



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 13 décembre 2019

Prénom et nom de famille de l'auteur : **Domenico FERRAIOLI**

Titre de la thèse : « *Evaluation et pertinence d'une putative hélicase ADN/ARN Schlafen 11 dans le cancer de l'ovaire et du sein* »



Résumé

Schlafen 11 (SLFN11) est une ADN/ARN hélicase décrite pour la première fois pour son rôle dans le développement et la différenciation des thymocytes chez la souris. Elle fait partie d'une famille de protéines présentant divers degrés d'homologie entre les espèces, mais qu'est présente de façon constante chez les mammifères. Le rôle de cette ADN/ARN hélicase, SLFN11, a été associé de façon causale à la sensibilité de réponse aux différents agents alkylants (agents endommageant l'ADN, les inhibiteurs de topo-isomérase I et II) dans le NCI-60.

Dans la première étude, nous avons développé un protocole d'immunohistochimie (IHC) sur des biopsies paraffinées de carcinome séreux de l'ovaire de haut grade (HGSOC), afin de valider un anticorps (Ab) anti-SLFN11 et d'en déterminer l'expression. En IHC, nous avons testé et validé un Ab anti-SLFN11, en choisissant entre deux anti-SLFN11 Ab utilisés normalement pour le Western Blot. Premièrement, il a été développé dans une culture cellulaire (CCB) de HGSOC et, successivement, dans une série indépendante de micro-array (TMA) de HGSOC.

Pour chaque cas, nous avons évalué soit le score d'intensité (IS) que le score de distribution (DS) en évaluant au moins 300 cellules. Un score histologique (HS) a été obtenu comme suit : $HS=IS \times DS$.

Successivement, nous avons appliqué notre protocole à une plus large série d'échantillons de HGSOC pour confirmer nos résultats préliminaires.

Nous avons trouvé un anticorps fiable dans les séries CCB et TMA permettant de déterminer l'expression IHC de SLFN11. Ces résultats ont été confirmés dans notre plus large série de HGSOC.

Brièvement, comme pour les séries indépendantes de TMA, nous avons constaté que la HS de l'expression de SLFN11 est présente dans environ 60%. En parallèle, le SLFN11 n'a pas été exprimé dans 40 % des cas qui, cliniquement, correspondent, dans environ 60 % de ces cas (16/27), aux patients résistant aux sels de platine.

Une faible expression de SLFN11 en IHC pourrait être corrélée à la réponse à la chimiothérapie(CT) à base de platine.

Dans la deuxième étude, nous étudions l'état transcriptionnel du SLFN11 dans le cancer du sein en effectuant une méta-analyse de plus de 7000 cas à partir de 35 études publiquement disponibles.

Par l'analyse de corrélation, nous avons identifié 537 transcrits qui corrèle, au-delà du 95^e percentile selon le coefficient de Pearson, avec l'expression de SLFN11. En particulier, voie l'analyse par "Gene Ontology" SLFN11 est lié au transcrits impliqués dans le système immunitaire : "réponse immunitaire", "l'activation lymphocytaire" et "l'activation des

lymphocytes T". En outre, via le "likelihood lasso regression", nous avons signalé une très forte association entre le SLFN11 et les signatures immunitaires dans le cancer du sein.

Enfin, grâce à la "multiple corresponded analysis", nous avons découvert un sous-groupe de patients, défini "SLFN11-Hot cluster", caractérisé par une expression élevée de SLFN11, récepteurs d'oestrogènes(ER) négatives, un phénotype basal, un jeune âge, une signature élevée de CD3D et de STAT1. En utilisant la "Cox proportional hazard regression", l'expression élevée de SLFN11, l'indice de prolifération élevé et le ER négative sont des paramètres indépendants liés à la survie sans maladie chez les patients soumises à la CT.

Notre deuxième travail décrit un rôle spécifique pour le SLFN11 dans le cancer du sein probablement en relation avec la modulation du système immunitaire et une forte corrélation entre l'expression de SFLN11 et un sous-type moléculaire spécifique de cancer du sein (récepteurs négatifs aux oestrogènes, phénotype de type basal).

Autres études devront être réalisées afin de: 1) mieux comprendre la fonction du SLFN11 dans les cellules cancéreuses, 2) valider un protocole IHC fiable et standardisé pour évaluer l'expression de SLFN11, 3) utiliser SFLN11 comme biomarqueur prédictif de réponse aux DDA et PARP inhibiteurs et 4) établir sa relation avec le système immunitaire.