

# Ciblage des défauts de réparation de l'ADN : nouvelles molécules et approches thérapeutiques utilisant la létalité synthétique

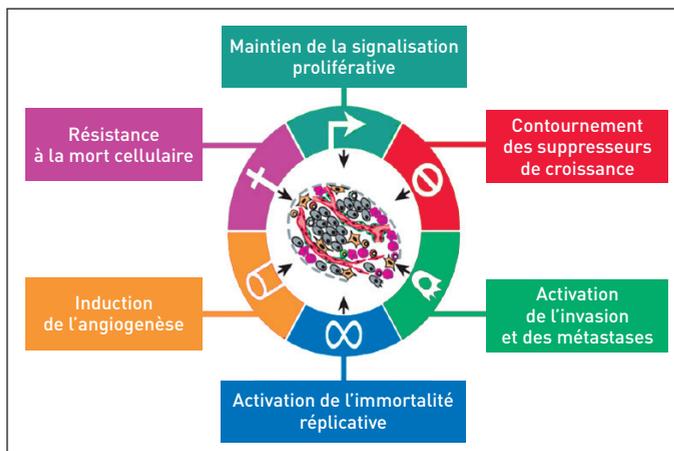
*Sophie Postel-Vinay est médecin chercheure à l'Institut Gustave Roussy<sup>1</sup> dans le Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces (DITEP), qui est dédié aux essais cliniques de phase 1. Elle dirige une équipe ATIP-Avenir INSERM depuis 2018, avec une labellisation ARC recherche fondamentale, attribuée en 2019. Elle est lauréate du Prix Irène Joliot-Curie 2019 de l'Académie des Sciences.*

L'objectif de ce chapitre est de présenter les développements récents de médicaments ciblant la réparation de l'ADN, un axe dans lequel des

progrès importants en thérapie cancéreuse ont été réalisés au cours des dix dernières années.

Nous verrons brièvement les différentes voies de réparation de l'ADN et parlerons en particulier des inhibiteurs de

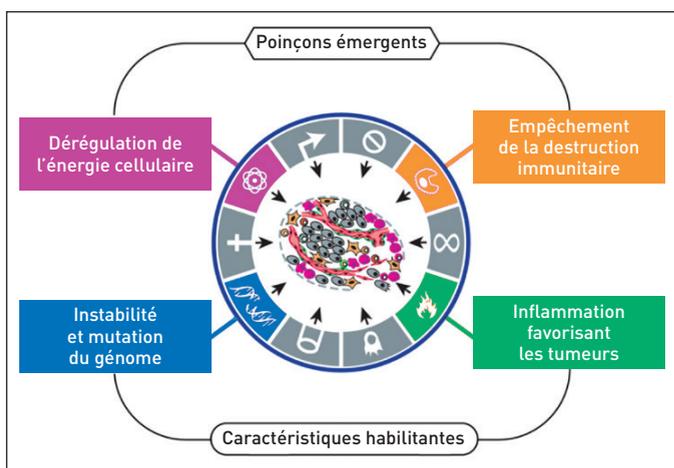
1. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/institut>



**Figure 1**  
Caractéristiques de la cellule cancéreuse

Source : Hanahan D. et Weinberg R. A. (2000). *Cell*.

la protéine PARP réparatrice de l'ADN, qui sont des médicaments maintenant approuvés et qui ont été développés il y a une dizaine d'années. Nous verrons comment on peut aussi utiliser ces médicaments en combinaison avec d'autres thérapies pour jouer sur d'autres caractéristiques de la cellule cancéreuse et augmenter encore leur efficacité thérapeutique.



**Figure 2**  
Caractéristiques de la cellule cancéreuse, version actualisée en 2011 par ajout de la caractéristique instabilité génétique.

Source : Hanahan D. et Weinberg R. A. (2011). *Cell*.

## 1 Le cancer et la réparation de l'ADN

### 1.1. Les caractéristiques de la cellule tumorale

Les caractéristiques de la cellule tumorale sont résumées sur la **Figure 1** : une prolifération incontrôlée, une insensibilité aux signaux anti-prolifératifs, une angiogenèse<sup>2</sup> incontrôlée, la capacité de métastaser<sup>3</sup>, etc.

Le schéma de **Figure 1**, paru en 2000, a été repris en 2011 avec l'ajout d'une caractéristique importante, à savoir l'instabilité génétique avec la présence de mutations en nombre beaucoup plus élevé que dans le reste des cellules de l'organisme (**Figure 2**).

### 1.2. Les syndromes de prédisposition au cancer

Des études montrent que les anomalies de la réparation de l'ADN et les syndromes de prédisposition au cancer sont très liés. Un exemple connu en observation clinique de syndrome de prédisposition au cancer est l'anémie<sup>4</sup> de Fanconi, dans laquelle les patients ont une mutation dans une voie de réparation

2. Angiogenèse : formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux déjà existants, permettant à la cellule tumorale d'être approvisionnée en oxygène et en substances nutritives.

3. Métastase : migration de cellules à partir d'une tumeur primitive pour migrer vers une autre partie du corps et former un second foyer tumoral.

4. Anémie : appauvrissement du sang, caractérisé par la diminution des globules rouges et provoquant un état de faiblesse.

de l'ADN dans toutes les cellules de leur organisme. Ces patients sont prédisposés à développer un type particulier de cancer, généralement des cancers du sang, mais ils développent aussi des hémopathies, des taches sur la peau, des malformations des pouces. Ils sont généralement traités par chimiothérapie cytotoxique.

Un autre exemple de syndrome de prédisposition au cancer concerne les anomalies de BRCA1 et BRCA2, qui sont deux gènes intervenant dans certaines voies de réparation de l'ADN et qui prédisposent aussi à certains types de cancers. Là encore, il est intéressant de voir que les patients présentant des mutations de ces gènes dans toutes les cellules de leur organisme ne vont pas développer tous les types de cancer mais plutôt des cancers du sein, des cancers de l'ovaire, des cancers de la prostate, et plus rarement des cancers du pancréas, des cholangiocarcinomes<sup>5</sup>. Ces patients sont traités en ciblant les inhibiteurs de la protéine PARP, qui intervient dans la réparation de l'ADN.

Enfin, un troisième exemple est le syndrome de Lynch, lié à une autre mutation dans une autre protéine qui joue un rôle dans la réparation de l'ADN et induit d'autres types d'anomalies au niveau de la cellule cancéreuse.

Il est intéressant de noter que, si certains de ces cancers répondent bien aux agents ciblant la réparation de l'ADN, ils peuvent aussi

être sensibles à l'immunothérapie<sup>6</sup>. Nous verrons que c'est, entre autres, parce qu'ils accumulent certains types de mutations à la surface de la cellule cancéreuse, ce qui permet une reconnaissance beaucoup plus facile de cette cellule par les cellules immunitaires. Ces cancers sont extrêmement sensibles à de nouveaux médicaments d'immunothérapie, les anti-PD-1 (voir le **Chapitre de J.-P. Armand** dans cet ouvrage *Chimie et nouvelles thérapies*, EDP Sciences, 2020).

## 2 Monothérapies anticancéreuses à base d'inhibiteurs de la réparation de l'ADN

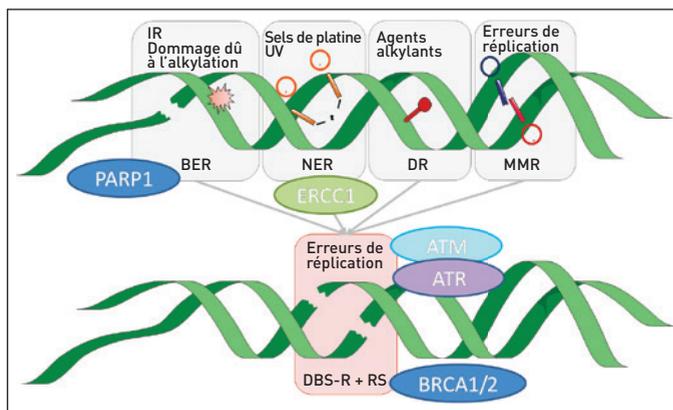
### 2.1. Résumé des voies de réparation de l'ADN

Plusieurs voies de réparation existent qui sont activées selon le type de dommage de l'ADN (**Figure 3**) :

- on peut avoir de petits dommages comme une cassure d'un simple brin ou une petite anomalie au niveau d'une base de l'ADN. La réparation passe par la voie « *Base Excision Repair* » (notée BER sur la **Figure 3**) ;
- des dommages plus compliqués peuvent se produire, comme des ponts entre deux bases, qui peuvent se situer au niveau du même brin ou au niveau de deux brins différents. Ce type d'anomalie est réparé par la voie « *Nucleotid Excision Repair* » (NER, **Figure 3**), qui

6. Immunothérapie : traitement qui vise à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme pour lutter contre les cellules cancéreuses.

5. Cholangiocarcinome : cancer des voies biliaires.



**Figure 3**

Les principales voies de réparation de l'ADN, selon le type de lésion.

est plus compliquée que la voie BER ;

- une anomalie très simple est la présence d'une base alkylée, ce qui peut être réparé par la voie « *Direct Repair* » (DR, **Figure 3**) ;

- la dernière anomalie, qui intervient dans le syndrome de Lynch, est la voie de réparation des mésappariements (MMR) : c'est ce qui se produit si l'on a par exemple une adénine qui est mise face à une cytosine<sup>7</sup>.

