFN11* et de trois inhibiteurs de PARP : Olaparib, Véliparib et Talazoparib, issue de la base de données (GDSC). (r) : Corrélation de Pearson, (p) : p-value, (n) : Nombre d'échantillons (Onji and Murai, 2022)

Ces études montrent qu'il est essentiel de rester prudent lors des analyses statistiques combinées en ce qui concerne la corrélation entre *SLFN11* et la sensibilité aux inhibiteurs de PARP. Bien que des analyses globales montrent une corrélation hautement significative entre l'expression de *SLFN11* et la réponse aux inhibiteurs de PARP, les résultats peuvent varier considérablement lorsqu'on examine chaque inhibiteur séparément. Cette observation souligne l'importance de ne pas surinterpréter les données combinées et de considérer les spécificités de chaque inhibiteur de PARP lors de l'évaluation de *SLFN11* comme biomarqueur prédictif.

3.1.3 L'expression de *SLFN11* prédit la sensibilité aux inhibiteurs de PARP *in vivo*

Toujours dans l'étude de Lok et al. de 2017, les auteurs démontrent la corrélation entre l'expression de *SLFN11* et la réponse aux traitements dans des modèles de PDX atteints de CPPC. La détermination de la présence de la protéine *SLFN11* a été réalisée par IHC (score H). Les souris ont été traitées quotidiennement en monothérapie avec l'inhibiteur Talazoparib. Pour les modèles PDX à forte teneur en protéine *SLFN11*, ils montrent une diminution significative de la croissance tumorale, qui n'est pas retrouvée chez les modèles à faible teneur ou absence de la protéine *SLFN11* (**Figure 35**)

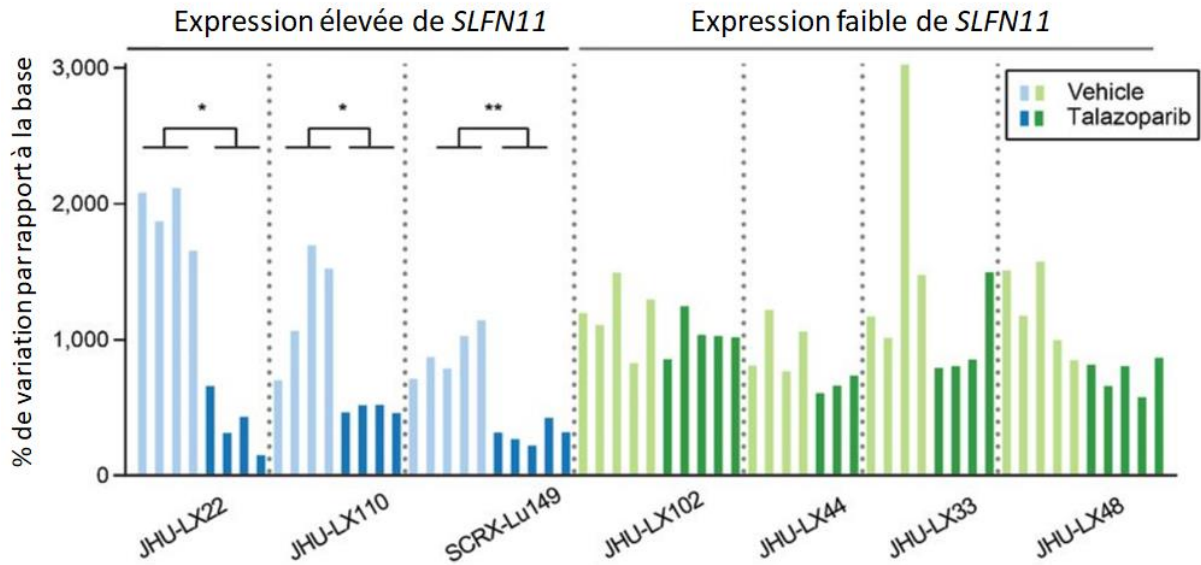


Figure 35 | Pourcentage de changement du volume de la tumeur à la fin de l'étude pour chaque animal et affiché dans l'ordre du score H de SLFN11 (Lok et al., 2017)

3.1.4 Léthalité hypersynthétique

3.1.4.1 Synergie avec la déficience de la voie HR

Plusieurs études montrent que *SLFN11* joue un rôle clé dans la sensibilité aux inhibiteurs PARP de cellules cancéreuses déficientes en *BRCA*. *SLFN11* accroît la vulnérabilité des cellules en favorisant l'accumulation de brèches à un seul brin d'ADN, derrière les fourches de réplication. Ce mécanisme perturbe davantage la réparation de l'ADN, conduisant à une additivité des perturbations, se traduisant par une mortalité cellulaire accrue (Lok et al., 2017; Murai et al., 2016; Stewart et al., 2017). Dans le cadre du cancer de l'ovaire, Onji et al. démontrent que l'efficacité du traitement par olaparib est améliorée en présence d'une forte expression de *SLFN11*, suggérant que *SLFN11* peut servir de biomarqueur pour prédire la réponse au traitement (Tableau 16). (Onji et al., 2024)

Tableau 16 | Modèle de synergie dans le traitement par un inhibiteur de PARP avec les biomarqueurs SLFN11 et BRCA (adapté de (Onji et al., 2024)).

		SLFN11	
		Absence	Présence
BRCA1/2 ^{mut}	Absence	Peu d'impact sur la génération de cassures simples brins Peu d'efficacité de l'inhibiteur de PARP = Résistance	Génération modérée de cassures simples brins de l'ADN Efficacité modéré
	Présence	Génération modérée de cassures simples brins de l'ADN Efficacité modéré	Génération de plus de cassures simples brins → Cas le plus délétères pour la survie des cellules cancéreuses Bonne efficacité du traitement

3.1.4.2 Synergie indépendamment de la voie HR

On peut distinguer deux formes de létalité synthétique pour les inhibiteurs de PARP. D'une part, la forme classique, qui repose sur une déficience dans la voie de réparation par la voie HR. D'autre part, une forme de létalité synthétique qui dépend d'autres altérations dans les mécanismes de réparation de l'ADN, telles que l'implication de *SLFN11*. *SLFN11* renforce l'effet des inhibiteurs de PARP en piégeant PARP sur les sites de dommages à l'ADN. Le stress généré par le complexe PARP-ADN provoque un stress de réplication, recrutant la protéine *SLFN11*. Le stress de réplication induit par le complexe PARP-ADN recrute la protéine *SLFN11*, ce qui permet de contourner les cancers sans mutation *BRCA1/2*. Ce mécanisme est décrit comme une « létalité hypersynthétique » (**Figure 36**). (Onji and Murai, 2022).

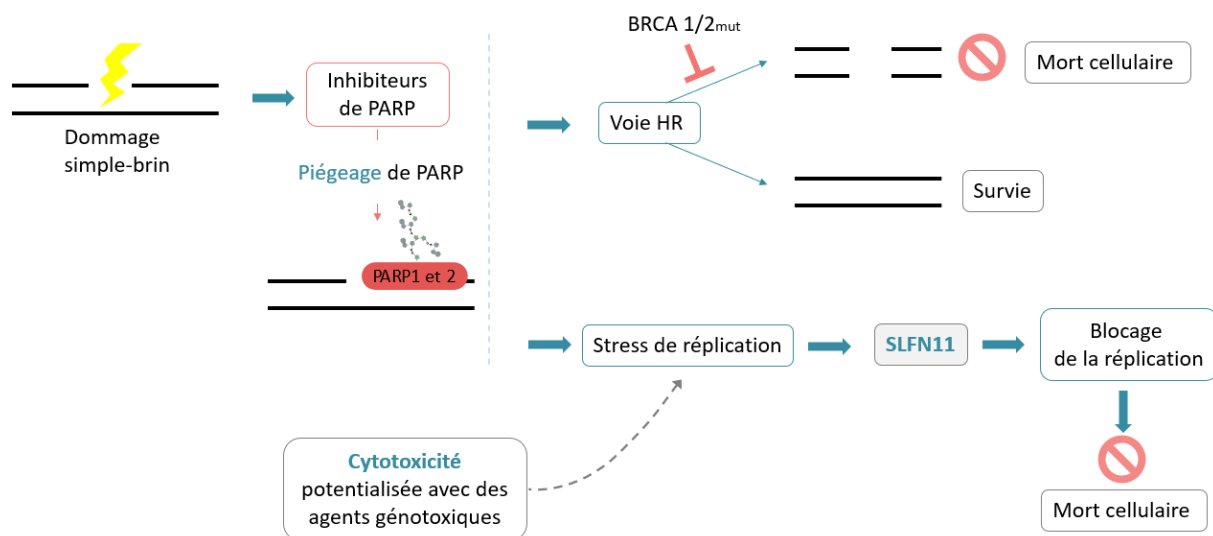


Figure 36 | Schéma récapitulatif montrant que *SLFN11* renforce l'effet des inhibiteurs de PARP en piégeant les protéines PARP sur les sites de dommages à l'ADN. Cela conduit à l'accumulation des lésions de l'ADN et à la mort cellulaire dans les cellules cancéreuses à forte expression de *SLFN11*. (Adapté de Murai et al., 2016).

Quatrième partie

1 *SLFN11* : vers une stratification des patients pour l'utilisation des inhibiteurs de PARP en combinaison aux agents génotoxiques

A ce jour, la combinaison d'un agent génotoxique avec un inhibiteur PARP est encore à ses prémices. Dans celles-ci, peut-on faire le lien avec l'intérêt de *SLFN11* ? Cette association semble particulièrement prometteuse dans le CPPC. Cette partie sera traitée autour d'une étude de cas afin de synthétiser les avancées potentielles pour le traitement du CPPC à base d'une combinaison Talazoparib + TMZ, en tenant compte du statut de *SLFN11*.

1.1 Etude de cas : *SLFN11* comme biomarqueur prometteur dans le cancer poumons à petites cellules

1.1.1 Généralités

Le lien entre *SLFN11* et la réponse aux chimiothérapies associé à un inhibiteur de PARP est actuellement beaucoup étudié dans le CPPC. Ce cancer représente un taux de survie à 5 ans inférieur à 10 %, ce qui en fait une des formes de cancer les plus agressives. De plus, les patients développent rapidement une résistance aux traitements (Byers and Rudin, 2015). L'étude de ce cancer est aussi intéressante car contrairement aux cancers du sein ou des ovaires, les mutations *BRCA1/2* sont particulièrement rares (Byers et al., 2012). La recherche d'autres biomarqueurs prédictifs de la réponse aux traitements est donc nécessaire. *SLFN11* est un facteur critique dans la sensibilité des inhibiteurs PARP dans le CPPC. A ce jour, tous les traitements standards du CPPC sont à base d'agents génotoxiques. Ce cancer répond plutôt bien à ces agents, avec presque 25% de guérison après traitement. Cette sensibilité est expliquée en grande partie par la perte homozygote de deux gènes essentiels dans de multiples voies de réponse aux dommages de l'ADN : *RBI* et *TP53* (presque 100 % des cas). Cette observation a conduit à développer une stratégie d'inhibition ciblée des voies de réparation afin d'augmenter davantage l'efficacité des thérapies actuelles (Byers et al., 2012; Lok et al., 2017).

1.1.2 Stratégie médicamenteuse

1.1.2.1 Inhibiteur PARP

Le mécanisme recherché avec les inhibiteurs de PARP est le piégeage de PARP sur l'ADN, ce qui permet d'agir indépendamment des déficiences dans la voie HR. Cependant, dans le cas du (CPPC), il a été observé que les niveaux de PARP sont basalement plus élevés par rapport à d'autres types de cancers. Cette caractéristique confère aux inhibiteurs de PARP une meilleure efficacité dans ce contexte.

1.1.2.2 Chimiothérapie à base de Témzolomide

Le TMZ quant à lui a prouvé son efficacité pour le CPPC, notamment dans le CPPC métastatique. En effet, son activité systémique et sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique permettent d'atteindre les métastases cérébrales, fréquentes dans ce cancer (Pietanza et al., 2012).

1.1.3 Etudes *in vitro*

Dans l'article de Murai et al., ils testèrent la corrélation de *SLFN11* dans 36 lignées cellulaires issues du NCI-60 (Figure 37A). Leur analyse a montré que les niveaux d'expression de *SLFN11* étaient significativement corrélés à la sensibilité au Talazoparib. Ils ont ensuite combiné ce traitement au TMZ à une dose non toxique. Les études de corrélation montrent plusieurs phénomènes : le traitement par Talazoparib ou l'association Talazoparib+TMZ sont fortement corrélés avec l'expression de *SLFN11*. De plus, la corrélation entre Talazoparib+TMZ et Talazoparib est elle-même hautement corrélée ($r=0.93$ $p<0.0001$) (Figure 37B), signifiant que l'inhibiteur de PARP est l'agent cytotoxique de la combinaison. Cependant, cette combinaison permet de diminuer l'IC50 du Talazoparib d'un facteur 10. Ces données montrent que l'expression de *SLFN11* est un facteur déterminant de la sensibilité au Talazoparib seul mais aussi de la combinaison avec le TMZ, augmentant la cytotoxicité de l'inhibiteur PARP (Murai et al., 2016).

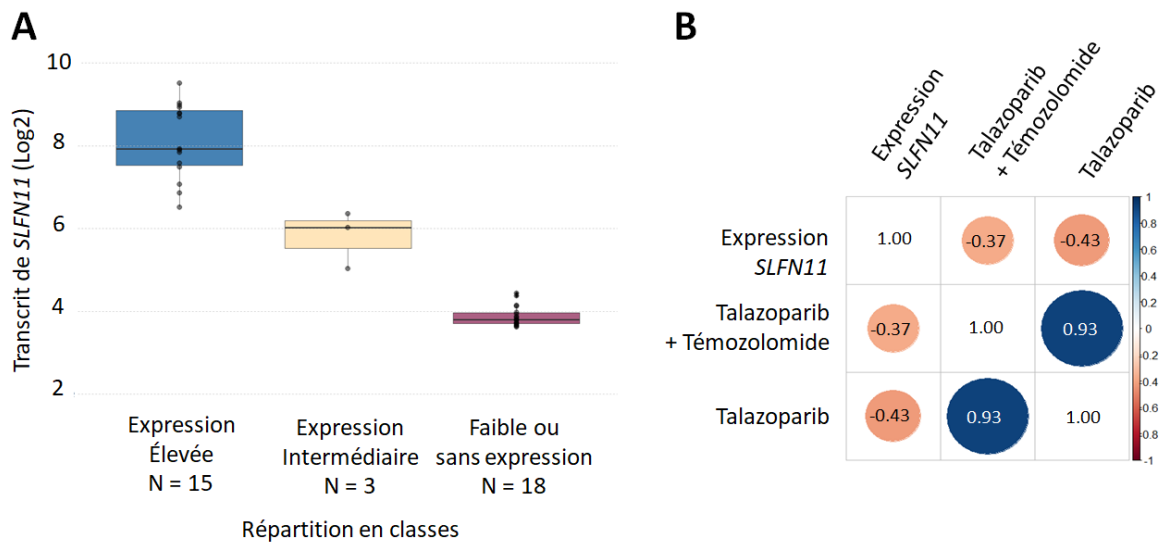


Figure 37 | Etudes des corrélations entre le Talazoparib et la combinaison Talazoparib+TMZ avec l'expression du gène *SLFN11* (Adapté de Murai et al., 2018).

A : Distribution de l'expression de *SLFN11* dans 36 lignées de CPPC issues du NCI-60.

B : Corrélation de l'expression de *SLFN11* (mRNA) avec la sensibilité au talazoparib comme agent unique ou en combinaison avec le TMZ (10µM). L'expression de *SLFN11* montre une corrélation à la sensibilité au Talazoparib en monothérapie ($r=0.438$, $p<0.01$) ou en association avec le TMZ ($p=0.37$) dans les cellules de CPPC *in vitro*.

1.1.4 Etudes *in vivo*

Il existe différentes méthodes pour étudier la croissance tumorale ou tester de nouveaux traitements *in vivo*. Puisque le gène *SLFN11* n'est pas présent chez la souris, différents modèles sont utilisés : les xénogreffes de souris de lignées cellulaires humaines¹⁰ implantées en sous-cutané ou orthotopique, ainsi que les PDX. Dans l'article de Murai et al. (2016), après avoir utilisé un modèle *in vitro*, les auteurs ont étudié la combinaison Talazoparib-TMZ dans des modèles de xénogreffes utilisant trois lignées cellulaires de CPPC (**Figure 38A**). Dans ces différentes lignées, les statuts de *SLFN11* et *MGMT* varient. Chaque agent a été testé seul et en combinaison, révélant une faible activité antitumorale dans les lignées NCI-H209 et NCI-H841. Cependant, dans les cancers *MGMT*⁻, le TMZ seul semble suffisant pour inhiber la croissance tumorale. À l'inverse, dans les cancers *MGMT*⁺, l'expression de *SLFN11* détermine la sensibilité à l'association Talazoparib-TMZ, avec une bonne réponse observée lorsque *SLFN11* est présent (Murai et al., 2016).

De la même manière, dans l'étude de Lok et al., différents PDX ont été utilisés afin de comparer l'efficacité des agents seuls ou en combinaison (**Figure 38B**). Le biomarqueur *MGMT* a également été évalué et a montré un impact dans les lignées *SLFN11*⁺ lorsque le TMZ était utilisé. En revanche, dans les PDX *SLFN11*⁻, aucune différence significative n'a été observée entre les différentes conditions de traitement, quel que soit le statut *MGMT*. Ces résultats indiquent que l'expression de *SLFN11* est un biomarqueur clé pour prédire la réponse favorable aux traitements en monothérapie ou en combinaison, alors que le statut *MGMT* est moins pertinent en l'absence ou en faible expression de *SLFN11* (Lok et al., 2017).

¹⁰ : **Xénogreffes de souris de lignées cellulaires** : généralement créées en implantant des lignées cellulaires cancéreuses établies dans des souris immunodéficientes en sous-cutané ou en orthotopique (dans l'organe d'origine du cancer).

