

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

Roman CHABANON<sup>a, b, c, d</sup>, Mehdi TOUAT<sup>a, e</sup>, Jean-Charles SORIA<sup>f</sup>,  
Christopher J. LORD<sup>c</sup>, Sophie POSTEL-VINAY<sup>a, b, e\*</sup>

<sup>a</sup> Université Paris Saclay - Paris Sud, Faculté de médecine, Le Kremlin Bicêtre, France;

<sup>b</sup> ATIP-Avenir group, Inserm Unit U981, Gustave Roussy, Villejuif, France;

<sup>c</sup> The Breast Cancer Now Toby Robins Breast Cancer Research Centre;

<sup>d</sup> CRUK Gene Function Laboratory, The Institute of Cancer Research, London, United;

<sup>e</sup> DITEP (Département d'Innovations Thérapeutiques et Essais Précoces), Gustave  
Roussy, Villejuif, France

<sup>f</sup> Medimmune, 20878 - Gaithersburg/US

\* Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

Les défauts des voies de réparation de l'ADN sont une caractéristique des cellules cancéreuses qui participe au développement tumoral en favorisant l'instabilité génomique. Depuis plus de 50 ans, cette caractéristique est exploitée pour le traitement du cancer, avec l'utilisation de chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles. Plus récemment, la découverte d'une interaction de létalité synthétique entre les inhibiteurs de poly(ADP-ribose) polymérase (PARPi, *poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors*) et les défauts des gènes suppresseurs de tumeur *BRCA1* et *BRCA2* (*breast cancer type 1/2 susceptibility genes*) a permis le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblées pour les patients atteints de cancers déficients en *BRCA1/2*, notamment cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate ou du pancréas.

Le potentiel thérapeutique des inhibiteurs de PARP s'étend cependant au-delà des défauts de la voie de la recombinaison homologue : d'autres cancers, notamment le cancer bronchique déficient en ERCC1 ou certaines tumeurs présentant des défauts de remodelage de la chromatine, pourraient également bénéficier de ces traitements. Nos travaux récents montrent par ailleurs que les inhibiteurs de PARP possèdent, dans certains contextes génétiques, des propriétés immunomodulatrices qui pourraient être exploitées en combinaison avec l'immunothérapie <sup>1</sup>.

Au-delà des inhibiteurs de PARP, de nombreux médicaments ciblant d'autres acteurs-clé de la réparation de l'ADN sont en cours de développement ; ceux-ci représentent de nouvelles approches thérapeutiques prometteuses pour cibler d'autres défauts de réparation de l'ADN, le stress réplcatif, ou dépasser la résistance acquise aux inhibiteurs de PARP.

Enfin, certaines défauts de réparation de l'ADN, tel ERCC1, pourraient bénéficier d'approches thérapeutiques ciblées basées sur l'exploitation de l'interdépendance entre la réparation de l'ADN et d'autres caractéristiques de la cellule tumorale, notamment les altérations du métabolisme cellulaire <sup>2</sup>.

**Mots Clés :** Réparation de l'ADN, PARP, ATR, STING, ERCC1.

<sup>1</sup> Chabanon et al, Journal of Clinical Investigation 2019 ; PMID 30589644

<sup>2</sup> Touat et al, Journal of Clinical Investigation 2018 ; PMID 29447131