



HAL
open science

Inhibiteurs de la PARP : une nouvelle arme dans le traitement des cancers du sein et de l'ovaire

Seungyun Oh

► **To cite this version:**

Seungyun Oh. Inhibiteurs de la PARP : une nouvelle arme dans le traitement des cancers du sein et de l'ovaire . Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01822540

HAL Id: dumas-01822540

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01822540v1>

Submitted on 25 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 22 JUIN 2018

PAR

Mlle OH Seungyun

Née le 14 Mai 1991 à Ansan Corée du Sud

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Inhibiteurs de la PARP : une nouvelle arme dans le
traitement des cancers du sein et de l'ovaire

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Paul Borg

Membres : Monsieur le Professeur Stéphane Honoré
Docteur Mauro Modesti

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Aux membres du Jury

Un grand merci à Monsieur le professeur Jean-Paul Borg de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous adresse mes remerciements pour vos conseils. Grâce à vous, j'ai pu commencer mon premier pas dans le domaine de la recherche en Cancérologie.

Monsieur le professeur Stéphane Honoré, merci d'avoir accepté de faire partie de jury de ma thèse et aussi pour vos enseignements pendant ces années d'étude.

Merci Docteur Mauro Modesti de m'avoir offert la possibilité d'effectuer mon stage de sixième année dans votre équipe. Je n'oublierai jamais la confiance que vous m'avez accordée et les conseils que vous m'avez donnés.

À mes parents,

De m'avoir donné l'opportunité d'étudier en France et d'être toujours là pour m'encourager. Même si vous êtes loin en terme de distance, vous êtes toujours près de mon cœur. Je vous le dis souvent mais je le redis encore, je vous aime très fort.

À ma sœur et mon beau-frère

Merci de m'avoir invitée en Suisse et de m'avoir offert une condition idéale pour écrire cette thèse. Merci de m'avoir soutenue pendant cette période intense.

À mes amis pharmaciens, Ando, Amandine, Lolita, Djess, Youness, Yves, Tahir, Solida, Florian, Pauline et d'autres

Vous êtes justes... formidables! Merci de votre présence pendant toutes ces années de Pharmacie et dans l'avenir. J'espère qu'on va continuer à partager les moments inoubliables comme toujours.

À mes amis du labo, Leonor, Quynh et Samah

Les amis du labo qui sont devenues les amis pour la vie. Grâce à vous, mes stages au CRCM sont remplis de beaux souvenirs.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES	15
PARTIE 1. GENERALITE	16
1. CANCER DU SEIN	16
1.1. <i>Épidémiologie</i>	16
1.2. <i>Rappel histologique du sein)</i>	16
1.3. <i>Les sous-types moléculaires des cancers du sein</i>	17
1.3.1. <i>Sous-types luminaux</i>	17
1.3.2. <i>Sous-type basal</i>	18
1.3.3. <i>Sous-type HER2+</i>	18
1.3.4. <i>Sous-type normal</i>	18
1.4. <i>Les cancers du sein triple négatifs</i>	18
1.5. <i>Traitements actuels du cancer du sein</i>	19
1.5.1. <i>Chirurgie</i>	19
1.5.2. <i>Radiothérapie</i>	19
1.5.3. <i>Hormonothérapie</i>	19
1.5.4. <i>Chimiothérapie</i>	20
1.5.5. <i>Thérapie ciblée</i>	20
2. CANCER DE L'OVAIRE	21
2.1. <i>Épidémiologie</i>	21

2.2.	<i>Rappel histologique</i>	21
2.3.	<i>Classification de cancer de l’ovaire</i>	22
2.4.	<i>Les stades du cancer de l’ovaire</i>	22
2.4.1.	La classification FIGO.....	23
2.4.2.	Les grades des tumeurs	23
2.5.	<i>Traitement du cancer de l’ovaire</i>	24
2.5.1.	Stade précoce.....	24
2.5.2.	Stade tardif	24
2.5.3.	Traitement des récives	25
PARTIE 2. REPARATION DE L’ADN		26
1.	LES DOMMAGES A L’ADN	26
2.	LA REPARATION DE CASSURES DE L’ADN.....	26
2.1.	<i>La réparation de cassures simple-brin de l’ADN</i>	26
2.2.	<i>La réparation de cassures double-brin de l’ADN</i>	28
PARTIE 3. POLY(ADENOSINE DIPHOSPHATE (ADP)-RIBOSE) POLYMERASE		31
1.	LA SUPERFAMILLE DES POLY(ADP)-RIBOSE POLYMERASE	31
2.	POLY(ADP-RIBOSYL)ATION.....	33
2.1.	<i>Poly(ADP-ribose)</i>	33
2.2.	<i>Poly(ADP-ribosyl)ation</i>	34
2.3.	<i>Catabolisme de PAR</i>	34
3.	POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASES ADN DEPENDANTES	34
3.1.	<i>PARP-1</i>	34
3.1.1.	La structure de PARP-1.....	35

3.1.2.	Les fonctions de PARP-1	36
3.2.	<i>Poly(ADP-ribose) polymérase 2 (PARP-2)</i>	40
3.3.	<i>Poly(ADP-ribose) polymérase 3 (PARP-3)</i>	41
PARTIE 4. LES INHIBITEURS DE LA PARP		42
1.	APPROCHE LETALITE SYNTHETIQUE	42
2.	BRCANESS ET iPARP.....	43
3.	LES INHIBITEURS DE LA PARPs.....	45
3.2.	<i>Les iPARPs commercialisé</i>	47
3.3.	<i>Les iPARPs en développement</i>	48
3.4.	<i>Les essais cliniques</i>	49
3.4.1.	En monothérapie.....	49
3.4.2.	En combinaison	54
3.4.3.	Les potentiels mécanismes de résistance.....	56
CONCLUSION		58
BIBLIOGRAPHIE.....		60
SERMENT DE GALIEN		73
ANNEXE		74

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
ADPRT	ADP-ribosyltransferase diphtheria toxin-like
AIF	Apoptosis Inducing Factor
AP	Apurique/Apyrimidique
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
BER	Base excision repair
BRCA1/2	Breast Cancer susceptibility gene 1/2
CDB	Cassure double-brin
CSB	Cassure simple-brin
Db	Double-brin
DMT	Dose Maximale Tolérée
EMA	Agence Européenne du Médicament
ERBB2	v-erbB2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
EST	Expressed Sequence Tags
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
HER2	Human Epidermal Growth factor Receptor 2
HR	Hasard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
kDa	KiloDalton
MMR	Mismatch Repair
NAD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NER	Nucleotide Excision Repair
NHEJ	Non-Homologous End-Joining
NLS	Nuclear Localization Signal
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAR	Poly(ADP-ribose)

PARP	Poly(ADP-ribose) polymérase
PARG	Poly(ADP-ribose) glycohydrolase
Polβ	ADN polymérase bêta
RAD51	Radiation sensitive 51
RE	Récepteur des œstrogènes
RH	Recombinaison Homologue
RPA	Protéine de la réplication
SSP	Survie Sans Progression
VEGFR	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
XRCC1	X-ray crosse-complementing factor

Liste des figures

Figure 1. Schéma d'une coupe transversale d'un canal de la glande mammaire

Figure 2. Schéma d'une coupe transversale de l'ovaire

Figure 3. Les effets de cassures simple brin dans une cellule

Figure 4. Représentation schématique de la réparation par excision de base

Figure 5. Réparation des cassures double-brins par recombinaison homologue

Figure 6. Représentation schématique de l'organisation structurale des 17 membres de la superfamille PARP

Figure 7. Structures chimiques du NAD⁺, nicotinamide et de PAR

Figure 8. Représentation schématique de l'organisation de PARP-1 humaine

Figure 9. Les différentes fonctions biologiques de PARP

Figure 10. Représentation schématique de l'organisation de PARP-2 humaine

Figure 11. Le concept de létalité synthétique

Figure 12. Synthétique létalité dans cellule BRCA^{-/-} avec inhibition de PARP

Figure 13. Structure chimique de Benzamide et 3-Aminibenzamide

Figure 14. Les mécanismes d'action des iPARPs

Figure 15. Structure chimique d'Olaparib

Figure 16. Structure chimique de Niraparib

Figure 17. Structure chimique de Rucaparib

Figure 18. Structure chimique de Véliparib

Figure 19. Structure chimique de Talazoparib

Figure 20. Les mécanismes de résistance aux iPARPs

PARTIE 1. Généralité

1. Cancer du sein

1.1. Épidémiologie

Selon les données épidémiologiques de l'Institut National du Cancer, 385 000 de nouveaux cas de cancer et 149 500 décès par cancer ont été estimés en 2015 en France métropolitaine [1]. Les cancers les plus fréquents sont les cancers du sein, de la prostate, du poumon et le cancer colorectal. Parmi les cancers, le cancer du sein se positionne au premier rang concernant les nombres de décès avec près de 12 000 décès par an devant les cancers du poumon et du côlon-rectum chez la femme [2].

Le risque de cancer du sein augmente rapidement avec l'âge. On observe deux pics d'incidence autour de 45 et 65 ans. 78% des cancers du sein sont diagnostiqués après 50 ans après la ménopause et 90% des décès pour cancer du sein concernent les femmes âgées de plus de 50 ans [3].

Malgré les progrès dans le plan de dépistage et de thérapeutique, le cancer du sein reste la première cause de mortalité chez la femme en France. De ce fait, la recherche de nouveaux traitements constitue un enjeu majeur de santé publique.

1.2. Rappel histologique du sein [4], [5] (Figure 1)

L'épithélium mammaire est organisé en bicouches de cellules différenciées. La couche interne est constituée de cellules luminales sécrétoires qui bordent la lumière des canaux et des lobules. La couche externe renferme les cellules myoépithéliales. Elles sont localisées au contact étroit avec la membrane basale et à proximité du stroma mammaire environnant.

La couche basale contient également une sous-population des cellules relativement indifférenciées qui sont des cellules souches et progénitrices dans la glande mammaire. Ces cellules peu nombreuses présentent une capacité proliférative et régénérative importante.

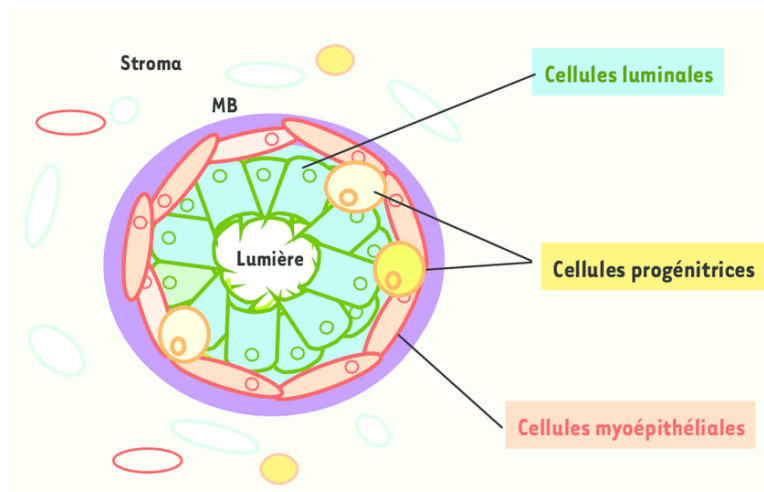


Figure 1. Schéma d'une coupe transversale d'un canal de la glande mammaire [5]

1.3. Les sous-types moléculaires des cancers du sein

Le cancer du sein est un groupe complexe et hétérogène de tumeurs associé à des facteurs cliniques, pathologiques et biologiques variables. Classiquement les différents types de cancer du sein sont classés selon les données histologiques et cliniques. Au-delà de ces classifications, l'utilisation de techniques génomiques à haut débit telles que les puces à ADN a permis d'y ajouter une caractérisation moléculaire approfondie basée sur le profil d'expression génique des cancers [6], [7]. Cinq sous-types majeurs ont été identifiés et ensuite validés. Les groupes de pronostic diffèrent selon les sous-types.

La détermination précise du sous-type de tumeur permet d'améliorer le choix thérapeutique et de proposer des traitements plus adaptés aux patients.

1.3.1. Sous-types luminaux

Ces tumeurs expriment des gènes codant pour les protéines des cellules épithéliales de la lumière des lobules ou des canaux d'où son nom. Les sous-types luminaux expriment des récepteurs des œstrogènes (RE) à des degrés différents. Les cancers luminaux A sont caractérisés par une forte expression des gènes associés aux RE et correspondent à des cancers généralement de bas grade d'évolution plutôt favorable. Le sous-type luminal B regroupe des cancers luminaux moins différenciés et plus prolifératifs avec une faible expression des gènes précédents [8]. Le pronostic est plus sombre par rapport celui de sous-type luminal A.

1.3.2. Sous-type basal

Les cancers de sous-type basal ou *basal-like* sont, contrairement aux cancers luminaux, des cancers de haut grade et de mauvais pronostic. Ils sont très prolifératifs, moins différenciés et n'expriment ni les RE ni ne surexpriment HER2 (*Human Epidermal Growth factor Receptor 2*, appelé aussi ERBB2 pour *v-erbB2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2*) [9]. De plus, dans la plupart du temps ils n'expriment pas les récepteurs à la progésterone [10].

Par extension on parle de cancers du sein « triple négatifs » qui comprennent un grand nombre de cancers de sous-type basal.

1.3.3. Sous-type HER2+

Les cancers de type HER2+ sont caractérisés par l'expression de récepteur HER2 à la surface des cellules cancéreuses. Ce type de cancer peut également exprimer les récepteurs hormonaux [9].

1.3.4. Sous-type normal

Enfin, le sous-type normal correspond aux tumeurs appartenant à aucun groupes précédemment décrits et reste assez mal défini [10]. D'un point de vue moléculaire, il ressemble à une cellule mammaire normale.

1.4. Les cancers du sein triple négatifs

Le terme de tumeur «triple négatifs», utilisé en pratique, est une définition immunohistochimique correspondant à l'absence d'expression des trois récepteurs dont RE, récepteur à la progésterone et de HER-2. Ils représentent 15 à 20% de tous les cancers du sein [11]. Par rapport aux autres sous-types, ils surviennent le plus souvent chez les jeunes femmes et la masse tumorale est souvent plus important et de haut grade [12].

La majorité des cancers du sein triple négatifs (80%) sont de sous-type *basal-like*. Mais le profil *basal-like* peut exprimer faiblement les récepteurs hormonaux ainsi que HER-2. De ce fait,

même si les cancers du sein triple négatifs et le *basal-like* présentent des points communs aux niveaux morphologique et clinique, ils ne sont pas identiques. Dans les deux cas, le pronostic est sombre.

La chimiothérapie est la seule thérapie systémique actuellement disponible pour les patients atteints de tels cancers. L'hormonothérapie et les agents anti-HER2 sont inefficaces chez ces patients.

1.5. Traitements actuels du cancer du sein [13]

Chaque cancer est différent. Le choix des traitements est adapté à chaque patient et il dépend de plusieurs caractéristiques du cancer : le type histologique du cancer, son stade, son grade et le statut des récepteurs hormonaux ou de HER2. Généralement, plusieurs médicaments sont utilisés en association afin d'augmenter l'efficacité du traitement et de limiter le risque de résistance.

1.5.1. Chirurgie

Un des principaux traitements de cancer du sein est la chirurgie. C'est un traitement local du cancer qui consiste à enlever soit la totalité soit une partie du sein et les ganglions. En cas de formes localisées de cancers découverts à un stade précoce, la chirurgie est utilisée seule mais souvent, elle est associée à d'autres modalités de traitement comme la radiothérapie ou la chimiothérapie.

1.5.2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers par rayonnements ionisants. Elle a pour but de détruire les cellules cancéreuses et de bloquer leurs multiplications tout en préservant les tissus sains et les organes avoisinants.

1.5.3. Hormonothérapie

L'hormonothérapie consiste à empêcher la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses

par des hormones féminines. La présence et le taux des récepteurs hormonaux sont des facteurs prédictifs et pronostiques importants.

Deux types d'hormonothérapies sont utilisées. Les traitements médicamenteux par les anti-œstrogènes, anti-aromatases ou les analogues de la LH-RH et les traitements non médicamenteux qui consistent à arrêter la production d'œstrogènes par les ovaires.

1.5.4. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à utiliser des médicaments qui agissent sur les cellules cancéreuses. Administrée par voie générale, elle confère un avantage dans la mesure où elle agit sur les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps, même sur celles que l'on n'a pas pu repérer lors des examens. Malheureusement, l'action de chimiothérapie n'est pas spécifique aux cellules cancéreuses car elle agit sur toutes les cellules en division y compris les cellules saines en division. De ce fait, il existe une toxicité et des effets secondaires importants.

Comme la chirurgie, elle peut être utilisée seule ou combinée avec d'autres traitements. Elle est dite chimiothérapie néo-adjuvante lorsqu'elle est réalisée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur afin de faciliter l'ablation. Lorsqu'elle est réalisée après la chirurgie pour la compléter et limiter les risques de récurrence, on parle de chimiothérapie adjuvante.