Il faut bien comprendre que, lorsqu'une cellule réplique son ADN, si n'importe laquelle de ces lésions n'est pas correctement réparée, cela va conduire à des cassures double brin, qui sont des lésions extrêmement toxiques pour la cellule (**Figure 3**). Si les deux brins de l'ADN sont cassés, la réparation peut néanmoins se faire par des voies spécialisées du « *double strand repair* » (DSB-R).

Nous parlerons en particulier par la suite des protéines suivantes : les protéines PARP1 interviennent dans la voie

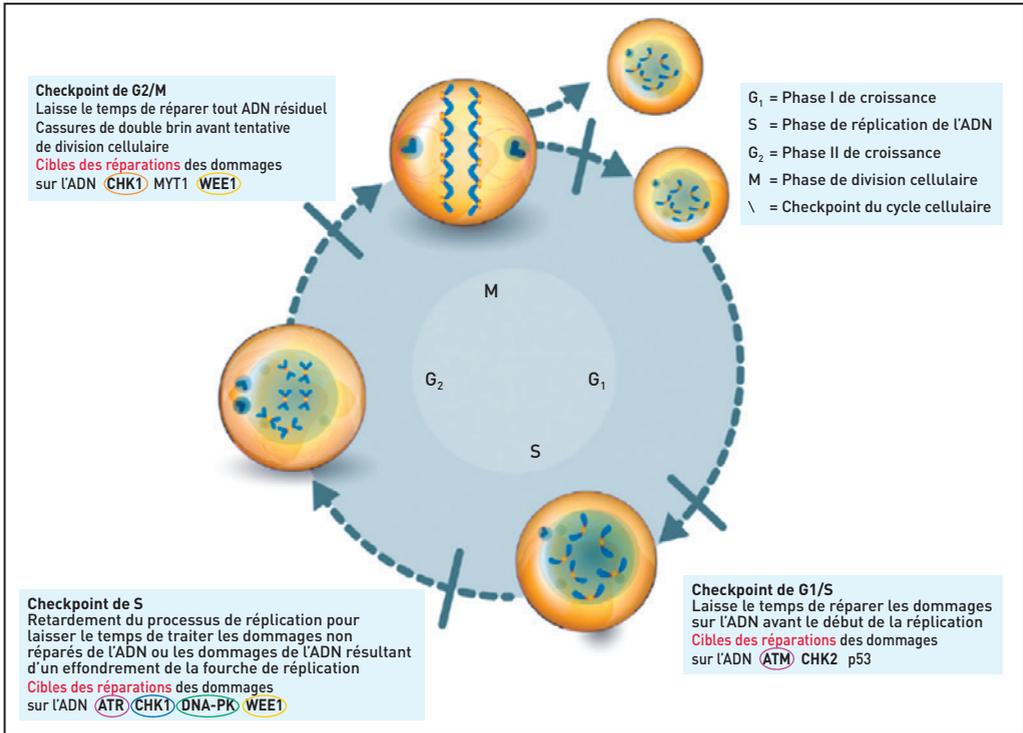
de réparation de la cassure simple brin (BER) ; les protéines BRCA1 et 2 jouent un rôle dans la voie de réparation double brin ; ERCC1 est une protéine intervenant principalement dans la voie de réparation NER. Enfin, ATM (« *Ataxia Telangectasia Mutated* ») et ATR (« *Ataxia Telangectasia and Rad3-related* ») sont deux protéines jouant également un rôle dans la régulation du cycle cellulaire et la réparation des cassures double brins.

Il faut aussi souligner que tous ces mécanismes de réparation dépendent aussi de la phase du cycle cellulaire (**Figure 4**). L'industrie a maintenant réussi à développer des médicaments très ciblés contre pratiquement chacune des protéines qui sont importantes dans les différentes phases de ce cycle cellulaire et qui participent à la réparation de l'ADN et au contrôle de la qualité de l'ADN de la cellule.

Notamment, on a des médicaments qui ciblent ATM, qui ciblent ATR, CHK1, qui jouent ici au niveau du checkpoint de S (mécanisme de détection des anomalies agissant pendant la phase de réplication de l'ADN) et de G2/M (mécanisme de détection des anomalies agissant pendant la phase de croissance et de préparation de la mitose), juste avant la mitose<sup>8</sup>. Ceux qui ciblent DNA-PK sont plus nombreux plus récents et ont été développés il y a moins de cinq ans. WEE-1 est également une

7. Rappelons qu'en temps normal, l'adénine s'apparie à la thymine, et la cytosine s'apparie à la guanine.

8. Mitose : division de la cellule au cours de laquelle chaque chromosome se divise pour donner lieu à deux cellules filles.



protéine qui joue au niveau de ces checkpoints S/G<sub>2</sub> et G<sub>2</sub>/M. Nous disposons donc maintenant de tout un arsenal thérapeutique de médicaments inhibiteurs de ces protéines pour cibler (donc empêcher) la réparation de l'ADN à différentes phases du cycle cellulaire.

## 2.2. Les monothérapies anticancéreuses et le principe de la létalité synthétique

La majorité des anomalies dans le cancer sont souvent des anomalies où la protéine acquiert une fonction anormale (appelée anomalie gain de fonction) ; on cherche alors à cibler cette protéine pour l'inhiber ou la dégrader. Cibler une protéine non fonctionnelle

comme BRCA est plus difficile : comment cibler quelque chose qui est absent ou déjà endommagé ?

Le concept de létalité synthétique provient d'études réalisées sur la mouche drosophile. Il a été remarqué que si dans certaines drosophiles on inactive un gène, elles se développent correctement ; si on inactive un autre gène, elles se développent encore correctement, mais si on inactive les deux, cela aboutit à une létalité, c'est-à-dire à la mort, très tôt au cours du développement.

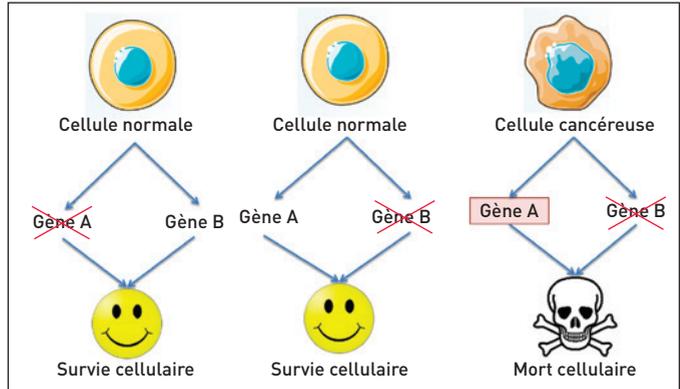
Ce principe pourrait être applicable dans les cellules cancéreuses. Considérons une cellule normale, avec le gène A, par exemple BRCA, et un autre gène B, par exemple PARP, qui fonctionnent correctement.

Figure 4

Mécanismes de réparation de l'ADN et médicaments adaptés selon la phase du cycle cellulaire.  
Source : d'après O'Connor (2015).  
*Molecular Cell.*

Figure 5

Principe de la létalité synthétique, ou recherche de la perte de fonctionnalité : la déficience de chaque gène séparément n'entraîne pas la mort cellulaire, contrairement à la déficience simultanée des deux gènes.



S'il y a une mutation de BRCA, la cellule peut survivre. Si on inhibe PARP avec un médicament, la cellule survit encore si BRCA est présent. Si en revanche on a une cellule cancéreuse avec une mutation de BRCA et que l'on inhibe PARP, la cellule va mourir (Figure 5).

C'est ce principe qui est utilisé dans le développement des médicaments qui ciblent

la réparation de l'ADN dans le cancer.

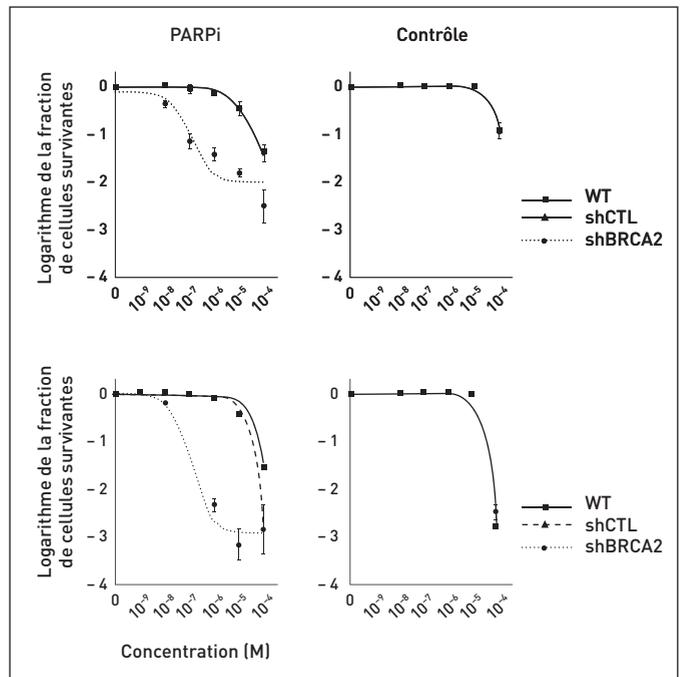
2.2.1. Inhibiteurs de PARP

Le premier inhibiteur de PARP développé a été l'Olaparib. La Figure 6 représente une courbe de survie de la cellule cancéreuse en présence de ce médicament. La concentration du médicament est portée en abscisse. Les courbes en pointillés sont celles quand

Figure 6

Comparaison des courbes de survie (représentatives du logarithme de la fraction de cellules survivantes en fonction de la concentration de médicament) pour des cellules ayant un BRCA fonctionnel et celles ayant un BRCA inactivé (shBRCA2). WT = Sauvage.

