Implication du métabolisme de la sérotonine dans les cancers du sein triple négatifs et perspectives cliniques

Alice Marques Pinheiro

▶ **To cite this version:**

Alice Marques Pinheiro. Implication du métabolisme de la sérotonine dans les cancers du sein triple négatifs et perspectives cliniques. Cancer. Université Paris Saclay (COmUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS265 . tel-02943889

HAL Id: tel-02943889

https://theses.hal.science/tel-02943889

Submitted on 21 Sep 2020

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.

NNT : 2019SACLS265

Thèse de doctorat

Implication du métabolisme de la sérotonine dans les cancers du sein triple négatifs et perspectives cliniques.

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°582 : cancérologie : biologie - médecine - santé (CBMS)
Spécialité de doctorat: Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 20 Septembre 2019, par

Alice MARQUES PINHEIRO

Composition du Jury :

Michèle Sabbah DR, Centre de Recherche Saint-Antoine (– INSERM UMR_S 938)	Président
Muriel Le Romancer-Cherifi DR, CRCL (– INSERM U1052 CNRS UMR5286)	Rapporteur
Vincent Goffin DR, INEM (– INSERM UMR_S1151 CNRS UMR8253)	Rapporteur
Suzette Delaloge MD, Hôpital Gustave Roussy	Examinateur
Raphael Gaillard Pr, Hôpital Sainte Anne (– INSERM U894)	Examinateur
Sergio Roman-Roman Chef de département, de l'institut Curie (- DRT)	Directeur de thèse
Fabien Reyal Pr, Institut Curie (– INSERM U932)	Co-Directeur

Je dédie ce manuscrit à ma Lola, qui saura se reconnaitre.

#Never Give Up.

« On sait qu'on est sur la bonne voie quand on n'a plus envie de se retourner. »
Auteur inconnu.

« La vie, ce n'est pas d'attendre que l'orage passe ; c'est d'apprendre comment danser sous la pluie. »

Sénèque

Résumé

Les cancers triple négatif (TN) représente la forme la plus agressive des cancers du sein, avec un pourcentage de décès importants. Il existe une grande hétérogénéité au sein de cette maladie en termes de présentation clinique initiale, de caractéristiques biologiques, de sensibilité au traitement et d'évolution. Aucun progrès en survie n'a été réalisé depuis l'avènement des protocoles de chimiothérapie standards. En effet, malgré une bonne réponse initiale au traitement, 65% des patientes résistent aux thérapies actuelles et récidivent ce qui leur confère un pronostic particulièrement sombre. Il y a donc urgence à identifier de nouveaux protocoles de traitement et de nouvelles molécules efficaces pour ces patientes.

Une stratégie de plus en plus intéressante actuellement est celle du repositionnement de composés médicaux qui n'étaient initialement pas destinés au traitement d'une maladie donnée. Cette approche a pour avantage de profiter de l'effort de recherche et développement initial extrêmement couteux et de profiter des études pharmacologiques déjà disponibles. J'ai ainsi effectué au cours de ma thèse un criblage de composés chimiques à haut débit sur 12 lignées de cancers du sein TN afin de prendre en compte leur hétérogénéité. A l'issue de ce crible, plusieurs composés se sont avérés intéressants de par leur potentiel anti-cancéreux. Plus particulièrement, des molécules psychoactives impliquées dans le métabolisme de la sérotonine (*ie* antidépresseurs, et notamment les inhibiteurs de recapture de la sérotonine-SSRI) sont apparues comme des « *hits* » forts.