1.5.5. Thérapie ciblée

Les progrès dans la compréhension des altérations génétiques et des défauts de signalisation cellulaire impliqués dans les processus de cancérisation ont permis le développement de thérapies ciblées. Les anomalies moléculaires identifiées dans les tumeurs, lorsqu'ils participent au processus de cancérisation, constituent les cibles.

Une thérapie ciblée a pour objectif de bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales, en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses.

Les thérapies ciblées présentent une spécificité importante vis-à-vis des cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. De ce fait, elles exercent une toxicité limitée sur les cellules normales qui confère un avantage par rapport les chimiothérapies classiques.

2. Cancer de l’ovaire

2.1. Épidémiologie

Le cancer de l’ovaire est une pathologie moins fréquente par rapport au cancer du sein. Mais c’est une pathologie grave et de mauvais pronostic avec une survie à cinq ans inférieure à 50%. Le diagnostic de la maladie à un stade tardif semble être la cause attribuable de mauvais pronostic [14]. Le cancer de l’ovaire représente la septième cause de cancer et la quatrième cause de décès par cancer chez la femme. 4 575 nouveaux cas et 3 132 décès ont été estimés en 2015 en France [1].

2.2. Rappel histologique

Les ovaires sont composés majoritairement par trois types de cellules, chaque type pouvant amener au développement de différents types de tumeurs. L’ovaire est couvert par une couche externe formée de cellules épithéliales. La zone corticale située à la périphérie, comporte des follicules ovariens contenant les ovocytes et des cellules stromales. Au centre, on retrouve la zone médullaire qui est faite d’un tissu conjonctif lâche. Elle contient des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

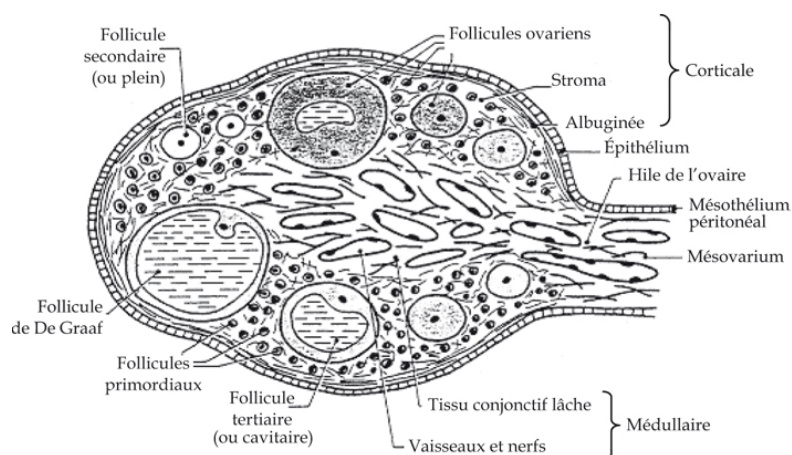


Figure 2. Schéma d’une coupe transversale de l’ovaire [15]

2.3. Classification de cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est une prolifération anarchique des cellules anormales qui envahissent l'organe, puis les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme par voie sanguine ou lymphatique pour former de nouvelles tumeurs dans d'autres parties du corps. C'est une tumeur maligne qui peut toucher un seul ou les deux ovaires. Les cancers métastatiques qui se sont formés par la migration des cellules cancéreuses provenant d'un autre organe que l'ovaire sont exclus de la classification. La plupart des tumeurs ovariennes de l'ovaire sont bénignes (non cancéreuses) mais peuvent être intermédiaires (limite entre tumeurs bénignes et malignes) ou malignes (cancéreuses).

De multiples types de lésions sont rencontrés dans les tumeurs de l'ovaire qui en font une maladie complexe. Elles ont un comportement et la conséquence clinique est très variable en fonction des types. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la plus utilisée. Elle est basée sur l'aspect histologique de la tumeur. On distingue trois grands types de cancer selon le tissu dans lequel les tumeurs prennent naissance : les tumeurs épithéliales, les tumeurs germinales et les tumeurs du stroma et des cordons sexuels. Le degré de différenciation histologique semble être un facteur pronostique important (Annexe 1).

Parmi ces trois types, les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes. Elles représentent 85 à 90% des cancers de l'ovaire. La majorité de ces tumeurs se développent à partir de la cellule épithéliale qui entoure les ovaires. En s'invaginant dans le cortex ovarien, elle va former des kystes d'inclusion. Les tumeurs germinales dérivant de l'ovocyte représentent le deuxième type de cancer de l'ovaire après les tumeurs épithéliales. Enfin, il existe des tumeurs du stroma et des cordons sexuels [16].

2.4. Les stades du cancer de l'ovaire

Lors du diagnostic, le stade et le grade histologique du cancer doivent être identifiés afin de déterminer les traitements appropriés.

2.4.1. La classification FIGO

Le stade de cancer correspond à l'étendue du cancer. Trois critères sont pris en compte pour déterminer le stade du cancer :

- La localisation précise de la tumeur et son étendue
- l'atteinte ou non des organes voisins, du péritoine et des ganglions lymphatiques du bassin (métastases régionales) et la taille des métastases
- la présence ou non de métastases dans d'autres parties du corps (métastases à distance)

Ces critères permettent de classer le cancer dans l'un des 4 stades définis par la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO). Le système FIGO est basé sur les données anatomopathologiques. Cette stadification est établie après l'exploration chirurgicale. Les stades sont numérotés de I à IV, les deux premiers stades sont considérés comme précoces et les deux derniers comme tardifs. La classification détaillée est présentée dans l'Annexe 2.

2.4.2. Les grades des tumeurs (Tableau 1)

Le grade du cancer correspond à son agressivité. L'analyse au microscope du tissu tumoral permet sa détermination. La vitesse de multiplication et la morphologie des cellules cancéreuses sont observées afin de classer le cancer dans une des trois grades numérotés de 1 à 3. Plus les cellules cancéreuses se multiplient rapidement et sont différentes des cellules normales, plus elles sont considérées comme agressives.

Grade 1	les tumeurs les moins agressives, qui se développent lentement et sont bien différenciées
Grade 2	un grade intermédiaire
Grade 3	les tumeurs les plus agressives qui se développent rapidement et présentent un risque élevé de se disséminer dans d'autres parties du corps

Tableau 1. Les grades de cancer de l'ovaire

Le grade du cancer de l'ovaire est important pour le choix d'un traitement adjuvant après la chirurgie.

2.5. Traitement du cancer de l'ovaire

Le diagnostic du cancer de l'ovaire à un stade précoce accroît les chances de réussite du traitement. Le traitement de première ligne repose sur une chirurgie et sur la chimiothérapie. Le standard de chimiothérapie en première ligne des cancers de l'ovaire est l'association d'un sel de platine (carbo- ou cisplatine) avec le paclitaxel [17].

2.5.1. Stade précoce

Le cancer de l'ovaire est principalement traité par la chirurgie. Si les tumeurs sont limitées dans l'ovaire, une chirurgie conventionnelle et une chimiothérapie permettent la guérison de 90% des patients. Plus souvent, il est recommandé de retirer les deux ovaires, les deux trompes de Fallope et l'utérus. Une chirurgie conservatrice en laissant en place un ovaire, une trompe de Fallope et l'utérus peut être réalisée pour laisser la possibilité à des grossesses ultérieures dans les cas de stade précoce et de bas grade. Malheureusement, environ 70-75% des patientes présentent une extension au pelvis au moment du diagnostic.

2.5.2. Stade tardif

Le cancer de l'ovaire provoque des symptômes peu spécifiques comme des ballonnements fréquents et des douleurs abdominales qui peuvent facilement passer inaperçues et amènent au diagnostic souvent tardif de la maladie. De ce fait, le cancer de l'ovaire est surnommé le « tueur silencieux ».

Les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé nécessitent une chirurgie de cytoréduction afin d'enlever la plus grande partie possible de la tumeur primaire et les métastases et faciliter l'efficacité des traitements.

Le pronostic du cancer avancé de l'ovaire est sombre. Peu d'alternatives médicamenteuses sont disponibles et elles ont une efficacité limitée. L'accès de ces patients à de nouvelles thérapeutiques est donc essentiel.

2.5.3. Traitement des récurrences [18]

Chez de nombreuses femmes atteintes du cancer de l'ovaire surviennent une ou plusieurs récurrences, même après un traitement réussi. Le choix du traitement dépend de l'intervalle qui s'est écoulé entre la fin du dernier traitement et la récurrence. Cet intervalle constitue l'élément pronostique majeur au moment de la récurrence. Généralement, on distingue trois groupes de patients en fonction de leur délai de rechute :

- Supérieur ou égal à 6 mois : réfractaires et/ou résistantes
- Entre 6 et 12 mois : partiellement sensibles
- Supérieur à 12 mois : sensible

Les rechutes survenant dans les six mois qui suivent le traitement initial ou la progression sous le traitement sont plus souvent la conséquence d'une chimiorésistance. Il n'y a pas de traitement standard mais on peut utiliser d'autres chimiothérapies autres que celle qui était utilisée initialement. Si la patiente est traitée initialement par les sels de platine, les molécules sans résistance croisée avec les sels de platine comme topotécan, doxorubicine, paclitaxel ou gemtubicine en monothérapie peuvent être utilisées. Dans certains cas, la chirurgie peut être pratiquée pour éliminer complètement la tumeur et ses extensions. Une autre option est de reprendre le traitement initial ou des protocoles d'association de chimiothérapie.

En cas de rechute tardive, c'est-à-dire l'intervalle libre sans traitement de plus de six mois, on est en présence d'une tumeur sensible au traitement initial. Chez les patientes platine-sensibles, une association à base de platine a montré un bénéfice en termes de réponse objective, survie sans progression et survie globale par rapport aux sels de platine en monothérapie [19].

PARTIE 2. Réparation de l'ADN

1. Les dommages à l'ADN

Les génomes de tous les organismes sont constamment exposés à une multitude d'agents qui peuvent provoquer des lésions dans l'ADN. Il a été estimé que l'ADN d'une cellule pouvait subir environ 100 000 lésions par jour. Les dommages à l'ADN peuvent être causés par des agents endogènes (les produits du métabolisme oxydatif, perte ou modification spontanée des bases) ou exogènes (le rayonnement ultraviolet (UV), les radiations ionisantes, les agents chimiques) [20].

Les lésions ainsi générées sont de natures très diverses : des mésappariements des bases, des pontages inter- ou intra-brins, perte ou modifications de base, des cassures simple brin (CSB) ou double-brin (CDB). Ces lésions peuvent amener à l'instabilité de l'ADN qui peuvent générer des maladies comme le cancer, des anomalies de la réponse immunitaire et des maladies génétiques chez l'homme [21], [22].

Afin de maintenir l'intégrité du génome, la cellule des mammifères dispose de quatre voies principales pour réparer ces lésions : la réparation par excision de base (BER), la réparation par excision de nucléotides (NER), la réparation des mésappariements (MMR) et la réparation des CDBs par recombinaison homologue (RH) ou par jonction d'extrémités non homologue (NHEJ). Chaque type de dommage est réparé par une voie spécialisée. Les systèmes BER, NER et MMR sont impliqués dans la réparation des CSBs tandis que les systèmes HR et NHEJ sont impliqués dans la réparation des CDBs [23]

2. La réparation de cassures de l'ADN

2.1. La réparation de cassures simple-brin de l'ADN [24]

Les altérations de simple-brin d'ADN, y compris les CSBs, sont les dommages les plus fréquentes dans les cellules. La réparation de ces dommages est relativement facile du fait que

le brin complémentaire intact est disponible pour servir de modèle. Normalement, les CSBs sont réparées rapidement et correctement. Une réparation non rapide ou inappropriée de CSBs a de multiples conséquences sur le destin d'une cellule.

La non-réparation des CSBs dans les cellules proliférantes peut entraîner le blocage ou l'effondrement de la fourche de réplication dans la phase S de cycle cellulaire et peut amener, par conséquent, leur transformation en CDBs. Dans les cellules non proliférantes, les CSBs peuvent bloquer la transcription en bloquant la progression de l'ARN polymérase. Dans certaines situations physiologiques, des niveaux élevés de CSBs peuvent induire la mort cellulaire par hyperactivation de PARP-1 (Figure 3) [25].

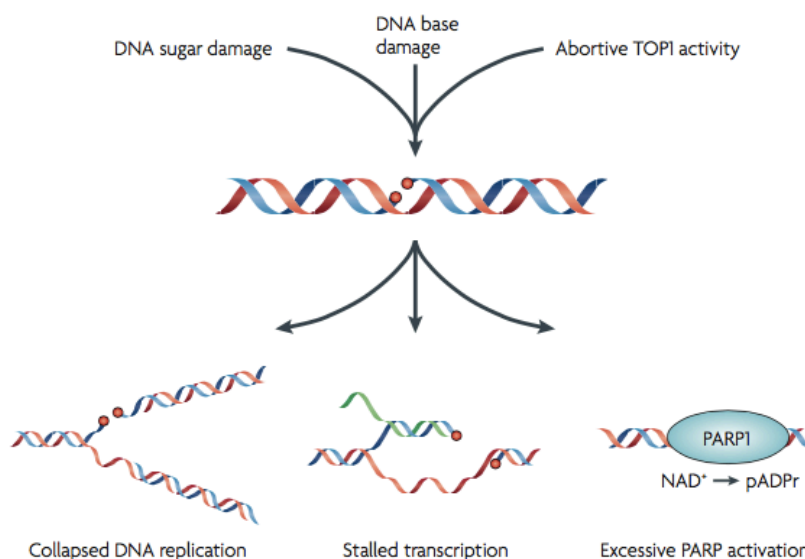


Figure 3. Les effets de cassures simple brin dans une cellule [25]

BER est la voie prédominante de la réparation de CSBs. Les dommages de bases peuvent provenir de la perte de base spontanée de l'ADN ou de l'alkylation de base et de l'oxydation provenant de sources endogènes et exogènes. Au niveau de la CSB, XRCC1 est rapidement recruté par le PAR synthétisé sur PARP-1 après son activation [26]. XRCC1 interagit et stimule des composants impliqués dans la réparation de CSBs. La première étape de BER est la reconnaissance et l'enlèvement de la base endommagée et la génération d'un site Apurique/Apyrimidique (site AP). Cette étape se fait par une ADN glycosylase spécifique de chaque type de dommage. Ensuite le site AP est reconnu par une endonucléase spécifique.

Cette enzyme coupe le squelette phosphodiester de l'ADN au niveau de site AP et génère un 3'-hydroxyle et un 5'-désoxyribosephosphate [27]. Il y a deux voies de synthèse dans BER qui sont la voie de synthèse longue et courte (Figure 4). Ces voies se différencient par les polymérase impliquées. La majorité de réparation passe par la voie de synthèse courte. Dans cette voie, l'ADN polymérase bêta ($pol\beta$) synthétise la base manquante en utilisant le brin intact comme matrice. La réparation se termine par la restauration de l'intégrité du brin à l'aide d'un complexe ADN ligase III-XRCC1 (*x-ray cross-complementing factor*) [28].

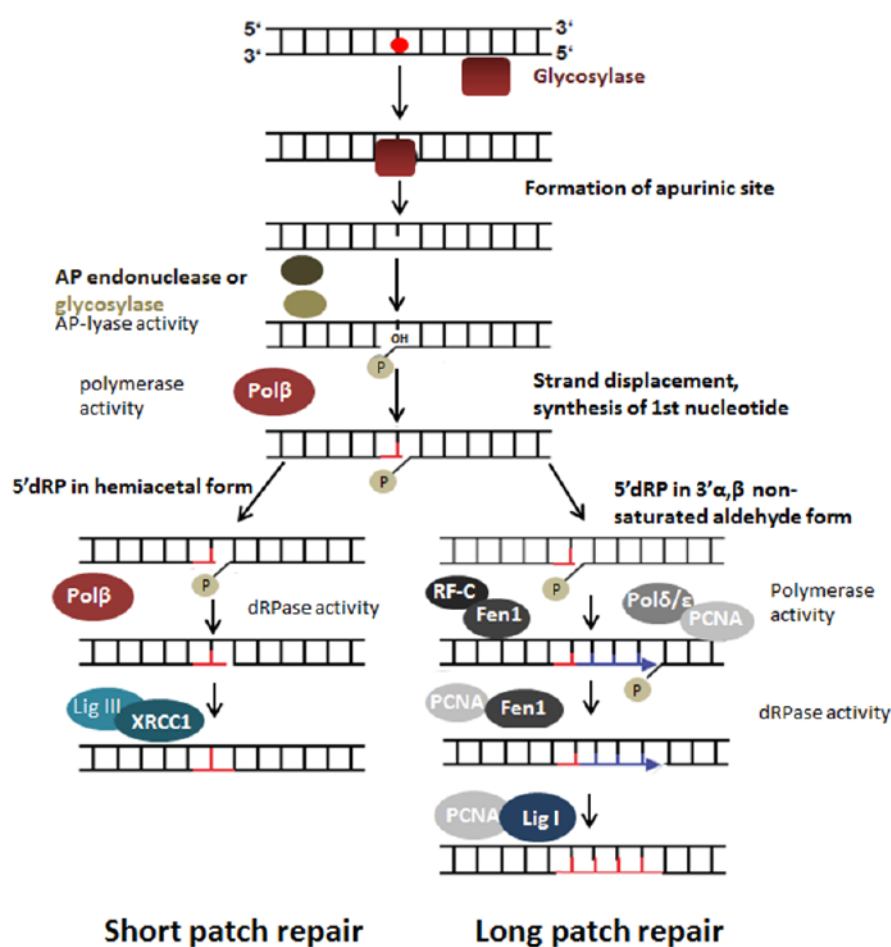


Figure 4. Représentation schématique de la réparation par excision de base [29]

2.2. La réparation de cassures double-brin de l'ADN

Les CDBs sont un des dommages les plus dangereux pour la cellule car ils ne laissent pas un brin complémentaire intact qui sert de matrice pour la réparation de l'ADN. En cas de non détection ou mauvaise réparation, elles peuvent activer la mort cellulaire ou introduire des

aberrations chromosomiques et ainsi entraîner une instabilité génomique. Pour réparer ce type de lésions, les cellules possèdent plusieurs mécanismes de réparation : la RH et la NHEJ. Le choix entre les deux voies en cas de CDBs reste inconnu mais semble dépendant d'agents endommageants, de l'état des brins d'ADN au niveau de la cassure ou de la phase du cycle cellulaire pendant laquelle apparaît la cassure [30].