Source : d'après Farmer et coll. (2005). Nature.



l'expression de la protéine BRCA est inactivée. On voit sur les courbes de gauche que dans ce dernier cas, lorsqu'on utilise un inhibiteur de PARP (PARPi), les cellules commencent à mourir pour des concentrations faibles ( $10^{-8}$ ) de l'inhibiteur, alors qu'il faut utiliser des concentrations en inhibiteur de  $10^{-4}$  pour que les cellules commencent à mourir lorsque BRCA est actif.

Lorsqu'on expose une cellule témoin dans laquelle BRCA est

fonctionnel à un inhibiteur de PARP, elle déclenche la voie de réparation de l'ADN. Quand la cellule est BRCA déficiente, elle ne réagit pas, donc la cellule ne répare plus les lésions et va mourir.

#### Développement des inhibiteurs de PARP

Ces études précliniques ont conduit au développement de six inhibiteurs de PARP (Figure 7). On peut voir que toutes les molécules inhibitrices possèdent un noyau

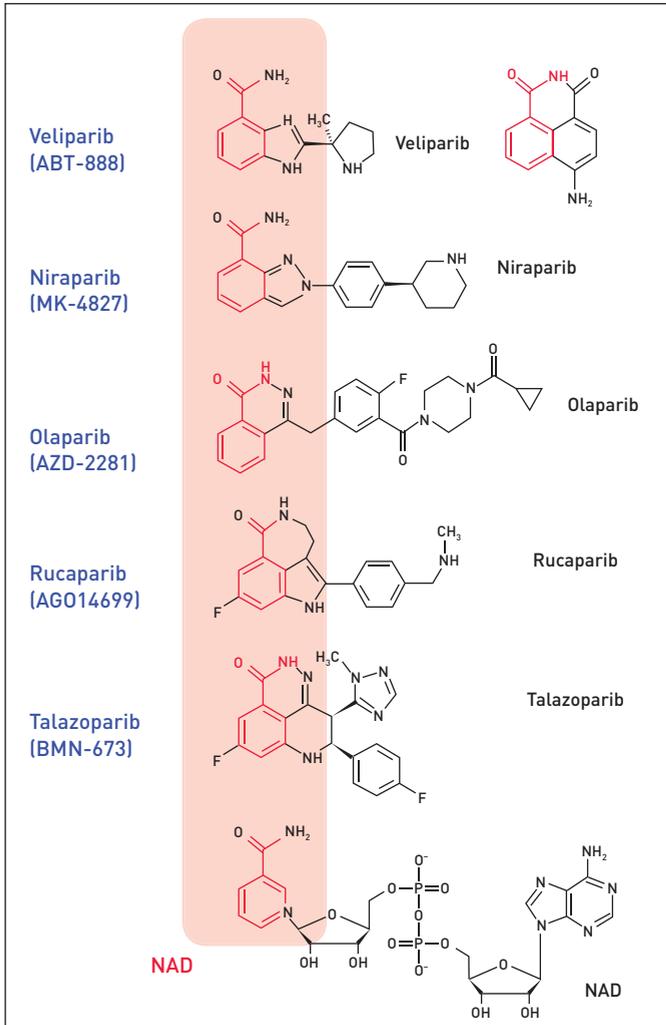


Figure 7

Les six médicaments inhibiteurs de PARP ont tous un noyau nicotinamide.

Source : d'après la présentation d'Y. Pommier, TAT 2017.

Figure 8

A) Modélisation de la protéine PARP coincée sur l'ADN ;  
 B) échelle comparative des pouvoirs de piégeage de PARP par les différents médicaments existants ; C) mécanisme de formation d'un collapsus de la fourche de réplication de l'ADN.

Sources : d'après Langelier (2012). *Science* ; Lord (2017). *Science* ; Postel-Vinay (2013), *Oncogene*.

nicotinamide. La grosse molécule de la protéine PARP a en effet besoin d'un cofacteur, le NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adénine dinucléotide) pour fonctionner. Les médicaments inhibiteurs vont se mettre à la place de ce cofacteur, dans la poche du NAD<sup>+</sup> de PARP, ce qui empêche PARP de fonctionner correctement donc de réparer l'ADN. Tous les inhibiteurs développés agissent de la même manière.

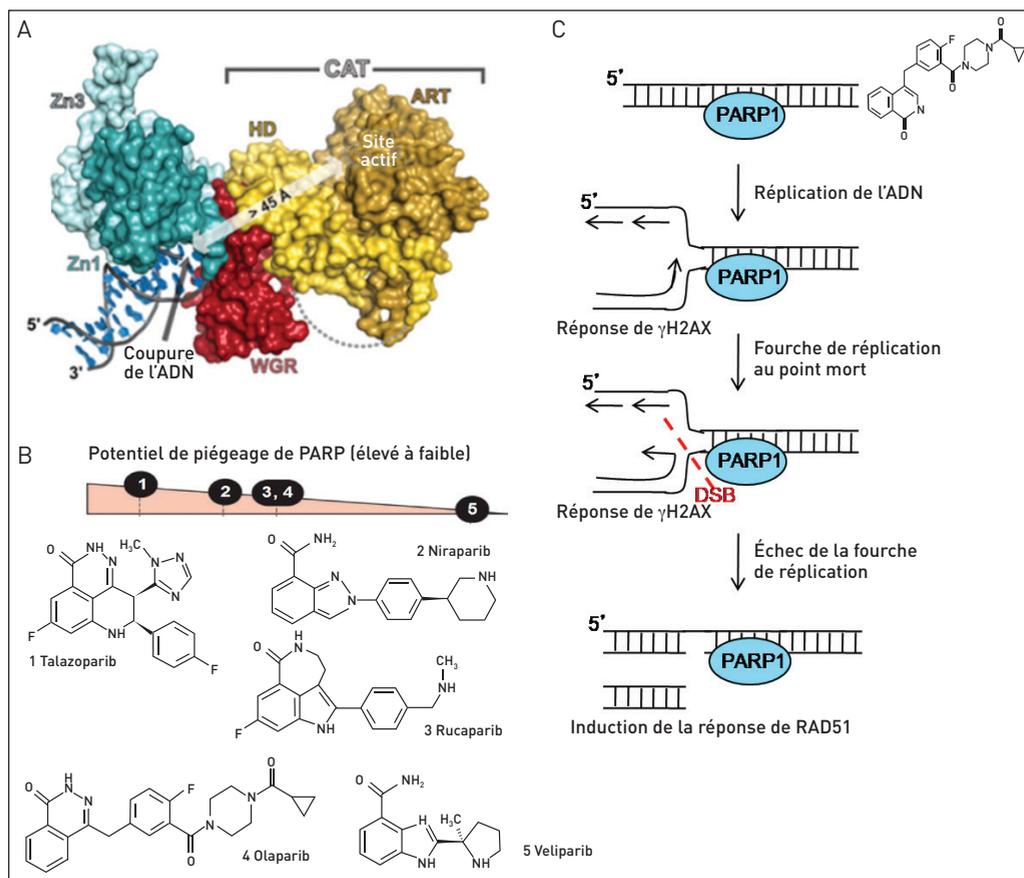
Leur différence d'efficacité réside dans leur seconde

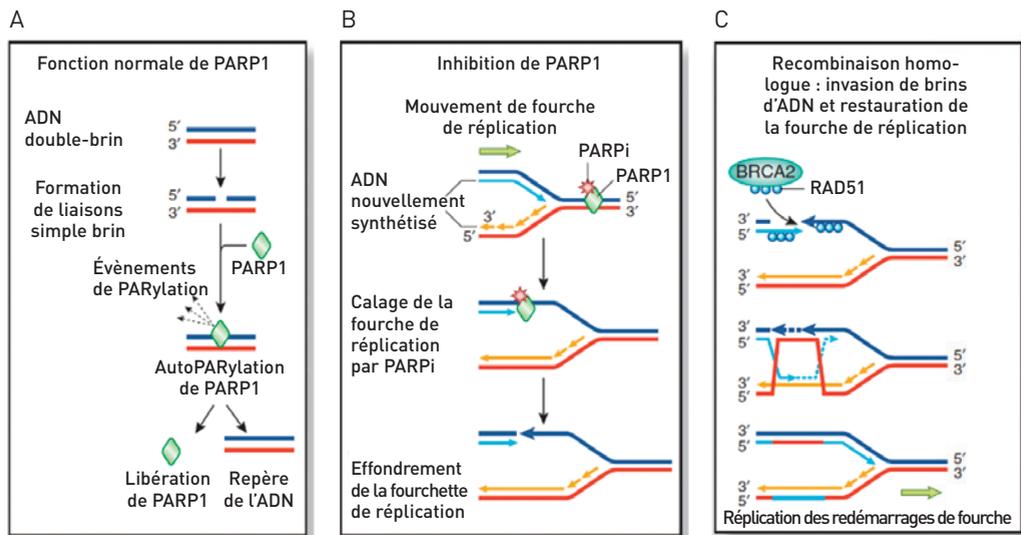
9. NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide, cofacteur présent dans la cellule et qui est nécessaire au bon fonctionnement de PARP.

propriété qui consiste à coincer PARP sur le noyau d'ADN. Quand la protéine PARP détecte une lésion de l'ADN, elle se fixe, répare puis repart. Quand un médicament inhibiteur bloque son activité, elle reste coincée, piégée. La différence entre les inhibiteurs développés est la qualité du piégeage.