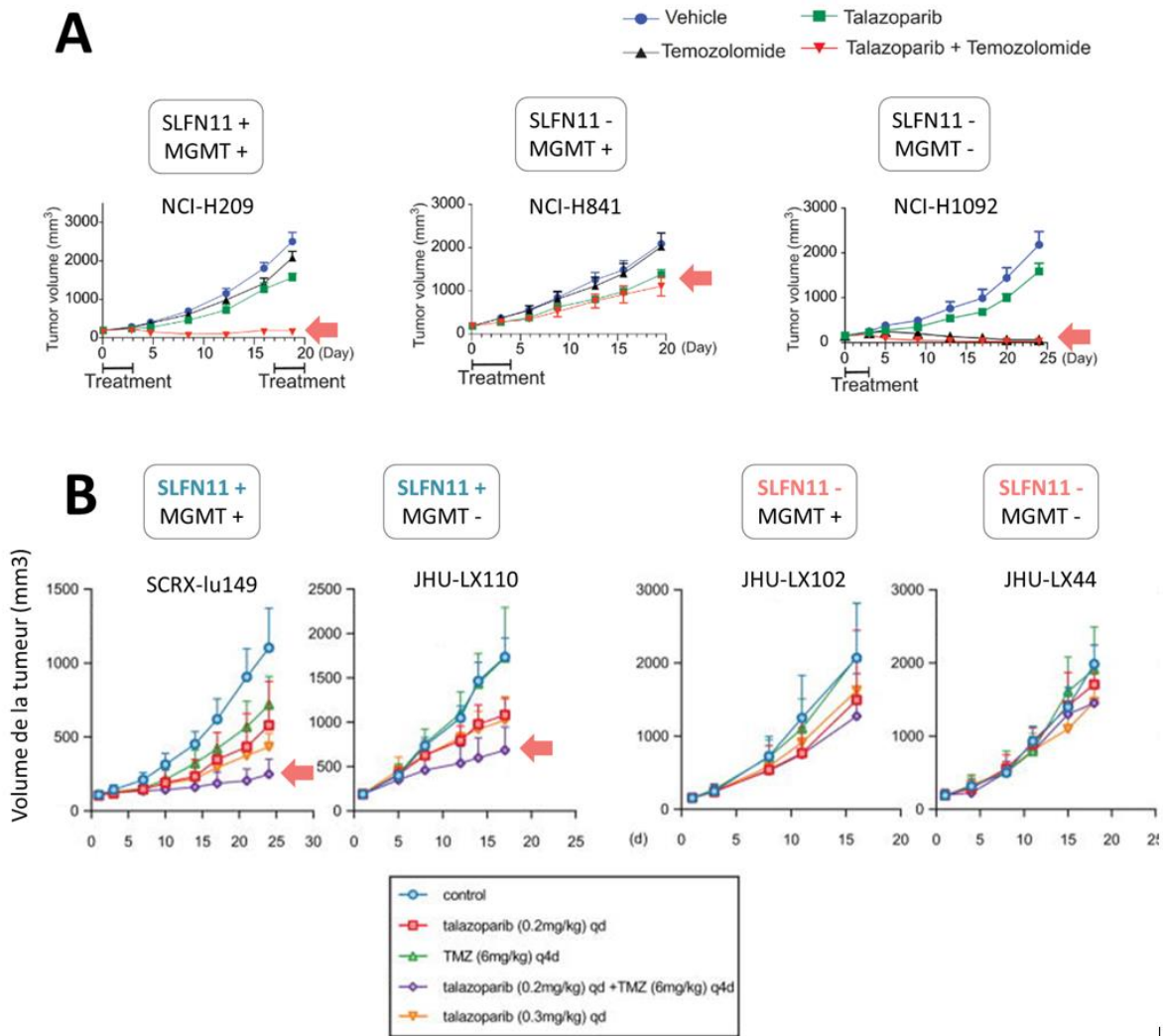


Figure 38 | Etudes de la combinaison talazoparib+TMZ in vivo

A : Xénogreffes de souris à partir de trois lignées cellulaires avec des niveaux de *SLFN11* et *MGMT* différents. Les tumeurs au départ mesuraient environ 125 mm³ pour chaque condition. Chaque condition a été traitée soit avec un véhicule, soit avec les agents TMZ ou Talazoparib seul ou la combinaison des deux agents (Murai et al., 2016).

B : Courbes de croissance du volume tumoral de 4 modèles PDX traités avec le médicament unique (TMZ ou Talazoparib) ou la combinaison. n = 4-5 par bras (Lok et al., 2017).

1.1.5 Essais cliniques

1.1.5.1 NCT01638546

Un essai clinique de phase II randomisé portant sur les rechutes de CPPC a été conduit pour comparer l'efficacité de l'association du TMZ et du Veliparib ou du TMZ avec un placebo (NCT01638546). Les résultats de cette étude indiquent que l'association des deux médicaments n'apporte pas de différence significative en termes de survie globale ou de survie sans progression. Les chercheurs ont ensuite stratifié les patients en fonction des niveaux de *SLFN11*, en utilisant le H-score (avec un seuil de positivité ≥ 1), afin d'examiner la survie sans progression. Ils ont constaté que dans le groupe recevant le TMZ associé au placebo, aucune différence significative n'a été observée. En revanche, dans le bras contenant l'inhibiteur de PARP associé au TMZ, les patients dont leur biopsie

montrait la présence de *SLFN11*, la médiane était meilleure (5.7 mois contre 3.6 mois, p-value =0.009) (**Annexe 8**) (Pietanza et al., 2018). Cependant, les limites de cette étude sont nombreuses et ont été critiquées. Parmi ces limitations, on peut citer la taille réduite de l'échantillon, la confusion entre biomarqueur pronostic et prédictif, ainsi que le caractère exploratoire de l'étude (Liang, 2019).

1.1.5.2 NCT04334941

Un autre essai clinique II est actuellement en cours aux Etats-Unis, afin de comparer la survie sans progression des sujets atteints du stade extensif du CPPC, qui sont positifs pour la protéine *SLFN11*. Ces patients sont randomisés pour recevoir soit l'Atezolizumab seul, soit une combinaison d'Atezolizumab et de Talazoparib (objectif primaire). L'avantage de cette étude réside dans l'utilisation du Talazoparib, ce qui pourrait offrir un bénéfice supplémentaire aux patients positifs pour *SLFN11*. Il s'agit actuellement du premier essai clinique qui utilise le biomarqueur *SLFN11* de manière prospective pour sélectionner les sujets. Les résultats de cette étude, dont le premier achèvement est prévu pour 2025, permettront de confirmer si les patients atteints de CPPC et exprimant *SLFN11*, tirent un bénéfice du Talazoparib en complément de l'immunothérapie standard dans le cadre d'un traitement d'entretien. (National Cancer Institute (NCI), 2024; Zhang et al., 2021).

1.1.6 Conclusion

Les deux études de Lok et al. Et de Murai et al. mettent en évidence le potentiel de l'expression de *SLFN11* comme biomarqueur pour la réponse aux inhibiteurs de PARP, en particulier en relation avec leur effet de piégeage. La combinaison du TMZ avec l'inhibiteur de PARP Talazoparib s'avère synergique, bien tolérée et efficace, et ce à travers plusieurs lignées cellulaire et PDX issues du CPPC. L'ensemble de ces éléments peuvent conclure que *SLFN11* serait un biomarqueur prometteur pour prédire la sensibilité aux inhibiteurs de PARP chez les patients atteints de CPPC, en association avec une chimiothérapie à base d'agents génotoxiques.

1.2 Autre étude

Au même titre que la comparaison entre les patients répondants ou non aux agents génotoxiques, qui a pu mettre en évidence le gène *SLFN11* comme prédicteur de réponse, d'autres essais transcriptomiques ont été réalisés pour les patients traités aux inhibiteurs de PARP. Une étude sur des patients atteints de sarcomes osseux et de tissus mous avancés a révélé que, chez ceux traités par Olaparib en combinaison avec le Trabectedine, un agent génotoxique formant des adduits à l'ADN, les répondeurs présentaient un niveau d'expression de *SLFN11* significativement plus élevé (Merlini et al., 2022) (**Figure 39**)

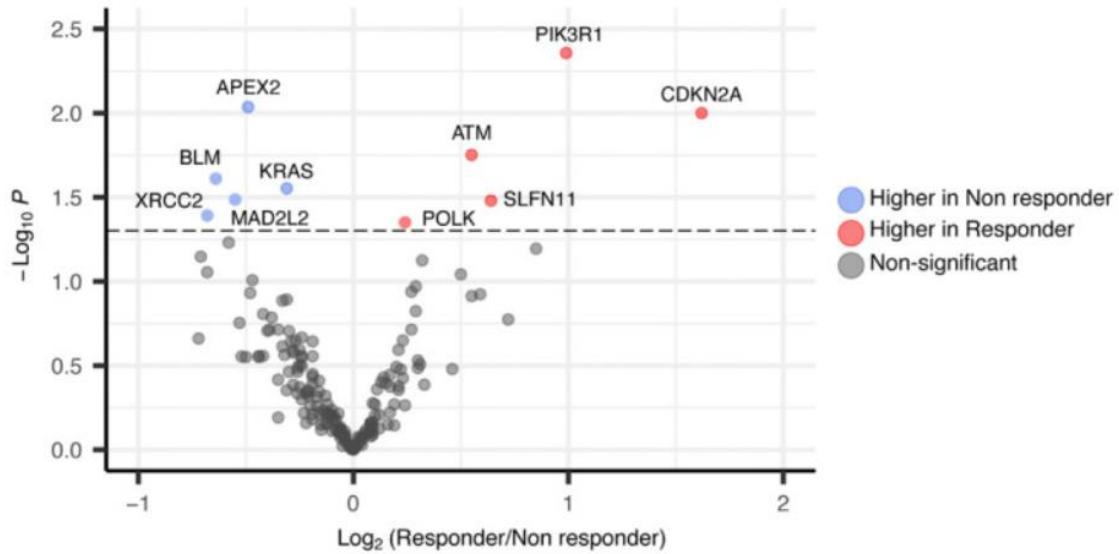


Figure 39 | Volcano plot montrant une expression différentielle des gènes de réponse et de réparation des dommages de l'ADN pour les patients répondeurs *versus* non répondeurs au traitement à base de Trabectedine et à l'Olaparib atteints d'un sarcome (Merlini et al., 2022).

1.2.1 Variabilités

Toutefois, quelques études semblent contradictoires quant à la confirmation du statut de biomarqueur prédictif pour *SLFN11* avec les inhibiteurs de PARP. En effet, plusieurs études montrent un apport de *SLFN11* dans le traitement avec l'Olaparib, sur des tissus tumoraux provenant de patients atteints de CPPC. Au contraire, une autre étude montre que cet apport est très limité dans le traitement du cancer du sein par Olaparib. Ces résultats soulignent la nécessité de confirmer le rôle de *SLFN11* dans une stratégie de traitement basée sur une quantification précise (Lok et al., 2017; Lord and Ashworth, 2017; Zhang et al., 2021).

1.2.2 Résistances

Dans l'étude de Murai et al, l'équipe démontre que *SLFN11* ne participe pas aux mécanismes de résistance aux inhibiteurs PARP qui peuvent survenir (voir partie 1.2.5). En effet, *SLFN11* n'intervient pas dans la voie de réparation HR, ni dans la voie d'efflux médicamenteux (Murai et al., 2016). Cependant, l'étude de Stewart montre que le traitement par inhibiteurs de PARP ou par le Cisplatine diminue les niveaux d'expression protéique de *SLFN11* dans les lignées de cellules d'adénocarcinome pulmonaire. Ce phénomène est surtout observé dans les cellules cancéreuses possédant un haut niveau d'expression de *SLFN11* (Stewart et al., 2017). Enfin, une diminution significative de *SLFN11* a été retrouvée dans les tumeurs après traitements par chimiothérapie (Gardner et al., 2017; Takashima et al., 2021). Dans ces cas, il serait pertinent de déterminer l'expression de *SLFN11* sur une biopsie récente avant début du traitement.

1.2.3 Adapter la stratégie médicamenteuse dans les cancers *SLFN11*-déficients

L'article de Murai et al. montre que la voie ATR fonctionne en parallèle de *SLFN11*. Dans des conditions où la protéine *SLFN11* est produite, la fourche de réplication est bloquée par *SLFN11* après un dommage à l'ADN, permettant aux inhibiteurs PARP de bloquer la voie de réparation. Dans le cas d'une déficience en *SLFN11*, il est possible d'induire un blocage en phase S par un inhibiteur d'ATR, de manière similaire à *SLFN11*. Cela montre la valeur potentielle d'une combinaison d'un inhibiteur PARP avec un inhibiteur de ATR, afin de surmonter la résistance aux inhibiteurs PARP des cellules *SLFN11*-déficientes (Murai et al., 2016).

De manière similaire, chez les personnes présentant un niveau faible d'expression de *SLFN11*, l'inhibition de cette voie permet de resensibiliser les cellules d'adénocarcinome pulmonaire au inhibiteur de PARP (Stewart et al., 2017)

Toutefois, plusieurs études montrent que certains modèles possédant un niveau faible de *SLFN11* répondent aux inhibiteurs de PARPs, alors que d'autres modèles avec une expression élevée de *SLFN11* présentent une résistance à ces inhibiteurs (Lok et al., 2017; Stewart et al., 2017). De même, l'étude de Stewart montre qu'un traitement à base de Cisplatine et d'inhibiteurs PARP faisait baisser le niveau d'expression de *SLFN11*, uniquement chez les cellules cancéreuses avec un niveau élevé de *SLFN11*. Par conséquent, l'analyse de ce biomarqueur dans des biopsies réalisées en début de traitement peut être un mauvais prédicteur de réponses aux thérapies de seconde ou troisième ligne.

1.2.4 Essais cliniques en cours

La compréhension de l'importance de la présence de la protéine de *SLFN11* dans la stratégie de traitement des patients dans le cancer a permis la conduite de différents essais cliniques à travers le globe. Il existe actuellement huit essais cliniques répertoriés en cours sur *SLFN11* dans le monde dans la base de données ClinicalTrials.org. Dans aucun cas, ils ne concernent un traitement pour réactiver cette protéine. Cinq d'entre eux étudient le lien entre un inhibiteur PARP et le statut *SLFN11*. Ces essais cliniques montrent le potentiel dans l'association du biomarqueur *SLFN11* dans la stratification des patients (**Tableau 17**).

Tableau 17 | Essais cliniques en cours ayant pour combinaison un inhibiteur PARP et un agent génotoxique, associant le biomarqueur SLFN11

Identification	Phase		PARP	Rôle de SLFN11	Statut	Début	Fin prévue	Localisation
NCT05718323	II	Le niraparib + l'anticorps anti-PD-L1 dans le traitement d'entretien du cancer du poumon à cellules souches étendues SLFN11-positif (RAISE)	Nicaparib	Stratification	En recrutement	20/12/2023	10/2025	France, Italie, Espagne, Suisse
NCT04334941	II	Le Tezolizumab + Talazoparib est plus efficace que l'atezolizumab seul en tant que traitement d'entretien pour les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules SLFN11-positif à un stade avancé.	Talazoparib	Stratification	Actif, recrutement terminé	20/07/2020	30/11/2025	Etats-Unis
NCT06217757	II	Sécurité et tolérance de la combinaison LDRT+ Sugemalimab+ Chimiothérapie +Olaparib pour le traitement de première ligne du cancer du poumon à petites cellules à un stade avancé et SLFN11-positif	Olaparib	Stratification	En recrutement	18/04/2024	20/03/2027	Chine
NCT04939662	II	Evaluation de la combinaison de l'Olaparib et Bevacizumab chez des sujets atteints de cancer du poumon à petites cellules en rechute, SLFN11-positif	Olaparib	Stratification	Complète	11/06/2021	27/10/2023	Corée du Sud
NCT03880019	II	Evalutation de l'association de l'Olaparib et du Temozolomide pour le traitement du léiomyosarcome utérin avancé	Olaparib	Exploratoire	Actif, recrutement terminé	19/08/2019	21/09/2024	Etats-Unis

1.3 Conclusion

Voici un schéma récapitulatif des différentes notions abordées dans ce manuscrit. Nous pouvons conclure que la synergie entre un inhibiteur de PARP et un agent génotoxique est particulièrement efficace lorsque les cellules cancéreuses présentent un défaut dans la voie HR (*BRCA1/2* muté, *ATR*, *p53*, etc.), quel que soit le mécanisme d'action de l'agent génotoxique. Bien qu'il ne soit pas exact de dire que le statut de *SLFN11* est sans importance, il semble que cette synergie puisse être efficace indépendamment de ce statut. Cependant, en l'absence de défaut dans la voie HR, le statut du biomarqueur *SLFN11* devient essentiel. *SLFN11* répond à l'action des inhibiteurs de PARP par un mécanisme de piégeage. Lorsque *SLFN11* est présent et fonctionnel, la synergie est particulièrement efficace, même sans défaut dans la voie HR. Ainsi, son statut peut être déterminant pour surmonter l'absence de défaut dans la voie HR.