Suite à ces résultats, mon travail de thèse s'est orienté plus particulièrement vers la compréhension de l'activité de ces molécules et du métabolisme de la sérotonine dans nos modèles TN afin de comprendre pourquoi ces composés pouvaient présenter un intérêt dans le traitement de ces cancers. Différents aspects biologiques ont ainsi été investigués pour ces antidépresseurs. J'ai ainsi étudié le rôle exercé par la sérotonine sur mes modèles cellulaires. D'autre part, j'ai entrepris une cartographie des acteurs du métabolisme de la sérotonine afin de caractériser mes modèles. J'ai ainsi découvert deux récepteurs à la sérotonine majoritairement présents, HTR1D et HTR1B, qui ont fait l'objet de recherches approfondies. J'ai ainsi pu démontrer l'intérêt de ces deux récepteurs comme cibles thérapeutiques potentielles dans les cancers triple négatifs. Grace à une étude rétrospective j'ai pu mettre en évidence une corrélation statistiquement significative entre le niveau d'expression de chacun de ces deux récepteurs et la survie des patientes TN. Nous observons ainsi une nette discrimination entre les deux groupes de cancers exprimant peu ou fortement ces gènes. J'ai ainsi pu mettre en évidence que ces deux récepteurs représentent des biomarqueurs pronostiques forts des patientes TN. L'étude immunohistochimique, a permis de confirmer la présence de ces récepteurs dans les tumeurs TN. Par ailleurs**,** j'ai pu identifier un micro ARN régulant l'expression de l'un des récepteurs dans les lignées TN**.** De façon cohérente, j'ai pu observer un effet pronostique significatif du niveau d'expression de ce micro ARN sur la survie des patientes TN. L'efficacité des composés de type SSRI et d'un antagoniste de nos deux récepteurs a pu être vérifiée sur des cultures *ex vivo* issues de PDX notamment résistantes aux chimiothérapies. L'évaluation préclinique de ces composés a pu être testée sur un premier modèle murin TN de type PDX mais n'a cependant pas permis de démontrer d'efficacité antitumorale *in vivo*. En effet, la complexité du métabolisme de la sérotonine, tout comme l'hétérogénéité biologique des TN requièrent des études plus approfondies afin de pouvoir faire la preuve de concept du ciblage thérapeutique de ces récepteurs et de la modulation du métabolisme de la sérotonine dans ces cancers. Ces travaux font l'objet d'un manuscrit en préparation pour publications dans le cadre de cette thèse.

aggressive
stratification
available
Serotonin
Selection
effort
tumor
progress
Efficient
staining
treatment
clinical
cancers
anti
Players
hits
great
Serotonin
SSRI
HTS
subtype
viability
new
disease
New
program
Cell
panel
poor
Targeted
we
strategy
TNBC
Outcome
observed
with
IHC
Landscape
develop
Future
drug
Targets
interest
urge
samples
protein
Drug
breast
metabolic
presence
Repurposing
patient
large
Prognosis
confirm
Receptors
Cells
Map
Serotoninergic
Promising
strong
Screening
targets
therapies
Patent
efficacy

Remerciements

Au terme de cette réelle aventure que représente une thèse, je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, Sergio ROMAN-ROMAN, sans qui ce travail n'aurait pas pu être possible. Je souhaite ici exprimer toute ma gratitude pour son accueil au sein du département, sa présence, ses nombreux conseils, sa bienveillance et ta disponibilité malgré un emploi du temps toujours bien trop chargé ! Merci d'avoir été ce facilitateur, qui a su me guider dans ce projet au cours de ces trois années riches pour moi ; à l'image d'un père qui apprends à son enfant à faire du vélo sachant le retenir au besoin, mais sans qu'il s'en aperçoive…

Tu as ainsi su confirmer mon intérêt professionnel pour la recherche à résonance translationnelle et maintenant de nouveaux défis m'attendent !

Je remercie sincèrement le Dr Muriel Le Romancer-Cherifi et le Dr Vincent Goffin, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, pour votre travail de relecture et vos remarques avisées.

Je tiens aussi à exprimer ici toute ma reconnaissance au Pr Raphael Gaillard, pour nos discussions et échanges, à un moment crucial de ma thèse. Tu as, par tes interrogations sur mes premiers résultats et tes conseils avertis, su éveiller ma curiosité et consolidé l'intérêt que j'ai pu porter au domaine des neurosciences avec le métabolisme de la sérotonine et sa transposition à l'oncologie, dans le contexte du cancer du sein. Je remercie également ici les membres de ton équipe avec qui j'ai pu échanger : Pierre, Mylène et Anthony, les antidépresseurs n'ont pas dit leur dernier mot !

Je souhaite également manifester ma gratitude à l'ensemble des membres du Jury et notamment au Dr Suzette Delaloge et au Dr Michèle Sabbah de me faire l'honneur d'être présents le jour de ma soutenance et pour avoir accepté ma demande d'invitation avec plaisir et intérêt ; et au Pr Reyal pour m'avoir permis il y a longtemps maintenant de rentrer dans le domaine du cancer du sein, ce qui m'affectionnait tout particulièrement.

Au terme de cette expérience scientifique et personnelle, je souhaite mentionner l'ensemble des collaborateurs de l'institut Curie, pour les fabuleux échanges multidisciplinaires qu'offre un tel institut, Je pars grandie de ce que j'ai pu apprendre dans ce contexte de travail durant ces 9 années de présence.