Mécanismes d'action des inhibiteurs de PARP

La Figure 8A montre que la taille de la protéine PARP est énorme par rapport à celle de la double hélice d'ADN, donc quand PARP est coincé sur l'ADN par l'inhibiteur de PARP, la fourche de réplication de l'ADN est bloquée par





une cassure double brin, très toxique pour la cellule, et qui peut la faire mourir (**Figure 8C**). La **Figure 9** permet d'approfondir la compréhension du mécanisme d'inhibition de l'ADN. Elle montre comment PARP intervient pour réparer la coupure d'un brin d'ADN (**Figure 9A**). Et comment la fourche de réplication de l'ADN est bloquée en présence de l'inhibiteur de PARP (**Figure 9B**), ce qui entraîne l'effondrement de la fourche, conduisant à la mort de la cellule. Mais si BRCA reste présent et actif (**Figure 9C**), la fourche bloquée peut être réparée et la réplication de l'ADN pourra se faire.

*Développement des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire*

PARP a été clonée en 1966 et le gène BRCA a été découvert en 1984, son rôle dans le cancer initial du sein et de l'ovaire, ainsi que dans d'autres types de cancers (prostate, pancréas, etc.) (**Figure 10**), n'ayant été

découvert que plus tard. Le principe de la létalité synthétique, qui était connu depuis longtemps, a été réutilisé dans le traitement du cancer à partir de 2005, mais ce n'est qu'en 2014 que les inhibiteurs de PARP ont été approuvés dans le traitement du cancer de l'ovaire ; ils ont ensuite été approuvés par la FDA en 2018 dans le cancer de la prostate, du sein, et en 2020 dans le cancer du pancréas.

Il a donc fallu dix ans de développement entre le premier patient traité par le médicament issu de la découverte de la létalité synthétique jusqu'à l'approbation de ces médicaments en clinique.

Dans le cadre d'études cliniques en phase 1, le traitement à l'Olaparib d'une patiente atteinte d'un cancer

**Figure 9**

*A) Mécanisme de fonctionnement de PARP dans la réplication de l'ADN ; B) mécanisme de formation d'un collapsus de fourche, du fait de la présence d'un inhibiteur de PARP ; C) mécanisme de réparation de la fourche de réplication, par BRCA.*

PARP1	gène BRCA	SL	OC	PC/BC
1966	1984	2005	2014	2018

**Figure 10**

*Dates clés pour le développement des inhibiteurs de PARP.*

de l'ovaire a conduit à la diminution d'un nodule péritonéal<sup>10</sup> après quatre mois de traitement. Chez une autre patiente, le nodule péritonéal a même complètement disparu après ces quatre mois de traitement, ce qui montre l'efficacité de

ces médicaments inhibiteurs de PARP.

Cette efficacité est également bien illustrée par les courbes de survie sans progression (**Figure 11**), dans lesquelles le pourcentage de patients dont la tumeur n'a pas progressé est représenté en fonction de la durée de traitement par l'Olaparib (en bleu), inhibiteur de PARP, ou par un placebo

10. Péritonéal : du péritoine, membrane tapissant l'intérieur de l'abdomen.

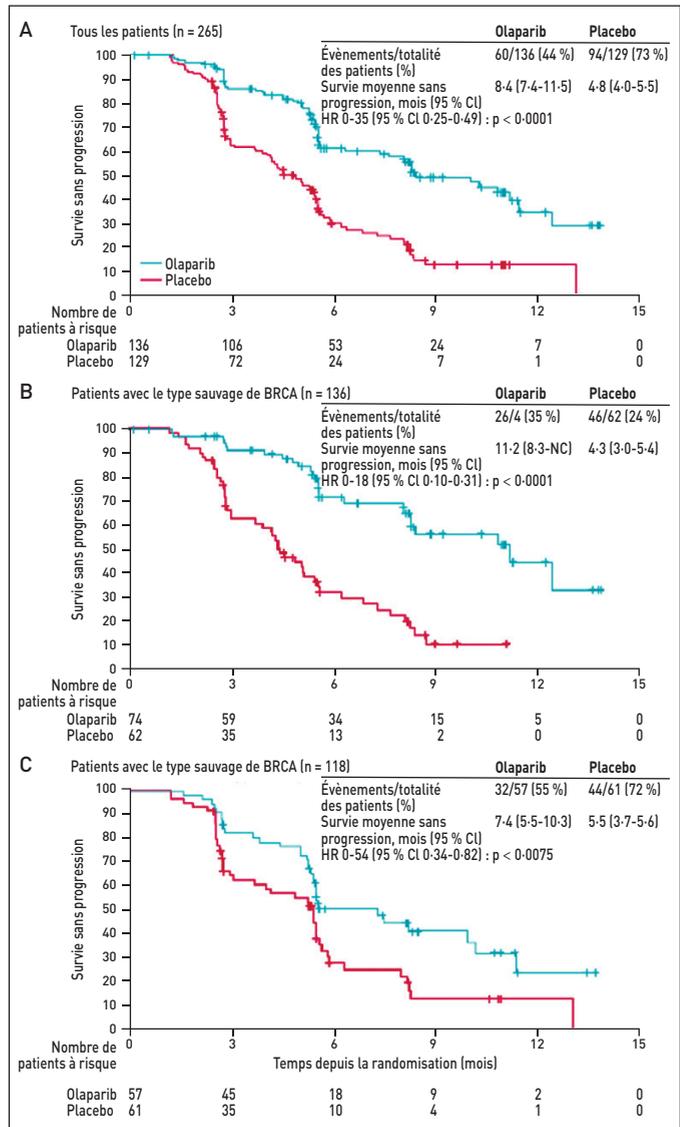


Figure 11

Comparaison des courbes de survie pour les patients traités par Olaparib (en bleu) et par placebo (en rouge).

Soruce : d'après Lederman (2014). *Lancet Oncol.*

(en rouge), dans le cancer de l'ovaire. Ces courbes représentent les résultats du premier essai clinique réalisé sur les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine ou muté BRCA, qui a permis l'enregistrement de ce médicament en Europe.

Les inhibiteurs de PARP sont administrés par voie orale et leur toxicité générale est connue. Pour développer un nouveau médicament, on commence par l'administrer à des patients en phases relativement avancées de la maladie et ayant déjà reçu plusieurs traitements, ce n'est donc pas forcément la meilleure population pour obtenir un maximum d'activité d'un nouveau médicament. Le médicament est ensuite administré à des patients moins prétraités, puis enfin à des patients qui sont potentiellement curables et n'ont jamais reçu d'autres traitements. Les effets toxiques de l'Olaparib sont résumés dans le **Tableau**.

**Tableau**

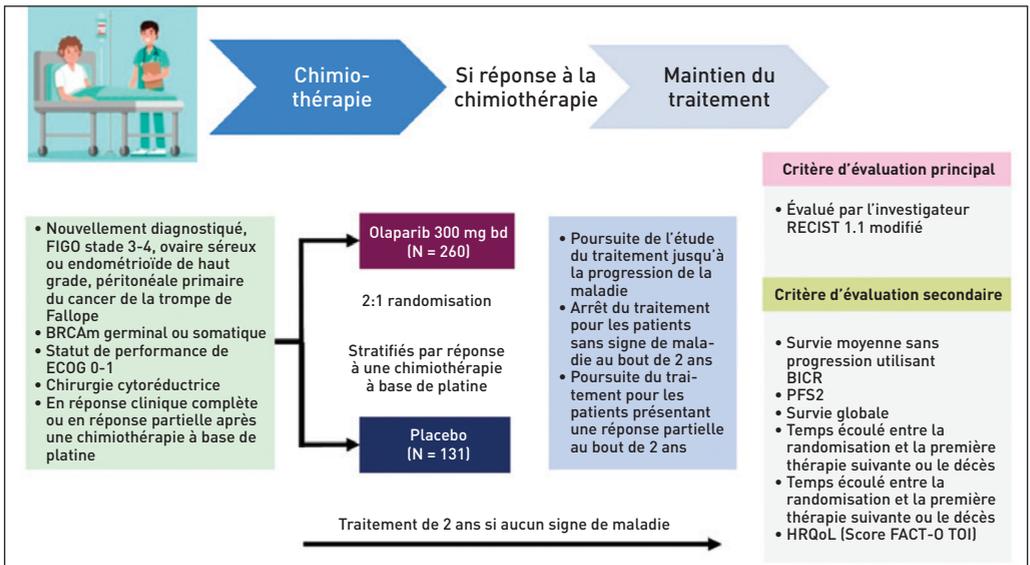
Principaux effets secondaires de l'Olaparib.

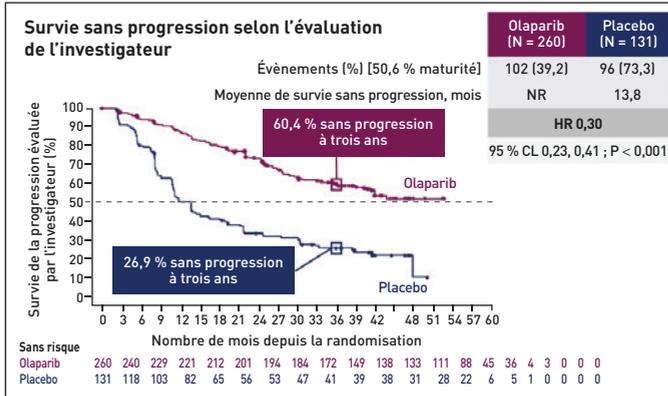
Fréquence	Type	Effet secondaire
Effet secondaire commun (30 %) – principalement Grade 1-2 (peu sévère)	Hématologique	Anémie, thrombocytopénie
	Biochimie	Augmentation de la créatinine sérique
	Gastro-intestinal	Nausée, vomissement, anorexie, stomatite, diarrhée, dysgueusie
	Général	Maux de tête, fatigue
Rare (< 1 %) mais sévère	Hématologique	MDS/AML
	Immunologique	Pneumonie

Les inhibiteurs de PARP ont ensuite été développés en première ligne dans un programme particulier, appelé « la maintenance » (**Figure 12**). Dans ce cas, le patient a déjà été soumis à un traitement standard de chimiothérapie qui a dû être arrêté malgré son efficacité, car le poursuivre aurait été trop toxique pour le patient. Les inhibiteurs de PARP ont été évalués très récemment dans ce type d'essais cliniques,

**Figure 12**

Exemple d'étude évaluant l'Olaparib en première ligne dans un traitement de maintenance.