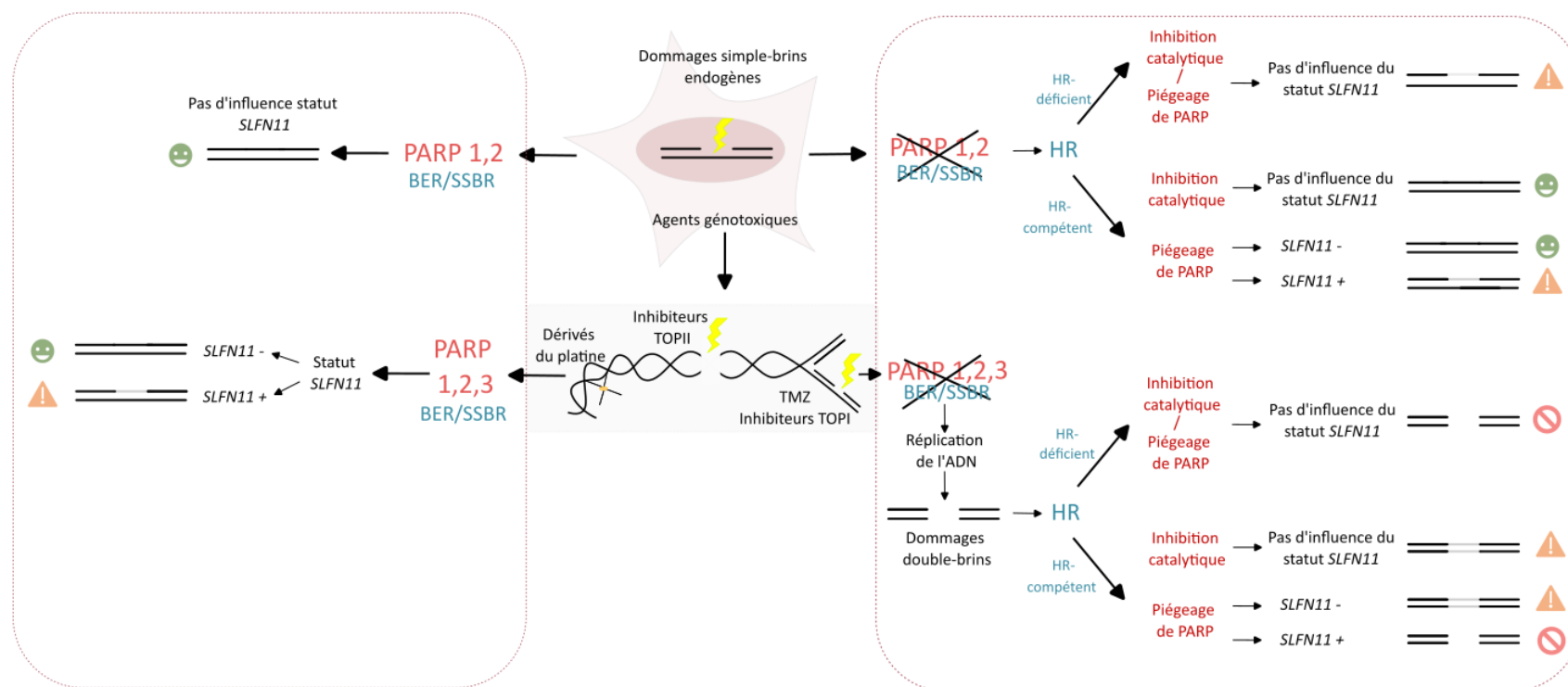


Figure 40 | Schéma récapitulatif des différentes synergies médicamenteuses avec des agents génotoxiques et/ou des inhibiteurs de PARP et de l'influence du biomarqueur *SLFN11*, dans le traitement du cancer

Conclusion générale et perspectives

« Il n'existe pas un, mais des cancers ».

La plupart des cancers ont longtemps été abordés comme des maladies monolithiques, sans tenir compte de leur hétérogénéité inter et intra-tumorale. L'avènement des techniques de génomique et de transcriptomique a permis d'élaborer des profils tumoraux détaillés et d'identifier divers sous-types de cancers. Cette prise de conscience de l'hétérogénéité tumorale, associée à l'identification de signatures génétiques spécifiques, permet désormais de mieux personnaliser les traitements pour chaque patient. La médecine de demain s'oriente ainsi vers une approche de plus en plus personnalisée. Cependant, il reste essentiel d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements. Bien que les traitements d'aujourd'hui s'orientent vers des thérapies ciblées à base d'immunothérapie et d'inhibiteurs de points de contrôle, la chimiothérapie reste largement utilisée, seule ou en combinaison.

Découvert pour la première fois en 2012 par deux groupes de recherche indépendants grâce à des bases de données bio-informatiques, *SLFN11* est aujourd'hui l'un des biomarqueurs les plus étudiés dans le traitement du cancer

Ce manuscrit a permis de mettre en avant plusieurs notions clés. Tout d'abord, il est évident que le biomarqueur *SLFN11* joue un rôle central dans la réponse aux agents génotoxiques par son implication dans la réparation de l'ADN. La structure hélicase de la protéine SLFN11 permet, après un dommage à l'ADN induit par ces traitements, de bloquer la réplication de l'ADN. L'absence de SLFN11 compromet donc la capacité à maintenir ces dommages après traitement par agents génotoxiques. Jusqu'à présent, la relation entre l'expression de *SLFN11* et la sensibilité aux agents génotoxiques a été explorée dans divers types de cancers, y compris les cancers du poumon, colorectal, ovarien, mammaire, de la tête et du cou, gastrique, vésical, œsophagien, ainsi que dans les sarcomes.

Cependant, même chez les cancers initialement sensibles à ces chimiothérapies, des résistances apparaissent rapidement, souvent en raison de la perte d'expression de *SLFN11*, principalement due à des mécanismes épigénétiques tel que l'hyperméthylation de son promoteur. Bien que des stratégies thérapeutiques aient montré un potentiel de réactivation de *SLFN11* pour contourner cette résistance, cela n'a été observé que dans des modèles cellulaires, nécessitant l'utilisation d'épi-médicaments peu utilisés en clinique en raison de leur toxicité. L'utilisation de ces médicaments en combinaison avec la chimiothérapie pourrait-elle être bénéfique pour les patients ? Les effets secondaires potentiellement délétères doivent également être considérés. Avec l'avènement des

techniques d'édition génétique et épigénétique, il y a un espoir de réactiver *SLFN11* de manière ciblée, limitant ainsi les effets non spécifiques sur le génome.

Étant donné que *SLFN11* est absent dans près de 50 % des cas, il serait pertinent de développer des combinaisons de traitements pour ces patients. Les inhibiteurs de PARP ont récemment démontré un fort potentiel dans le traitement du cancer, particulièrement pour les tumeurs présentant un défaut dans la voie de réparation HR. Bien qu'ils soient principalement utilisés en monothérapie, leur efficacité peut être limitée par l'apparition rapide de résistances via divers mécanismes. Une stratégie prometteuse consiste à les combiner avec des agents génotoxiques afin d'accroître les dommages à l'ADN et ainsi augmenter la cytotoxicité. Cependant, cette approche peut également accroître significativement les effets indésirables pour le patient. Il devient alors essentiel de stratifier les patients pour éviter l'administration de traitements lourds lorsque les chances de succès sont faibles. Dans ce contexte, le biomarqueur *SLFN11* se révèle particulièrement pertinent, surtout pour les cancers où la voie HR est intacte. Comme démontré dans ce manuscrit, *SLFN11* a une capacité notable à sensibiliser les cancers gastriques aux traitements génotoxiques, alors que seulement 10 % de ces cancers présentent un défaut dans la voie HR. En combinaison avec un inhibiteur de PARP, cette approche pourrait s'avérer particulièrement efficace.

En résumé, *SLFN11* montre un intérêt pour une approche théranostique dans le traitement du cancer. Il pourrait devenir un outil standard dans les stratégies thérapeutiques, similaire aux inhibiteurs de PARP pour les patients porteurs de mutations *BRCA 1/2*.

Cependant, plusieurs défis subsistent pour intégrer *SLFN11* dans les directives de soins. Un des principaux défis réside dans la distinction entre le rôle de *SLFN11* en tant que biomarqueur prédictif de la réponse au traitement et celui de biomarqueur de pronostic. De nombreuses confusions à ce sujet sont rapportées dans la littérature. Bien que la majorité des études s'accordent à dire que *SLFN11* est un biomarqueur prédictif d'une bonne sensibilité aux traitements lorsqu'il est exprimé, certaines études suggèrent qu'il pourrait être associé à un mauvais pronostic en l'absence de traitement.

Un des challenges non négligeables est sa détection et sa quantification. L'IHC est la méthode la plus utilisée, mais elle nécessite une intervention chirurgicale pour la biopsie. Cette méthode est donc peu confortable pour le patient, mais nécessite aussi la présence d'une équipe chirurgicale, donc l'utilisation de ressources de personnels et de coût élevé. De plus, l'IHC ne permet pas une quantification précise. La qualité peut être influencée par la nature de l'échantillon biologique, l'efficacité de l'anticorps utilisé, ainsi que par la subjectivité de la perception humaine. En effet, le signal de la protéine peut être présent mais en faible quantité. Comment interpréter ces résultats ? Peut-on trancher sur une quantification négative ou positive ? Une faible quantité est-elle suffisante pour avoir une réponse aux traitements correcte ? Cet enjeu de quantification n'est d'ailleurs pas le propre de la protéine *SLFN11*. C'est pourquoi les recherches se tournent vers la détection et la

quantification de biomarqueur dans les biopsies liquides, afin de détecter l'ADNtc. Cette technique permettrait par une simple prise de sang d'extraire plusieurs informations sur la tumeur. Cependant, cette méthode reste aussi critiquable car les CTC (et donc l'ADNct) sont en quantités variables selon la phase de la maladie ou du traitement.

En définitive, le biomarqueur *SLFN11* montre un fort potentiel pour prédire la réponse à la chimiothérapie à base d'agents génotoxiques. Associé aux inhibiteurs de PARP, sa présence permet de contourner la nécessité d'une mutation *BRCA1/2* pour l'administration du traitement. Les différentes études cliniques en cours pourront nous en apprendre davantage sur son potentiel et son intérêt dans la stratification des patients, afin de leur offrir la meilleure combinaison de soins possible, augmentant ainsi leurs chances de guérison tout en minimisant les effets indésirables.

Annexes

Annexe 1 | Lignées cellulaires et quelques données sur le panel NCI-60

Table 1: Metadata on the NCI-60 panel of cancer cell lines

Cell Line Name	tissue of origin ^a	age ^a	sex ^a	prior treatment ^{a,b}	Epithelial	histology ^{a,c}	ploidy ^d	p53 ^e
BR:MCF7	Breast	69	F	NA	yes	Adenocarcinoma- mammary gland; breast; metastatic site: pleural effusion;	3n-, Hypotriploid (58-68)	WT
BR:MDA_MB_231	Breast	51	F	NA	yes	Adenocarcinoma-mammary gland; breast; epithelial; metastatic site:	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
BR:HS578T	Breast	74	F	NA	yes	Carcinosarcoma-mammary gland; breast	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
BR:BT_549	Breast	72	F	NA	yes	Papillary infiltrating ductal carcinoma-mammary gland; breast	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	?
BR:T47D	Breast	54	F	NA	yes	infiltrating ductal carcinoma	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
CNS:SF_268	Central nervous system	24	F	Rad	no	Glioblastoma, ud	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
CNS:SF_295	Central nervous system	67	F	Rad	no	Glioblastoma, ud	5n+/-, Near-pentaploid 115+/- (104-126)	MT
CNS:SF_539	Central nervous system	34	F	Rad/BCNU/5FU/HU/6MP	no	Glial cell neoplasm	4n+/-, Near-tetraploid 92+/- (81-103)	WT
CNS:SNB_19	Central nervous system	47	M	None	no	Glioblastoma, ud	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	MT
CNS:SNB_75	Central nervous system	NA	F	None	no	Astrocytoma	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
CNS:U251	Central nervous system	75	M	NA	no	Glioblastoma,ud	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
CO:COLO205	Colon	70	M	NA	yes	Adenocarcinoma	3n, Triploid (69)	MT
CO:HCC_2998	Colon	NA	NA	NA	yes	carcinoma	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	MT
CO:HCT_116	Colon	NA	M	NA	yes	carcinoma-vpd	2n-, Hypodiploid (35-45)	?
CO:HCT_15	Colon	NA	NA	None	yes	Adenocarcinoma p/md	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	?
CO:HT29	Colon	44	F	None	yes	Adenocarcinoma-md	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	MT
CO:KM12	Colon	NA	NA	None	yes	Adenocarcinome-pd	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	MT
CO:SW_620	Colon	51	M	NA	yes	Carcinoma-ud	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	MT
LE:CCRF_CEM	Leukemia	4	F	Rad/Mtx/Ctx	no	ALL	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	MT
LE:HL_60	Leukemia	36	F	None	no	Pro myelocytic leukemia	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	MT
LE:K_562	Leukemia	53	F	Bisulfan/PIBr	no	CML	3n-, Hypotriploid (58-68)	MT
LE:MOLT_4	Leukemia	19	M	VB/6MP/Pred	no	ALL (cells were taken when patient was in relapse)	4n, Tetraploid (92)	WT
LE:RPMI_8226	Leukemia	61	M	None	no	Myeloma	3n-, Hypotriploid (58-68)	WT
LE:SR	Leukemia	11	M	None	no	Lymphoma	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	?
ME:LOXIMVI ^h	Melanoma	58	M	None	no	Malignant amelanotic melanoma	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	WT
ME:MALME_3M	Melanoma	43	M	None	no	Malignant melanotic melanoma	4n+/-, Near-tetraploid 92+/- (81-103)	WT
ME:M14	Melanoma	NA	NA	NA	no	Melanotic melanoma	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	MT
ME:SK_MEL_2	Melanoma	60	M	None	no	Malignant melanotic melanoma	4n-, Hypotetraploid (81-91)	WT
ME:SK_MEL_28	Melanoma	51	M	None	no	Malignant melanotic melanoma	4n-, Hypotetraploid (81-91)	MT
ME:SK_MEL_5	Melanoma	24	F	None	no	Malignant melanotic melanoma	4n+, Hypertetraploid (93-103)	WT
ME:UACC_257	Melanoma	NA	NA	NA	no	Melanotic melanoma	3n+, Hypertriploid (70-80)	WT
ME:UACC_62	Melanoma	NA	NA	NA	no	Melanotic melanoma	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	WT
ME:MDA_MB_435 ⁱ	Melanoma	31	F	NA	no	Ductal carcinoma- mammary gland; breast; duct; metastatic site	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
ME:MDA_N ^j	Melanoma	31	F	NA	no	Ductal carcinoma- mammary gland; breast; duct; metastatic site:	NA	MT
LC:A549	Non-Small Cell Lung	58	M	NA	yes	Adenocarcinoma-p/md	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	WT
LC:EKVX	Non-Small Cell Lung	NA	M	NA	yes	Adenocarcinoma-md	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	MT
LC:HOP_62	Non-Small Cell Lung	60	F	None	yes	adenocarcinoma-ud	4n+, Hypertetraploid (93-103)	MT
LC:HOP_92	Non-Small Cell Lung	62	M	None	yes	Large cell-ud	4n+/-, Near-tetraploid 92+/- (81-103)	MT
LC:NCI_H226	Non-Small Cell Lung	NA	M	None (non smoker)	yes	Squamous cell carcinoma-vpd	3n, Triploid (69)	MT
LC:NCI_H23	Non-Small Cell Lung	NA	M	None	yes	Adenocarcinoma-ud	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
LC:NCI_H322M	Non-Small Cell Lung	52	M	None	yes	Small cell Bronchioalveolar Carcinoma	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	MT
LC:NCI_H460	Non-Small Cell Lung	NA	M	NA	yes	Large Cell Carcinoma-ud	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	WT

LC:NCI_H522	Non-Small Cell Lung	NA	M	None	yes	Adenocarcinoma-vpd	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	MT
OV:IGROV1	Ovarian	47	F	Rad	yes	Cystoadenocarcinoma-pd	4n+/-, Near-tetraploid 92+/- (81-103)	MT
OV:OVCAR_3	Ovarian	60	F	CyPh/CsPt/Adr	yes	Adenocarcinoma-md	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	MT
OV:OVCAR_4	Ovarian	42	F	CyPh/CsPt/Adr	yes	Adenocarcinoma-md	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	WT
OV:OVCAR_5	Ovarian	67	F	None	yes	Adenocarcinoma-wd	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
OV:OVCAR_8	Ovarian	64	F	Ctx/Adr/CsPt/CyPh	yes	Carcinoma-ud	2n+, Hyperdiploid (47-57)	MT
OV:SK_OV_3	Ovarian	64	F	Thiotepa	yes	Adenocarcinoma-vpd	4n+/-, Near-tetraploid 92+/- (81-103)	?
OV:NCI_ADR_RES ^k	Ovarian	NA	F	NA	yes	Adenocarcinoma	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	MT
PR:PC_3	Prostate	62	M	NA	yes	Adenocarcinoma- prostate; metastatic site: bone;	4n, Tetraploid (92)	MT
PR:DU_145	Prostate	69	M	Androgen independent and unresponsive to hormone therapy	yes	prostate; metastatic site: brain; carcinoma (patient with metastatic carcinoma of the prostate and a 3 year history of lymphocytic leukemia.)	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	?
RE:786_0	Renal	58	M	None	yes	Adenocarcinoma	4n+/-, Near-tetraploid 92+/- (81-103)	MT
RE:A498	Renal	52	F	NA	yes	Adenocarcinoma	3n, Triploid (69)	WT
RE:ACHN	Renal	22	M	Rad/VB/CCNU/Mto/Pred	yes	Renal cell carcinoma-p/md	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	WT
RE:CAKI_1	Renal	49	M	Rad/HU/5FU/Mtx/Ctx	yes	Clear cell carcinoma	3n, Triploid (69)	WT
RE:RXF_393	Renal	54	M	None	yes	hypernephroma-pd	3n+/-, Near-triploid 69+/- (58-80)	MT
RE:SN12C	Renal	43	M	None	yes	Renal cell carcinoma-pd	3n, Triploid (69)	MT
RE:TK_10	Renal	43	M	None	yes	Renal Spindle cell carcinoma	4n, Tetraploid (92)	MT
RE:UO_31	Renal	NA	F	None	yes	Renal cell carcinoma-vpd	2n+/-, Near-diploid 46+/- (35-57)	WT

Annexe 2 | Tableau montrant 20 gènes qui présentent la plus haute corrélation des profils d'expressions avec l'activité de quatre inhibiteurs TOPI différents. L'analyse a été réalisée sur 17 000 gènes et sur les profils disponibles dans la base de données NCI-60. On peut remarquer qu'ici, un seul gène a montré un r de Pearson $> 0,613$ avec la réponse aux quatre composés : SLFN11. (Zoppoli et al., 2012).