La RH est très conservée dans tous les organismes. Comme son nom l'indique, elle utilise des séquences homologues de plusieurs centaines de paires de bases entre deux brins pour permettre l'échange de fragments d'ADN. Par l'utilisation des séquences homologues, cette voie permet une réparation fidèle des CDBs.

Le processus est initié par la reconnaissance des CDBs. Une fois reconnu, une exonucléase initie la résection (digestion de l'un des deux brins d'ADN) de l'extrémité 5' et génère un ADN 3' simple brin. Ensuite la protéine de réplication A (RPA) couvre le long de l'ADN simple brin formé pour empêcher la formation de structures secondaires. Les protéines médiatrices comme les paralogues de RAD51 (*Radiation sensitive 51*) ou BRCA2 (cancer du sein 2) permettent le déplacement de RPA et forment le filament nucléoprotéique RAD51-ADN simple brin [31]. Le nucléofilament ainsi formé va rechercher et reconnaître des séquences d'homologie plus proches. Il va soit envahir le double-brin non endommagé et forme une D-loop (boucle de déplacement) soit s'hybrider avec un simple brin complémentaire. Après l'invasion du filament RAD51-ADN, une ADN polymérase permet l'extension de l'ADN en recopiant l'information manquante (Figure 5).

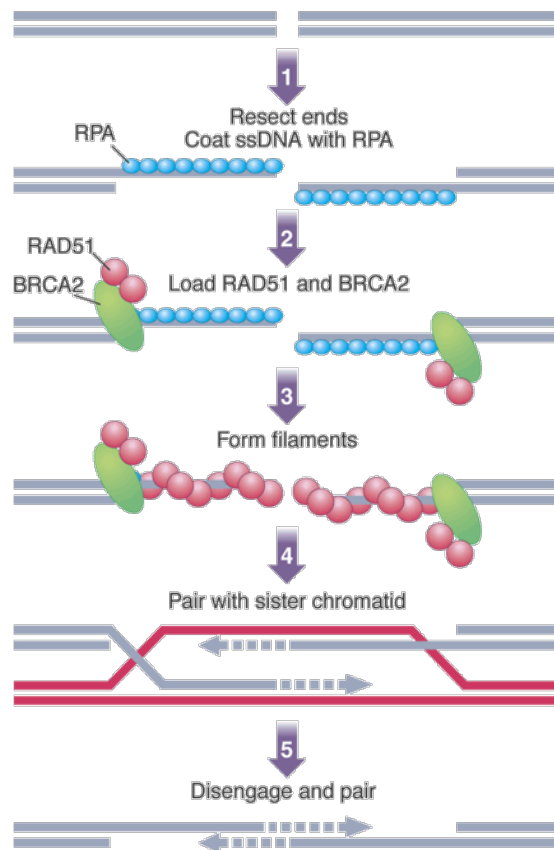


Figure 5. Réparation des cassures double-brins par recombinaison homologue [32]

La RH est régulée par les protéines comme p53 [33],[34] et Ataxia-Telangiectasia Mutated (ATM) [35]. L'inactivation de p53 ou ATM entraîne l'élévation de la fréquence de RH avec une augmentation de la perte de l'hétérozygotie et une diminution de la stabilité chromosomique.

Lorsque la voie de RH est dérégulée, ce qui est le cas dans plusieurs cancers, la cellule utilise le NHEJ pour réparer les CDBs en compensation. Contrairement à la RH, la NHEJ n'a pas besoin d'une séquence homologue mais relie directement les deux extrémités d'ADN. De ce fait, elle est sujette aux erreurs pouvant mener à la perte d'information. PARP-1 semble avoir un rôle dans une voie alternative de NHEJ. Elle rentre en compétition directe avec Ku pour se lier à l'ADN. Cette étape est déterminante dans la sélection de la voie de réparation des CDBs. En temps normal, l'affinité est beaucoup plus élevée de Ku pour les extrémités de l'ADN [36].

PARTIE 3. Poly(adénosine diphosphate (ADP)-ribose) polymérase

1. La superfamille des Poly(ADP)-ribose polymérases

Dans les années soixante, Dr. Chambon et ses collègues ont découvert une enzyme qui a la capacité d'ajouter une grande quantité de polymères d'ADP-ribose sur les protéines nucléaires [37],[38]. Cette enzyme a été initialement nommée Poly(ADP-ribose) synthétase ou transférase et l'appellation se transforme en Poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) par la suite.

C'est une enzyme localisée dans le noyau des cellules eucaryotes. Pendant longtemps, on a pensé qu'il y avait une seule enzyme ayant l'activité de poly(ADP-ribosyl)ation. Les souris déficientes en PARP-1 (renommée suite à l'identification des nouvelles PARPs) ont été générées par l'inactivation du gène. Elles sont viables mais présentent un activité de PARPylation très réduite en réponse aux dommages de l'ADN [39],[40]. Ce résultat a permis de découvrir l'existence des autres PARPs. Chez l'homme, au moins 17 membres constituent la famille des enzymes PARPs (Figure 6). L'identification des membres est basée sur l'homologie avec PARP-1. Tous les membres de cette famille partagent un motif appelé « signature PARP » dans leur domaine catalytique [41].

Cependant, la présence de ce motif ne signifie pas que ces enzymes soient toutes capables de catalyser une PARylation. En effet, seules les PARP1, PARP2, vault PARP (vPARP ou PARP-4), tankyrase-1 et tankyrase-2 sont dotés d'activité PARylation tandis que les autres membres comme PARP-3, PARP-10, PARP-14 et PARP-15 catalysent une mono(ADP-ribosyl)ation. Le reste des membres ne possèdent pas d'activité catalytique [42]. De ce fait, une nouvelle nomenclature ADP-ribosyltransférases (*ADP-ribosyltransferase diphtheria toxin-like*, ADPRT) ou ARTD a été récemment proposée [43].

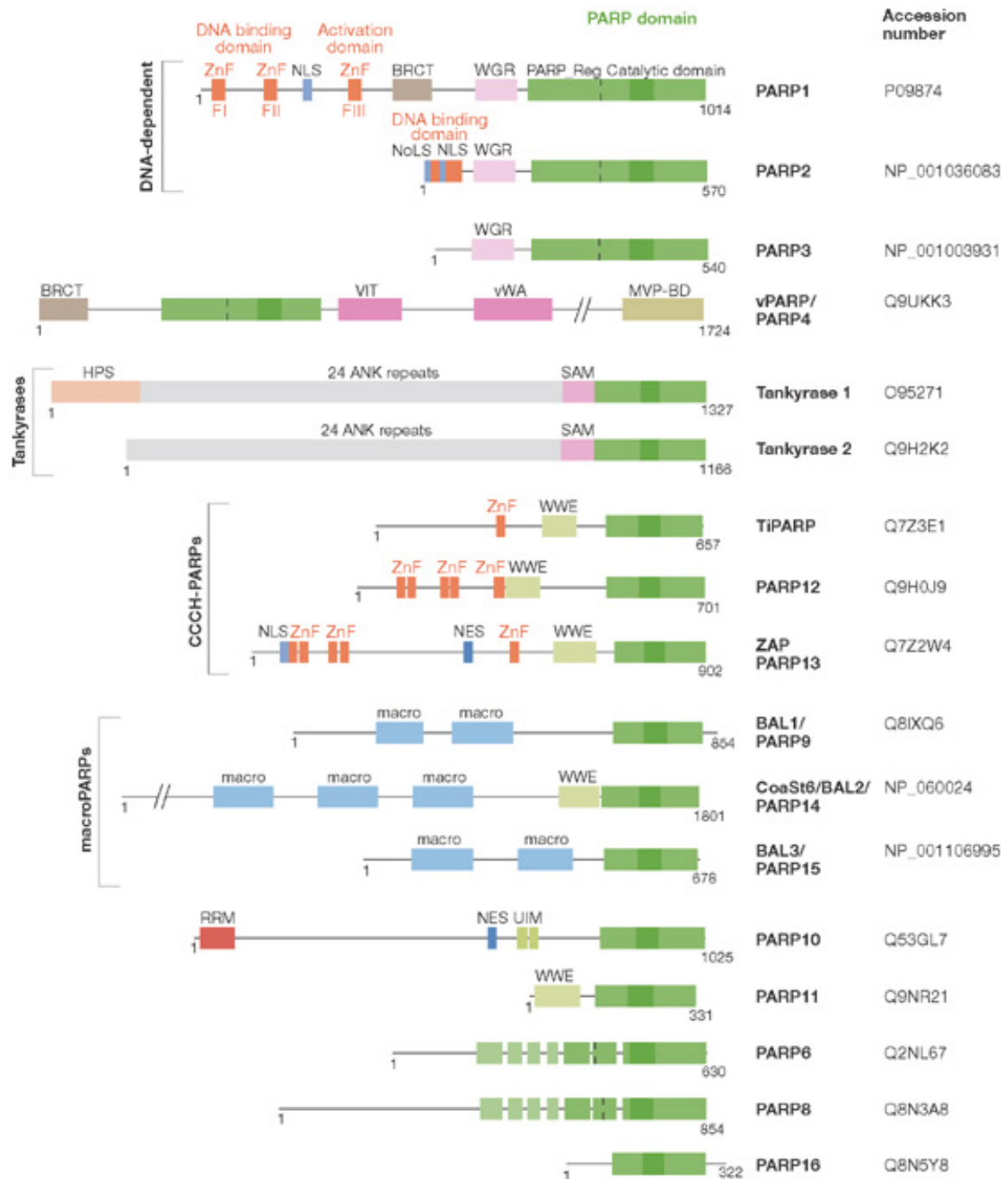


Figure 6. Représentation schématique de l'organisation structurale des 17 membres de la superfamille PARP [44]

Les PARP- 1, PARP-2 et PARP-3 sont les trois membres qui sont activés en réponse au dommage à l'ADN [41]. Ils contiennent un domaine spécifique appelé le domaine WGR, qui n'est pas présent dans les autres membres de la famille (Voir 3.1).

2. Poly(ADP-ribosylation)

2.1. Poly(ADP-ribose) (Figure 7)

Poly(ADP-ribose) (PAR), comme son nom l'indique, est un enchaînement successif de plus deux unités d'ADP-riboses. Le groupement ADP-ribose provient du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) sous sa forme oxydée qui est la NAD^+ . La longueur de chaîne peut atteindre jusqu'à plus 200 unités et la chaîne peut être linéaire ou peut présenter des ramifications tous les 20-50 unités de ADP-ribose [45]. Les unités d'ADP-ribose sont liées par des liaisons glycosidiques ($1'' \rightarrow 2'$) ribose-ribose [37],[38].

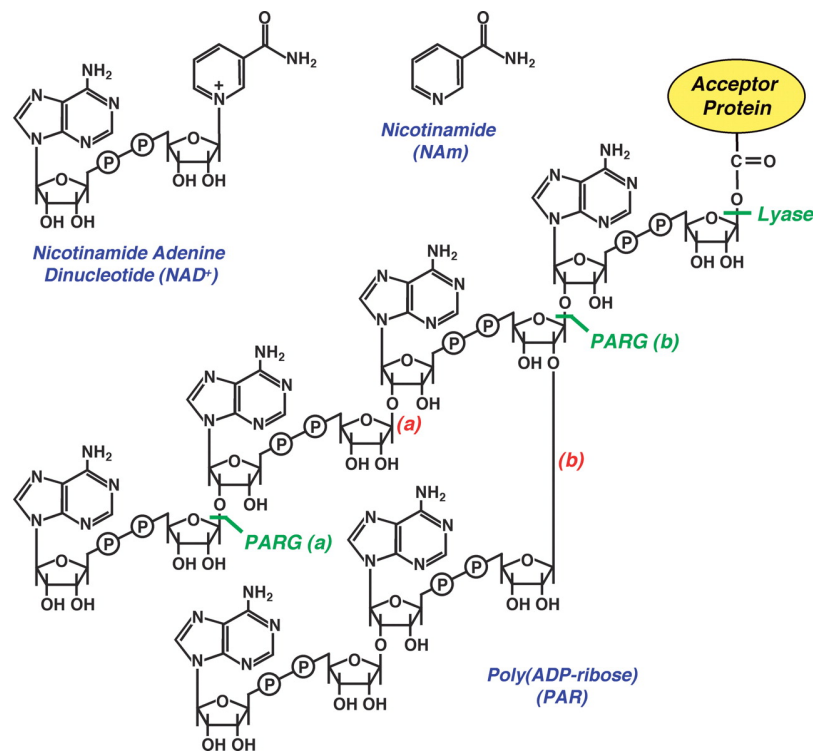


Figure 7. Structures chimiques du NAD^+ , nicotinamide et de PAR [46]

PAR confère une charge négative aux protéines acceptatrices. Ainsi, PAR altère leur propriétés biochimiques et permet la modulation de structure, leur fonction et leur localisation .

2.2. Poly(ADP-ribosyl)ation

Le processus de poly(ADP-ribosyl)ation est une modification post-traductionnelle des protéines nucléaires catalysée par les PARPs [41],[43]. La Poly(ADP-ribosyl)ation (PARylation) est retrouvée dans toutes les cellules mammaires, plantes, et les eucaryotes inférieurs excepté les levures.

PARP utilise ADP-ribose de NAD^+ comme substrat pour catalyser l'initiation, l'élongation et la ramification de PAR. La synthèse de PAR se fait sur les résidus glutamate, aspartate et lysine sur les protéines cibles. La plupart de ces cibles sont des protéines nucléaires comme les histones [47], facteurs de transcriptions, topoisomérases I [48], ADN ligases ou elle-même [49],[50]. Ces protéines sont impliquées dans l'architecture de la chromatine, la réparation d'ADN ou le métabolisme d'ADN.

2.3. Catabolisme de PAR

La PARylation est une réaction réversible. L'attachement de PAR sur PARP entraîne sa dissociation rapide avec l'ADN. La majorité de PAR est rapidement dégradée par la poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) [51]. PARG catalyse une hydrolyse des liaisons ribosyl-ribose et génère les unités d'ADP-ribose libres. PARG, permettant un renouvellement rapide, contrôle les différentes protéines poly (ADP-ribose)lées [42]. Chez les mammifères, plusieurs isoformes de PARG sont codées par le même gène. Ces protéines PARGs sont situées dans les mêmes compartiments cellulaires que les PARPs [52]. Il existe d'autres enzymes comme l'ADP-ribosyl protéine lyase qui permet le catabolisme de PAR [53].

3. Poly(ADP-ribose) polymérase ADN dépendantes

3.1. PARP-1

La PARP-1 est le membre fondateur de la famille PARP. C'est la PARP la plus étudiée. Environ 10^5 à 10^6 copies de PARP-1 sont présentes dans chaque cellule [54].

3.1.1. La structure de PARP-1 (Figure 8)

PARP- 1 humaine est une protéine de 116 kDa composée de 1014 acides aminés [55]. Une protéolyse limitée conduit à la production de trois fragments de PARP-1 avec différentes fonctions : un fragment amino-terminal (46kDa), un fragment central (22kDa) et un fragment carboxy-terminal (54kDa) [56]. Les études structurales et fonctionnelles ultérieures de PARP-1 ont permis d'identifier six domaines possédant une fonction particulière : le fragment N-ter contient (A) un domaine de liaison à l'ADN et (B) un signal de localisation nucléaire (*nuclear localization signal* ; NLS). Un (C) troisième doigt de zinc a été récemment identifié. Le fragment central correspond à un (D) domaine d'automodification avec un motif BRCT (*BRCA-1 C-terminus motif*) ; un (E) domaine WGR ; un (F) domaine catalytique incluant le site actif [41].