**Figure 13**  
 Comparaison des courbes de survie des patients traités en maintenant avec l'Olaparib, et avec placebo.

les résultats sont parus en 2019 (Figure 13). Les courbes de survie montrent que parmi ces patients ayant déjà reçu une chimiothérapie, 60 % de ceux recevant un inhibiteur de PARP ont une maladie qui n'a pas progressé trois ans après le début du traitement, face aux 30 % pour ceux qui ont

reçu le placebo. Ces médicaments sont donc intéressants et efficaces dans ces maladies qui présentent les défauts de réparation de l'ADN.

*Développement des inhibiteurs de PARP dans d'autres types tumoraux*

Plusieurs inhibiteurs de PARP qui se sont révélés actifs dans les essais cliniques ont été développés (Figure 14). Ils présentent des profils de toxicité légèrement différents, et cela peut être intéressant pour les patients d'avoir le choix entre deux inhibiteurs de PARP, par exemple en cas de problème au niveau du foie ou si le patient craint beaucoup la perte des cheveux, ce qui est très fréquent et compréhensible. Tant qu'ils ont des profils de toxicité ou d'autres caractéristiques

Relative PARP-trapping capacity <sup>a</sup> (nM) (réfs. 23/28-	Veliparib <sup>e</sup>	Olaparib	Rucaparib	Niraparib	Pamiparib <sup>e</sup>	Talazoparib
	-	++	++	++	++	+++
Single-agent dose	400 mg PO PIB	300 mg PO PIB	600 mg PO PIB	300 mg PO PIB	60 mg PO PIB	1 mg PO PIB
Toxicités <sup>b</sup>						
Most frequent	Nausée (30 %) Fatigue (25 %) Lymphopenia (16 %)	Nausée (58-76 %) Fatigue (29-66 %) Diarrhée (21-33 %) Dysgueusia (27 %) Headache (20-25 %)	Nausée (75 %) Fatigue (69 %) Vomissement (37 %) Diarrhée (21-33 %) Dysgueusia (27 %) LFT élévation (34 %)	Nausée (74 %) Fatigue (59 %) LFT élévation (36 %) Vomissement (34 %) Headache (26 %) Insomnie (24 %) HTN (19 %)	Limited early-phase trial data from abstract only : nausée (56 %), fatigue (40 %)	Nausée (49 %) Fatigue (50 %) Headache (33 %) Vomissement (25 %) Atopécie (25 %) Diarrhée (22 %)
Grade ≥ 3 hematological toxicities in ≥ 5 % of study population	NTD	Anémie [16-19 %] Neutropénie [5-9 %]	Anémie (19 %) Neutropénie (7 %)	Thrombocytopénie (34 %) Anémie (25 %) Neutropénie (20 %)	Limited early-phase trial data from abstract only : anémie (10,3 %), neutropénie (8,8 %)	Anémie (39 %) Neutropénie (21 %) Thrombocytopénie (15 %)
Clinical benefit <sup>c</sup>	NTD	OlympiAD (Her2-breast), HR 0,50, PFS benefit SOLO2 (relapsed ovarian maintenance), HR 0,30, PFS benefit SOLO1 (ovarian maintenance), HR 0,30, PFS benefit	ARIEL2 (relapsed ovarian), HR 0,27, PFS benefit ARIEL3 (relapsed ovarian maintenance), HR 0,23, PFS benefit	NOVA (relapsed ovarian maintenance), HR 0,27, PFS benefit	Ongoing, data not mature (NCT03427814)	EMBRACA (Her2-breast), HR 0,54, PFS benefit
Approvals <sup>d</sup>	NTD	Ovarian Breast	Ovarian	Ovarian	NTD	Breast (FDA)
	Nausée	Anémie	Foie	Plaquettes	Still early	Atopécie

© 2019 American Association for Cancer Research

**Figure 14**  
 Différents inhibiteurs de PARP, profils de toxicité et effets secondaires variés.

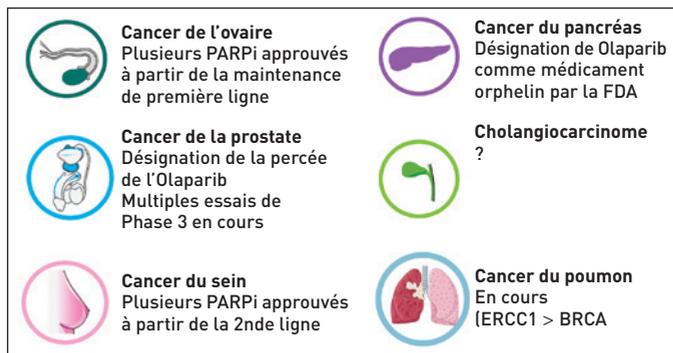


Figure 15

État des essais des inhibiteurs de PARP sur des maladies liées aux défauts de BRCA.

différentes et sont aussi efficaces, il est intéressant de développer plusieurs molécules agissant sur la même cible.

La **Figure 15** fait le point des essais utilisant des inhibiteurs de PARP dans le cas de plusieurs cancers liés aux défauts de BRCA. Plusieurs inhibiteurs ont été approuvés pour traiter le cancer de l'ovaire.

Dans le cas du cancer de la prostate, ils sont en cours de développement et les résultats d'essais cliniques de phase 3 sont attendus pour bientôt. Ils sont aussi approuvés pour les cancers du sein liés à une mutation BRCA.

Des résultats encourageants ont également été obtenus dans le cancer du pancréas muté pour BRCA – ce cancer étant particulièrement agressif et habituellement résistant à la chimiothérapie.

Enfin, le cholangiocarcinome correspond à un cancer des voies biliaires dans lequel certains patients ont des mutations BRCA. L'efficacité des inhibiteurs de PARP n'a pas encore été explorée dans cette maladie, probablement car c'est une maladie rare.

Le cas du cancer du poumon est particulier : les mutations

BRCA sont très rares, mais il y a d'autres défauts de réparation de l'ADN qui peuvent sensibiliser aux inhibiteurs de PARP. Dans le cancer du poumon, une autre enzyme de réparation de l'ADN, ERCC1, est fréquemment déficiente. Cette enzyme répare les lésions qui distordent la double hélice d'ADN (**Figure 16**).

Dans 30 % des cancers du poumon, cette enzyme ERCC1 ne fonctionne plus, et ces cancers sont sensibles aux inhibiteurs de PARP. En effet, nous avons vu précédemment que quand PARP est coincée, cela bloque la fourche de réplication et

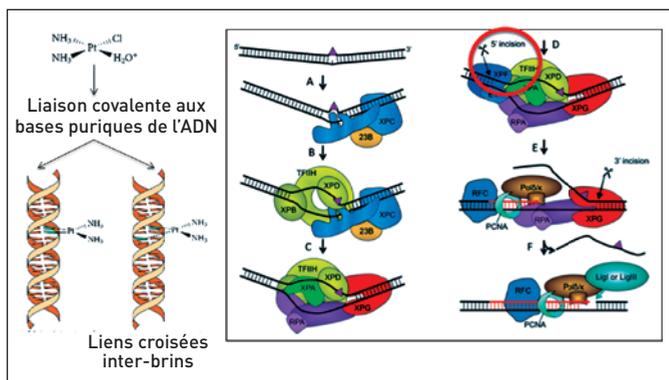


Figure 16

ERCC1, enzyme importante pour la réparation des lésions distordant la double hélice d'ADN.

Source : d'après Fagbemi et coll. (2011). DNA repair.

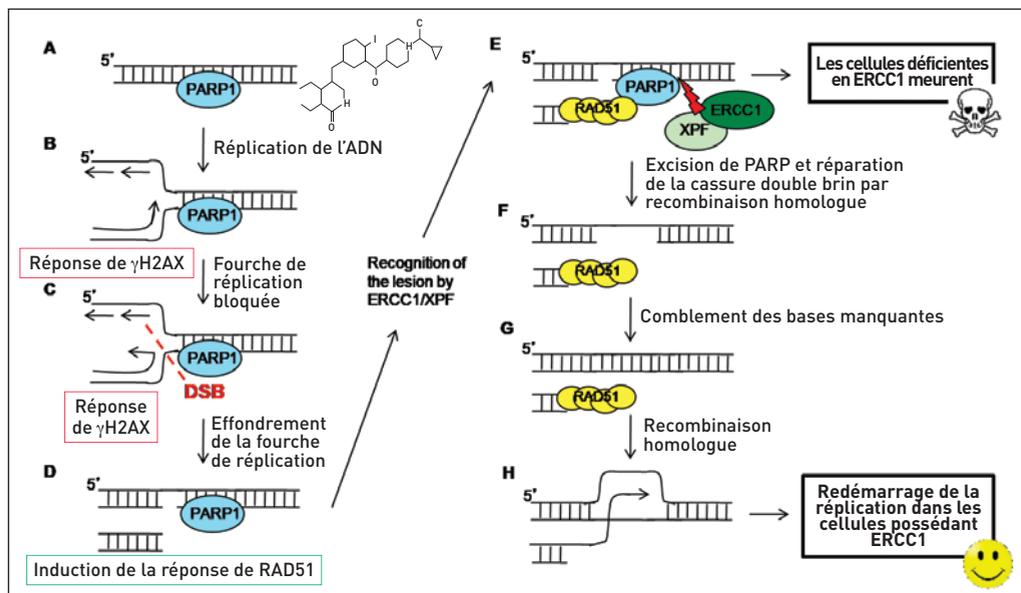


Figure 17

Létalité synthétique appliquée aux inhibiteurs de PARP et à l'ERCC1.