Gene symbol*	GO biological process [†]	Camptothecin [‡]	Topotecan [‡]	Irinotecan [‡]	NSC724998 [‡]
SLFN11	—	0.707	0.714	0.613	0.613
STRADA	Protein amino acid phosphorylation	0.556	0.450	0.440	0.518
EP400	Chromatin modification	0.513	0.404	0.516	0.417
SFPQ	Alternative nuclear mRNA splicing via spliceosome	0.402	0.428	0.496	0.395
MST4	Protein amino acid phosphorylation	0.390	0.333	0.517	0.465
DDX23	<i>cis</i> -assembly of precatalytic spliceosome	0.365	0.369	0.548	0.419
RAB39B	Small GTPase-mediated signal transduction	0.380	0.348	0.456	0.496
PFAS	Purine nucleotide biosynthetic process	0.406	0.396	0.410	0.446
CUTC	Copper ion transport	0.455	0.389	0.398	0.389
ASB3	Intracellular signaling cascade	0.392	0.394	0.439	0.399
ZNF764	Regulation of transcription, DNA-dependent	0.452	0.392	0.373	0.400
ARHGEF6	Apoptosis	0.366	0.406	0.423	0.408
SPAG5	Cell cycle	0.390	0.365	0.444	0.395
CHD1L	DNA repair	0.360	0.393	0.387	0.445
METT10D	—	0.357	0.420	0.412	0.394
POLE3	DNA replication	0.354	0.353	0.454	0.390
ZFP1	Regulation of transcription, DNA-dependent	0.351	0.355	0.428	0.411
DCP1B	Nuclear-transcribed mRNA catabolic process, nonsense-mediated decay	0.352	0.357	0.460	0.370
ELMOD1	Phagocytosis	0.384	0.338	0.431	0.336
SAFB2	Regulation of transcription	0.364	0.379	0.350	0.384

Annexe 3 | Agents anticancéreux utilisés en clinique et leurs corrélations avec le transcrite SLFN11 (Zoppoli et al., 2012)

NSC*	Chemical name [†]	Mechanism of action	r^{\ddagger}	P value [§]	FDR [¶]
Compounds with significantly positive correlation with SLFN11 transcript					
609699	Topotecan	Topoisomerase I inhibitor	0.714	2.2×10^{-10}	1.9×10^{-9}
616348	Irinotecan	Topoisomerase I inhibitor	0.613	2.5×10^{-7}	7.3×10^{-6}
301739	Mitoxantrone	Topoisomerase II inhibitor	0.624	1.3×10^{-7}	4.5×10^{-6}
141540	Etoposide	Topoisomerase II inhibitor	0.533	1.4×10^{-5}	2.2×10^{-10}
82151	Daunorubicin	Topoisomerase II inhibitor	0.399	0.002	0.018
v123127	Doxorubicin	Topoisomerase II inhibitor	0.387	0.002	0.024
3088	Chlorambucil	Alkylating agents at N7 guanine	0.750	8.1×10^{-12}	1.2×10^{-9}
8806	Melphalan	Alkylating agents at N7 guanine	0.680	3.2×10^{-9}	3.3×10^{-9}
119875	Cisplatin	Alkylating agents at N7 guanine	0.619	1.7×10^{-7}	5.4×10^{-6}
241240	Carboplatin	Alkylating agents at N7 guanine	0.488	8.9×10^{-5}	0.001
409962	Carmustine	Alkylating agents at O6 guanine	0.439	0.001	0.006
613327	Gemcitabine	DNA synthesis inhibitor	0.669	7.0×10^{-9}	7.0×10^{-9}
V63878	Cytarabine	DNA synthesis inhibitor	0.644	3.8×10^{-8}	1.5×10^{-6}
Compounds with nonsignificant correlation with SLFN11 transcript					
67574	Vincristine	Tubulin active antimetabolic agent	0.067	n.s.	n.s.
49842	Vinblastine	Tubulin active antimetabolic agent	0.054	n.s.	n.s.
125973	Taxol	Tubulin active antimetabolic agent	-0.100	n.s.	n.s.
718781	Erlotinib	Kinase inhibitor	0.147	n.s.	n.s.
732517	Dasatinib	Kinase inhibitor	0.041	n.s.	n.s.
750690	Sunitinib	Kinase inhibitor	0.001	n.s.	n.s.
747971	Sorafenib	Kinase inhibitor	-0.075	n.s.	n.s.
715055	Gefitinib	Kinase inhibitor	-0.090	n.s.	n.s.
745750	Lapatinib	Kinase inhibitor	-0.093	n.s.	n.s.
743414	Imatinib	Kinase inhibitor	-0.167	n.s.	n.s.
747599	Nilotinib	Kinase inhibitor	-0.212	n.s.	n.s.
733504	Everolimus	mTOR inhibitor	0.160	n.s.	n.s.
109229	L-asparaginase	Protein synthesis inhibitor	-0.086	n.s.	n.s.
681239	Bortezomib	Proteasome inhibitor	-0.123	n.s.	n.s.

Correlation is between the in vitro activities of commonly used FDA-approved anticancer drugs and SLFN11 transcript across the NCI-60. n.s., not significant.

*National Service Center (NSC) number assigned by the Developmental Therapeutics Program to compounds tested in the NCI-60.

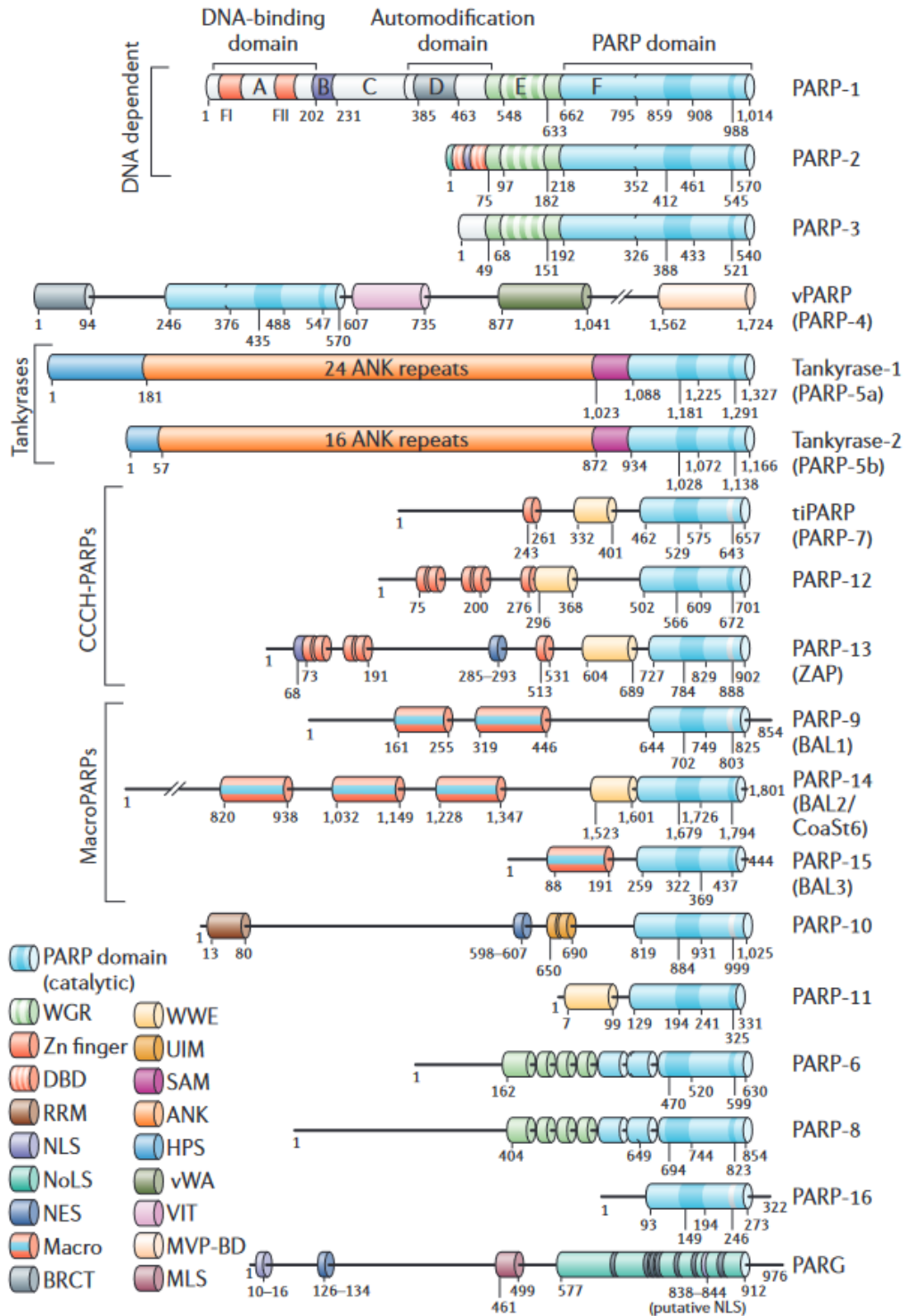
[†]Commonly used chemical name.

[‡]Pearson's correlation coefficient.

[§]Two-sided P value.

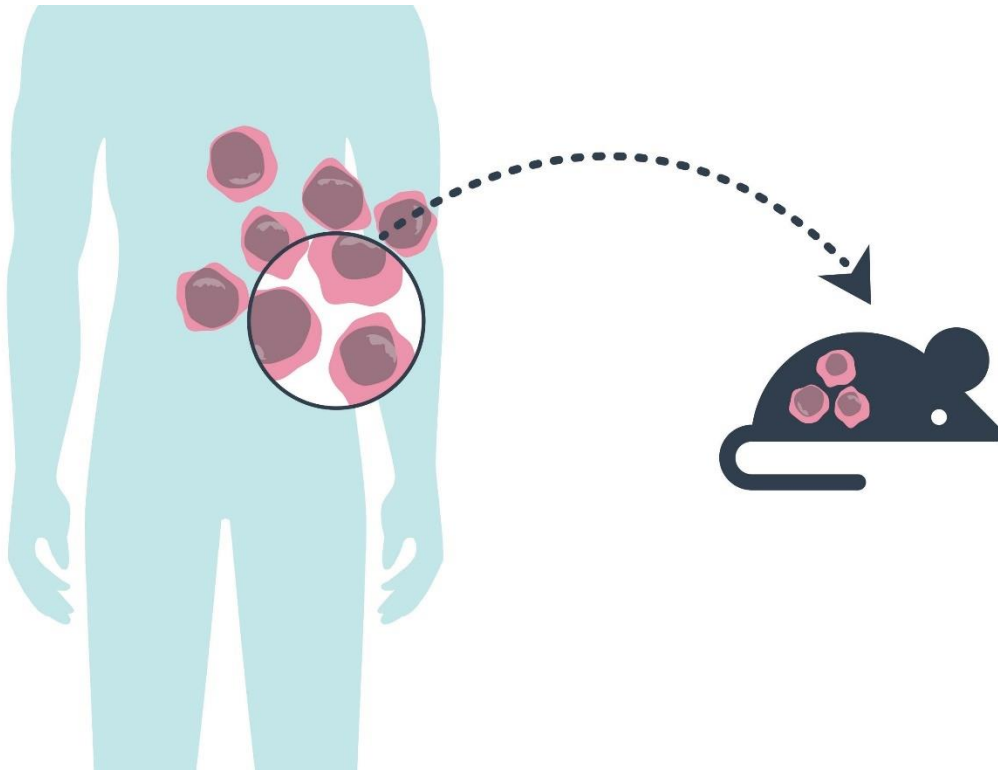
[¶]Step-up False Discovery Rate (FDR). An extensive correlation analysis with 1,444 compounds tested in the NCI-60 (9, 10) is available in [Dataset S2](#).

Annexe 4 La superfamille PARP. Architecture des domaines des 17 membres de la superfamille des poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) et de la poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG). (Schreiber et al., 2006)



Annexe 5 | Principe des xéno greffes dérivées de patients.

Les PDX, ou xéno greffes dérivées de patients (Patient-Derived Xenografts), sont un modèle de recherche préclinique en cancérologie. Ils consistent à implanter des échantillons de tumeurs humaines directement dans des animaux immunodéficients, généralement des souris, pour étudier le comportement des tumeurs et tester des traitements anticancéreux. Préparation de l'échantillon tumoral : Un échantillon de tumeur est prélevé directement d'un patient atteint de cancer, soit par biopsie, soit après une chirurgie. Cet échantillon contient non seulement des cellules tumorales mais aussi des cellules stromales, ce qui permet de maintenir la complexité du microenvironnement tumoral humain. L'échantillon tumoral est implanté sous la peau ou dans l'organe correspondant d'une souris immunodéficiente (souvent une souris nude ou une souris SCID). Ces souris sont génétiquement modifiées pour avoir un système immunitaire affaibli, ce qui permet la croissance de tissus humains sans rejet immunitaire.



Annexe 6 | Liste de 82 essais cliniques portant sur l'efficacité de l'association d'un inhibiteur de PARP et d'une chimiothérapie.

Les essais cliniques ont été trouvés en recherchant « inhibiteur de PARP », « chimiothérapie » et « combinaison » dans ClinicalTrials.gov et les caractéristiques ont été extraites. HRD: déficience dans la voie de recombinaison homologue (Phan et al., 2023)

Title	Status	Study results available	Conditions	Interventions	Clinical trial number	Phase	Selected for HRD status	HRD status as a secondary objective	Year of initiation
BGB-290 and Temozolomide in Treating Patients with Recurrent Gliomas with IDH1/2 Mutations	Active, not recruiting	No	Glioblastoma	BGB-290, Temozolomide	NCT03914742	I/II	Yes (IDH mutation)	-	2019
Talazoparib and Low-Dose Temozolomide in Treating Participants With Relapsed or Refractory Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer	Active, not recruiting	No	Small Cell Lung Carcinoma	Talazoparib, Temozolomide	NCT03672773	II	No	No	2018
ARIEL4: A Study of Rucaparib Versus Chemotherapy BRCA Mutant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer Patients	Active, not recruiting	Yes	Ovarian, Fallopian Tube, Peritoneal Cancer	Chemotherapy, Rucaparib	NCT02855944	III	Yes (BRCA mutation)	-	2016
Veliparib With Carboplatin and Paclitaxel and as Continuation Maintenance Therapy in Adults With Newly Diagnosed Stage III or IV, High-grade Serous, Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer	Active, not recruiting	Yes	Ovarian Cancer	Veliparib, Paclitaxel, Carboplatin	NCT02470585	III	Yes (BRCA mutation and HRD score)	-	2015
Testing the Addition of the Anti- Cancer Drug Talazoparib to the Combination of Carboplatin and Paclitaxel for the Treatment of Advanced Cancer	Active, not recruiting	No	Advanced Malignant Solid Neoplasm	Carboplatin, Paclitaxel, Talazoparib	NCT02317874	I	Yes (BRCA mutation)	-	2014
A Phase 3 Randomized, Placebo- controlled Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Veliparib (ABT-888) in HER2-negative Metastatic or Locally Advanced Unresectable BRCA-associated Breast Cancer	Active, not recruiting	Yes	Breast Cancer	Veliparib, Carboplatin, Paclitaxel	NCT02163694	III	Yes (BRCA mutation)	-	2014

Gemcitabine Hydrochloride and Cisplatin With or Without Veliparib or Veliparib Alone in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer	Active, not recruiting	No	Pancreatic Cancer	Cisplatin, Gemcitabine, Veliparib	NCT01585805	II	Yes (<i>BRCA</i> , <i>PALB2</i> mutation)	-	2012
Veliparib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery and Liver or Kidney Dysfunction	Active, not recruiting	No	Metastatic Solid Tumours	Carboplatin, Paclitaxel, Veliparib	NCT01366144	I	No	No	2011
Cyclophosphamide and Veliparib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	Active, not recruiting	No	Breast Cancer	Cyclophosphamide, Veliparib	NCT01351909	I	No	No	2011
Veliparib With or Without Carboplatin in Treating Patients With Stage IV Breast Cancer	Active, not recruiting	No	Breast Cancer	Carboplatin, Veliparib	NCT01149083	II	Yes (<i>BRCA</i> mutation)	-	2010
Veliparib and Temozolomide in Treating Patients With Acute Leukemia	Active, not recruiting	No	Leukaemia	Temozolomide, Veliparib	NCT01139970	I	No	Yes (average expression of <i>MGMT</i>)	2010
Study to Compare the Efficacy and Safety of Olaparib When Given in Combination With Carboplatin and Paclitaxel, Compared With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Ovarian Cancer	Active, not recruiting	Yes	Ovarian Cancer	Olaparib, Paclitaxel, Carboplatin	NCT01081951	II	No	No	2010
Efficacy Study of Olaparib With Paclitaxel Versus Paclitaxel in Gastric Cancer Patients	Active, not recruiting	Yes	Gastric Cancer	Olaparib, Paclitaxel	NCT01063517	II	Yes (<i>ATM</i> protein status)	-	2010
Veliparib and Topotecan Hydrochloride in Treating Patients With Solid Tumors, Relapsed or Refractory Ovarian Cancer, or Primary Peritoneal Cancer	Active, not recruiting	No	Ovarian Cancer	Topotecan Hydrochloride, Veliparib	NCT01012817	I/II	No	Yes (<i>BRCA</i> mutation)	2009
ABT-888 and Temozolomide for Metastatic Breast Cancer and <i>BRCA1/2</i> Breast Cancer	Active, not recruiting	No	Breast Cancer	ABT-888, Temozolomide	NCT01009788	II	No	Yes (expansion cohort investigating <i>BRCA</i> mutation)	2009
Veliparib, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Non-Hodgkin Lymphoma	Active, not recruiting	No	Non-Hodgkin Lymphoma, Solid Neoplasm	Cyclophosphamide, Doxorubicin Veliparib	NCT00740805	I	No	Yes (Phase II cohort enrolls <i>BRCA</i> mutated patients)	2008
Veliparib and Irinotecan Hydrochloride in Treating Patients With Cancer That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery	Active, not recruiting	No	Metastatic Solid Neoplasms	Irinotecan Hydrochloride, Veliparib	NCT00576654	I	No	Yes	2007

Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Carboplatin and/or Paclitaxel	Active, not recruiting	No	Breast Cancer, Ovarian Cancer	AZD2281, Carboplatin, Paclitaxel	NCT00516724	I	No	No	2007
Rucaparib and Irinotecan in Cancers With Mutations in DNA Repair	Completed	No	Solid Neoplasms	Rucaparib, Irinotecan	NCT03318445	I	Yes (DNA repair defects)	-	2017
Study of Gemcitabine, Carboplatin and VELIPARIB (ABT-888) in Refractory Testicular Germ Cell Cancer	Completed	No	Testicular Cancer	Veliparib, Gemcitabine, Carboplatin	NCT02860819	II	No	No	2016
Veliparib in Combination With Carboplatin And Weekly Paclitaxel in Japanese Subjects With Ovarian Cancer	Completed	No	Ovarian Cancer	Veliparib, Carboplatin, Paclitaxel	NCT02483104	I	No	No	2015
Talazoparib Plus Irinotecan With or Without Temozolomide in Children With Refractory or Recurrent Solid Malignancies	Completed	No	Childhood Solid Tumors	Talazoparib, Irinotecan, Temozolomide, Filgrastim, Peg-filgrastim	NCT02392793	I	No	No	2015
Dose Escalation and Double-blind Study of Veliparib in Combination With Carboplatin and Etoposide in Treatment-naive Extensive Stage Disease Small Cell Lung Cancer	Completed	Yes	Small Cell Lung Cancer	Veliparib, Carboplatin, Etoposide	NCT02289690	I/II	No	No	2014
Study Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Adults Receiving First Cytotoxic Chemotherapy for Metastatic or Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Who Are Current or Former Smokers	Completed	Yes	Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer	Paclitaxel, Carboplatin, Cisplatin, Veliparib, Pemetrexed	NCT02264990	III	No	No	2014
Study Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin and Paclitaxel in Previously Untreated Advanced or Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	Completed	No	Squamous Non-Small Cell Lung Cancer	Carboplatin, Veliparib, Paclitaxel	NCT02106546	III	No	No	2014
ESPI/SARC025 Global Collaboration: A Phase I Study of a Combination of the PARP Inhibitor, Niraparib and Temozolomide and/or Irinotecan Patients With Previously Treated, Incurable Ewing Sarcoma	Completed	No	Ewing Sarcoma	Niraparib, Temozolomide, Irinotecan	NCT02044120	I	No	No	2014