Domaine de liaison à l'ADN

Le domaine de liaison à l'ADN contient une séquence répétée (résidus 2-97 et 106-207) dans laquelle on retrouve deux doigts de zinc homologues, FI et FII, qui fonctionnent comme un détecteur de dommage à l'ADN. FI et FII permettent la reconnaissance des nombreuses structures secondaires de l'ADN, y compris de CSBs et CDBs indépendamment de leurs séquences [56], [57], [58].

NLS et FIII

Entre le domaine de liaison à l'ADN et le domaine d'auto-modification est juxtaposé un NLS (résidus 202-240) qui est responsable de la localisation nucléaire de la PARP-1. FIII a une structure et une fonction distinctes de FI et FII. FIII est dispensable pour la liaison à l'ADN mais essentiel pour l'activation de PARP-1 dépendante de l'ADN [59].

Domaine d'automodification

Le domaine d'auto-modification contient plusieurs résidus glutamate sur lesquels poly(ADP-ribose) est attaché [60]. L'attachement de la longue chaîne de PAR sur PARP à travers une réaction d'auto-modification entraîne la perte d'affinité envers l'ADN et ainsi son inactivation

[56]. L'ADN et le PAR portant tous les deux les charges négatives, ceci induit le détachement des deux par répulsion électrostatique. Ce domaine contient un motif BRCT qui est retrouvé dans plusieurs d'autres enzymes et de facteurs impliqués dans la réparation, et le contrôle du cycle cellulaire [61]. Dans la PARP-1, il est responsable des interactions protéine-protéine entre PARP-1 et ses partenaires [62].

Domaine WGR

Le WGR domaine est nommé ainsi car il possède un motif central constitué de résidus tryptophane (W), glycine (G) et arginine (R) [63]. Il est un domaine essentiel mais sa fonction précise n'est pas encore connue [64]. Plusieurs études suggèrent son rôle dans l'activité catalytique de PARP-1 [63], [64].

Domaine catalytique

La structure du domaine catalytique a été obtenue en présence ou en absence de NAD⁺ et des inhibiteurs de PARP qui se lie au site de liaison à NAD⁺ [65], [66]. Ce domaine est composé de deux sous-domaines, le sous-domaine en hélice α appelé le sous-domaine hélicale (helical domain ; HD) (résidus 662-784) et le sous-domaine ADP-ribosyl transférase (résidus 784-1010) qui est riche en brins β et contient le site actif avec 50 acides aminés (résidus 859-908) impliqués dans le catabolisme de NAD⁺ et la liaison à NAD⁺ [66]. Ces 50 acides aminés sont essentiels et strictement conservés chez les vertébrés (100%) et très conservés chez toutes les espèces (92%) [56].

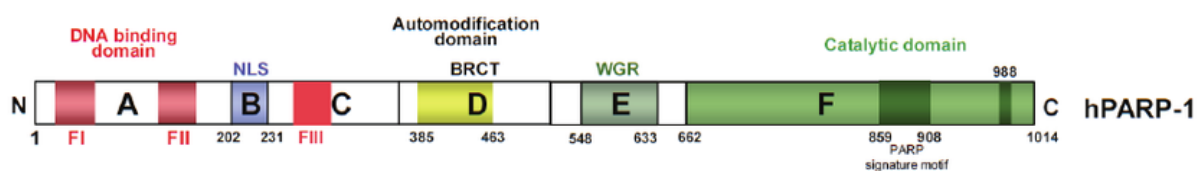


Figure 8. Représentation schématique de l'organisation de PARP-1 humaine [67]

3.1.2. Les fonctions de PARP-1

C'est une enzyme multifonctionnelle conservée au cours de l'évolution [56]. Elle est impliquée dans plusieurs processus cellulaires importants.

PARP-1 et la réparation de l'ADN

L'implication de PARP-1 dans la réparation de l'ADN a été mise en évidence par les études chez la souris déficiente en PARP-1 qui montre une sensibilité extrême vis-à-vis des radiations ionisantes et les agents alkylants [41], [67].

Détecteur de dommages à l'ADN

La PARP-1 fonctionne comme un détecteur de dommages à l'ADN [56]. L'activité enzymatique basale de PARP-1 dans une cellule normale est très basse. En réponse à des dommages à l'ADN extensifs, l'activité de PARP-1 augmente massivement et le niveau de poly(ADP-ribose) est multiplié par 10 à 500 fois par rapport aux cellules normales [49]. La synthèse de PAR est une des réponses les plus rapides qui intervienne à la suite de la reconnaissance des CSBs et des CDBs [69].

Une CSB induit une flexibilité au niveau de la cassure et forme une courbure en forme de V. La PARP-1 reconnaît la cassure grâce aux FI et FII, se lie spécifiquement au centre de V et accentue la courbure [56]. FIII, avec FI, WGR et le domaine catalytique, est essentiel en présence de CDBs. La liaison de PARP-1 au niveau des dommages à l'ADN entraîne un changement de conformation et le remodelage d'un domaine hélical [64]. PARP-1 s'homodimérise et s'automodifie. Cette modification a des effets sur de multiples processus.

BER

PARP-1 est impliquée dans de nombreuses voies de réparation de l'ADN. La plupart des études se portent sur sa fonction dans BER. La présence de PARP dans le complexe multiprotéique BER comprenant XRCC1, pol β et DNA ligase III a permis de supposer son implication dans BER [69],[70]. L'absence d'un des partenaires du complexe BER peut réduire considérablement la voie globale [26],[71]. Une étude de lysats de fibroblastes déficients en PARP-1 a montré que les deux voies de synthèse de BER sont fortement affectées [71]. Une fois que la PARP détecte les lésions, elle se lie sur l'ADN. La synthèse de PAR sur le site des lésions permet le recrutement des machineries de BER.

Régulation transcriptionnelle

PARP-1 joue un rôle dans la régulation de l'expression des gènes. La modification de la structure chromatinienne via PARylation des histones contrôle l'accessibilité de la machinerie transcriptionnelle et ainsi régule l'expression du gène.

Modification de la structure chromatinienne

La structure de la chromatine influence plusieurs processus importants dans la cellule comme la transcription, réplication et réparation de l'ADN [72]. Les études ont montré l'implication de PARP dans ces processus par PARylation des ADN polynucléosomes qui entraîne la décondensation de la chromatine [73],[74]. Cette relaxation chromatinienne facilitera l'accès des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN endommagé.

Rôle dans la mort cellulaire

Les cellules sont continuellement soumises aux agressions entraînant les dommages à l'ADN. Face à un dommage à l'ADN, la cellule a deux options : réparation de l'ADN altéré ou la mort. Lorsque l'ADN est légèrement endommagé, la cellule arrête le cycle cellulaire pour réparer les lésions. Si les dommages sont importants, la cellule va activer le processus de mort cellulaire. Il existe différents types de mort cellulaire parmi lesquels on retrouve l'apoptose et la nécrose.

Apoptose

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée par lequel une cellule déclenche son autodestruction en réponse aux différents stimuli intra- ou extra-cellulaires comme les dommages à l'ADN ou l'effet de molécules cytotoxiques ou l'irradiation. La PARP-1 est un des substrats des caspases. Lors de l'apoptose, PARP-1 est clivée au niveau la séquence DEVD du NLS par la caspase-3 et la caspase-7 en deux fragments : p89 (89kDa) et p24 (24kDa) [75],[76],[77]. Le DBD va être séparé du domaine catalytique, résultant à l'inactivation de l'enzyme. p89 comprend le domaine d'auto-modification et le domaine catalytique. p24 comprenant les deux doigts de zinc de DBD se lie à l'ADN endommagé de façon irréversible

et agit comme un inhibiteur trans-dominant de PARP active. Cette liaison irréversible inhibent les enzymes de réparation et diminue la réparation de l'ADN [77].

Nécrose

La nécrose cellulaire est une mort cellulaire accidentelle occasionnée par des altérations chimiques ou physiques. Elle est irréversible et est néfaste dans presque tous les cas. La PARylation par PARP-1 est une réaction consommatrice de NAD^+ . Ainsi, une activation excessive entraîne la déplétion du pool cytosolique de NAD^+ . La régénération d'une molécule de NAD^+ nécessite quatre molécules d'adénosine triphosphate (ATP). Par conséquent, l'hyperactivation de PARP-1 entraîne la nécrose par une crise énergétique [78],[79]. L'apoptose est un processus dépendant de l'ATP. L'inhibition de PARP permet de préserver les pools de NAD^+ et ATP pour l'apoptose [80].

Parthanatos

La parthanatos est la mort cellulaire programmée qui est dépendante de PARP-1[81]. À la différence de l'apoptose, qui est aussi une mort cellulaire programmée, la parthanatos est indépendante de caspases.

La mitochondrie joue un rôle important dans la régulation de l'apoptose. Il y a des pores sur la membrane des mitochondries. Dans certaines conditions, ces pores vont s'ouvrir et permettre la libération des molécules apoptogènes. Le facteur inducteur de l'apoptose (apoptosis-inducing factor en anglais, AIF) fait partie des molécules pro-apoptotiques. Dans les conditions physiologiques, l'AIF est situé dans l'espace intermembranaire. Après l'ouverture du pore de transition de perméabilité, l'AIF est transloqué dans le noyau et permet l'apoptose nucléaire. Il a été montré que la libération de l'AIF est inhibée en absence de PARP-1 [83]. Dans la mort cellulaire dépendante de PARP-1, une quantité importante de PAR produit par l'hyperactivation de PARP représente une molécule de signalisation de mort permettant la libération de l'AIF [83],[81]. Le mécanisme par lequel l'excès de PAR amène la libération de l'AIF n'est pas encore connu.

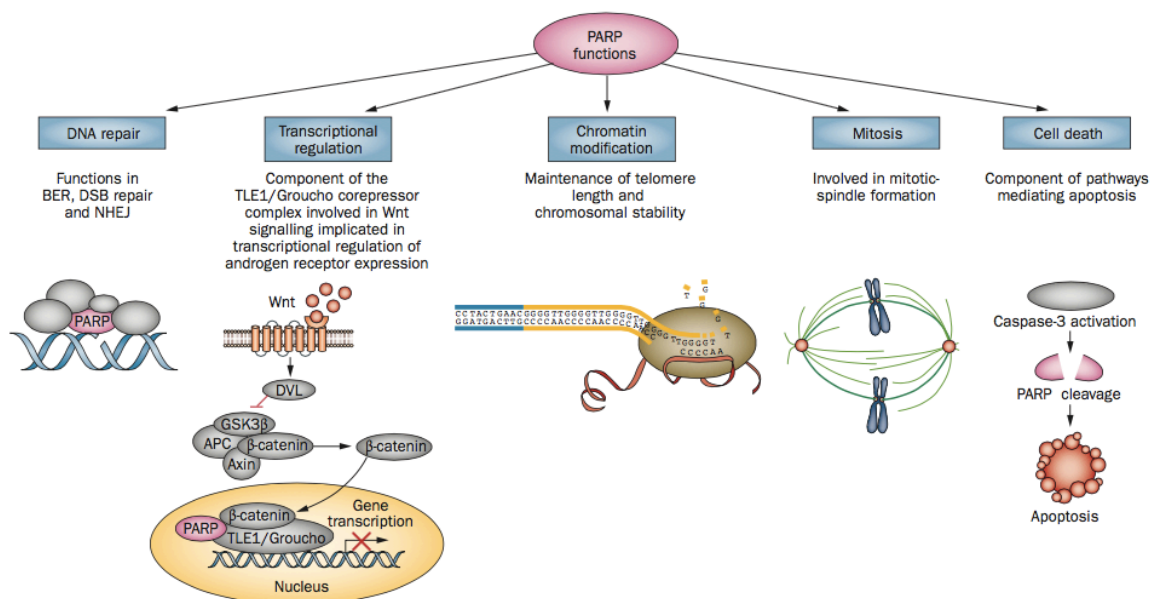


Figure 9. Les différents fonctions biologique de PARP [84]

3.2. Poly(ADP-ribose) polymérase 2 (PARP-2)

La présence de l'activité résiduelle de PARP dans les cellules déficientes en PARP-1 a permis la découverte de PARP-2. La PARP-2 est responsable de 5-10% de l'activité totale de PARP [85].

La PARP-2 est une protéine de 62 kDa. Il existe deux isoformes de PARP-2 mais sa signification fonctionnelle est inconnue [67]. La PARP-2 est composée d'une courte région N-terminal (NTR), un domaine WGR central et un domaine catalytique C-terminal comprenant le HD et le ART [86]. Le domaine d'auto-modification est absent, mais la PARP-2 est capable de s'automodifier. Vraisemblablement, ses résidus glutamate jouent le rôle de sites accepteurs de l'ADP-ribose. Malgré l'absence des doigts de zinc et du motif BRCT, PARP-2 conserve la capacité de se lier et de s'activer par contact avec de l'ADN traité par la DNase I [85]. Une similitude de 69% dans son domaine catalytique fait que c'est le membre le plus proche de PARP1 [41] (Figure 10).

Une double élimination des gènes *parp-1* et *parp-2* chez la souris entraîne la mort embryonnaire précoce, alors que les souris avec une délétion simple sont viables [87]. Ces résultats montrent que PARP-1 et PARP-2 partagent certaines fonctions. En effet, PARP-2 et PARP-1 peuvent

homo- ou hétérodimériser et partagent plusieurs partenaires nucléaires en commun. Tout comme la PARP-1, la PARP-2 est aussi impliquée dans la BER en interagissant avec XRCC1, pol β et ADN ligase III [88].

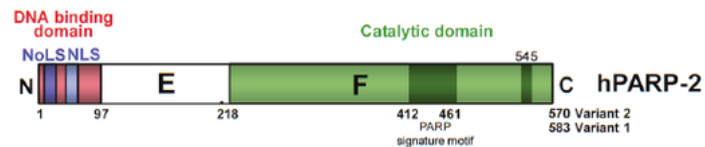


Figure 10. Représentation schématique de l'organisation de PARP-2 humaine [67]

3.3. Poly(ADP-ribose) polymérase 3 (PARP-3)

PARP-3 est moins bien caractérisée par rapport aux deux PARPs précédentes. Elle a été initialement découverte par un criblage d'Expressed Sequence Tags (EST) en utilisant comme sonde la séquence de domaine catalytique de PARP-1 humaine [89]. L'épissage alternatif au niveau du premier exon donne naissance à deux isoformes de PARPs : une isoforme longue constituée de 540 acides aminés et une isoforme courte constituée de 533 acides aminés. La région N-terminale de PARP-3 est très courte et semble être responsable de la localisation de PARP-3 au niveau de centrosome. Le domaine catalytique de PARP-3 est à 39% identique et 61% similaire au domaine catalytique de PARP-1 [90].

La localisation cellulaire de PARP-3 diffère selon les isoformes. La forme longue est localisée au niveau du centriole fille tout au long du cycle cellulaire et la forme courte est présente dans le noyau [90].

Les fonctions physiologiques de PARP-3 sont peu connues à ce jour. Les études récentes ont proposé un rôle de PARP-3 dans la réparation des CDBs et dans la progression du cycle cellulaire [91],[92]. PARP-3 est activé en présence des CDBs et permet l'accélération de l'étape de ligation dans la NHEJ. D'autre part, en agissant sur l'organisation et la stabilisation des microtubules et en promouvant l'intégrité des télomères, PARP-3 permet la progression de la mitose.

PARTIE 4. Les inhibiteurs de la PARP

1. Approche létalité synthétique

La létalité synthétique a été décrite pour la première fois par Calvin Bridges au début du 20^{ème} siècle [93] et ce terme a été donné par son collègue, Theodore Dobzhansky en 1945 [94]. Les deux gènes sont considérés synthétiques létaux quand l'altération de l'une ou de l'autre gène ne menace pas la viabilité des cellules mais que la déficience simultanée des deux gènes entraîne la mort cellulaire (Figure 11).

Gene X	Gene Y	
+	+	No effect
-	+	No effect
+	-	No effect
-	-	Death

Figure 11. Le concept de létalité synthétique [95]

Les thérapies conventionnelles provoquent des effets secondaires importants voire une toxicité par le manque de spécificité vis-à-vis des cellules tumorales. Le progrès dans l'identification des altérations moléculaires dans les cellules tumorales a permis de les différencier des cellules normales. Les altérations génétiques fréquemment observées dans les cellules tumorales correspondent à des mutations 'perte de fonction' de gènes suppresseurs de tumeurs. Or, il est difficile de développer des molécules qui permettent de restaurer la fonction perdue ou altérée d'une protéine. Lee Hartwell et Stephen Friend ont proposé d'introduire l'approche létalité synthétique qui pourrait résoudre ce problème de manière indirecte : le partenaire de l'interaction létalité synthétique des gènes associés au cancer pourrait constituer une cible potentielle [96].