Je tiens à citer tout particulièrement les membres du département de recherche translationnelle, et toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de cette thèse, pour leur intérêt et leur soutien. Faire sa thèse est un challenge, je remercie ceux qui m'ont accompagné dans cette aventure :

-Aux membres de la plateforme Biophenics : Elaine, Aurianne, Adèle, Kevin… pour votre expertise en criblage à haut débit !

- Aux menbres du LIP : Elisabetta, Fariba, Rania…pour votre contribution à ce projet et à l'évaluation préclinique.

- A mes collègues d'étage et de bureau : Aurélie, Christophe, Raquel, Oumou… pour nos discussions scientifiques et aussi à tous les autres qui ont croisé mon chemin et que je ne peux citer de

façon exhaustive ! A Dominique, gardienne du bon fonctionnement au quotidien, ses règles grammaticales et ses leçons d'orthographe au déjeuner, pour sa bonne humeur et son caractère pêchu légendaire, merci d'avoir été présente à chaque fois.

- A mes anciens collègues de l'UMR144, avec qui j'ai toujours pu compter ! Clem, Florent, Jessie, Marion, Hélène, Elodie, Daniela, Laure et tous ceux que j'oublie de citer ici mais dont la présence à toujours été réconfortante. A Clem, pour ses encouragements sans faille, son enthousiasme et nos échanges si divers, j'ai ici gagné une vraie amie.

Je remercie tout naturellement mes amis, qui m'ont permis de décompresser et de faire la fête même en rentrant tard après les manips, ou pendant la rédaction de ce mémoire. Merci Philippe, Christelle, Aurélia, Eric, Christophe, Anaïs… et toute la bande pour avoir su me maintenir une vie sociale !!! Ces moments de détente ont été si précieux.

Je souhaite bien évidemment nommer toutes les personnes qui me sont chères, et qui ont jalonné ma vie tout au long de ce parcours intense. A la personne incontournable qui partage ma vie depuis presque 19 ans, mon mari, Gilo, pour son soutien incommensurable tout au long de ces années et de la préparation de cette thèse, ses blagues (irréelles) qui font toujours tout relativiser, mais surtout d'avoir pu tant de fois me relayer auprès de nos enfants chéris Noah et Chiara. Je vous ai quelques peu délaissés ces derniers mois, mais on se rattrapera de plus belle !!

Je remercie enfin, mes parents Julia et Léo, pour leur soutien moral indéfectible dans tous mes choix. Je vous suis redevable de tout ce que je suis, et je suis fière du parcours accompli aujourd'hui. Sans vos efforts et votre vécu je ne serais pas là. Je vous témoigne ici ma plus grande admiration. Maman, tu sais plus que tout autre combien ce foutu cancer du sein a bouleversé nos vies trop tôt, mais nous a aussi soudées plus que tout. Tu as toujours été mon leitmotiv, ma motivation pour persévérer durant ces années d'efforts et j'aurais naturellement une pensée toute particulière pour toi.

Au reste de ma nombreuse famille, et à Nath, ma belle-sœur : bats- toi !

Le septième roman de l'écrivain Michel Houellebecq, paru en janvier 2019, s'intitule "Sérotonine". L'auteur y décrit notamment un antidépresseur fictif, le *Captorix*.

Ainsi, la sérotonine m'a poursuivi jusque dans mes valises…

Bonne lecture !

Sommaire

Résumé.....**2**
Remerciements.....**4**
Abbréviations.....**8**

Chapitre1. Le cancer du sein.....**10**

1. Définition.....10
2. Epidémiologie.....11
3. Facteurs de risque.....12
4. Diagnostic.....13
5. Stade et Grade des tumeurs du sein.....14
6. Les types histologiques.....17
7. Diversité des cancers du sein.....21
8. Les formes héréditaires.....30
9. Les traitements.....30
10. Profils métastatiques.....41
11. Considérations psycho-sociales. 44