A Study Evaluating Veliparib as a Single Agent or in Combination With Chemotherapy in Subjects With Solid Tumors	Completed	No	Solid Tumors	Veliparib, Carboplatin, Paclitaxel, FOLFIRI	NCT02033551	I	Yes (DNA repair defects)	-	2014
Veliparib and Floxuridine in Treating Patients With Metastatic Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal Cavity, or Fallopian Tube Cancer	Completed	No	Ovarian, Fallopian Tube, Peritoneal Cancer	Floxuridine, Veliparib	NCT01749397	I	No	Yes (assesses presence of HRD mutations)	2012
Cisplatin and Etoposide With or Without Veliparib in Treating Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer	Completed	Yes	Small Cell Lung Carcinoma	Cisplatin, Etoposide, Veliparib	NCT01642251	II	No	No	2012
Temozolomide With or Without Veliparib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Small Cell Lung Cancer	Completed	Yes	Small Cell Lung Carcinoma	Temozolomide, Veliparib	NCT01638546	II	No	Yes (DNA damage markers as other outcome measures)	2012
An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor E7449 as Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B-cell Malignancies and in Combination With Temozolomide (TMZ) or With Carboplatin and Paclitaxel in Subjects With Advanced Solid Tumors	Completed	No	Solid Tumors	E7449, Temozolomide, Carboplatin, Paclitaxel	NCT01618136	I/II	No	Yes (Phase 2 enrolls ATM-deficient patients)	2012
A Clinical Study Conducted in Multiple Centers Comparing Veliparib in Combination With Carboplatin and Paclitaxel Versus a Placebo in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer	Completed	No	Non-Small Cell Lung Cancer	Veliparib, Carboplatin, Paclitaxel	NCT01560104	II	No	No	2012
Study Evaluating Efficacy And Tolerability Of Veliparib in Combination With Temozolomide (TMZ) or In Combination With Carboplatin and Paclitaxel Versus Placebo in Participants With Breast Cancer Gene (BRCA)1 and BRCA2 Mutation and Metastatic Breast Cancer	Completed	Yes	Breast Cancer	Veliparib, Carboplatin, Temozolomide, Paclitaxel	NCT01506609	II	Yes (BRCA mutation)	-	2012
ABT-888 Plus Metronomic Cyclophosphamide to Treat Cancer	Completed	No	Neoplasms, Lymphoma	ABT-888, Cyclophosphamide	NCT01445522	I	No	No	2011
AZD2281 Plus Carboplatin to Treat Breast and Ovarian Cancer	Completed	No	Breast Cancer, Ovarian Cancer	AZ2281, Carboplatin	NCT01445418	I	Yes (BRCA mutation)	-	2011

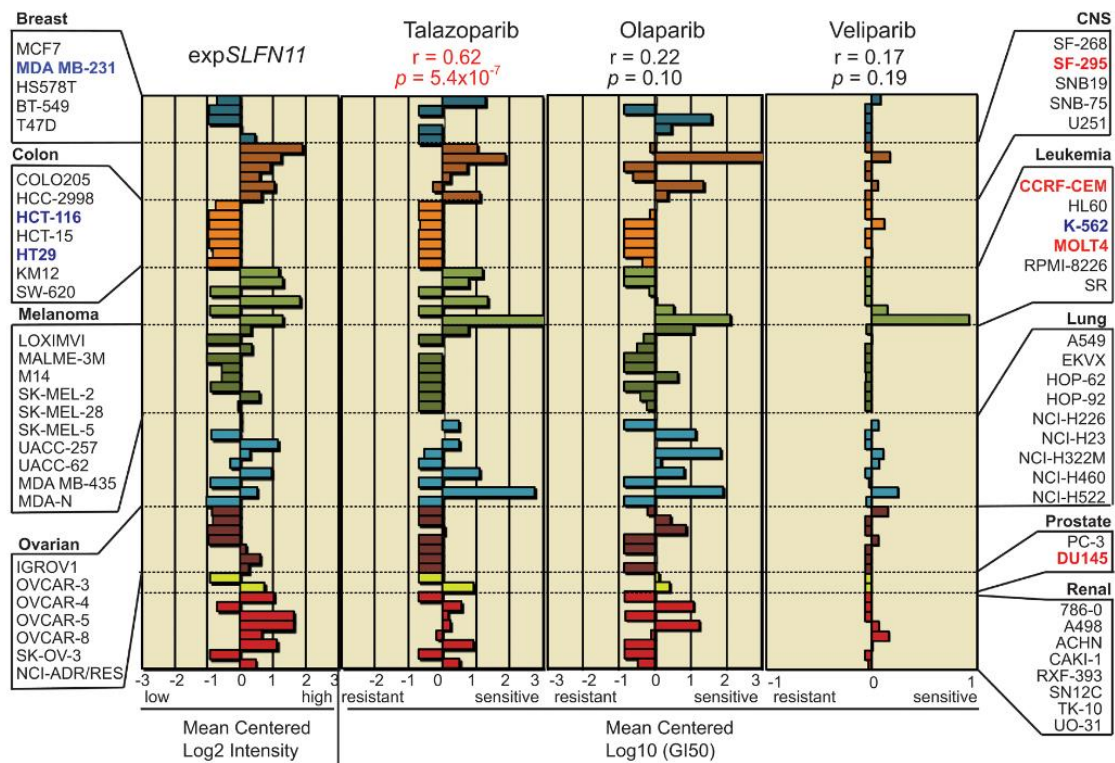
Olaparib and Temozolomide in Treating Patients With Relapsed Glioblastoma	Completed	No	Brain, Central Nervous System Tumors	Olaparib, Temozolomide	NCT01390571	I	No	Yes (secondary analysis of DNA repair genes)	2011
Study of CEP-9722 in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Patients With Advanced Solid Tumors or Mantle Cell Lymphoma	Completed	No	Solid Tumors, Mantle Cell Lymphoma	CEP-9722, Gemcitabine, Cisplatin	NCT01345357	I	No	No	2011
Phase II ABT-888 With Cyclophosphamide	Completed	Yes	Ovarian, Peritoneal, Breast, Fallopian Tube Cancer	ABT-888, Cyclophosphamide	NCT01306032	II	No	Yes (Group 1 enrolls <i>BRCA</i> -positive patients)	2011
Paclitaxel, Cisplatin, and Veliparib in Treating Patients With Advanced, Persistent, or Recurrent Cervical Cancer	Completed	No	Cervical Cancer	Cisplatin, Paclitaxel, Veliparib	NCT01281852	I	No	Yes (secondary analysis of loss of Fanconi Anemia formation)	2011
Veliparib in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors	Completed	No	Solid Tumours	Carboplatin, Paclitaxel, Veliparib	NCT01281150	I	No	Yes (secondary analysis of HRD genes)	2011
Veliparib and Carboplatin in Treating Patients With HER2-Negative Metastatic Breast Cancer	Completed	No	Breast Cancer	Carboplatin, Fluorothymidine F-18, Veliparib	NCT01251874	I	No	Yes	2010
Olaparib in Combination With Carboplatin for Refractory or Recurrent Womens Cancers	Completed	No	Ovarian, Breast, Peritoneal, Fallopian Tube, Endometrial Cancer	Carboplatin, Olaparib	NCT01237067	I	No	No	2010
ABT-888 and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	Completed	No	Solid Tumours	Gemcitabine Hydrochloride, Veliparib	NCT01154426	I	Yes (<i>BRCA</i> mutation)	-	2010
Veliparib and Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With Recurrent Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer or Metastatic Breast Cancer	Completed	No	Ovarian, Breast, Peritoneal, Fallopian Tube Cancer	Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Veliparib	NCT01145430	I	No	Yes (secondary analysis of <i>BRCA</i> mutation)	2010
Study of Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor E7016 in Combination With Temozolomide in Subjects With Advanced Solid Tumors	Completed	No	Solid Tumors	E7016, Temozolomide	NCT01127178	I	No	No	2010
A Study of ABT-888 in Combination With Carboplatin and Gemcitabine in Subjects With Advanced Solid Tumors	Completed	No	Solid Tumors	Veliparib, Carboplatin, Gemcitabine	NCT01063816	I	No	No	2010
A Study of ABT-888 in Combination With Temozolomide for Colorectal Cancer	Completed	Yes	Colorectal Cancer	Temozolomide, ABT-888	NCT01051596	II	No	No	2010

Veliparib With or Without Mitomycin C in Treating Patients With Metastatic, Unresectable, or Recurrent Solid Tumors	Completed	No	Solid Neoplasm	Mitomycin, Veliparib	NCT01017640	I	Yes (deficient Fanconi Anemia pathway)	-	2009
A Study Of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor PF-01367338 In Combination With Several Chemotherapeutic Regimens	Completed	No	Solid Tumours	PF-01367338, Carboplatin	NCT01009190	I	No	No	2009
A Phase I Study of ABT-888, an Oral Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase and Temozolomide in Children With Recurrent/Refractory CNS Tumors	Completed	No	Central Nervous System Tumours	Temozolomide, ABT-888	NCT00994071	I	No	No	2009
AZD2281 and Cisplatin Plus Gemcitabine to Treat Solid Tumor Cancers	Completed	No	Neoplasms	AZD 2281, Cisplatin, Gemcitabine	NCT00678132	I	No	No	2008
Safety Study of ABT-888 Plus Topotecan Hydrochloride to Treat Patients With Solid Tumors and Lymphomas	Completed	No	Solid Tumors, Lymphomas	ABT-888, Topotecan	NCT00553189	I	No	No	2007
Veliparib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Solid Cancer	Completed	No	Solid Tumours	Carboplatin, Paclitaxel, Veliparib	NCT00535119	I	No	Yes	2007
A Phase I Study of ABT-888 in Combination With Temozolomide in Cancer Patients	Completed	No	Solid Tumours	ABT-888, Temozolomide	NCT00526617	I	Yes (BRCA mutation)	-	2007
Study to Assess the Safety and Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Topotecan	Completed	No	Solid Tumors	AZD2281, Topotecan	NCT00516438	I	No	No	2007
Study to Assess the Safety & Tolerability of a PARP Inhibitor in Combination With Gemcitabine in Pancreatic Cancer	Completed	No	Pancreatic Neoplasms	AZD2281, Gemcitabine	NCT00515866	I	No	No	2007
Testing Olaparib and Temozolomide Versus the Usual Treatment for Uterine Leiomyosarcoma After Chemotherapy Has Stopped Working	Not yet recruiting	No	Uterine Leiomyosarcoma	Olaparib, Pazopanib, Temozolomide, Trabectedin	NCT05432791	II/III	No	Yes (exploratory analysis of HRD genes)	2022
EP0057 in Combination With Olaparib in Relapsed Advanced Gastric Cancer and Small Cell Lung Cancer	Not yet recruiting	No	Gastric, Small-cell Lung Cancer	EP0057, Olaparib	NCT05411679	II	No	Yes	2022
Study to Assess the Safety, Tolerability of JPI-547 in Combination With Modified FOLFIRINOX or Gemcitabine-nab-paclitaxel in Patients With Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer	Not yet recruiting	No	Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	JPI-547, FOLFIRINOX, Gemcitabine-nab-paclitaxel	NCT05257993	I	No	No	2022

Temozolomide Monotherapy or in Combination With Olaparib in Patients With Triple Negative Breast Cancer (TNBC)	Not yet recruiting	No	Breast Cancer	Temozolomide, Olaparib	NCT05128734	II	Yes (MGMT promoter methylated)	-	2021
Relapsed Pediatric AML to Determine the Safety and Efficacy of the PARP Inhibitor Talazoparib in Combination With Conventional Chemotherapy (POE22-01) (PARPAML)	Recruiting	No	Acute Myeloid Leukemia	Talazoparib, Topotecan, Gemcitabine	NCT05101551	I	No	No	2021
Testing the Combination of Anti-Cancer Drugs Talazoparib and Temozolomide in Patients >= 18 Years Old With Advanced Stage Rare Cancers, RARE 2 Study	Recruiting	No	Adrenal Gland Pheochromocytoma, Hematopoietic and Lymphoid System Neoplasm, Malignant Solid Neoplasm, Paraganglioma	Talazoparib, Temozolomide	NCT05142241	II	No	No	2021
Pamiparib and Temozolomide for the Treatment of Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer	Recruiting	No	Leiomyomatosis, Renal Cell Cancer	Pamiparib, Temozolomide	NCT04603365	II	No	Potential (secondary analysis of genomic mutational signature via whole genome sequencing)	2020
NUVOLA TRIAL Open-label Multicentre Study	Recruiting	No	High Grade Serous Ovarian Cancer	Olaparib, Paclitaxel, Carboplatin	NCT04261465	II	Yes (BRCA mutation)	-	2020
A Study of Fluzoparib in Combination With mFOLFIRINOX in Patients With Advanced Pancreatic Cancer	Recruiting	No	Advanced Pancreatic Cancer	Fluzoparib, mFOLFIRINOX	NCT04228601	I/II	Yes (BRCA, PALB2 mutation)	-	2020
PLX038 (PEGylated SN38) and Rucaparib in Solid Tumors and Small Cell Cancers	Recruiting	No	Small Cell Lung Cancer, Extra-Pulmonary Small Cell Carcinomas	PLX038, Rucaparib	NCT04209595	I/II	No	No	2019
BGB-290 and Temozolomide in Treating Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2-Mutant Grade I-IV Gliomas	Recruiting	No	Glioma	BGB-290, Temozolomide	NCT03749187	I	Yes (IDH1/2 mutation)	-	2018
Niraparib Plus Carboplatin in Patients With Homologous Recombination Deficient Advanced Solid Tumor Malignancies	Recruiting	No	Solid Tumor	Niraparib, Carboplatin	NCT03209401	I	Yes (DNA repair defects)	-	2017
Platinum and Polyadenosine 5'Diphosphoribose Polymerisation (PARP) Inhibitor for Neoadjuvant Treatment of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and/or Germline BRCA (gBRCA) Positive Breast Cancer	Recruiting	No	Breast Cancer	Olaparib, Paclitaxel and Carboplatin	NCT03150576	II/III	No (BRCA mutation inclusion criteria but not necessary for enrolment)	No	2017

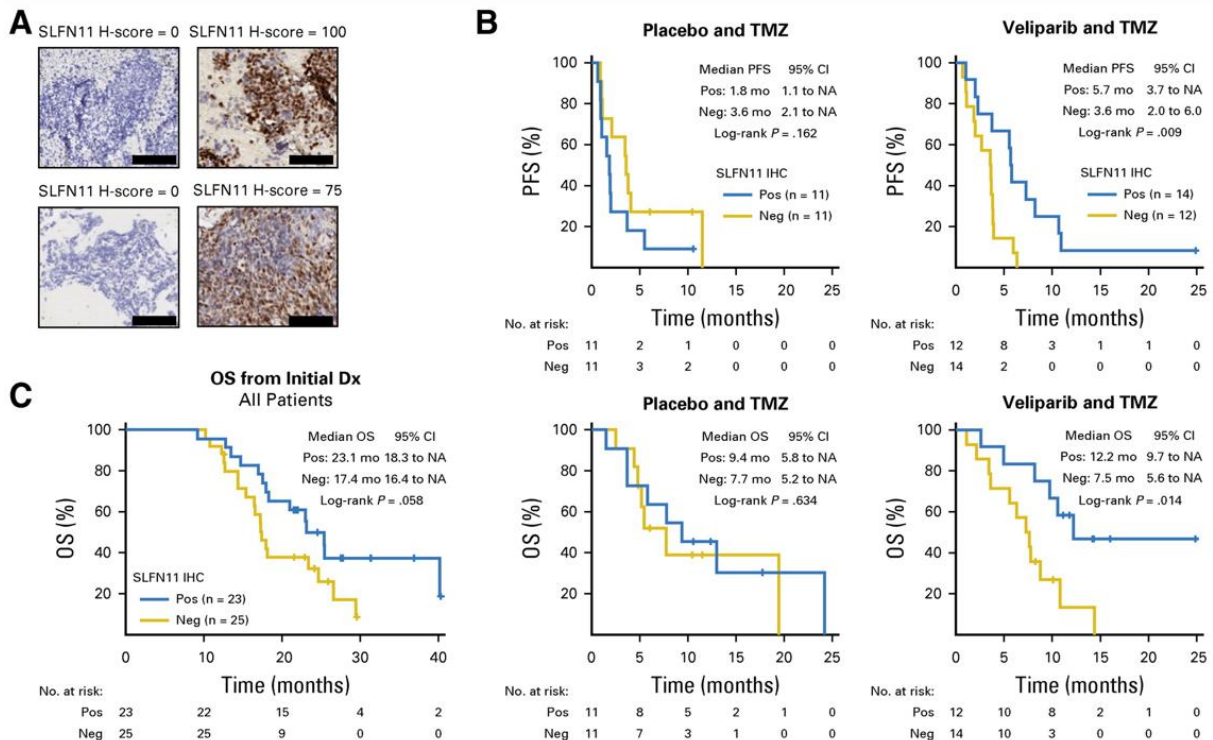
Phase I Study of Olaparib and Temozolomide for Ewings Sarcoma or Rhabdomyosarcoma	Recruiting	No	Ewing Sarcoma, Rhabdomyosarcoma	Olaparib, Temozolomide, Irinotecan	NCT01858168	I	No	No	2013
A Study Evaluating the Efficacy and Tolerability of Veliparib in Combination With Paclitaxel/Carboplatin-Based Chemoradiotherapy Followed by Veliparib and Paclitaxel/Carboplatin Consolidation in Adults With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer	Terminated	Yes	Non-small Cell Lung Cancer Stage	Paclitaxel, Veliparib, Carboplatin	NCT02412371	III	No	No	2015
ABT-888 and Temozolomide for Liver Cancer	Terminated	Yes	Hepatocellular Carcinoma	Temozolomide, ABT-888	NCT01205828	II	No	Yes	2010
A Study of Fluzoparib Given in Combination With Apatinib and Paclitaxel in Gastric Cancer Patients	Unknown status	No	Gastric Cancer	Fluzoparib, Apatinib, Paclitaxel	NCT03026881	I	No	No	2017
Combination of Carboplatin, Eribulin and Veliparib in Stage IV Cancer Patients	Withdrawn	No	Breast, Ovarian Cancer	Carboplatin, Eribulin, Veliparib	NCT03032614	II	Yes (<i>BRCA1/2</i> mutation, PTEN deficiency, high HRD score)	-	2017
A Study Evaluating Talazoparib in Relapsed Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer	Withdrawn	No	Ovarian Cancer	Talazoparib, Temozolomide	NCT02836028	II	Yes (<i>BRCA1/2</i> mutation, high HRD score)	-	2016
ABT-888, Carboplatin, and Paclitaxel for Cancer With Liver or Kidney Problems	Withdrawn	No	Neoplasms	ABT-888, Carboplatin, Paclitaxel	NCT01419548	I	No	No	2011
Topotecan Hydrochloride and Carboplatin With or Without Veliparib in Treating Advanced Myeloproliferative Disorders and Acute Myeloid Leukemia or Chronic Myelomonocytic Leukemia	Active, not recruiting	No	Leukemia	Veliparib, Topotecan Hydrochloride, Carboplatin	NCT03289910	II	No	No	2017
EP0057 in Combination With Olaparib in Advanced Ovarian Cancer	Active, not recruiting	No	Ovarian cancer	Olaparib, EP007, Camptothecin	NCT04669002	II	No	No	2020
Neoadjuvant Fluzoparib in Germline BRCA-mutated Three-negative Breast Cancer Breast Cancer	Recruiting	No	Breast Cancer	Fluzoparib, Epirubicin, Cyclophosphamide	NCT05834582	II	Yes (germline <i>BRCA1/2</i> mutation)	-	2023
Testing Olaparib and Temozolomide Versus the Usual Treatment for Uterine Leiomyosarcoma After Chemotherapy Has Stopped Working	Recruiting	No	Uterine Leiomyosarcoma	Olaparib, Temozolomide	NCT05633381	II/III	No	No	2023
Pamiparib (BGB-290) Was Used in EGFR-TkIs Resistant Non-small Cell Lung Cancer	Recruiting	No	Non-small Cell Lung Cancer	Pamiparib, Chemotherapy formulated by the investigator	NCT05573373	I	No	No	2023