Source : d'après Postel-Vinay et coll. (2013). *Oncogene*.

crée une cassure très toxique pour la cellule. Si l'enzyme de réparation ERCC1 fonctionnait encore, elle chasserait PARP de l'ADN, et la cellule pourrait alors réparer son ADN et repartir. Par contre, quand ERCC1 ne fonctionne plus, la cassure ne peut être réparée et la cellule cancéreuse va mourir (Figure 17).

La Figure 18 illustre un essai clinique développé pour évaluer l'efficacité des inhibiteurs de PARP dans le cancer du poumon, dont les résultats sont attendus pour 2020.

#### Identification des patients pouvant bénéficier des inhibiteurs de PARP

Au-delà des mutations des gènes, comment sélectionner les patients pouvant bénéficier des inhibiteurs de PARP ? Pour identifier les tumeurs déficientes en une protéine donnée, on peut étudier si le gène est normal, doser la protéine et rechercher si elle est

effectivement mutée, mais on peut aussi analyser l'ensemble du génome et chercher une « signature » qui résulte d'un problème de fonctionnement au niveau de cette protéine. Cette approche est intéressante car, lorsque l'une des voies de réparation de l'ADN ne fonctionne pas dans une tumeur (Figure 19), que ce soit la protéine A, B, C ou D qui soit impliquée, il y aura la même signature au niveau du génome, et le même type de mutation sera accumulé. Ces tumeurs répondront donc au même traitement, car ce qui compte est la manière dont la voie fonctionne, davantage que de savoir exactement quelle protéine est absente ou mutée.

Cette signature peut maintenant être identifiée lorsqu'on réalise un séquençage d'ADN : par exemple, on peut identifier des transversions, des transitions, des changements de telles bases, des changements de deux nucléotides, de quatre

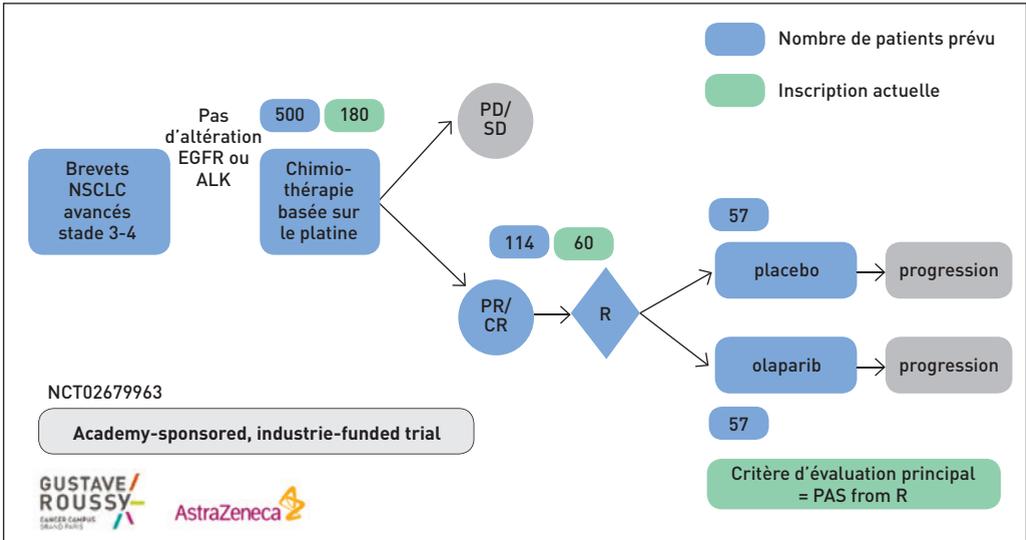


Figure 18

Essai PIPSeN, évaluant l'Olaparib en maintenance dans le cancer du poumon.

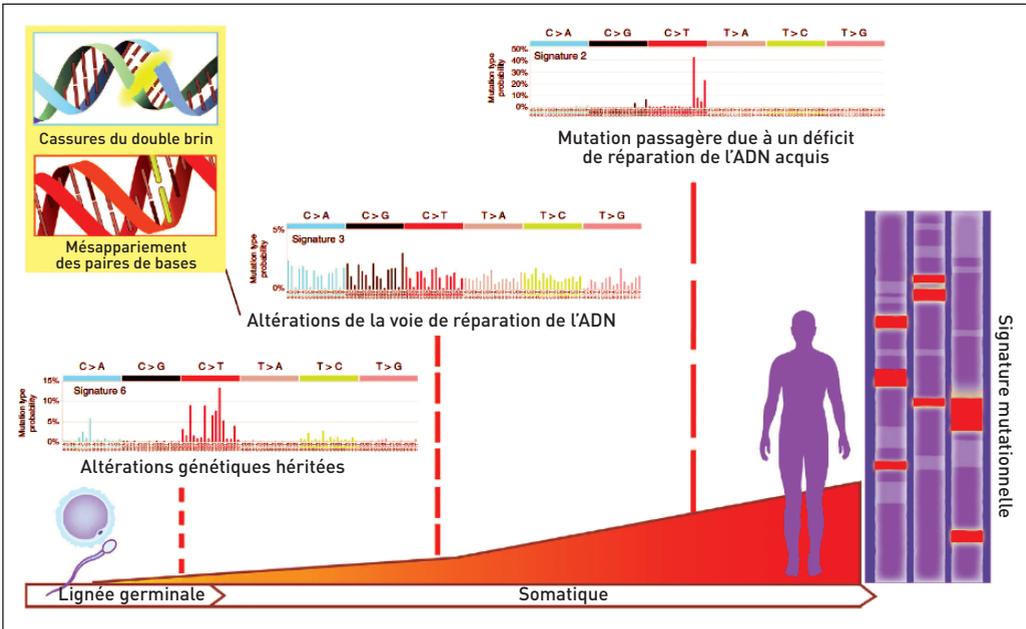


Figure 19

Procédé de détection des mutations par analyse du génome.

Source : d'après Ma et coll. (2018). Nature Communications.

nucléotides, etc. On peut ainsi identifier des signatures qui sont par exemple associées aux problèmes de fonctionnement de BRCA, et aux problèmes de la voie dans laquelle il est impliqué, qui est la voie de recombinaison homologue. Cette identification des défauts de fonctionnalité des voies de réparation de l'ADN permet de mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un traitement par inhibiteur de PARP. Prenons l'exemple du cancer de l'ovaire : certaines patientes présentent une mutation BRCA au niveau de toutes les cellules de l'organisme, d'autres ont cette mutation BRCA au niveau de la tumeur uniquement, d'autres encore n'ont pas de mutation BRCA mais ont le même défaut fonctionnel que si elles avaient une mutation BRCA ou en tout cas quelque chose de proche. Toutes ces patientes pourraient potentiellement bénéficier de traitements par des inhibiteurs de

PARP, alors que si on regardait juste la mutation BRCA, certaines d'entre elles ne seraient pas traitées. Il est donc intéressant d'identifier les défauts de fonctionnalité des voies de réparation de l'ADN dans les différents types de cancer avec les techniques de séquençage à haut débit.

### Résistance des cancers aux inhibiteurs de PARP

La résistance des cancers aux médicaments anticancéreux est un gros problème et la cellule cancéreuse retrouve presque toujours la façon de continuer à proliférer malgré les traitements (voir le [Chapitre J.-P. Armand](#) dans *Chimie et nouvelles thérapies*). Dans ce cadre de la résistance aux inhibiteurs de PARP, la cellule est capable, si BRCA est muté, par exemple par perte de quelques acides aminés, d'introduire une seconde mutation, qui permet de restaurer un cadre de lecture fonctionnant correctement pour que la protéine redevienne fonctionnelle. Les mécanismes de résistance possibles sont nombreux ([Figure 20](#)). Il faut donc essayer d'avoir des combinaisons thérapeutiques et divers angles d'attaque au niveau de la cellule afin de limiter cette résistance.

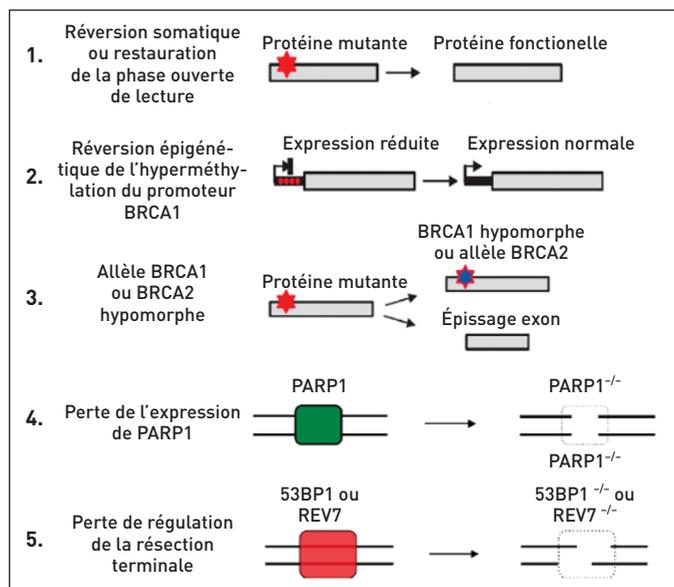
#### 2.2.2. Inhibition de la réparation de l'ADN par les inhibiteurs d'ATR

Les inhibiteurs d'ATR sont un autre exemple d'inhibiteurs de la réparation de l'ADN. Le principe est le même que pour les inhibiteurs de PARP, avec le mécanisme suivant ([Figure 21](#)) : quand une fourche de réplication de l'ADN est

Figure 20

Mécanisme de résistance aux inhibiteurs de PARP.