Le développement des inhibiteurs de la PARP chez les patients portant des mutations de BRCA est le meilleur exemple pour illustrer l'approche létalité synthétique.

2. BRCAness et iPARP

Breast Cancer 1 (BRCA1) et Breast Cancer 2 (BRCA2) sont des deux gènes suppresseurs de tumeurs respectivement localisés sur le chromosome 17q et 13q [97],[98]. Ces gènes sont impliqués dans plusieurs processus cellulaires tels que la prolifération et croissance cellulaire, et le maintien de l'intégrité génomique à travers la réparation de CDBs par la voie RH [99].

Les mutations dans ces gènes perturbent le fonctionnement normal de la protéine produite et provoquent, par conséquent, un défaut de la RH. La déficience de la voie RH se traduit par l'activation des voies alternatives telles que le NHEJ et le SSA (*Single strand annealing*). Ces voies amènent souvent réarrangements chromosomiques et instabilité génétique qui peuvent initier le processus cancéreux.

Comme on a vu précédemment, les PARP sont impliquées dans les mécanismes de réparation de CSBs par BER. L'inhibition de l'activité de PARP par des inhibiteurs conduit à l'accumulation des CSBs non réparées. Cela va entraîner, dans les cellules en prolifération, le blocage et l'effondrement des fourches de réplication et la transformation des CSBs en CDBs. Ces CDBs, si elles ne sont pas réparées par RH, vont conduire à la mort cellulaire due à la catastrophe mitotique [95]. Or, dans les cellules en manque d'allèles fonctionnels de BRCA, la réparation par la RH est déficiente. Ainsi, les inhibiteurs de la PARP (iPARPs) vont entraîner la mort cellulaire des cellules BRCA déficientes par le mécanisme de létalité synthétique (Figure 12).

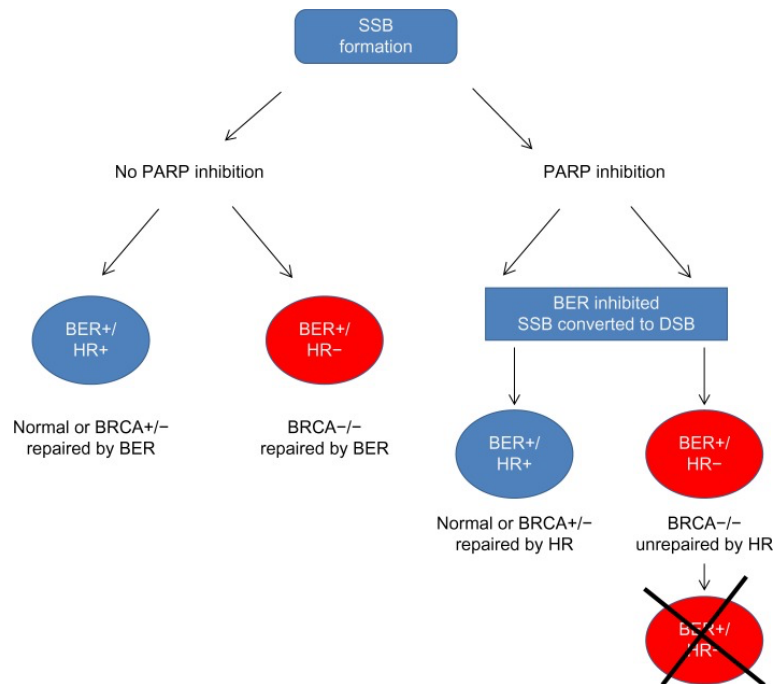


Figure 12. Synthétique létalité dans cellule BRCA^{-/-} avec inhibition de PARP [100].

La majorité des cancers du sein et de l’ovaire sont sporadiques c’est-à-dire non héréditaires. Seulement 10-20% de cancer du sein et de l’ovaire sont héréditaires et sont la plupart du temps liées à la mutation germinale de BRCA1/2. Les femmes porteuses de cette mutation ne développent pas forcément le cancer mais elles sont exposées à un grand risque de développer le cancer du sein (60-85%) et le cancer de l’ovaire (15-40%) au cours de leur vie [101].

En utilisant les iPARPs, on pourra induire une cytotoxicité sélective sur les cellules tumorales BRCA déficientes en épargnant les cellules normales. Les données précliniques ont montré que les cellules tumorales déficientes en BRCA ont une sensibilité 1000 fois supérieures aux iPARP [102], [103].

Les mutations somatiques de BRCA sont rares dans les cancers sporadiques. Mais d’autres phénomènes provoquant un déficit fonctionnel de BRCA comme l’amplification de EMSY qui inhibe la transcription BRCA2, la méthylation du promoteur du gène BRCA ou les altérations des autres gènes impliqués dans la RH, peuvent être retrouvés dans les cellules tumorales. On parle alors de tumeur « BRCAness ». C’est un sous-groupe de tumeurs sporadiques avec des anomalies de la réparation par RH. Les iPARPs pourront aussi être utilisés pour traiter ce sous-groupe de tumeurs.

3. Les inhibiteurs de la PARP

Benzamide et 3-Aminobenzamide sont les premiers iPARPs identifiés (Figure 13). Ces deux molécules se lient au niveau de la poche à nicotinamide dans le domaine catalytique des PARPs de façon non-sélective. L'étude de la structure cristallographique du fragment catalytique a montré que l'interaction entre PARP et l'inhibiteur analogue de nicotinamide se fait à travers deux liaisons hydrogène [62]. Malgré le pourcentage d'inhibition de PARP élevé, la manque de spécificité et le besoin de forte concentration exerçant cet effet font que l'utilité de ces molécules est très réduite [104].

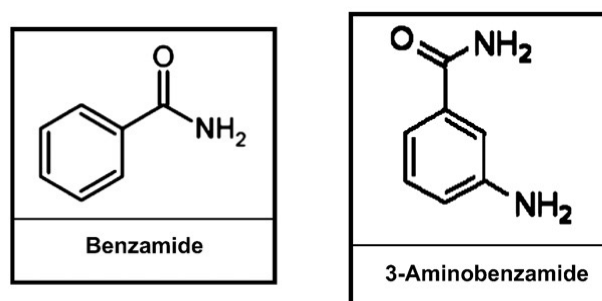


Figure 13. Structure chimique de Benzamide et 3-Aminobenzamide [105]

La résolution de la structure tridimensionnelle du domaine catalytique des membres de la famille PARP a généré des données utiles pour la conception d'inhibiteurs plus sélectifs. La majorité des iPARPs est basée sur un pharmacophore benzamide. Plusieurs iPARPs sont en développement clinique dans le domaine de l'oncologie, en particulier dans les cancers du sein et de l'ovaire. Les essais cliniques portent sur leurs utilisations en monothérapie ou en combinaison avec la radiothérapie, les chimiothérapies ou les autres thérapies ciblées. Actuellement, six iPARPs sont en phase avancée de développement en oncologie.

3.1. Les mécanismes d'action des iPARPs (Figure 14)

Puisque la PARP est impliquée dans multiples processus cellulaires, les mécanismes d'action précis des iPARPs ne sont pas encore totalement connus. Probablement, il passe par l'inhibition de l'activité catalytique et le blocage de la réparation de CSBs par la voie BER. L'accumulation des CSBs non réparées pendant la répllication de l'ADN va conduire à la production de CDBs.

La déficience en RH fait que ces lésions ne pourront pas être réparées correctement et, par conséquence, vont induire l'instabilité génétique et/ou la mort cellulaire.

Récemment, les études ont montré que les iPARPs, piégeant la PARP sur le site de cassure de l'ADN (*trapping*), pourraient exercer un effet cytotoxique additionnel par le blocage de la fourche de réplication [106]. Les complexes ADN-PARP piégés sont plus toxiques pour la cellule que les CDBs non réparés causés par l'inhibition de PARP [107], [108]. La puissance du piégeage des PARPs diffère nettement selon les inhibiteurs [109].

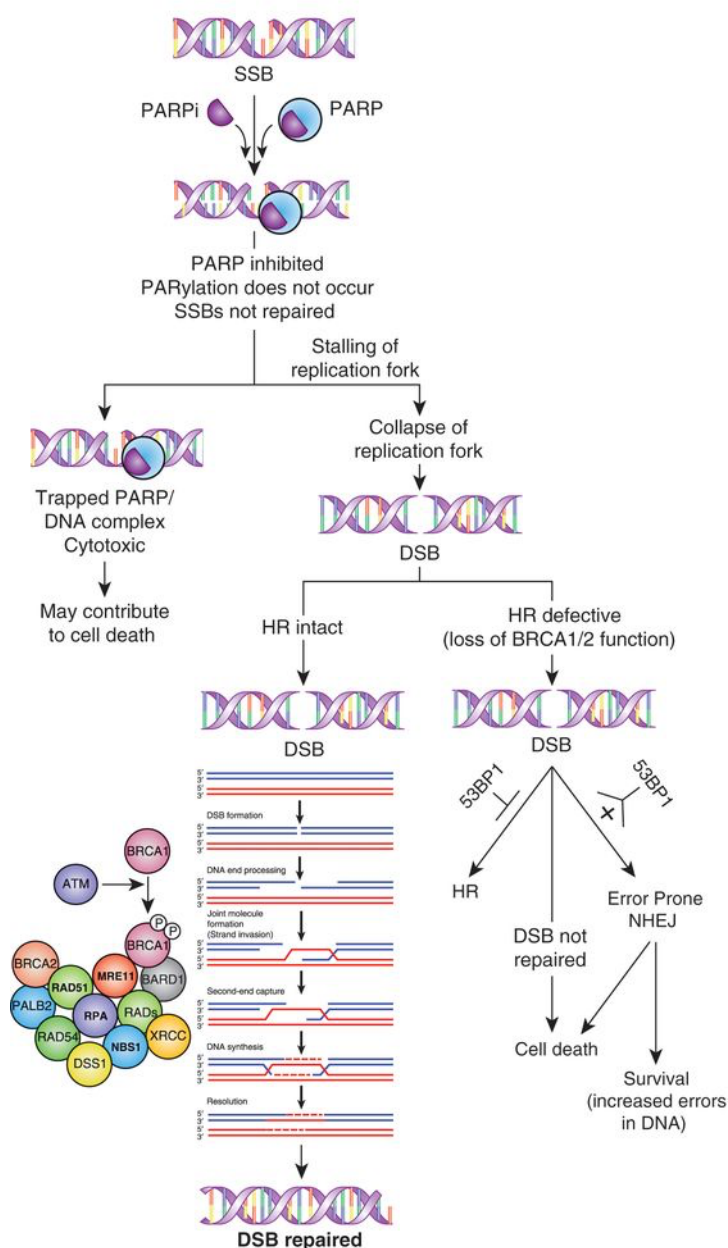


Figure 14. Les mécanismes d'action des iPARPs [110]

3.2. Les iPARPs commercialisé

Olaparib (Figure 15)

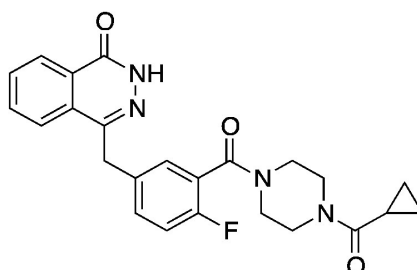


Figure 15. Structure chimique d'Olaparib [111]

L'Olaparib (AZD2281, AstraZeneca) est le chef de file des iPARPs. Commercialisé en décembre 2014 sous le nom de Lynparza®, c'est le premier et actuellement le seul inhibiteur de PARP à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. L'inhibition concerne PARP-1, PARP-2 et PARP-3. Lynparza® est indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. La dose recommandée est de 400mg prise deux fois par jour.

Niraparib (Figure 16)

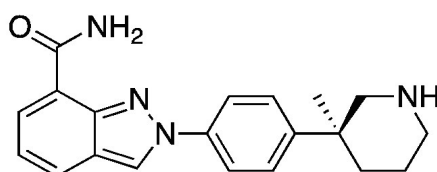


Figure 16. Structure chimique de Niraparib [111]

Le Niraparib (MK4827, Zejula®) a obtenu une AMM de l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration*, FDA) en traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de

Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA (germinale et somatique), récidivant et sensible au platine, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Le Niraparib inhibe préférentiellement PARP-1 et PARP-2. Contrairement à l'Olaparib, le Niraparib présente l'avantage d'être efficace non seulement chez les patientes porteuses des mutations de BRCA mais aussi chez celles n'en présentant pas.

Au niveau européen, le dossier de demande d'AMM étant en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATU).

Rucaparib (Figure 17)

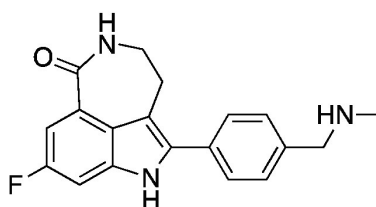


Figure 17. Structure chimique de Rucaparib [111]

Rucaparib (CO-338, Rubraca®) est un inhibiteur puissant de PARP-1, PARP-2 et PARP-3 avec le meilleur affinité pour la PARP-1 [112] qui a reçu l'approbation de FDA en 2017. Il est indiqué pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade avancé avec mutation de BRCA (germinale et/ou somatique) qui ont été traitées avec au moins deux chimiothérapies.

3.3. Les iPARPs en développement

Véliparib (Figure 18)

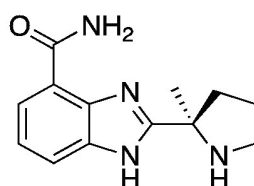


Figure 18. Structure chimique de Véliparib [111]

Le Véliparib (ABT888) est un inhibiteur de PARP-1 et PARP-2 qui possède un bon profil d'efficacité. Les études précliniques ont montré que le Véliparib potentialise l'efficacité de témozolamide, sels de platine, cyclophosphamide et de radiothérapie [113].

Talazoparib (Figure 19)

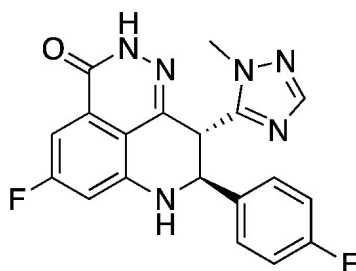


Figure 19. Structure chimique de Talazoparib [111]

Le Talazoparib (BMN-673) est un inhibiteur le puissant de PARP-1 et PARP-2 doté de capacité de piégeage de PARP supérieur par rapport aux autres iPARPs [107],[108]. Les données précliniques montrent que Talazoparib pourrait être considéré comme une nouvelle iPARP potentielle avec une meilleure activité anti-tumorale par rapport aux iPARPs existantes [114], [109]. Une étude récente suggère son utilisation comme un néo-adjuvant chez les patientes atteintes de cancer du sein avec une mutation germinale de BRCA.

3.4. Les essais cliniques

3.4.1. En monothérapie

Olaparib

La première étude de phase 1 a été conduite sur 60 personnes présentant des tumeurs solides avancées et prétraitées dont 22 sont porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène BRCA1/2. L'escalade de la dose a permis d'établir la dose maximale tolérée (DMT) de 400mg/deux fois par jour. Les patients qui ont montré une activité antitumorale objective étaient tous porteurs de mutations BRCA, atteints soit du cancer de l'ovaire, du sein ou de la prostate [115]. Ce résultat est une preuve de concept du succès de la létalité synthétique. Un

essai de cohorte additionnel a été mené pour évaluer cette activité antitumorale. L'essai portait sur 50 patientes porteuses de mutation de BRCA1/2 avec un cancer de l'ovaire dont 48 patientes sont porteuses de la mutation germinale. Le taux de réponse globale de 28% et le taux de bénéfice clinique global de 46% ont été observés. Le taux de réponse est associé au délai entre le dernier traitement à base de platine et la récurrence (intervalle libre sans platine). Trois sous-groupes divisées en fonction de l'intervalle libre sans platine ont montré une différence significative en terme de taux de bénéfice clinique : groupe sensible au platine (récurrence supérieur ou égale à 6 mois) (69,2%), résistant au platine (récurrence inférieur à 6 mois) (45,8%) et réfractaire au platine (progression pendant le traitement) (23,1%).

L'AMM de l'Olaparib s'appuie sur les résultats de l'étude pivot 19 (NCT00753545, D0810C00019). C'est une étude randomisée de phase 2 évaluant l'efficacité et la tolérance de l'Olaparib en traitement d'entretien versus placebo chez les patients atteints de cancers sévères de l'ovaire haut grade avec ou sans mutation germinale de BRCA, en rechute avec sensibilité au platine suite à deux lignes ou plus de chimiothérapies à base de platine. L'étude porte sur 265 patients dont 136 patients sont traités par 400mg d'Olaparib deux fois par jour et 129 patients ont reçu le placebo. La survie sans progression a été significativement plus longue dans le groupe Olaparib (8,4 mois versus 4,8 mois ; HR (*Hazard ratio*) = 0,35 ; IC (Intervalle de confiance) à 95 % [0,25 - 0,49] ; $p < 0,00001$) mais aucune différence n'a été observée en survie globale. Une réponse au traitement à base de platine avant l'inclusion dans l'essai est identifiée comme un facteur pronostique significatif pour une survie sans progression prolongée [116]. Une analyse rétrospective a montré un bénéfice en terme de survie sans progression de 6,9 mois dans le groupe Olaparib par rapport au groupe placebo chez le sous-groupe des patientes porteuses de mutation BRCA (HR = 0,18 ; IC à 95% [0,10 - 0,31] ; $p < 0,00001$). Un gain de 1,9 mois dans le groupe Olaparib a été observé chez le sous-groupe des patientes sans mutation BRCA (HR = 0,54 ; IC à 95 % [0,34 - 0,85] ; $p = 0,0075$) [117]. Aucune différence dans la survie globale n'a été observé mais l'Olaparib semble avoir un effet bénéfique [118].