Annexe 7 | Diagrammes en barres centrée sur la moyenne montrant la haute corrélation de l'expression de *SLFN11* avec la sensibilité au Talazoparib.

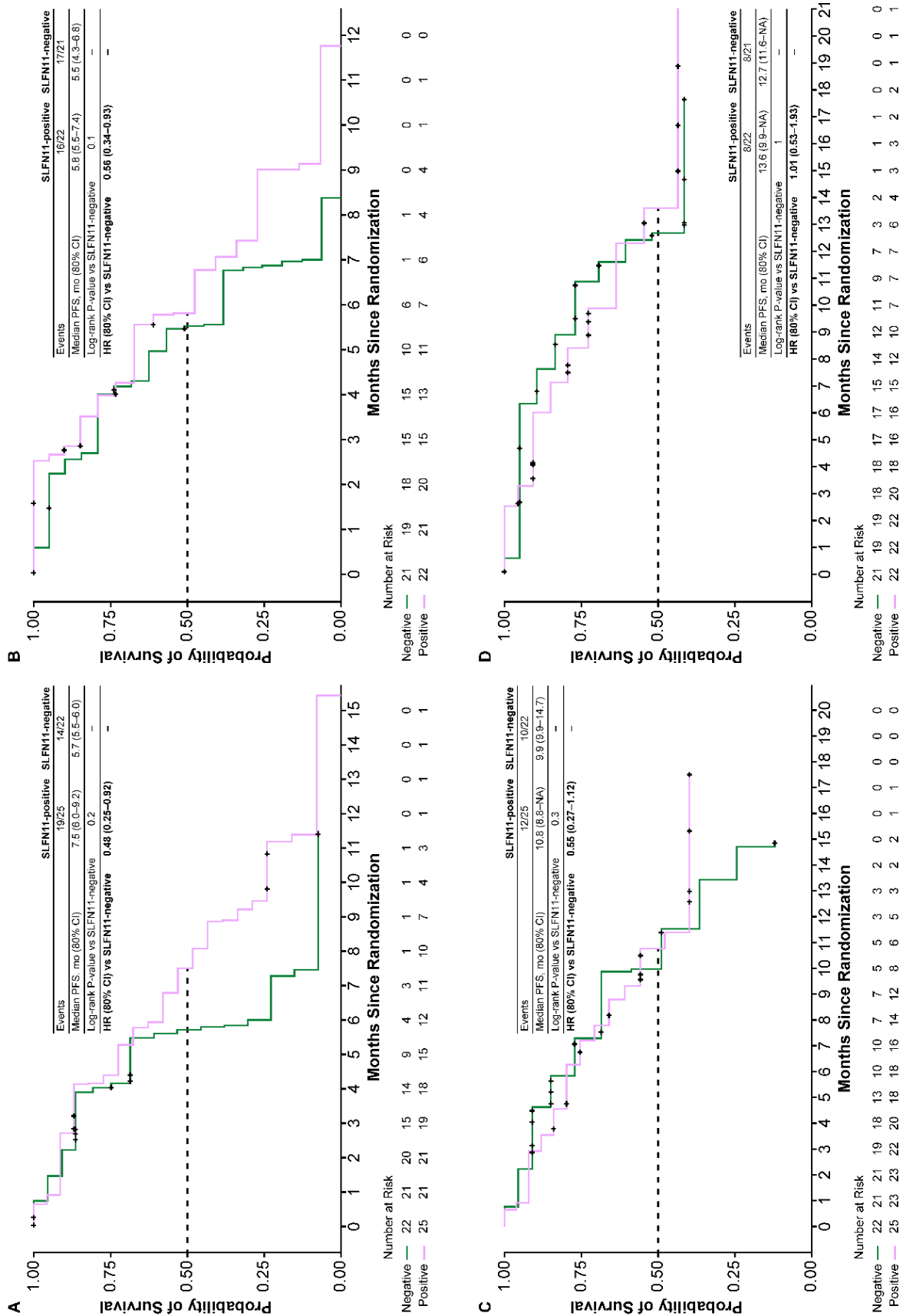


Annexe 8 | IHC de SLFN11 et son impact l'amélioration de la survie dans le cancer du poumon à petites cellules.

A : Exemple d'image de biopsies de tumeurs par IHC avec SLFN11-négatif (gauche) et SLFN11-positif (droite) (échelle : 100 μ m). **B** : Courbe de Kaplan-Meier montrant la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) à partir de la date de randomisation. **C** : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale (OS) à partir du moment du diagnostic, établi avec le H-score de SLFN11 (Pietanza et al., 2018)



Annexe 9 | Courbes de Kaplan-Meier du CPPC représentant les statuts de *SLFN11* au sein des groupes Veliparib seul (A) et son contrôle (B).



Bibliographie

- Abadie, J.M., 2009. Henry Bence Jones: The Father of Clinical Chemistry? *Lab. Med.* 40, 181–182. <https://doi.org/10.1309/LMA7XI9FGWDJZ4OY>
- Abelev, G.I., 1971. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv. Cancer Res.* 14, 295–358. [https://doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60523-0](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60523-0)
- Amé, J.C., Rolli, V., Schreiber, V., Niedergang, C., Apiou, F., Decker, P., Muller, S., Höger, T., Ménissier-de Murcia, J., de Murcia, G., 1999. PARP-2, A novel mammalian DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase. *J. Biol. Chem.* 274, 17860–17868. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.25.17860>
- Amé, J.-C., Spenlehauer, C., de Murcia, G., 2004. The PARP superfamily. *BioEssays* 26, 882–893. <https://doi.org/10.1002/bies.20085>
- Antimétabolites [WWW Document], n.d. URL <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites> (accessed 3.27.24).
- Aronson, J.K., Ferner, R.E., 2017. Biomarkers—A General Review. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 76, 9.23.1-9.23.17. <https://doi.org/10.1002/cpph.19>
- Ballestrero, A., Bedognetti, D., Ferraioli, D., Franceschelli, P., Labidi-Galy, S.I., Leo, E., Murai, J., Pommier, Y., Tsantoulis, P., Vellone, V.G., Zoppoli, G., 2017. Report on the first SLFN11 monothematic workshop: from function to role as a biomarker in cancer. *J. Transl. Med.* 15, 199. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1296-3>
- Ballman, K.V., 2015. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J. Clin. Oncol.* 33, 3968–3971. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.3651>
- Bannister, A.J., Kouzarides, T., 2011. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 21, 381–395. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.22>
- Barretina, J., Caponigro, G., Stransky, N., Venkatesan, K., Margolin, A.A., Kim, S., Wilson, C.J., Lehár, J., Kryukov, G.V., Sonkin, D., Reddy, A., Liu, M., Murray, L., Berger, M.F., Monahan, J.E., Morais, P., Meltzer, J., Korejwa, A., Jané-Valbuena, J., Mapa, F.A., Thibault, J., Bric-Furlong, E., Raman, P., Shipway, A., Engels, I.H., Cheng, J., Yu, G.K., Yu, J., Aspesi, P., de Silva, M., Jagtap, K., Jones, M.D., Wang, L., Hatton, C., Palesscandolo, E., Gupta, S., Mahan, S., Sougnez, C., Onofrio, R.C., Liefeld, T., MacConaill, L., Winckler, W., Reich, M., Li, N., Mesirov, J.P., Gabriel, S.B., Getz, G., Ardlie, K., Chan, V., Myer, V.E., Weber, B.L., Porter, J., Warmuth, M., Finan, P., Harris, J.L., Meyerson, M., Golub, T.R., Morrissey, M.P., Sellers, W.R., Schlegel, R., Garraway, L.A., 2012. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature* 483, 603–607. <https://doi.org/10.1038/nature11003>
- Bedard, P.L., Hansen, A.R., Ratain, M.J., Siu, L.L., 2013. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature* 501, 355–364. <https://doi.org/10.1038/nature12627>
- Berry, J.L., Polski, A., Cavenee, W.K., Dryja, T.P., Murphree, A.L., Gallie, B.L., 2019. The RB1 Story: Characterization and Cloning of the First Tumor Suppressor Gene. *Genes* 10, 879. <https://doi.org/10.3390/genes10110879>
- Bister, K., 2015. Discovery of oncogenes: The advent of molecular cancer research. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 15259–15260. <https://doi.org/10.1073/pnas.1521145112>
- Boehler, C., Dantzer, F., 2011. PARP-3, a DNA-dependent PARP with emerging roles in double-strand break repair and mitotic progression. *Cell Cycle* 10, 1023–1024. <https://doi.org/10.4161/cc.10.7.15169>
- Boos, A., 2023. Pertinence de PARP3 en tant que nouvelle cible thérapeutique dans les cellules cancéreuses hautement agressives et développement de conjugués anticorps-médicaments innovants ciblant PARP3 dans ces cellules (Thèse). Strasbourg.
- Bouwman, P., Jonkers, J., 2014. Molecular Pathways: How Can BRCA-Mutated Tumors Become Resistant to PARP Inhibitors? *Clin. Cancer Res.* 20, 540–547. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0225>
- Bryant, H.E., Schultz, N., Thomas, H.D., Parker, K.M., Flower, D., Lopez, E., Kyle, S., Meuth, M., Curtin, N.J., Helleday, T., 2005. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434, 913–917. <https://doi.org/10.1038/nature03443>
- Bustos, O., Naik, S., Ayers, G., Casola, C., Perez-Lamigueiro, M.A., Chippindale, P.T., Pritham, E.J., de la Casa-Esperón, E., 2009. Evolution of the *Schlafen* genes, a gene family associated with embryonic

- lethality, meiotic drive, immune processes and orthopoxvirus virulence. *Gene* 447, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.07.006>
- Byers, L.A., Rudin, C.M., 2015. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer* 121, 664–672. <https://doi.org/10.1002/cncr.29098>
- Byers, L.A., Wang, J., Nilsson, M.B., Fujimoto, J., Saintigny, P., Yordy, J., Giri, U., Peyton, M., Fan, Y.H., Diao, L., Masrourpour, F., Shen, L., Liu, W., Duchemann, B., Tumula, P., Bhardwaj, V., Welsh, J., Weber, S., Glisson, B.S., Kalhor, N., Wistuba, I.I., Girard, L., Lippman, S.M., Mills, G.B., Coombes, K.R., Weinstein, J.N., Minna, J.D., Heymach, J.V., 2012. Proteomic Profiling Identifies Dysregulated Pathways in Small Cell Lung Cancer and Novel Therapeutic Targets Including PARP1. *Cancer Discov.* 2, 798–811. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0112>
- Catalona, W., n.d. The ‘True’ History of the Discovery of Prostate-specific Antigen - The ASCO Post [WWW Document]. URL <https://ascopost.com/issues/december-15-2012/the-true-history-of-the-discovery-of-prostate-specific-antigen/> (accessed 3.22.24).
- Catros, V., 2019. Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d’antigènes tumoraux - De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. *médecine/sciences* 35, 316–326. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019067>
- Chambon, P., Weill, J.D., Mandel, P., 1963. Nicotinamide mononucleotide activation of a new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 11, 39–43. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(63\)90024-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(63)90024-X)
- Chan, C.Y., Tan, K.V., Cornelissen, B., 2021. PARP Inhibitors in Cancer Diagnosis and Therapy. *Clin. Cancer Res.* 27, 1585–1594. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2766>
- Cheung-Ong, K., Giaever, G., Nislow, C., 2013. DNA-Damaging Agents in Cancer Chemotherapy: Serendipity and Chemical Biology. *Chem. Biol.* 20, 648–659. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.04.007>
- Coleman, N., Zhang, B., Byers, L.A., Yap, T.A., 2021. The role of Schlafen 11 (SLFN11) as a predictive biomarker for targeting the DNA damage response. *Br. J. Cancer* 124, 857–859. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01202-y>
- Comment se déroule un test moléculaire ? - Biomarqueurs et tests moléculaires [WWW Document], n.d. URL <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Biomarqueurs-et-tests-moleculaires/Comment-se-deroule-un-test-moleculaire> (accessed 3.22.24).
- Conteduca, V., Ku, S.-Y., Puca, L., Slade, M., Fernandez, L., Hess, J., Bareja, R., Vlachostergios, P.J., Sigouros, M., Mosquera, J.M., Sboner, A., Nanus, D.M., Elemento, O., Dittamore, R., Tagawa, S.T., Beltran, H., 2020. SLFN11 expression in advanced prostate cancer and response to platinum-based chemotherapy. *Mol. Cancer Ther.* 19, 1157–1164. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0926>
- Coussy, F., El-Botty, R., Château-Joubert, S., Dahmani, A., Montaudon, E., Leboucher, S., Morisset, L., Painsec, P., Sourd, L., Huguet, L., Nemati, F., Servely, J.-L., Larcher, T., Vacher, S., Briaux, A., Reyes, C., La Rosa, P., Lucotte, G., Popova, T., Foidart, P., Sounni, N.E., Noel, A., Decaudin, D., Fuhrmann, L., Salomon, A., Rey, F., Mueller, C., Brugge, P.T., Jonkers, J., Poupon, M.-F., Stern, M.-H., Bièche, I., Pommier, Y., Marangoni, E., 2020. BRCAness, SLFN11, and RB1 loss predict response to topoisomerase I inhibitors in triple-negative breast cancers. *Sci. Transl. Med.* 12, eaax2625. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax2625>
- Dans quels cas a-t-on recours à la chirurgie ? - Traitements [WWW Document], n.d. URL <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie> (accessed 3.23.24).
- de Cremoux, P., 2010. Marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements des cancers du sein. *Bull. Cancer (Paris)* 97, 1297–1304. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1207>
- de Murcia, J.M., Niedergang, C., Trucco, C., Ricoul, M., Dutrillaux, B., Mark, M., Oliver, F.J., Masson, M., Dierich, A., LeMeur, M., Walztinger, C., Chambon, P., de Murcia, G., 1997. Requirement of poly(ADP-ribose) polymerase in recovery from DNA damage in mice and in cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 7303–7307. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.14.7303>
- De Vos, M., Schreiber, V., Dantzer, F., 2012a. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: Current state of the art. *Biochem. Pharmacol.* 84, 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.03.018>