Source : d'après D'Andrea et coll. (2018). *DNA repair*.



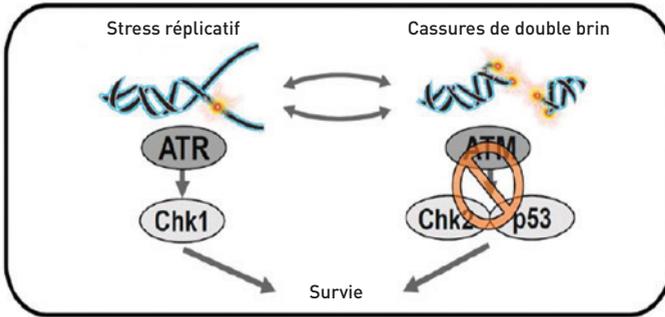


Figure 21

ATM et ATR ont des rôles distincts, mais qui se chevauchent : la létalité synthétique s'applique donc.

coincée, la protéine ATR est activée, mais si cette fourche n'est pas correctement réparée, cela conduit à une cassure double brin qui peut être réparée par la protéine ATM.

Ainsi, dans les cancers qui ont une mutation ATM, si on inhibe ATR, la réparation de l'ADN ne peut se faire, ce qui conduit à la mort cellulaire. Des mutations d'ATM sont observées dans de nombreux cancers, notamment des cancers gastriques.

Des inhibiteurs d'ATR sont actuellement en étude clinique de phase 1. La **Figure 22** montre l'image du scanner d'un patient atteint d'un cancer colorectal ayant perdu l'expression d'ATM ; on y voit la réduction d'un ganglion iliaque<sup>11</sup> sous l'effet d'un

traitement par inhibiteur d'ATR (zone cerclée en rouge). Sur l'image de droite, après quinze mois de traitement par un inhibiteur d'ATR, le ganglion a totalement disparu. Les inhibiteurs d'ATR sont donc, comme les inhibiteurs de PARP, des médicaments qui ciblent la réparation de l'ADN en utilisant le concept de la létalité synthétique.

Il existe encore d'autres exemples de médicaments utilisant ce concept.

### 3 Utilisation d'inhibiteurs de réparation de l'ADN en combinaison

#### 3.1. Combinaison avec la chimiothérapie

Il est intéressant d'utiliser ces médicaments en combinaison afin d'augmenter la fenêtre thérapeutique, augmenter leur

11. Ganglion iliaque : organe lymphoïde situé au niveau du bassin représentant un site de migration des cellules tumorales et d'établissement des métastases.

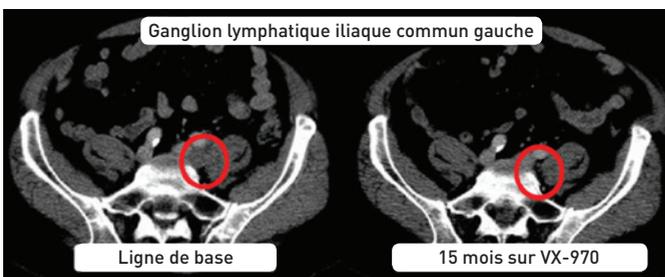


Figure 22

Diminution d'un ganglion iliaque chez un patient atteint d'un cancer colorectal sous l'effet d'un traitement inhibiteur d'ATR en présence d'une mutation ATM.

Source : d'après Yap et coll. (2016). EORTC-NCI-AACR.

effet ou pour limiter la survenue des résistances. L'une des premières combinaisons qui a été évaluée, notamment en préclinique, est celle avec la chimiothérapie. Mais si toutes les combinaisons réalisées avec la chimiothérapie en préclinique sont extrêmement efficaces, elles sont extrêmement toxiques pour les patients. À quelques exceptions près, il est généralement difficile d'administrer au patient la pleine dose de l'un ou l'autre des médicaments. Bien que des recherches soient en cours, ce n'est pas la voie qui paraît la plus prometteuse.

### 3.2. Combinaison avec les anti-angiogéniques

Un essai de combinaison avec les anti-angiogéniques a été

effectué dans le cas du cancer de l'ovaire, car les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de PARP sont tous deux actifs dans le traitement de ce cancer.

Il a été observé un très fort bénéfice de la combinaison des deux types de médicaments versus l'inhibiteur de PARP seul, et cela chez toutes les patientes, même chez celles pour lesquelles BRCA est demeuré fonctionnel (*Figure 23*).

Cet effet a récemment été compris : les anti-angiogéniques induisent des changements au niveau des cellules tumorales, entraînant une diminution de l'expression de certaines protéines importantes dans la voie de réparation de l'ADN par recombinaison homologue, donc créent un défaut fonctionnel de cette voie, comme si BRCA était muté. Cette piste

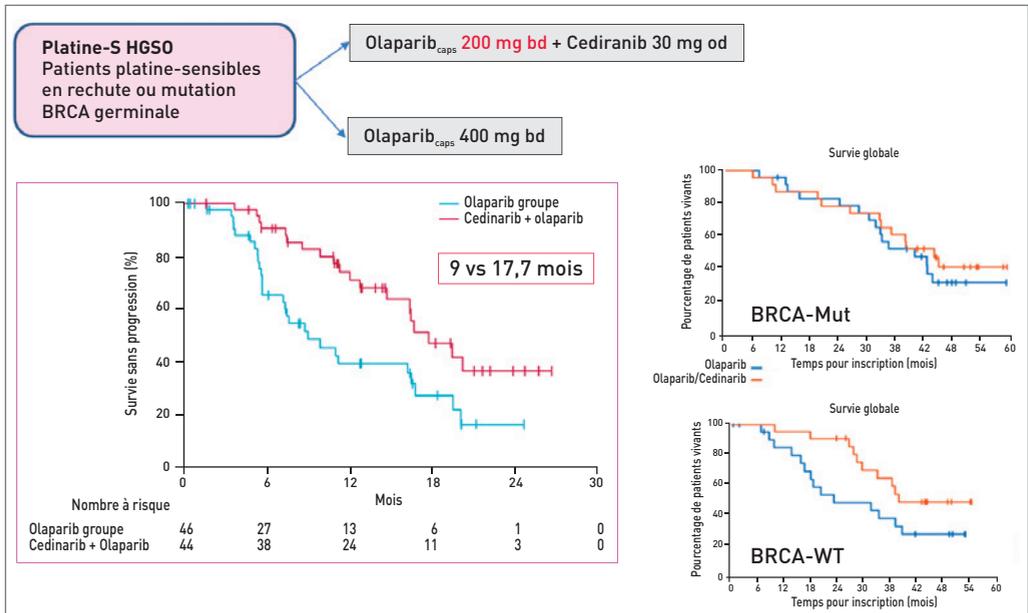
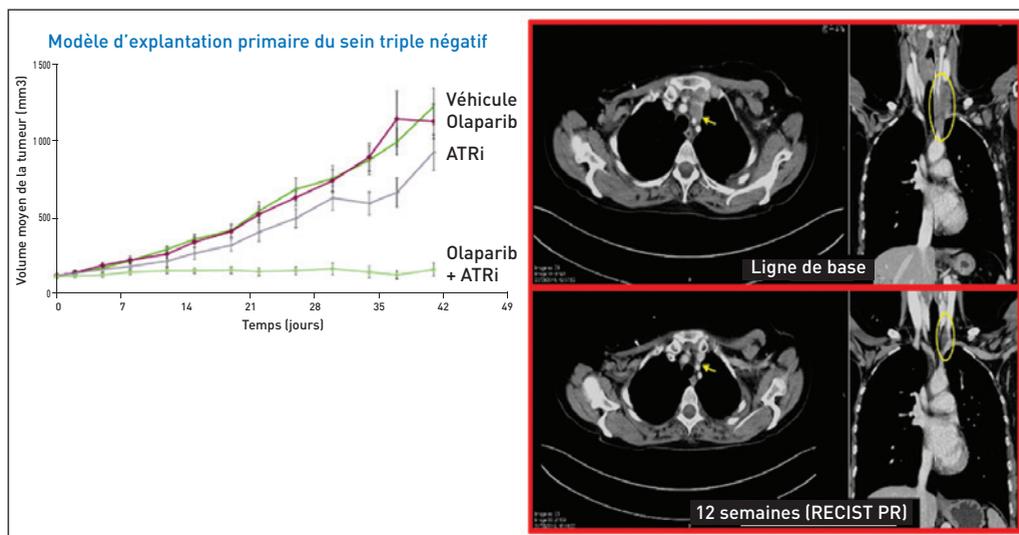


Figure 23

Comparaisons des courbes de survie pour des patients traités avec un inhibiteur de PARP seul, l'Olaparib, et avec une combinaison inhibiteur de PARP (Olaparib)-agent anti-angiogénique (Cediranib).



de combinaison est donc assez prometteuse pour les inhibiteurs de PARP.