SOLO2 (D0816C00002) est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle contre placebo. Elle a pour but d'évaluer l'Olaparib en monothérapie en traitement d'entretien dans les cancers de l'ovaire en rechute, sensibles au platine chez les patients avec mutation de BRCA1/2. Une amélioration significative de la SSP (survie sans progression) a été observée

chez les patients traités par l'Olaparib [119]. Chez les patients atteints de cancer du sein métastatique HER négatif avec une mutation constitutionnelle de BRCA, l'essai OlympiAD a montré un prolongement de médiane de SSP de 2,8 mois et une réduction de risque de progression de la maladie de 42% avec l'Olaparib comparé à la chimiothérapie classique [120].

L'Olaparib est généralement bien toléré. Les effets secondaires de l'Olaparib en monothérapie sont, souvent, d'intensité légère (grade 1/2) ou modérée et ne nécessitent pas une interruption du traitement. Les nausées, la fatigue, les vomissements et l'anémie sont les effets indésirables les plus fréquents [117].

Niraparib

L'activité antitumorale observée dans l'étude de l'escalade de la dose en phase 1 indique que la dose maximale de 300 mg/jour permet d'obtenir une réponse clinique objective chez les patients atteints de cancer de l'ovaire et est associé à une faible fréquence de toxicité de haut grade [121].

Les résultats de l'évaluation de Niraparib dans l'essai NOVA ont permis l'obtention de l'AMM. C'est une étude de phase III qui évalue l'efficacité de Niraparib en traitement de maintenance chez les patients atteints du cancer de l'ovaire récurrent, sensibles aux traitements à base de platine. Les 553 patients ont été divisés en deux groupes selon la présence (n=203) ou l'absence (n=350) des mutations germinales de BRCA. L'efficacité de Niraparib a été comparée à celle du placebo dans deux cohortes. Dans les deux cohortes, la médiane de SSP est significativement plus longue dans le groupe Niraparib que dans le groupe placebo : 21 mois versus 5,5 (HR = 0,27; IC à 95 % [0,17 – 0,41] ; P<0,001) dans la cohorte avec les mutations germinales de BRCA et 12,9 mois versus 3,8 dans le cohorte sans les mutations germinales de BRCA (HR = 0,45; IC à 95 % [0,34 – 0,61] ; P<0,001) [122].

Les effets secondaires les plus fréquents sont la thrombocytopénie, l'anémie et la leucopénie et ils diminuent avec l'ajustement de la dose. Les résultats déclarés par les patients indiquent que la qualité de vie de groupe Niraparib est similaire à celle du groupe placebo [122].

Rucaparib

L'escalade de la dose dans une étude de phase 1 chez les patients avec des tumeurs solides a permis de sélectionner une dose de 600mg / deux fois par jour de Rucaparib pour les études ultérieures. A cette dose, on obtient l'activité clinique avec une toxicité tolérable. Les patients atteints de cancer de l'ovaire, du sein et du pancréas avec une mutation germinale de BRCA ont montré une réponse [123]. Les effets indésirables sont généralement de grade 1 ou 2. Il n'y a pas eu des effets secondaires de grade 4.

Les patients avec récurrence de cancer de l'ovaire avec mutation germinale de BRCA, sensibles au platine ont été inclus dans l'étude de phase 2. Le taux de réponse objective évalué par l'investigateur était de 59,5% selon RECIST et de 83,3% selon les critères RECIST / CA-125 [123]. Dans ARIEL2 partie 1, les patientes atteintes de cancer de l'ovaire de haut grade, sensibles aux sels de platine ont été classés dans l'un des trois sous-groupes prédéfinis selon les mutations des gènes identifiés dans la tumeur : BRCA mutant, BRCA sauvage avec perte d'hétérozygotie élevée ou BRCA sauvage avec perte d'hétérozygotie basse. 600mg de Rucaparib sont administrés 2 fois par jour pendant un cycle de 28 jours. La médiane de SSP était de 12,8 mois (IC à 95 % [9,0 – 14,7]), 5,7 mois (IC à 95 % [5,3 – 7,6]) et 5,2 mois (IC à 95 % [3,6 – 5,5]), respectivement. La SSP était significativement plus longue dans les sous-groupes de BRCA mutants (HR = 0,27; IC à 95 % [0,16 – 0,44] ; P<0,0001) et de perte d'hétérozygotie élevée (HR = 0,62; IC à 95 % [0,42 – 0,90] ; P=0,011) par rapport au sous-groupe de perte d'hétérozygotie basse [124]. Les résultats de ces deux essais cliniques montrent que les patients avec une mutation de BRCA 1/2 obtiennent un meilleur bénéfice clinique par rapport aux patients sans mutation.

ARIEL 3 est une étude de phase 3 randomisée en double-aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité de Rucaparib en tant qu'un traitement de maintenance dans le cancer de l'ovaire sensible à la platine contre le placebo. La SSP a été comparée dans trois cohortes :

- BRCA mutant : 16,6 mois dans le groupe Rucaparib *versus* 5,4 mois dans le groupe placebo (HR = 0,23; IC à 95 % [0,16 – 0,34] ; P<0,0001)
- Déficient en RH : 13,6 mois dans le groupe Rucaparib *versus* 5,4 mois dans le groupe placebo (HR = 0,32; IC à 95 % [0,2 – 0,42] ; P>0,0001)

- Population intention de traiter : 10,8 mois dans le groupe Rucaparib versus 5,4 mois dans le groupe placebo (HR = 0,36; IC à 95 % [0,30 – 0,45] ; P<0,0001)

La population intention de traiter vise à représenter les patients remplissant les conditions d'éligibilité prédéfinies, quel que soit le traitement qu'ils aient réellement reçu et quelle que soit leur évolution par rapport à l'étude et à refléter ce qui pourrait être vu si le traitement était utilisé dans la pratique clinique. Dans les 3 groupes, une amélioration significative de SSP a été observée avec Rucaparib [125]. Cette étude a montré que Rucaparib n'est pas seulement efficace chez les patients avec une mutation de BRCA mais aussi chez les patients déficients en RH non liée à BRCA.

Véliparib

Un essai clinique en phase 0 de Véliparib en monothérapie a été conduit chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé. Une bonne biodisponibilité orale et une inhibition significative de PARP dans le tissu tumoral et les cellules mononuclées du sang périphérique ont été observées [126].

Dans une étude de phase I/II, une DMT (dose maximale tolérée) de 400mg deux fois par jour a été déterminée. Dans la phase II, Véliparib a été testé en monothérapie chez les patients porteurs de mutation BRCA constitutionnelle et platine-résistant ou rechute partiellement platine-sensible de cancer de l'ovaire épithélial. Le taux de réponse global était de 65% et la durée médiane de réponse était de 7,6 mois (IC à 95 % [5,5 – 9,2]) [127].

Une autre étude phase II, l'administration de 400mg de Véliparib par voie orale chez 50 patients atteints de cancer épithélial de l'ovaire persistant ou récurrent, avec mutation germinale de BRCA 1/2 a montré le taux de réponse objectif de 26%. Le Véliparib a donné un taux de réponse de 20% chez les patients résistants au platine ce qui n'est pas significativement différent des patients sensibles au platine avec un taux de réponse de 35% [128].

Comme les autres PARPs, le Véliparib est généralement bien toléré. Les toxicités non hématologiques sont majoritairement des complications gastro-intestinales comme la nausée et les vomissements [127]. Les toxicités hématologiques les plus fréquentes sont la thrombopénie, la neutropénie, la leucopénie et l'anémie et sont de grade 1-2 la plupart du temps [128].

Talazoparib

Dans la première étude chez l'homme, le Talazoparib a montré une activité anti-tumorale à une très faible concentration. La DMT était de 1mg par jour, ce qui est très bas comparé aux autres iPARPs qui ont la DMT de l'ordre de plusieurs mg. Les 11 patients parmi les 17 patients atteints de cancer épithélial de l'ovaire avec mutation germinale de BRCA1/2 ont montré une réponse [129].

EMBRACA est une étude de phase III chez les patients atteints du cancer du sein localement avancé et/ou métastatique avec mutation germinale de BRCA1/2. Dans cette étude, le Talazoparib a permis de montrer la supériorité significative de la SSP par rapport aux patients qui ont reçu la thérapie choisie par le médecin (Capécitabine, éribulin, Gemcitabine ou Vinorelbine). La SSP médiane était de 8,6 mois dans le groupe Talazoparib (IC à 95 % [7,2 – 9,3]) versus 5,6 mois dans le groupe avec la thérapie choisie par le médecin (IC à 95 % [4,2 – 6,7]) (HR = 0,54; IC à 95 % [0,41 – 0,71] ; P<0,0001), ce qui correspond à une réduction de 46% du risque de progression de la maladie ou de décès avec le Talazoparib. Le taux de réponse objectif était de 62,6% (IC à 95 % [55,8 – 69,0]) versus 27,2% (IC à 95 % [19,3 – 36,3]) respectivement (Odds ratio = 4,99; IC à 95 % [2,9 – 8,8] ; P<0,0001) [130].

Les effets indésirables majoritairement observés avec le Talazoparib sont l'anémie, la fatigue, la nausée et la neutropénie. Les effets indésirables de haut grade sont plus fréquemment observés chez les patients ayant reçu la chimiothérapie que chez les patients ayant reçu le Talazoparib [130].

3.4.2. En combinaison

La combinaison de iPARPs avec les agents cytotoxiques comme les agents alkylants, doxorubicine, les inhibiteurs de topoisomérase I, les sels de platines ou les antimétabolites a montré une synergie sur l'efficacité antitumorale.

Olaparib

La combinaison d'une dose standard du Paclitaxel et 200mg de l'Olaparib deux fois par jour en tant que premier ou deuxième traitement chez les patients atteints de cancer du sein triple négatif métastatique a été testée dans un essai de phase I. La réduction de la dose du Paclitaxel est liée à la neutropénie. L'incidence de neutropénie était plus fréquente et sévère que dans la combinaison par rapport aux deux médicaments seuls. Tous les patients présentaient au moins un effet indésirable dont les plus fréquents sont la diarrhée, la nausée et la neutropénie. Malgré la réduction de dose du Paclitaxel, un résultat encourageant en terme de réponse partielle a été observé avec la combinaison par rapport à chaque médicament seul [131].

Un essai de phase II combinant l'Olaparib au Cediranib, un inhibiteur oral des récepteurs à activité tyrosine kinase pour le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR), a montré une activité clinique significativement élevée comparé à l'Olaparib en monothérapie chez les patients atteints de cancer de l'ovaire. La médiane de SSP était de 17,7 mois (IC à 95% [14,7 – non atteints]) dans le groupe ayant reçu la combinaison et de 9,0 mois (IC à 95% [14,7 – non atteints]) dans le groupe traité par l'Olaparib en monothérapie (HR = 0,418; IC à 95 % [0,229 – 0,763] ; P=0,005). Le taux de réponse globale était de 79,6% dans le groupe Cediranib + Olaparib avec 5 réponses complètes, 20 réponses partielles, 19 maladies stables et 1 progression de la maladie. Dans le groupe Olaparib il était de 47,8% (Odds ratio = 4,24; IC à 95 % [1,53 – 12,22] ; P=0,002). L'Olaparib en monothérapie a montré une SSP plus longue chez les patients avec mutation germinale de BRCA. Le point intéressant est qu'un plus grand bénéfice en terme de SSP a été observé chez les patients sans mutation germinale de BRCA avec la combinaison de Cediranib + Olaparib [132].

Niraparib

L'étude de phase 1 chez les patients atteints de cancer du sein triple négatif métastatique ou de cancer de l'ovaire épithélial résistant à la platine en récurrence a permis de déterminer la dose de Niraparib et Pembrolizumab qui est un anticorps monoclonal humanisé contre la protéine PD-1 (*programmed cell death-1*). Une phase 2 est en cours avec 200mg de Niraparib par jour et 200mg de Pembrolizumab le jour 1 de chaque cycle de 21 jours [133]. On espère une efficacité

de cette combinaison de molécules sur les types de cancer du sein et de l'ovaire les plus difficiles à traiter.

Véliparib

La combinaison de Véliparib avec Temozolamide a montré une potentialisation de l'activité anti-tumorale dans les modèles tumoraux syngéniques et de xénogreffes chez la souris [113]. Basé sur cette observation, une étude de phase II a été conduite pour évaluer l'efficacité de la combinaison de Véliparib + Temozolamide dans le cancer du sein métastatique. Le taux de réponse de 22% et le taux de bénéfice clinique de 50% ont été observés ce qui montre que le traitement par Véliparib associé à Temozolamide est efficace dans le cancer du sein métastatique [134]. L'association de Véliparib à Temozolamide a permis le renforcement de l'effet cytotoxique de Temozolamide, même dans les types de tumeurs non répondeuses au Temozolamide [135].

3.4.3. Les potentiels mécanismes de résistance (Figure 20)

Les iPARPs sont des médicaments récents et les mécanismes de résistance ne sont pas entièrement connus à ce jour.

Un des mécanismes potentiels de résistance est la restauration de la capacité de RH par différents mécanismes. La mutation réverse de BRCA restaurant la fonction de BRCA [136], [137], la surexpression de BRCA par la régulation négative de PARP-1 [138] ou l'augmentation de l'activité de RAD51 qui joue un rôle clé dans la HR pourront entraîner la résistance aux iPARPs.

p53 binding protein 1 (53BP1) est un régulateur important de la réponse cellulaire à CDBs. Elle joue un rôle clé dans le choix de la voie de réparation dans la cellule BRCA déficiente. La perte de 53BP1 dans les cellules déficientes en BRCA permet la réparation partielle par la RH dépendante d'ATM. Ainsi, cela entraîne la résistance aux iPARPs [139].

Souvent, la résistance aux traitements passe par une diminution de la disponibilité intracellulaire de médicament. Les iPARP sont pris en charge par les p-glycoprotéines. La p-

glycoprotéine est une protéine dite ‘multi-drug resistant’ qui est responsable de l’efflux des xénobiotiques y compris les iPARPs. Dans les modèles de tumeurs mammaires chez la souris, l’élimination de la p-glycoprotéine dans des cellules déficientes en BRCA-1 a montré une meilleure efficacité de l’iPARP [139].

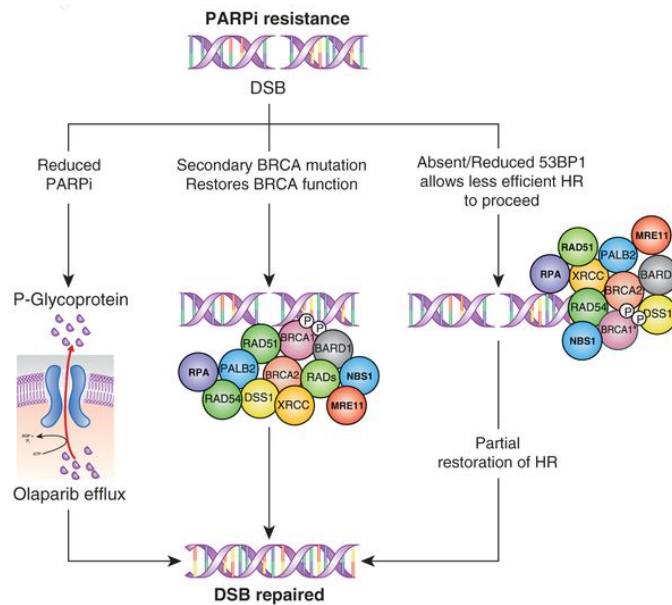


Figure 20. Les mécanismes de résistance aux iPARPs [110]

Conclusion

Par leur incidence élevée et leur agressivité, les cancers du sein et de l'ovaire constituent un problème de santé publique nécessitant des thérapies innovantes. Les connaissances acquises dans la recherche sur les cancers ont permis le développement de nouvelles thérapies plus spécifiques et souvent moins toxiques.

De plus en plus, on s'intéresse aux mécanismes de réparation des dommages à l'ADN pour traiter le cancer. La PARP est une enzyme impliquée dans de nombreux processus cellulaires importants comme la réparation des CSBs et des CDBs, la mort cellulaire et la régulation de transcription qui sont très souvent dérégulés dans la cancérogénèse. Ainsi, PARP constitue une cible thérapeutique intéressante et de nombreux iPARPs ont été développés.