- De Vos, M., Schreiber, V., Dantzer, F., 2012b. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: Current state of the art. *Biochem. Pharmacol.* 84, 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.03.018>
- Définition oncogène [WWW Document], n.d. URL <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/O/oncogene> (accessed 3.24.24).
- Deng, Y., Cai, Y., Huang, Y., Yang, Z., Bai, Y., Liu, Y., Deng, X., Wang, J., 2015. High SLFN11 expression predicts better survival for patients with KRAS exon 2 wild type colorectal cancer after treated with adjuvant oxaliplatin-based treatment. *BMC Cancer* 15, 833. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1840-6>
- Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [WWW Document], n.d. URL <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Bence%20Jones%20%28prot%C3%A9inurie%20de%29> (accessed 3.22.24).
- Discovery – Cisplatin and The Treatment of Testicular and Other Cancers - NCI [WWW Document], 2014. URL <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin> (accessed 3.27.24).
- Döhner, H., Wei, A.H., Appelbaum, F.R., Craddock, C., DiNardo, C.D., Dombret, H., Ebert, B.L., Fenaux, P., Godley, L.A., Hasserjian, R.P., Larson, R.A., Levine, R.L., Miyazaki, Y., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Röllig, C., Sierra, J., Stein, E.M., Tallman, M.S., Tien, H.-F., Wang, J., Wierzbowska, A., Löwenberg, B., 2022. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140, 1345–1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
- Donawho, C.K., Luo, Yan, Luo, Yanping, Penning, T.D., Bauch, J.L., Bouska, J.J., Bontcheva-Diaz, V.D., Cox, B.F., DeWeese, T.L., Dillehay, L.E., Ferguson, D.C., Ghoreishi-Haack, N.S., Grimm, D.R., Guan, R., Han, E.K., Holley-Shanks, R.R., Hristov, B., Idler, K.B., Jarvis, K., Johnson, E.F., Kleinberg, L.R., Klinghofer, V., Lasko, L.M., Liu, X., Marsh, K.C., McGonigal, T.P., Meulbroek, J.A., Olson, A.M., Palma, J.P., Rodriguez, L.E., Shi, Y., Stavropoulos, J.A., Tsurutani, A.C., Zhu, G.-D., Rosenberg, S.H., Giranda, V.L., Frost, D.J., 2007. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 13, 2728–2737. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3039>
- Dongre, A., Weinberg, R.A., 2019. New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20, 69–84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>
- Durkacz, B.W., Omidiji, O., Gray, D.A., Shall, S., 1980. (ADP-ribose)_n participates in DNA excision repair. *Nature* 283, 593–596. <https://doi.org/10.1038/283593a0>
- Dy, G.K., Hobday, T.J., Nelson, G., Windschitl, H.E., O'Connell, M.J., Alberts, S.R., Goldberg, R.M., Nikcevic, D.A., Sargent, D.J., 2009. Long-term survivors of metastatic colorectal cancer treated with systemic chemotherapy alone: a north central cancer treatment group review of 3811 patients, n0144. *Clin. Colorectal Cancer* 8, 88–93. <https://doi.org/10.3816/CCC.2009.n.014>
- Esteller, M., Corn, P.G., Baylin, S.B., Herman, J.G., 2001. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res.* 61, 3225–3229.
- Esteller, M., Garcia-Foncillas, J., Andion, E., Goodman, S.N., Hidalgo, O.F., Vanaclocha, V., Baylin, S.B., Herman, J.G., 2000. Inactivation of the DNA-Repair Gene MGMT and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. *N. Engl. J. Med.* 343, 1350–1354. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011093431901>
- Farmer, H., McCabe, N., Lord, C.J., Tutt, A.N.J., Johnson, D.A., Richardson, T.B., Santarosa, M., Dillon, K.J., Hickson, I., Knights, C., Martin, N.M.B., Jackson, S.P., Smith, G.C.M., Ashworth, A., 2005. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434, 917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03445>
- Fu, D., Calvo, J.A., Samson, L.D., 2012. SERIES: Genomic instability in cancer Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents. *Nat. Rev. Cancer* 12, 104–120. <https://doi.org/10.1038/nrc3185>
- Gardner, E.E., Lok, B.H., Schneeberger, V.E., Desmeules, P., Miles, L.A., Arnold, P.K., Ni, A., Khodos, I., de Stanchina, E., Nguyen, T., Sage, J., Campbell, J.E., Ribich, S., Rekhman, N., Dowlati, A., Massion, P.P., Rudin, C.M., Poirier, J.T., 2017. Chemosensitive Relapse in Small Cell Lung Cancer Proceeds through an EZH2-SLFN11 Axis. *Cancer Cell* 31, 286–299. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.01.006>

- Gérard, J.-P., Thariat, J., Giraud, P., Cosset, J.-M., 2010. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *Bull. Cancer (Paris)* 97, 743–751. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1142>
- Geserick, P., Kaiser, F., Klemm, U., Kaufmann, S.H.E., Zerrahn, J., 2004. Modulation of T cell development and activation by novel members of the Schlafen (slfn) gene family harbouring an RNA helicase-like motif. *Int. Immunol.* 16, 1535–1548. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh155>
- Hajdu, S.I., 2005. 2000 years of chemotherapy of tumors. *Cancer* 103, 1097–1102. <https://doi.org/10.1002/cncr.20908>
- Hansemann, D., 1890. Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. *Arch. Für Pathol. Anat. Physiol. Für Klin. Med.* 119. <https://doi.org/10.1007/bf01882039>
- Havel, J.J., Chowell, D., Chan, T.A., 2019. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 19, 133–150. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0116-x>
- He, T., Zhang, M., Zheng, R., Zheng, S., Linghu, E., Herman, J.G., Guo, M., 2017. Methylation of SLFN11 is a Marker of Poor Prognosis and Cisplatin Resistance in Colorectal Cancer. *Epigenomics* 9, 849–862. <https://doi.org/10.2217/epi-2017-0019>
- Hegi, M.E., Diserens, A.-C., Gorlia, T., Hamou, M.-F., Tribolet, N. de, Weller, M., Kros, J.M., Hainfellner, J.A., Mason, W., Mariani, L., Bromberg, J.E.C., Hau, P., Mirimanoff, R.O., Cairncross, J.G., Janzer, R.C., Stupp, R., 2005. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 352, 997–1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331>
- Helleday, T., Petermann, E., Lundin, C., Hodgson, B., Sharma, R.A., 2008. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 8, 193–204. <https://doi.org/10.1038/nrc2342>
- Indications - Radiothérapie [WWW Document], n.d. URL <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Indications> (accessed 3.26.24).
- Ishida, K., Ando, N., Yamamoto, S., Ide, H., Shinoda, M., 2004. Phase II Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil with Concurrent Radiotherapy in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG9516). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34, 615–619. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyh107>
- Ishikawa, A., Sakamoto, N., Honma, R., Taniyama, D., Fukada, K., Hattori, T., Sentani, K., Oue, N., Yanagihara, K., Tanabe, K., Ohdan, H., Yasui, W., 2020. Annexin A10 is involved in the induction of pancreatic duodenal homeobox-1 in gastric cancer tissue, cells and organoids. *Oncol. Rep.* 43, 581–590. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7422>
- Jackson, S.P., Bartek, J., 2009. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 461, 1071–1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>
- Jo, U., Pommier, Y., 2022. Structural, molecular, and functional insights into Schlafen proteins. *Exp. Mol. Med.* 54, 730–738. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00794-0>
- Kagami, T., Yamada, M., Suzuki, T., Uotani, T., Tani, S., Hamaya, Y., Iwaizumi, M., Osawa, S., Sugimoto, K., Miyajima, H., Baba, S., Sugimura, H., Murai, J., Pommier, Y., Furuta, T., 2020. The first evidence for SLFN11 expression as an independent prognostic factor for patients with esophageal cancer after chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 20, 1123. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07574-x>
- Knudson, A.G., 1971. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 68, 820–823.
- Kouyama, K., Mayanagi, K., Nakae, S., Nishi, Y., Miwa, M., Shirai, T., 2019. Single-particle analysis of full-length human poly(ADP-ribose) polymerase 1. *Biophys. Physicobiology* 16, 59–67. https://doi.org/10.2142/biophysico.16.0_59
- Krokan, H.E., Bjørås, M., 2013. Base Excision Repair. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 5, a012583. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012583>
- Krushkal, J., Silvers, T., Reinhold, W.C., Sonkin, D., Vural, S., Connelly, J., Varma, S., Meltzer, P.S., Kunkel, M., Rapisarda, A., Evans, D., Pommier, Y., Teicher, B.A., 2020. Epigenome-wide DNA methylation analysis of small cell lung cancer cell lines suggests potential chemotherapy targets. *Clin. Epigenetics* 12, 93. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00876-8>
- La chimiothérapie, première arme médicamenteuse contre les cancers [WWW Document], n.d. . VIDAL. URL <https://www.vidal.fr/actualites/28364-la-chimiotherapie-premiere-arme-medicamenteuse-contre-les-cancers.html> (accessed 3.23.24).

- LaFave, L.M., Savage, R.E., Buenrostro, J.D., 2022. Single-Cell Epigenomics Reveals Mechanisms of Cancer Progression. *Annu. Rev. Cancer Biol.* 6, 167–185. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-070620-094453>
- Langelier, M.-F., Riccio, A.A., Pascal, J.M., 2014. PARP-2 and PARP-3 are selectively activated by 5' phosphorylated DNA breaks through an allosteric regulatory mechanism shared with PARP-1. *Nucleic Acids Res.* 42, 7762–7775. <https://doi.org/10.1093/nar/gku474>
- Larousse, É., n.d. antioncogène ou gène suppresseur de tumeur - LAROUSSE [WWW Document]. URL <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/antioncog%C3%A8ne/11262> (accessed 3.24.24).
- Lenglet, G., 2010. Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou les protéines. Université de Lille.
- Les thérapies ciblées | Ligue contre le cancer [WWW Document], n.d. URL <https://www.ligue-cancer.net/les-traitements/les-therapies-ciblees> (accessed 4.20.24).
- Levine, A.J., Oren, M., 2009. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat. Rev. Cancer* 9, 749–758. <https://doi.org/10.1038/nrc2723>
- Li, M., Kao, E., Gao, X., Sandig, H., Limmer, K., Pavon-Eternod, M., Jones, T.E., Landry, S., Pan, T., Weitzman, M.D., David, M., 2012. Codon-usage-based inhibition of HIV protein synthesis by human schlafen 11. *Nature* 491, 125–128. <https://doi.org/10.1038/nature11433>
- Liang, F., 2019. Is SLFN11 a Promising Predictive Biomarker of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitor Sensitivity in Small-Cell Lung Cancer? Not Yet! *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 37, 259. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00993>
- Lok, B.H., Gardner, E.E., Schneeberger, V.E., Ni, A., Desmeules, P., Rekhman, N., de Stanchina, E., Teicher, B.A., Riaz, N., Powell, S.N., Poirier, J.T., Rudin, C.M., 2017. PARP Inhibitor Activity Correlates with SLFN11 Expression and Demonstrates Synergy with Temozolomide in Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 23, 523–535. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1040>
- Lord, C.J., Ashworth, A., 2017. PARP Inhibitors: The First Synthetic Lethal Targeted Therapy. *Science* 355, 1152–1158. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>
- Matulonis, U.A., Monk, B.J., 2017. PARP inhibitor and chemotherapy combination trials for the treatment of advanced malignancies: does a development pathway forward exist? *Ann. Oncol., PARP inhibitor and chemotherapy combination trials for the treatment of advanced malignancies* 28, 443–447. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw697>
- Médecine de précision : les thérapies ciblées - Les thérapies ciblées [WWW Document], n.d. URL <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees> (accessed 4.20.24).
- Médecine de précision : quels traitements ? Qui est concerné ? - La médecine de précision [WWW Document], n.d. URL <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Quels-traitements-Qui-est-concerne#toc-la-place-de-la-m-decine-de-pr-cision-dans-la-prise-en-charge-du-patient> (accessed 3.25.24).
- Mendy, M., Caboux, E., Lawlor, R.T., Wright, J., Wild, C.P., 2017. Role of biobanks in cancer research, in: *Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research*. International Agency for Research on Cancer.
- Merlini, A., Centomo, M.L., Ferrero, G., Chiabotto, G., Miglio, U., Berrino, E., Giordano, G., Brusco, S., Pisacane, A., Maldi, E., Sarotto, I., Capozzi, F., Lano, C., Isella, C., Crisafulli, G., Aglietta, M., Dei Tos, A.P., Sbaraglia, M., Sangiolo, D., D'Ambrosio, L., Bardelli, A., Pignochino, Y., Grignani, G., 2022. DNA damage response and repair genes in advanced bone and soft tissue sarcomas: An 8-gene signature as a candidate predictive biomarker of response to trabectedin and olaparib combination. *Front. Oncol.* 12, 844250. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.844250>
- Metzner, F.J., Wenzl, S.J., Kugler, M., Krebs, S., Hopfner, K.-P., Lammens, K., 2022. Mechanistic understanding of human SLFN11. *Nat. Commun.* 13, 5464. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33123-0>
- Mitelman, F., 1994. Chromosomes, genes, and cancer. *CA. Cancer J. Clin.* 44, 133–135. <https://doi.org/10.3322/canjclin.44.3.133>

- Moore, D.C., Guinigundo, A.S., 2023. The Role of Biomarkers in Guiding Clinical Decision-Making in Oncology. *J. Adv. Pract. Oncol.* 14, 15–37. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2023.14.3.17>
- Murai, J., Feng, Y., Yu, G.K., Ru, Y., Tang, S.-W., Shen, Y., Pommier, Y., 2016. Resistance to PARP inhibitors by SLFN11 inactivation can be overcome by ATR inhibition. *Oncotarget* 7, 76534–76550. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12266>
- Murai, J., Huang, S.N., Das, B.B., Renaud, A., Zhang, Y., Doroshow, J.H., Ji, J., Takeda, S., Pommier, Y., 2012. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res.* 72, 5588–5599. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2753>
- Murai, J., Pommier, Y., 2019. PARP Trapping Beyond Homologous Recombination and Platinum Sensitivity in Cancers. *Annu. Rev. Cancer Biol.* 3, 131–150. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055914>
- Murai, J., Tang, S.-W., Leo, E., Baechler, S.A., Redon, C.E., Zhang, H., Al Abo, M., Rajapakse, V.N., Nakamura, E., Jenkins, L.M.M., Aladjem, M.I., Pommier, Y., 2018. SLFN11 Blocks Stressed Replication Forks Independently of ATR. *Mol. Cell* 69, 371–384.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.01.012>
- Murai, J., Thomas, A., Miettinen, M., Pommier, Y., 2019. Schlafen 11 (SLFN11), a restriction factor for replicative stress induced by DNA-targeting anti-cancer therapies. *Pharmacol. Ther.* 201, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.009>
- Murai, J., Zhang, H., Pongor, L., Tang, S.-W., Jo, U., Moribe, F., Ma, Y., Tomita, M., Pommier, Y., 2020. Chromatin Remodeling and Immediate Early Gene Activation by SLFN11 in Response to Replication Stress. *Cell Rep.* 30, 4137–4151.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.117>
- Murai, J., Zhang, Y., Morris, J., Ji, J., Takeda, S., Doroshow, J.H., Pommier, Y., 2014. Rationale for Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors in Combination Therapy with Camptothecins or Temozolomide Based on PARP Trapping versus Catalytic Inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 349, 408–416. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.210146>
- Nakata, S., Murai, J., Okada, M., Takahashi, H., Findlay, T.H., Malebranche, K., Parthasarathy, A., Miyashita, S., Gabdulkaev, R., Benkimoun, I., Druillenec, S., Chabi, S., Hawkins, E., Miyahara, H., Tateishi, K., Yamashita, S., Yamada, S., Saito, T., On, J., Watanabe, J., Tsukamoto, Y., Yoshimura, J., Oishi, M., Nakano, T., Imamura, M., Imai, C., Yamamoto, T., Takeshima, H., Sasaki, A.T., Rodriguez, F.J., Nobusawa, S., Varlet, P., Pouponnot, C., Osuka, S., Pommier, Y., Kakita, A., Fujii, Y., Raabe, E.H., Eberhart, C.G., Natsumeda, M., 2023. Epigenetic upregulation of Schlafen11 renders ^{SEPT}WNT- and SHH-activated medulloblastomas sensitive to cisplatin. *Neuro-Oncol.* 25, 899–912. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac243>
- Namikawa, T., Hanzaki, K., 2010. Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* WJG 16, 4634–4639. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i37.4634>
- National Cancer Institute (NCI), 2024. Phase II Randomized Study of Maintenance Atezolizumab Versus Atezolizumab in Combination With Talazoparib in Patients With SLFN11 Positive Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) (Clinical trial registration No. NCT04334941). clinicaltrials.gov.
- Nogales, V., Reinhold, W.C., Varma, S., Martinez-Cardus, A., Moutinho, C., Moran, S., Heyn, H., Sebio, A., Barnadas, A., Pommier, Y., Esteller, M., 2015. Epigenetic inactivation of the putative DNA/RNA helicase SLFN11 in human cancer confers resistance to platinum drugs. *Oncotarget* 7, 3084–3097. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6413>
- Onji, H., Murai, J., 2022. Reconsidering the mechanisms of action of PARP inhibitors based on clinical outcomes. *Cancer Sci.* 113, 2943–2951. <https://doi.org/10.1111/cas.15477>
- Onji, H., Tate, S., Sakaue, T., Fujiwara, K., Nakano, S., Kawaida, M., Onishi, N., Matsumoto, T., Yamagami, W., Sugiyama, T., Higashiyama, S., Pommier, Y., Kobayashi, Y., Murai, J., 2024. Schlafen 11 further sensitizes BRCA-deficient cells to PARP inhibitors through single-strand DNA gap accumulation behind replication forks. *Oncogene* 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41388-024-03094-1>
- Palma, J.P., Rodriguez, L.E., Bontcheva-Diaz, V.D., Bouska, J.J., Bukofzer, G., Colon-Lopez, M., Guan, R., Jarvis, K., Johnson, E.F., Klinghofer, V., Liu, X., Olson, A., Saltarelli, M.J., Shi, Y., Stavropoulos, J.A., Zhu, G.-D., Penning, T.D., Luo, Y., Giranda, V.L., Rosenberg, S.H., Frost, D.J., Donawho, C.K., 2008.