### 3.3. Combinaison de plusieurs inhibiteurs de la réparation de l'ADN

La **Figure 24** montre l'efficacité thérapeutique de la combinaison d'un inhibiteur de PARP et d'un inhibiteur d'ATR sur un exemple de tumeur chez des souris qui résiste à l'Olaparib (qui est l'inhibiteur de PARP), et qui est aussi résistante aux inhibiteurs d'ATR. On voit qu'en donnant les deux médicaments, le volume de la tumeur diminue et l'on obtient une très bonne efficacité thérapeutique. Ce type de traitement est en cours d'exploration chez les patients avec des résultats encourageants.

### 3.4. Combinaison avec l'immunothérapie

Dans le cancer du poumon déficient en ERCC1, la thérapie standard est maintenant la

combinaison de l'immunothérapie avec la chimiothérapie à base de sel de platine. Nous avons étudié s'il y avait un lien exploitable entre l'immunothérapie et le ciblage de la réparation de l'ADN avec les inhibiteurs de PARP.

Normalement, l'ADN est localisé dans le noyau cellulaire, mais une partie peut entrer dans le cytoplasme, par exemple lors d'une infection virale, et cela génère un signal de danger dans la cellule qui induit une réponse immunitaire appelée la voie cgas-sting (**Encart : « La voie cGAS-STING »**).

#### LA VOIE CGAS-STING

La voie cGAS-STING est une composante du système immunitaire qui fonctionne pour détecter la présence d'ADN dans le cytoplasme et, en réponse, déclencher l'expression de gènes de l'immunité innée favorisant la réponse immunitaire et l'activation de mécanismes de défense. L'ADN se trouve normalement dans le noyau de la cellule. La localisation anormale de l'ADN dans le cytoplasme déclenche cette voie, car la cellule pense qu'il s'agit d'une infection virale ou bactérienne et cherche à se défendre.

**Figure 24**

*Efficacité thérapeutique de la combinaison entre inhibiteur de PARP et inhibiteur d'ATR, chez la souris (à gauche) et chez un patient (à droite).*

Source : d'après Yap et coll. (2016). EORTC-NCI-AACR.

Nous avons fait l'hypothèse qu'un médicament inhibiteur de PARP pourrait augmenter la quantité d'ADN cytoplasmique et déclencher cette réponse immunitaire, qui pourrait être bénéfique pour l'immunothérapie anticancéreuse.

Afin de tester cela, nous avons réalisé de nombreuses expériences *in vitro* (Figure 25). Lorsque la protéine ERCC1 est absente, la quantité d'ADN cytoplasmique augmente. Lorsque la cellule est en plus exposée à un inhibiteur de PARP, cette quantité augmente très fortement et passe au-dessus d'un seuil permettant d'activer cGAS-STING. Cela résulte en le relargage de cytokines<sup>12</sup>, qui favorisent la reconnaissance de la cellule cancéreuse par les cellules

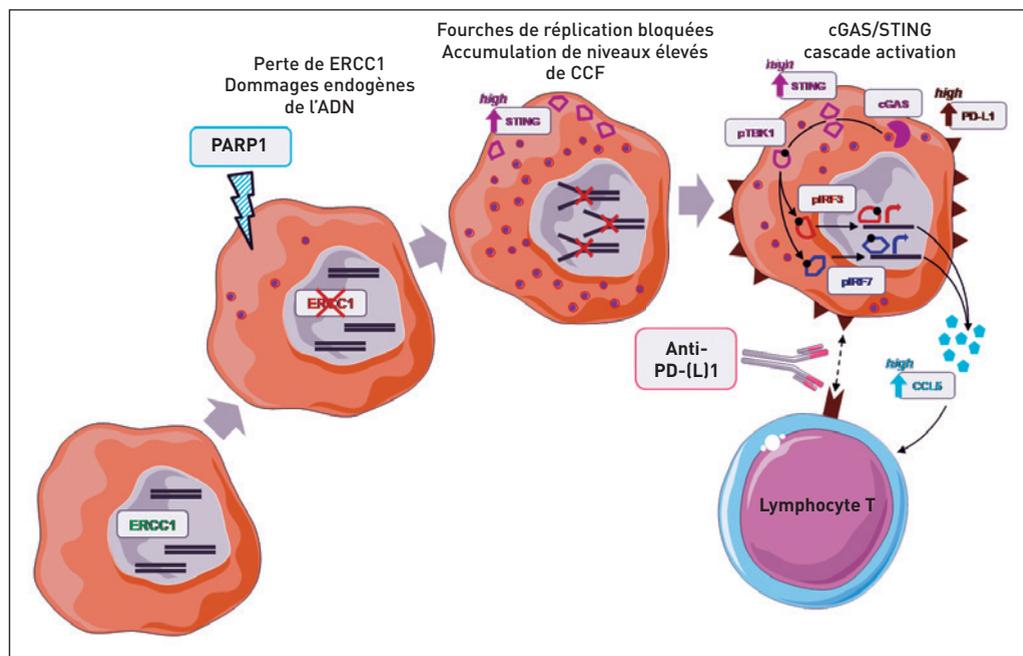
immunitaires. En parallèle, les inhibiteurs de PARP induisent l'expression de récepteurs de PD-L1 à la surface de la cellule (petits triangles noirs). Les traitements d'immunothérapie utilisant les anticorps anti PD-L1 qui bloquent ces récepteurs et permettent de restaurer l'activité des lymphocytes paraissent donc appropriés en combinaison avec les inhibiteurs de PARP. Un phénomène similaire est observé avec les cellules de cancer du sein déficientes en BRCA1.

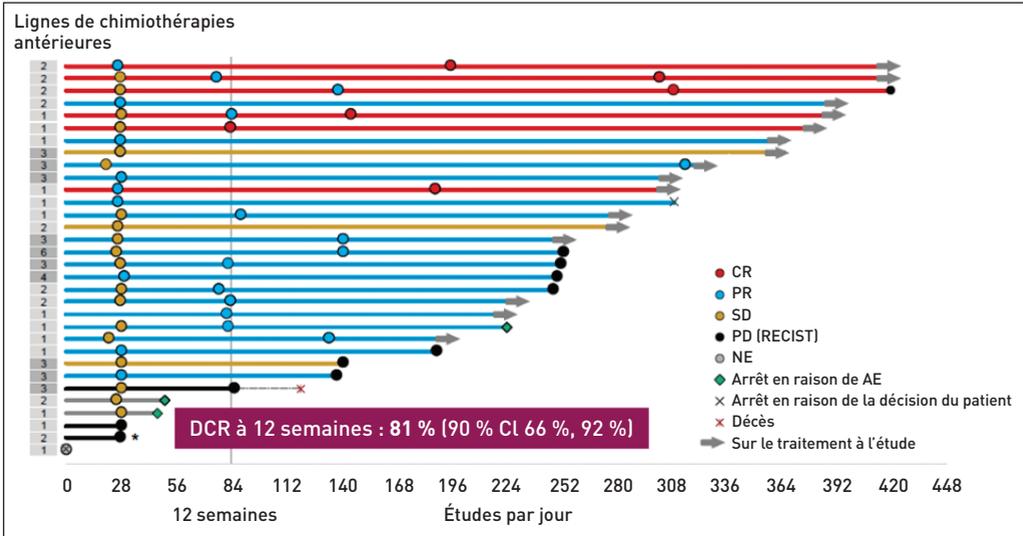
Un seul ensemble de tests cliniques a été réalisé dans plusieurs types de cancer pour évaluer cette combinaison. La Figure 26 résume les résultats sous une forme statistique appelée « table des nageurs », qui montre les réponses de plusieurs patients à cette combinaison. Chaque bande horizontale représente un patient, codé

Figure 25

Mécanisme d'activation de la voie cGAS-STING par les inhibiteurs de PARP dans une cellule de cancer du poumon déficiente en ERCC1.

12. Cytokine : substance régulant le recrutement et l'activation des cellules immunitaires.





par couleur selon la réponse de la maladie au traitement. On peut voir que les patients des lignes rouges sont en réponse complète (CR, rond rouge) pour des durées très prolongées, avec des résultats

probablement assez encourageants de cette combinaison. Plus d'une cinquantaine d'essais sont actuellement en cours pour évaluer ce type de combinaison dans plusieurs types tumoraux.

Figure 26

Exemple d'essai évaluant la combinaison inhibiteur de PARP et anti-PD-L1 dans le cancer de l'ovaire (essai MEDIOLA).

Source : d'après Drew (2018). SGO.

## L'inhibition de la réparation de l'ADN : une approche thérapeutique d'avenir en oncologie

La létalité synthétique est un mécanisme potentiellement intéressant pour cibler les mutations appelées « perte-de-fonction », donc à chaque fois que l'enzyme ou la protéine ne fonctionne pas ou n'est pas présente dans la cellule.

La preuve de l'efficacité clinique du concept a été établie avec les premiers inhibiteurs de PARP il y a une dizaine d'années, et, depuis, beaucoup d'inhibiteurs de PARP ont été développés ; six sont actuellement en développement clinique ou enregistrés. Beaucoup d'autres médicaments ciblant la réparation de l'ADN sont en

cours d'évaluation clinique chez l'homme, dont les inhibiteurs d'ATR.

Comme toujours en cancérologie, il faudra étudier les mécanismes de résistance, c'est-à-dire comment réussir à faire mourir la cellule lorsqu'elle trouve un moyen de contourner l'efficacité des médicaments.

Les perspectives d'avenir sont les combinaisons de traitements utilisant ces inhibiteurs de réparation de l'ADN avec l'immunothérapie, avec d'autres inhibiteurs de réparation de l'ADN, et potentiellement aussi des anti-angiogéniques.