Plusieurs essais cliniques ont été conduits pour évaluer la toxicité et l'efficacité des iPARPs en monothérapie et en association aux agents chimiothérapies comme le temozolamide, le paclitaxel ou les alkylants dans le cancer du sein et de l'ovaire avec une mutation germinale de BRCA 1/2. L'utilisation des iPARPs en monothérapie a montré une activité anti-tumorale intéressante et généralement une bonne tolérance. L'association des iPARPs aux chimiothérapies classiques causant les dommages à l'ADN permet la potentialisation de l'effet cytotoxique. Le problème actuel des iPARPs est représenté par des toxicités hématologiques sévères observées lors de l'utilisation en combinaison. Les études ont aussi montré l'efficacité des iPARPs dans des situations limitées mais à grand besoin médical comme dans le cancer du sein triple négatif, le cancer du sein et de l'ovaire récidivant ou encore résistant aux chimiothérapies classiques.

Ainsi, les iPARPs constituent une nouvelle classe de médicaments prometteuse dans le cancer du sein et de l'ovaire. Mais le développement des iPARPs n'est pas limité au traitement de ces deux cancers. Plusieurs essais cliniques ont démontré l'efficacité des iPARPs dans les autres cancers comme le cancer de la prostate, du poumon et du cerveau. Les résultats des études *in vivo* sont encourageants et montrent l'intérêt concernant l'inhibition de la PARP dans les autres maladies comme l'inflammation, les maladies cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux

[53]. En effet, la PARP est capable d'exercer de nombreuses activités autres que dans la réparation de l'ADN. Elle sont également impliquées dans l'inflammation favorisant la tumeur, la régularisation du point de contrôle du cycle cellulaire, l'angiogenèse, la transition épithélio-mésenchymateuse, le remodelage de la chromatine pendant la transcription et les processus favorisant les métastases [140].

Une meilleure compréhension concernant la toxicité à long terme et des mécanismes de résistance aux iPARPs, et l'identification de biomarqueurs permettant de prévoir leur efficacité ou toxicité dans l'avenir sont nécessaires pour permettre leur utilisation plus adéquate chez les patients.

Bibliographie

- [1] Les cancers en France - Edition 2016 - Réf : ETKFRANCE17. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2016>.
- [2] Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès - Institut national de la santé et de la recherche médicale n.d. <http://www.cepidc.inserm.fr/index.php?p=statistiques>.
- [3] Santé publique France - Etat de santé de la population en France : rapport 2017 n.d. <http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Etat-de-sante-de-la-population-en-France-rapport-2017>.
- [4] Faraldo MM, Hosseraye IT-D la, Teulière J, Deugnier M-A, Moumen M, Thiery J-P, et al. Développement de la glande mammaire : rôle des cellules basales myoépithéliales. *J Société Biol* n.d.;200:193–8. doi:10.1051/jbio:2006021.
- [5] Charafe-Jauffret E, Chaffanet M, Bertucci F, Ginestier C, Jacquemier J, deLapeyrière O, et al. Towards an integrated cellular and molecular: Definition of breast cancers. vol. 23. 2007. doi:10.1051/medsci/20072367626.
- [6] Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:10869–74. doi:10.1073/pnas.191367098.
- [7] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52. doi:10.1038/35021093.
- [8] S. ZILBERMAN , M. BALLESTER, C. BEZU, E. DARAI, R. ROUZIER. Tumeurs triple négatives du sein : facteurs pronostiques et prédictifs. www.cngof.fr.
- [9] Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Birnbaum D. Classification pronostique du cancer du sein et profils d'expression génique sur puces à ADN. *Médecine/Sciences*. 2008;24:599-606.
- [10] Les sous-types moléculaires des cancers du sein Molecular subtypes of breast cancer. IP M.C. Mathieu 2008 *La Lettre du Sénologue* - n ° 38 - octobre-novembre-décembre 2007.
- [11] Ossovskaya V, Koo IC, Kaldjian EP, Alvares C, Sherman BM. Upregulation of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Triple-Negative Breast Cancer and Other Primary Human Tumor Types. *Genes Cancer* 2010;1:812–21. doi:10.1177/1947601910383418.

- [12] Okuma HS, Yonemori K. BRCA Gene Mutations and Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol* 2017;1026:271–86. doi:10.1007/978-981-10-6020-5_13.
- [13] Traitements - Cancer du sein | Institut National Du Cancer n.d. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>.
- [14] Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183–203. doi:10.3322/caac.20113.
- [15] Inserm (dir.). Cancer et environnement. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2008, XVII-889 p. -(Expertise collective) - <http://hdl.handle.net/10608/102>
- [16] Berek JS, Bast RC Jr. Epithelial Ovarian Cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
- [17] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1–6. doi:10.1056/NEJM199601043340101.
- [18] Selle F, Burcoveanu D, Cortez A, Rouzier R, Bazot M, Dubot C. Chimiothérapie des récurrences des cancers de l’ovaire. *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod Gynécologie Endocrinol* 2012;14:51–62. doi:10.1684/mte.2012.0415.
- [19] Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14:195–208.
- [20] Hoeijmakers JHJ. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1475–85. doi:10.1056/NEJMra0804615.
- [21] Errol CF, Graham CW, Wolfram S, Richard DW, Roger AS, Tom E. *DNA Repair and Mutagenesis*, Second Edition. American Society of Microbiology; 2006. doi:10.1128/9781555816704.
- [22] Loeb KR, Loeb LA. Significance of multiple mutations in cancer. *Carcinogenesis* 2000;21:379–85.
- [23] Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009;461:1071–8. doi:10.1038/nature08467.

- [24] Allinson SL, Dianova II, Dianov GL. Poly(ADP-ribose) polymerase in base excision repair: always engaged, but not essential for DNA damage processing. *Acta Biochim Pol* 2003;50:169–79. doi:035001169.
- [25] Caldecott KW. Single-strand break repair and genetic disease. *Nat Rev Genet* 2008;9:619–31. doi:10.1038/nrg2380.
- [26] Masson M, Niedergang C, Schreiber V, Muller S, Murcia JM, Murcia G de. XRCC1 Is Specifically Associated with Poly(ADP-Ribose) Polymerase and Negatively Regulates Its Activity following DNA Damage. *Mol Cell Biol* 1998;18:3563–71. doi:10.1128/MCB.18.6.3563.
- [27] Wilson DM, Takeshita M, Grollman AP, Demple B. Incision activity of human apurinic endonuclease (Ape) at abasic site analogs in DNA. *J Biol Chem* 1995;270:16002–7.
- [28] Nazarkina ZK, Khodyreva SN, Marsin S, Lavrik OI, Radicella JP. XRCC1 interactions with base excision repair DNA intermediates. *DNA Repair* 2007;6:254–64. doi:10.1016/j.dnarep.2006.10.002.
- [29] Leyns L, Gonzalez L. Genomic Integrity of Mouse Embryonic Stem Cells. *Embryogenesis* 2012. doi:10.5772/37327.
- [30] Ciccia A, Elledge SJ. The DNA Damage Response: Making it safe to play with knives. *Mol Cell* 2010;40:179–204. doi:10.1016/j.molcel.2010.09.019.
- [31] Liu J, Doty T, Gibson B, Heyer W-D. Human BRCA2 protein promotes RAD51 filament formation on RPA-covered ssDNA. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17:1260–2. doi:10.1038/nsmb.1904.
- [32] Wilson JH, Elledge SJ. BRCA2 Enters the Fray. *Science* 2002;297:1822–3. doi:10.1126/science.1077171.
- [33] Mekeel KL, Tang W, Kachnic LA, Luo C-M, DeFrank JS, Powell SN. Inactivation of p53 results in high rates of homologous recombination. *Oncogene* 1997;14:1847–57. doi:10.1038/sj.onc.1201143.
- [34] Willers H, McCarthy EE, Wu B, Wunsch H, Tang W, Taghian DG, et al. Dissociation of p53-mediated suppression of homologous recombination from G1/S cell cycle checkpoint control. *Oncogene* 2000;19:632–9. doi:10.1038/sj.onc.1203142.
- [35] Meyn MS. High spontaneous intrachromosomal recombination rates in ataxia-telangiectasia. *Science* 1993;260:1327–30. doi:10.1126/science.8493577.

- [36] Wang M, Wu W, Wu W, Rosidi B, Zhang L, Wang H, et al. PARP-1 and Ku compete for repair of DNA double strand breaks by distinct NHEJ pathways. *Nucleic Acids Res* 2006;34:6170–82. doi:10.1093/nar/gkl840.
- [37] Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1963;11:39–43.
- [27] *Biochemical and Biophysical Research Communications*, ISSN: 0006-291X, Vol: 25, Issue: 6, Page: 638-643. Publication Year:1966.
- [39] Wang ZQ, Auer B, Stingl L, Berghammer H, Haidacher D, Schweiger M, et al. Mice lacking ADPRT and poly(ADP-ribose) develop normally but are susceptible to skin disease. *Genes Dev* 1995;9:509–20.
- [40] de Murcia JM, Niedergang C, Trucco C, Ricoul M, Dutrillaux B, Mark M, et al. Requirement of poly(ADP-ribose) polymerase in recovery from DNA damage in mice and in cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:7303–7.
- [41] Amé J-C, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. *BioEssays* 2004;26:882–93. doi:10.1002/bies.20085.
- [42] Gibson BA, Kraus WL. New insights into the molecular and cellular functions of poly(ADP-ribose) and PARPs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13:411–24. doi:10.1038/nrm3376.
- [43] Hottiger MO, Hassa PO, Lüscher B, Schüler H, Koch-Nolte F. Toward a unified nomenclature for mammalian ADP-ribosyltransferases. *Trends Biochem Sci* 2010;35:208–19. doi:10.1016/j.tibs.2009.12.003.
- [44] Hakmé A, Wong H-K, Dantzer F, Schreiber V. The expanding field of poly(ADP-ribose) reactions. *EMBO Rep* 2008;9:1094–100. doi:10.1038/embor.2008.191.
- [45] Juarez-Salinas H, Levi V, Jacobson EL, Jacobson MK. Poly(ADP-ribose) has a branched structure in vivo. *J Biol Chem* 1982;257:607–9.
- [46] Kim MY, Zhang T, Kraus WL. Poly(ADP-ribose)ylation by PARP-1: “PAR-laying” NAD⁺ into a nuclear signal. *Genes Dev* 2005;19:1951–67. doi:10.1101/gad.1331805.
- [47] Georg Krupitza, and Peter Cerutti. Poly(ADP-ribose)ylation of histones in intact human keratinocytes *Biochemistry*, 1989, 28 (9), pp 4054–4060 doi: 10.1021/bi00435a063
- [48] Krupitza G, Cerutti P. ADP-riboseylation of ADPR-transferase and topoisomerase I in intact mouse epidermal cells JB6. *Biochemistry (Mosc)* 1989;28:2034–40.
- [49] D’Amours D, Desnoyers S, D’Silva I, Poirier GG. Poly(ADP-ribose)ylation reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem J* 1999;342:249–68.

- [50] Kraus WL, Lis JT. Cell. 2003 Jun 13;113(6):677-83. PARP goes transcription.
- [51] Miwa M, Sugimura T. Splitting of the Ribose-Ribose Linkage of Poly(Adenosine Diphosphate-Ribose) by a Calf Thymus Extract. J Biol Chem 1971;246:6362-4.
- [52] Schreiber V, Dantzer F, Ame J-C, de Murcia G. Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7:517-28. doi:10.1038/nrm1963.
- [53] Davidovic L, Vodenicharov M, Affar EB, Poirier GG. Importance of poly(ADP-ribose) glycohydrolase in the control of poly(ADP-ribose) metabolism. Exp Cell Res 2001;268:7-13. doi:10.1006/excr.2001.5263.
- [54] Kun E, Kirsten E, Ordahl CP. Coenzymatic Activity of Randomly Broken or Intact Double-stranded DNAs in Auto and Histone H1 Trans-poly(ADP-ribosylation), Catalyzed by Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP I). J Biol Chem 2002;277:39066-9. doi:10.1074/jbc.C200410200.
- [55] Ogata N, Ueda K, Kawaichi M, Hayaishi O. Poly(ADP-ribose) synthetase, a main acceptor of poly(ADP-ribose) in isolated nuclei. J Biol Chem 1981;256:4135-7.
- [56] de Murcia G, Ménissier de Murcia J. Poly(ADP-ribose) polymerase: a molecular nick-sensor. Trends Biochem Sci 1994;19:172-6.
- [57] Ménissier-de Murcia J, Molinete M, Gradwohl G, Simonin F, de Murcia G. Zinc-binding domain of poly(ADP-ribose)polymerase participates in the recognition of single strand breaks on DNA. J Mol Biol 1989;210:229-33.
- [58] Langelier M-F, Planck JL, Roy S, Pascal JM. Crystal structures of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) zinc fingers bound to DNA: structural and functional insights into DNA-dependent PARP-1 activity. J Biol Chem 2011;286:10690-701. doi:10.1074/jbc.M110.202507.
- [59] Steffen JD, Brody JR, Armen RS, Pascal JM. Structural Implications for Selective Targeting of PARPs. Front Oncol 2013;3:301. doi:10.3389/fonc.2013.00301.
- [60] Kurosaki T, Ushiro H, Mitsuuchi Y, Suzuki S, Matsuda M, Matsuda Y, et al. Primary structure of human poly(ADP-ribose) synthetase as deduced from cDNA sequence. J Biol Chem 1987;262:15990-7.
- [61] Callebaut I, Mornon JP. From BRCA1 to RAP1: a widespread BRCT module closely associated with DNA repair. FEBS Lett 1997;400:25-30.
- [62] Jagtap P, Szabó C. Poly(ADP-ribose) polymerase and the therapeutic effects of its inhibitors. Nat Rev Drug Discov 2005;4:421-40. doi:10.1038/nrd1718.

- [63] Altmeyer M, Messner S, Hassa PO, Fey M, Hottiger MO. Molecular mechanism of poly(ADP-ribosyl)ation by PARP1 and identification of lysine residues as ADP-ribose acceptor sites. *Nucleic Acids Res* 2009;37:3723–38. doi:10.1093/nar/gkp229.
- [64] Langelier M-F, Planck JL, Roy S, Pascal JM. Structural basis for DNA-dependent poly(ADP-ribosyl)ation by human PARP-1. *Science* 2012;336:728–32. doi:10.1126/science.1216338.
- [65] Ruf A, Mennissier de Murcia J, de Murcia G, Schulz GE. Structure of the catalytic fragment of poly(AD-ribose) polymerase from chicken. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:7481–5.
- [66] Ruf A, de Murcia G, Schulz GE. Inhibitor and NAD⁺ binding to poly(ADP-ribose) polymerase as derived from crystal structures and homology modeling. *Biochemistry (Mosc)* 1998;37:3893–900. doi:10.1021/bi972383s.
- [67] Yelamos J, Farres J, Llacuna L, Ampurdanes C, Martin-Caballero J. PARP-1 and PARP-2: New players in tumour development. *Am J Cancer Res* 2011;1:328–46.
- [68] Wang ZQ, Stingl L, Morrison C, Jantsch M, Los M, Schulze-Osthoff K, et al. PARP is important for genomic stability but dispensable in apoptosis. *Genes Dev* 1997;11:2347–58.
- [69] Fisher AEO, Hohegger H, Takeda S, Caldecott KW. Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 Accelerates Single-Strand Break Repair in Concert with Poly(ADP-Ribose) Glycohydrolase. *Mol Cell Biol* 2007;27:5597–605. doi:10.1128/MCB.02248-06.
- [70] Page FL, Schreiber V, Dhérin C, Murcia G de, Boiteux S. Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) Is Required in Murine Cell Lines for Base Excision Repair of Oxidative DNA Damage in the Absence of DNA Polymerase β . *J Biol Chem* 2003;278:18471–7. doi:10.1074/jbc.M212905200.
- [71] Dantzer F, de La Rubia G, Ménissier-De Murcia J, Hostomsky Z, de Murcia G, Schreiber V. Base excision repair is impaired in mammalian cells lacking Poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Biochemistry (Mosc)* 2000;39:7559–69.
- [72] Morales JC, Li L, Fattah FJ, Dong Y, Bey EA, Patel M, et al. Review of Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2014;24:15–28.
- [73] Poirier GG, de Murcia G, Jongstra-Bilen J, Niedergang C, Mandel P. Poly(ADP-ribosyl)ation of polynucleosomes causes relaxation of chromatin structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:3423–7.