- The PARP inhibitor, ABT-888 potentiates temozolomide: correlation with drug levels and reduction in PARP activity in vivo. *Anticancer Res.* 28, 2625–2635.
- Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref: PANOKFR2023B [WWW Document], n.d. URL <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023> (accessed 3.22.24).
- Passaro, A., Al Bakir, M., Hamilton, E.G., Diehn, M., André, F., Roy-Chowdhuri, S., Mountzios, G., Wistuba, I.I., Swanton, C., Peters, S., 2024. Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. *Cell* 187, 1617–1635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.041>
- Patel, A.P., Tirosh, I., Trombetta, J.J., Shalek, A.K., Gillespie, S.M., Wakimoto, H., Cahill, D.P., Nahed, B.V., Curry, W.T., Martuza, R.L., Louis, D.N., Rozenblatt-Rosen, O., Suvà, M.L., Regev, A., Bernstein, B.E., 2014. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science* 344, 1396–1401. <https://doi.org/10.1126/science.1254257>
- Peng, Y., Wang, L., Wu, L., Zhang, L., Nie, G., Guo, M., 2019. Methylation of SLFN11 promotes gastric cancer growth and increases gastric cancer cell resistance to cisplatin. *J. Cancer* 10, 6124–6134. <https://doi.org/10.7150/jca.32511>
- Perrier, A., Hainaut, P., Lamy, P.-J., Guenoun, A., Nguyen, D.-P., Guerber, F., Troalen, F., Denis, J.A., Boissan, M., 2022. Utilisation clinique et évolution des biomarqueurs circulants à l'ère de l'oncologie personnalisée : des marqueurs protéiques aux scores clinicobiologiques. *Bull. Cancer (Paris)* 109, 151–169. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.11.010>
- Phan, Z., Ford, C.E., Caldon, C.E., 2023. DNA repair biomarkers to guide usage of combined PARP inhibitors and chemotherapy: A meta-analysis and systematic review. *Pharmacol. Res.* 196, 106927. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106927>
- Pietanza, M.C., Kadota, K., Huberman, K., Sima, C.S., Fiore, J.J., Sumner, D.K., Travis, W.D., Heguy, A., Ginsberg, M.S., Holodny, A.I., Chan, T.A., Rizvi, N.A., Azzoli, C.G., Riely, G.J., Kris, M.G., Krug, L.M., 2012. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 18, 1138–1145. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2059>
- Pietanza, M.C., Waqar, S.N., Krug, L.M., Dowlati, A., Hann, C.L., Chiappori, A., Owonikoko, T.K., Woo, K.M., Cardnell, R.J., Fujimoto, J., Long, L., Diao, L., Wang, J., Bensman, Y., Hurtado, B., de Groot, P., Sulman, E.P., Wistuba, I.I., Chen, A., Fleisher, M., Heymach, J.V., Kris, M.G., Rudin, C.M., Byers, L.A., 2018. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Temozolomide in Combination With Either Veliparib or Placebo in Patients With Relapsed-Sensitive or Refractory Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 36, 2386–2394. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.7672>
- Planchard, D., Jänne, P.A., Cheng, Y., Yang, J.C.-H., Yanagitani, N., Kim, S.-W., Sugawara, S., Yu, Y., Fan, Y., Geater, S.L., Laktionov, K., Lee, C.K., Valdiviezo, N., Ahmed, S., Maurel, J.-M., Andrasina, I., Goldman, J., Ghiorghiu, D., Rukazenzov, Y., Todd, A., Kobayashi, K., 2023. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 389, 1935–1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434>
- Plummer, R., Jones, C., Middleton, M., Wilson, R., Evans, J., Olsen, A., Curtin, N., Boddy, A., McHugh, P., Newell, D., Harris, A., Johnson, P., Steinfeldt, H., Dewji, R., Wang, D., Robson, L., Calvert, H., 2008. Phase I Study Of The Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor, AG014699, In Combination With Temozolomide in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 14, 7917–7923. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1223>
- Puck, A., Aigner, R., Modak, M., Cejka, P., Blaas, D., Stöckl, J., 2015. Expression and regulation of Schlafen (SLFN) family members in primary human monocytes, monocyte-derived dendritic cells and T cells. *Results Immunol.* 5, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.rinim.2015.10.001>
- Qu'est-ce que la médecine de précision? - La médecine de précision [WWW Document], n.d. URL <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Qu-est-ce-que-la-medecine-de-precision> (accessed 3.25.24).
- Rancoule, C., Guy, J.-B., Vallard, A., Ben Mrad, M., Rehailia, A., Magné, N., 2017. Les 50 ans du cisplatine. *Bull. Cancer (Paris)* 104, 167–176. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.11.011>

- Rao, A.R., Motiwala, H.G., Karim, O.M.A., 2008. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int.* 101, 5–10. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07138.x>
- Rivera, A.L., Pelloski, C.E., Gilbert, M.R., Colman, H., De La Cruz, C., Sulman, E.P., Bekele, B.N., Aldape, K.D., 2010. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. *Neuro-Oncol.* 12, 116–121. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop020>
- Rouleau, M., Patel, A., Hendzel, M.J., Kaufmann, S.H., Poirier, G.G., 2010. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nat. Rev. Cancer* 10, 293–301. <https://doi.org/10.1038/nrc2812>
- Rous, P., 1911. A SARCOMA OF THE FOWL TRANSMISSIBLE BY AN AGENT SEPARABLE FROM THE TUMOR CELLS. *J. Exp. Med.* 13, 397–411.
- Rowley, J.D., 1973. A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. *Nature* 243, 290–293. <https://doi.org/10.1038/243290a0>
- Sarhadi, V.K., Armengol, G., 2022. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules* 12, 1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>
- Schreiber, V., Dantzer, F., Ame, J.-C., de Murcia, G., 2006. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7, 517–528. <https://doi.org/10.1038/nrm1963>
- Schreiber, V., Illuzzi, G., Héberlé, E., Dantzer, F., 2015. De la découverte du poly(ADP-ribose) aux inhibiteurs PARP en thérapie du cancer. *Bull. Cancer (Paris)* 102, 863–873. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.07.012>
- Schwarz, D.A., Katayama, C.D., Hedrick, S.M., 1998. Schlafen, a New Family of Growth Regulatory Genes that Affect Thymocyte Development. *Immunity* 9, 657–668. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80663-9](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80663-9)
- Shee, K., Wells, J.D., Jiang, A., Miller, T.W., 2019. Integrated pan-cancer gene expression and drug sensitivity analysis reveals SLFN11 mRNA as a solid tumor biomarker predictive of sensitivity to DNA-damaging chemotherapy. *PLoS ONE* 14, e0224267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224267>
- Shih, C., Weinberg, R.A., 1982. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. *Cell* 29, 161–169. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(82\)90100-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(82)90100-3)
- Shoemaker, R.H., Monks, A., Alley, M.C., Scudiero, D.A., Fine, D.L., McLemore, T.L., Abbott, B.J., Paull, K.D., Mayo, J.G., Boyd, M.R., 1988. Development of human tumor cell line panels for use in disease-oriented drug screening. *Prog. Clin. Biol. Res.* 276, 265–286.
- SLFN11 protein expression summary - The Human Protein Atlas [WWW Document], n.d. URL <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000172716-SLFN11> (accessed 7.24.24).
- Sousa, F.G., Matuo, R., Tang, S.-W., Rajapakse, V.N., Luna, A., Sander, C., Varma, S., Simon, P.H.G., Doroshov, J.H., Reinhold, W.C., Pommier, Y., 2015. Alterations of DNA repair genes in the NCI-60 cell lines and their predictive value for anticancer drug activity. *DNA Repair* 28, 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2015.01.011>
- Stehelin, D., Varmus, H.E., Bishop, J.M., Vogt, P.K., 1976. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature* 260, 170–173. <https://doi.org/10.1038/260170a0>
- Stewart, C.A., Tong, P., Cardnell, R.J., Sen, T., Li, L., Gay, C.M., Masrourpour, F., Fan, Y., Bara, R.O., Feng, Y., Ru, Y., Fujimoto, J., Kundu, S.T., Post, L.E., Yu, G.K., Shen, Y., Glisson, B.S., Wistuba, I., Heymach, J.V., Gibbons, D.L., Wang, J., Byers, L.A., 2017. Dynamic variations in epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), ATM, and SLFN11 govern response to PARP inhibitors and cisplatin in small cell lung cancer. *Oncotarget* 8, 28575–28587. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15338>
- Stratton, M.R., Campbell, P.J., Futreal, P.A., 2009. The cancer genome. *Nature* 458, 719–724. <https://doi.org/10.1038/nature07943>
- Takashima, T., Sakamoto, N., Murai, J., Taniyama, D., Honma, R., Ukai, S., Maruyama, R., Kuraoka, K., Rajapakse, V.N., Pommier, Y., Yasui, W., 2021a. Immunohistochemical analysis of SLFN11 expression uncovers potential non-responders to DNA-damaging agents overlooked by tissue RNA-seq. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* 478, 569–579. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02840-6>
- Takashima, T., Taniyama, D., Sakamoto, N., Yasumoto, M., Asai, R., Hattori, T., Honma, R., Thang, P.Q., Ukai, S., Maruyama, R., Harada, K., Kuraoka, K., Tanabe, K., Sasaki, A.T., Ohdan, H., Morii, E., Murai, J.,

- Yasui, W., 2021b. Schlafen 11 predicts response to platinum-based chemotherapy in gastric cancers. *Br. J. Cancer* 125, 65–77. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01364-3>
- Takashima, T., Taniyama, D., Sakamoto, N., Yasumoto, M., Asai, R., Hattori, T., Honma, R., Thang, P.Q., Ukai, S., Maruyama, R., Harada, K., Kuraoka, K., Tanabe, K., Sasaki, A.T., Ohdan, H., Morii, E., Murai, J., Yasui, W., 2021c. Schlafen 11 predicts response to platinum-based chemotherapy in gastric cancers. *Br. J. Cancer* 125, 65–77. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01364-3>
- Tang, S.-W., Thomas, A., Murai, J., Trepel, J.B., Bates, S.E., Rajapakse, V.N., Pommier, Y., 2018. Overcoming Resistance to DNA-Targeted Agents by Epigenetic Activation of Schlafen 11 (SLFN11) Expression with Class I Histone Deacetylase Inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 24, 1944–1953. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0443>
- Taniyama, D., Sakamoto, N., Takashima, T., Takeda, M., Pham, Q.T., Ukai, S., Maruyama, R., Harada, K., Babasaki, T., Sekino, Y., Hayashi, T., Sentani, K., Pommier, Y., Murai, J., Yasui, W., 2022. Prognostic impact of Schlafen 11 in bladder cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Sci.* 113, 784–795. <https://doi.org/10.1111/cas.15207>
- Terekhanova, N.V., Karpova, A., Liang, W.-W., Strzalkowski, A., Chen, S., Li, Y., Southard-Smith, A.N., Iglesia, M.D., Wendl, M.C., Jayasinghe, R.G., Liu, J., Song, Y., Cao, S., Houston, A., Liu, X., Wyczalkowski, M.A., Lu, R.J.-H., Caravan, W., Shinkle, A., Naser Al Deen, N., Herndon, J.M., Mudd, J., Ma, C., Sarkar, H., Sato, K., Ibrahim, O.M., Mo, C.-K., Chasnoff, S.E., Porta-Pardo, E., Held, J.M., Pachynski, R., Schwarz, J.K., Gillanders, W.E., Kim, A.H., Vij, R., DiPersio, J.F., Puram, S.V., Chheda, M.G., Fuh, K.C., DeNardo, D.G., Fields, R.C., Chen, F., Raphael, B.J., Ding, L., 2023. Epigenetic regulation during cancer transitions across 11 tumour types. *Nature* 623, 432–441. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06682-5>
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 [WWW Document], n.d. . NobelPrize.org. URL <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrllich/biographical/> (accessed 3.23.24).
- Thomas, H.D., Calabrese, C.R., Batey, M.A., Canan, S., Hostomsky, Z., Kyle, S., Maegley, K.A., Newell, D.R., Skalitzy, D., Wang, L.-Z., Webber, S.E., Curtin, N.J., 2007. Preclinical selection of a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor for clinical trial. *Mol. Cancer Ther.* 6, 945–956. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0552>
- Topalian, S.L., Hodi, F.S., Brahmer, J.R., Gettinger, S.N., Smith, D.C., McDermott, D.F., Powderly, J.D., Carvajal, R.D., Sosman, J.A., Atkins, M.B., Leming, P.D., Spigel, D.R., Antonia, S.J., Horn, L., Drake, C.G., Pardoll, D.M., Chen, L., Sharfman, W.H., Anders, R.A., Taube, J.M., McMiller, T.L., Xu, H., Korman, A.J., Jure-Kunkel, M., Agrawal, S., McDonald, D., Kollia, G.D., Gupta, A., Wigginton, J.M., Sznol, M., 2012. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 2443–2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
- Topalian Suzanne L., Hodi F. Stephen, Brahmer Julie R., Gettinger Scott N., Smith David C., McDermott David F., Powderly John D., Carvajal Richard D., Sosman Jeffrey A., Atkins Michael B., Leming Philip D., Spigel David R., Antonia Scott J., Horn Leora, Drake Charles G., Pardoll Drew M., Chen Lieping, Sharfman William H., Anders Robert A., Taube Janis M., McMiller Tracee L., Xu Haiying, Korman Alan J., Jure-Kunkel Maria, Agrawal Shruti, McDonald Daniel, Kollia Georgia D., Gupta Ashok, Wigginton Jon M., Sznol Mario, 2012. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 2443–2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
- Turner, N., Tutt, A., Ashworth, A., 2004. Hallmarks of “BRCAness” in sporadic cancers. *Nat. Rev. Cancer* 4, 814–819. <https://doi.org/10.1038/nrc1457>
- Tyner, S.D., Venkatachalam, S., Choi, J., Jones, S., Ghebranious, N., Igelmann, H., Lu, X., Soron, G., Cooper, B., Brayton, C., Hee Park, S., Thompson, T., Karsenty, G., Bradley, A., Donehower, L.A., 2002. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 415, 45–53. <https://doi.org/10.1038/415045a>
- Valdez, F., Salvador, J., Palermo, P.M., Mohl, J.E., Hanley, K.A., Watts, D., Llano, M., 2019. Schlafen 11 Restricts Flavivirus Replication. *J. Virol.* 93, e00104-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00104-19>
- Vesela, E., Chroma, K., Turi, Z., Mistrik, M., 2017. Common Chemical Inductors of Replication Stress: Focus on Cell-Based Studies. *Biomolecules* 7, 19. <https://doi.org/10.3390/biom7010019>
- Weber, M., 2008. Profils de méthylation de l’ADN dans les cellules normales et cancéreuses. *médecine/sciences* 24, 731–734. <https://doi.org/10.1051/medsci/20082489731>

- Weinberg, R.A., 1994. Oncogenes and tumor suppressor genes. *CA. Cancer J. Clin.* 44, 160–170. <https://doi.org/10.3322/canjclin.44.3.160>
- Winkler, C., Armenia, J., Jones, G.N., Tobalina, L., Sale, M.J., Petreus, T., Baird, T., Serra, V., Wang, A.T., Lau, A., Garnett, M.J., Jaaks, P., Coker, E.A., Pierce, A.J., O'Connor, M.J., Leo, E., 2021. SLFN11 informs on standard of care and novel treatments in a wide range of cancer models. *Br. J. Cancer* 124, 951–962. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01199-4>
- Winkler, C., Ferraioli, D., Garuti, A., Grillo, F., Rodriguez-Canales, J., Ferrando, L., Chopin, N., Ray-Coquard, I., Bedognetti, D., Ballestrero, A., Leo, E., Zoppoli, G., 2020. SLFN11 captures cancer-immunity interactions associated with platinum sensitivity in ovarian cancer. <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.110593>
- Yin, Y., Ma, L., Cao, G., Hua, J., Lv, X., Lin, W., 2022. FK228 potentiates topotecan activity against small cell lung cancer cells via induction of SLFN11. *Acta Pharmacol. Sin.* 43, 2119–2127. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00817-y>
- Zeman, M.K., Cimprich, K.A., 2014. Causes and consequences of replication stress. *Nat. Cell Biol.* 16, 2–9. <https://doi.org/10.1038/ncb2897>
- Zhang, B., Ramkumar, K., Cardnell, R.J., Gay, C.M., Stewart, C.A., Wang, W.-L., Fujimoto, J., Wistuba, I.I., Byers, L.A., 2021. A wake-up call for cancer DNA damage: the role of Schlafen 11 (SLFN11) across multiple cancers. *Br. J. Cancer* 125, 1333–1340. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01476-w>
- Zhang, Y., Zhang, Z., 2020. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell. Mol. Immunol.* 17, 807–821. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0488-6>
- Zoppoli, G., Regairaz, M., Leo, E., Reinhold, W.C., Varma, S., Ballestrero, A., Doroshow, J.H., Pommier, Y., 2012. Putative DNA/RNA helicase Schlafen-11 (SLFN11) sensitizes cancer cells to DNA-damaging agents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 15030–15035. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205943109>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Sueur

Prénom : Charlène

Titre de la thèse : Potentiel du biomarqueur *SLFN11* dans les traitements anticancéreux utilisant les agents génotoxiques et/ou les inhibiteurs PARP.

Mots-clés : *SLFN11* ; biomarqueur ; cancer ; agents génotoxiques ; inhibiteurs PARP

Résumé :

Malgré l'essor de nouvelles thérapies contre le cancer, la chimiothérapie demeure un standard dans les protocoles de traitement, avec une utilisation notable des agents génotoxiques qui causent des dommages à l'ADN. Cependant, la résistance fréquente à ces agents réduit les chances de survie des patients. Pour optimiser les ressources thérapeutiques et diminuer les risques de résistance, il est devenu essentiel d'identifier des biomarqueurs capables de prédire la réponse aux traitements. En 2012, grâce aux bases de données bio-informatiques, deux groupes de recherche indépendants ont mis en évidence *SLFN11* comme un gène clé pour la prédiction de la réponse aux agents génotoxiques. Ce gène est inactif dans près de 50 % des cancers, et cette absence d'expression est fortement corrélée à une réponse réduite aux agents génotoxiques et à une diminution du taux de survie. *SLFN11* inhibe la réparation de l'ADN endommagé, ce qui explique son importance lors d'un traitement par agents génotoxiques : il permet de maintenir les dommages à l'ADN, conduisant ainsi à la mort des cellules cancéreuses. De manière similaire, les inhibiteurs de PARP, lorsqu'ils sont utilisés en synergie avec les agents génotoxiques, reposent sur la stratégie de bloquer la réparation de l'ADN après induction de dommages. Les études en cours suggèrent que ces inhibiteurs de PARP pourraient être plus efficaces lorsque la protéine *SLFN11* est présente. Cette thèse vise à démontrer l'importance du biomarqueur *SLFN11* pour la stratification et le choix optimisé des stratégies thérapeutiques contre le cancer, dans le but d'augmenter les chances de survie des patients.

Membres du jury :

Présidente :

Pr. Julie Dumont
(HDR, PhD, pharmD)

Professeure des Universités,
Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :

Dr. Anthony Turpin
(MCU-PH, PhD, MD)

Oncologue, Hôpital Claude Huriez,
Université de Lille

Dr. Lisa Roegel
(PhD, pharmD)

Pharmacienne d'officine

Directrice de Thèse :

Dr. Françoise Dantzer
(HDR, PhD)

Directrice de recherche CNRS,
Université de Strasbourg