- [74] Ciccarone F, Zampieri M, Caiafa P. PARP1 orchestrates epigenetic events setting up chromatin domains. *Semin Cell Dev Biol* 2017;63:123–34. doi:10.1016/j.semcdb.2016.11.010.
- [75] Tewari M, Quan LT, O'Rourke K, Desnoyers S, Zeng Z, Beidler DR, et al. Yama/CPP32 beta, a mammalian homolog of CED-3, is a CrmA-inhibitable protease that cleaves the death substrate poly(ADP-ribose) polymerase. *Cell* 1995;81:801–9.
- [76] Salvesen GS, Dixit VM. Caspases: Intracellular Signaling by Proteolysis. *Cell* 1997;91:443–6. doi:10.1016/S0092-8674(00)80430-4.
- [77] Germain M, Affar EB, D'Amours D, Dixit VM, Salvesen GS, Poirier GG. Cleavage of automodified poly(ADP-ribose) polymerase during apoptosis. Evidence for involvement of caspase-7. *J Biol Chem* 1999;274:28379–84.
- [80] Eguchi Y, Shimizu S, Tsujimoto Y. Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis. *Cancer Res* 1997;57:1835–40.
- [81] Hong SJ, Dawson TM, Dawson VL. PARP and the Release of Apoptosis-Inducing Factor from Mitochondria. Landes Bioscience; 2013.
- [82] Yu S-W, Wang H, Poitras MF, Coombs C, Bowers WJ, Federoff HJ, et al. Mediation of poly(ADP-ribose) polymerase-1-dependent cell death by apoptosis-inducing factor. *Science* 2002;297:259–63. doi:10.1126/science.1072221.
- [83] Yu S-W, Andrabi SA, Wang H, Kim NS, Poirier GG, Dawson TM, et al. Apoptosis-inducing factor mediates poly(ADP-ribose) (PAR) polymer-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:18314–9. doi:10.1073/pnas.0606528103.
- [84] Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim Jr HA, Piccart M. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:27–41. doi:10.1038/nrclinonc.2014.163.
- [85] Amé JC, Rolli V, Schreiber V, Niedergang C, Apiou F, Decker P, et al. PARP-2, A novel mammalian DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase. *J Biol Chem* 1999;274:17860–8.
- [86] Riccio AA, Cingolani G, Pascal JM. PARP-2 domain requirements for DNA damage-dependent activation and localization to sites of DNA damage. *Nucleic Acids Res* 2016;44:1691–702. doi:10.1093/nar/gkv1376.
- [87] Ménissier de Murcia J, Ricoul M, Tartier L, Niedergang C, Huber A, Dantzer F, et al. Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. *EMBO J* 2003;22:2255–63. doi:10.1093/emboj/cdg206.

- [88] Schreiber V, Amé J-C, Dollé P, Schultz I, Rinaldi B, Fraulob V, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is required for efficient base excision DNA repair in association with PARP-1 and XRCC1. *J Biol Chem* 2002;277:23028–36. doi:10.1074/jbc.M202390200.
- [89] Johansson M. A human poly(ADP-ribose) polymerase gene family (ADPRTL): cDNA cloning of two novel poly(ADP-ribose) polymerase homologues. *Genomics* 1999;57:442–5. doi:10.1006/geno.1999.5799.
- [90] Augustin A, Spenlehauer C, Dumond H, Murcia JM, Piel M, Schmit A-C, et al. PARP-3 localizes preferentially to the daughter centriole and interferes with the G1/S cell cycle progression. *J Cell Sci* 2003;116:1551–62. doi:10.1242/jcs.00341.
- [91] Rulten SL, Fisher AEO, Robert I, Zuma MC, Rouleau M, Ju L, et al. PARP-3 and APLF function together to accelerate nonhomologous end-joining. *Mol Cell* 2011;41:33–45. doi:10.1016/j.molcel.2010.12.006.
- [92] Boehler C, Gauthier LR, Mortusewicz O, Biard DS, Saliou J-M, Bresson A, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 3 (PARP3), a newcomer in cellular response to DNA damage and mitotic progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:2783–8. doi:10.1073/pnas.1016574108.
- [93] Bridges CB. The Origin of Variations in Sexual and Sex-Limited Characters. *Am Nat* 1922;56:51–63.
- [94] Dobzhansky T. Genetics of Natural Populations. Xiii. Recombination and Variability in Populations of *Drosophila Pseudoobscura*. *Genetics* 1946;31:269–90.
- [95] Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:3785–90. doi:10.1200/JCO.2008.16.0812.
- [96] Hartwell LH, Szankasi P, Roberts CJ, Murray AW, Friend SH. Integrating Genetic Approaches into the Discovery of Anticancer Drugs. *Science* 1997;278:1064–8. doi:10.1126/science.278.5340.1064.
- [97] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66–71.
- [98] Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088–90.

- [99] Nagaraju G, Scully R. Minding the gap: The underground functions of BRCA1 and BRCA2 at stalled replication forks. *DNA Repair* 2007;6:1018–31. doi:10.1016/j.dnarep.2007.02.020.
- [100] Abbotts R, Thompson N, Madhusudan S. DNA repair in cancer: Emerging targets for personalized therapy. vol. 6. 2014. doi:10.2147/CMAR.S50497.
- [101] Wooster R, Weber BL. Breast and Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2339–47. doi:10.1056/NEJMra012284.
- [102] Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005;434:913–7. doi:10.1038/nature03443.
- [103] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, Tutt ANJ, Johnson DA, Richardson TB, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917–21. doi:10.1038/nature03445.
- [104] Milam KM, Cleaver JE. Inhibitors of poly(adenosine diphosphate-ribose) synthesis: effect on other metabolic processes. *Science* 1984;223:589–91.
- [105] Peralta-Leal A, Rodríguez-Vargas JM, Aguilar-Quesada R, Rodríguez MI, Linares JL, de Almodóvar MR, et al. PARP inhibitors: new partners in the therapy of cancer and inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med* 2009;47:13–26. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.008.
- [106] Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol* 2011;5:387–93. doi:10.1016/j.molonc.2011.07.001.
- [107] Murai J, Huang SN, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Differential trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012;72:5588–99. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-2753.
- [108] Murai J, Huang SN, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Res* 2012;72:5588–99. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-2753.
- [109] Murai J, Huang SN, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther* 2014;13:433–43. doi:10.1158/1535-7163.MCT-13-0803.
- [110] Fojo T, Bates S. Mechanisms of Resistance to PARP Inhibitors—Three and Counting. *Cancer Discov* 2013;3:20–3. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0514.

- [111] Gavande NS, VanderVere-Carozza PS, Hinshaw HD, Jalal SI, Sears CR, Pawelczak KS, et al. DNA repair targeted therapy: The past or future of cancer treatment? *Pharmacol Ther* 2016;160:65–83. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.02.003.
- [112] Jenner ZB, Sood AK, Coleman RL. Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy. *Future Oncol* 2016;12:1439–56. doi:10.2217/fon-2016-0002.
- [113] Donawho CK, Luo Y, Luo Y, Penning TD, Bauch JL, Bouska JJ, et al. ABT-888, an Orally Active Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor that Potentiates DNA-Damaging Agents in Preclinical Tumor Models. *Clin Cancer Res* 2007;13:2728–37. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3039.
- [114] Shen Y, Rehman FL, Feng Y, Boshuizen J, Bajrami I, Elliott R, et al. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2013;19:5003–15. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1391.
- [115] Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123–34. doi:10.1056/NEJMoa0900212.
- [116] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382–92. doi:10.1056/NEJMoa1105535.
- [117] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852–61. doi:10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
- [118] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1579–89. doi:10.1016/S1470-2045(16)30376-X.
- [119] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised,

placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274–84. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2.

[120] Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523–33. doi:10.1056/NEJMoa1706450.

[121] Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013;14:882–92. doi:10.1016/S1470-2045(13)70240-7.

[122] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64. doi:10.1056/NEJMoa1611310.

[123] Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR, et al. A Phase I-II Study of the Oral PARP Inhibitor Rucaparib in Patients with GermlineBRCA1/2-Mutated Ovarian Carcinoma or Other Solid Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2017;23:4095–106. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2796.

[124] Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75–87. doi:10.1016/S1470-2045(16)30559-9.

[125] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;390:1949–61. doi:10.1016/S0140-6736(17)32440-6.

[126] Kummar S, Kinders R, Gutierrez ME, Rubinstein L, Parchment RE, Phillips LR, et al. Phase 0 Clinical Trial of the Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor ABT-888 in Patients With Advanced Malignancies. *J Clin Oncol* 2009;27:2705–11. doi:10.1200/JCO.2008.19.7681.

[127] Steffensen KD, Adimi P, Jakobsen A. Veliparib Monotherapy to Patients With BRCA Germ Line Mutation and Platinum-Resistant or Partially Platinum-Sensitive Relapse of Epithelial Ovarian Cancer: A Phase I/II Study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2017;27:1842–9. doi:10.1097/IGC.0000000000001089.

- [128] Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, Aghajanian C, Gray HJ, Tewari KS, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation - An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2015;137:386–91. doi:10.1016/j.ygyno.2015.03.042.
- [129] De Bono JS, Mina LA, Gonzalez M, Curtin NJ, Wang E, Henshaw JW, et al. First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2013;31:2580–2580. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.2580.
- [130] Talazoparib Significantly Extends Progression-Free Survival in Phase 3 EMBRACA Trial of Patients with Metastatic Breast Cancer | Pfizer Pharmaceutical News and Media | Pfizer: the world's largest research-based pharmaceutical company n.d. <http://press.pfizer.com/press-release/talazoparib-significantly-extends-progression-free-survival-phase-3-embraca-trial-pati>
- [131] Dent RA, Lindeman GJ, Clemons M, Wildiers H, Chan A, McCarthy NJ, et al. Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res BCR* 2013;15:R88. doi:10.1186/bcr3484.
- [132] Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee J-M, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. A randomized phase 2 study of combination cediranib and olaparib versus olaparib alone as recurrence therapy in platinum-sensitive ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2014;15:1207–14. doi:10.1016/S1470-2045(14)70391-2.
- [133] Konstantinopoulos PA, Sachdev JC, Schwartzberg L, Matulonis UA, Sun P, Wang JY, et al. 1143PDDose-finding combination study of niraparib and pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) or recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer (OC) (TOPACIO/Keynote-162). *Ann Oncol* 2017;28. doi:10.1093/annonc/mdx376.009.
- [134] Isakoff SJ, Overmoyer B, Tung NM, Gelman RS, Giranda VL, Bernhard KM, et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1019–1019. doi:10.1200/jco.2010.28.15_suppl.1019.
- [135] Palma JP, Wang Y-C, Rodriguez LE, Montgomery D, Ellis PA, Bukofzer G, et al. ABT-888 Confers Broad In vivo Activity in Combination with Temozolomide in Diverse Tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:7277–90. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1245.

- [136] Edwards SL, Brough R, Lord CJ, Natrajan R, Vatcheva R, Levine DA, et al. Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2. *Nature* 2008;451:1111–5. doi:10.1038/nature06548.
- [137] Barber Louise J, Sandhu Shahneen, Chen Lina, Campbell James, Kozarewa Iwanka, Fenwick Kerry, et al. Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor. *J Pathol* 2013;229:422–9. doi:10.1002/path.4140.
- [138] Wang J, Bian C, Li J, Couch FJ, Wu K, Zhao RC. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 down-regulates BRCA2 expression through the BRCA2 promoter. *J Biol Chem* 2008;283:36249–56. doi:10.1074/jbc.M803693200.
- [139] Jaspers JE, Kersbergen A, Boon U, Sol W, van Deemter L, Zander SA, et al. Loss of 53BP1 causes PARP inhibitor resistance in Brca1-mutated mouse mammary tumors. *Cancer Discov* 2013;3:68–81. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0049.
- [140] Gadducci A, Guerrieri ME. PARP inhibitors alone and in combination with other biological agents in homologous recombination deficient epithelial ovarian cancer: From the basic research to the clinic. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;114:153–65. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.04.006.
- [141] OMS | Organisation mondiale de la Santé. WHO n.d. <http://www.who.int/fr/>.
- [142] Référentiels de l'AP-HP - Cancers de l'ovaire - Juin 2016. Disponible sur : <https://www.aphp.fr/>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Annexe

Annexe 1. Classification histologique des trois grands types de tumeurs de l'ovaire, OMS 2003
[141]

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS OVARIENNES

I. TUMEURS « ÉPITHÉLIALES » COMMUNES

A. TUMEURS SÉREUSES

1. Bénignes
 - (a) cystadénome et cystadénome papillaire
 - (b) papillome de surface
 - (c) adénofibrome et cystadénofibrome
2. A la limite de la malignité [carcinomes de faible potentiel de malignité]
 - (a) cystadénome et cystadénome papillaire
 - (b) papillome de surface
 - (c) adénofibrome et cystadénofibrome
3. Malignes *
 - (a) adénocarcinome, adénocarcinome papillaire et cystadénocarcinome papillaire
 - (b) carcinome papillaire de surface
 - (c) adénofibrome et cystadénofibrome malins

B. TUMEURS MUCINEUSES

1. Bénignes
 - (a) cystadénome
 - (b) adénofibrome et cystadénofibrome
2. A la limite de la malignité [carcinome de faible potentiel de malignité]
 - (a) cystadénome
 - (b) adénofibrome et cystadénofibrome
3. Malignes
 - (a) adénocarcinome et cystadénocarcinome
 - (b) adénofibrome et cystadénofibrome malins.

C. TUMEURS ENDOMÉTRIOÏDES

1. Bénignes
 - (a) adénome et cystadénome
 - (b) adénofibrome et cystadénofibrome
2. A la limite de la malignité [carcinome de faible potentiel de malignité]
 - (a) adénome et cystadénome
 - (b) adénofibrome et cystadénofibrome
3. Malignes
 - (a) carcinome
 - (i) adénocarcinome
 - (ii) adénoacanthome
 - (iii) adénofibrome malin et cystadénofibrome malin
 - (b) sarcomes endométrioides du type stromal
 - (c) tumeurs mixtes mésodermiques [mülleriennes] homologues et hétérologues

D. TUMEURS À CELLULES CLAIRES [MÉSONÉPHROÏDES]

1. Bénignes: adénofibrome
2. A la limite de la malignité [carcinome de faible potentiel de malignité]
3. Malignes: carcinome et adénocarcinome

E. TUMEURS DE BRENNER

1. Bénignes
2. A la limite de la malignité
3. Malignes

F. TUMEURS MIXTES ÉPITHÉLIALES

1. Bénignes
2. A la limite de la malignité
3. Malignes

G. CARCINOMES INDIFFÉRENCIÉS

H. TUMEURS ÉPITHÉLIALES NON CLASSÉES

II. TUMEURS DU MÉSENCHYME DES « CORDONS SEXUELS »

A. TUMEURS À CELLULES DE LA GRANULOSA ET STROMALES

1. Tumeur à cellules de la granulosa
2. Tumeurs du groupe fibro-thécal
 - (a) Thécome
 - (b) Fibrome
 - (c) Non classées

B. ANDROBLASTOME; TUMEURS À CELLULES DE SERTOLI ET LEYDIG

1. Tumeurs bien différenciées
 - (a) androblastome tubulaire; tumeur à cellules de Sertoli [adénome tubulé de Pick]
 - (b) androblastome tubulaire, à cellules lipidiques; tumeur à cellules de Sertoli lipidiques [folliculome lipidique de Lecène]
 - (c) tumeur à cellules de Sertoli et de Leydig
 - (d) tumeur à cellules de Leydig; tumeur à cellules du hile
2. A différenciation intermédiaire
3. Peu différenciées [sarcomatoïdes]
4. Avec éléments hétérologues

C. GYNANDROBLASTOME

D. NON CLASSÉES

V. GONADOBLASTOME

A. PUR

B. ASSOCIÉ AVEC UN DYSGERMINOME OU D'AUTRES FORMES DE TUMEUR DES CELLULES GERMINALES

Annexe 2. Stades FIGO [142]

Stades précoces	
Stade IA	Cancer limité à un ovaire ou une trompe. Pas de cellules tumorales en surface de l'ovaire ou de la trompe, ni dans le péritoine.
Stade IB	Cancer limité aux deux ovaires ou aux deux trompes. Pas de cellules tumorales en surface des ovaires ou des trompes, ni dans le péritoine.
Stade IC	Cancer limité à un ou deux ovaires (une ou deux trompes)
Stade IC1	Rupture chirurgicale
Stade IC2	Rupture pré-opératoire ou cellules tumorales à la surface de l'ovaire ou de la trompe
Stade IC3	Cellules tumorales dans le lavage péritonéal
Stade IIA	Atteinte d'un ou deux ovaires (ou trompe) associée à une extension pelvienne sous le détroit supérieur (utérus, trompe, ovaire)
Stades avancés	
Stade IIB	Extension aux autres organes pelviens
Stade III	Atteinte de l'abdomen ou des ganglions
Stade IIIA	Atteinte ganglionnaire ou abdominale microscopique
Stade IIIA1	Atteinte ganglionnaire isolée (IIIa1i <10mm ; IIIa1ii >10mm)
Stade IIIA2	Atteinte microscopique abdominale +/- ganglionnaire
Stade IIIB	Atteinte abdominale <2cm +/- ganglionnaire
Stade IIIC	Atteinte abdominale >2cm +/- ganglionnaire
Stade IVA	Épanchement pleural avec une cytologie positive
Stade IVB	Métastase parenchymateuse ou extra-abdominale