Chapitre 2. Les cancers du sein triple négatifs.....**46**

1. Epidémiologie et profil clinique.....46
2. Anatomopathologie des cancers TN.....48
3. Classification Basal-like (BLBC) et dénomination TN.....49
4. Lien BRCA1.....49
5. Autres classifications : la distinction du sous-groupe *Claudin- low*.....51
6. Hétérogénéité évidente des cancers TN : les autres classifications.....53
7. Caractérisations génomiques des cancers TN : mutations et altérations du nombre de copies.....58
8. Caractérisations multicouches des cancers TN.....62
9. Traitement du cancer TN.....64
10. Réponse à la chimiothérapie et résistance au traitement des cancers TN.....65
11. Les thérapies ciblées.....69
12. Les nouvelles pistes.....70

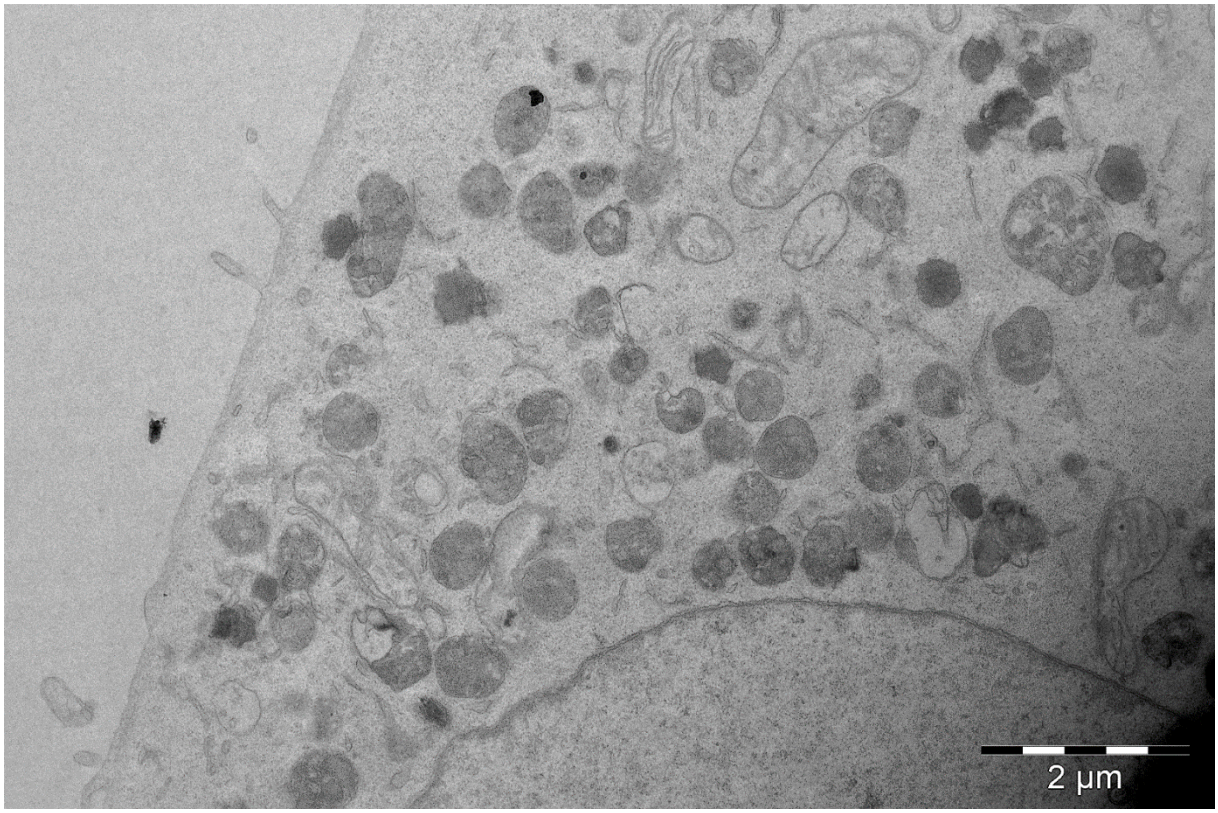
Chapitre 3. Le métabolisme de la sérotonine.....**73**

1. Découverte.....73
2. Structure.....73
3. Synthèse.....75
4. Localisation corporelle.....77
5. Fonctions biologiques.....79
6. Les acteurs du système sérotoninergique.....80
7. La sérotonylation.....109
8. Pathologies associées à la sérotonine.....111
9. Les inter-relations entre la 5HT et les autres neuromédiateurs.....128

Objectif du travail de thèse.....**129**
Résultats.....**130**
Article en préparation.....**151**
Discussion.....**199**
Bibliographie.....**210**
Annexes.....**249**

Abbréviations

5-HIAA : Acide 5-hydroxyindol-acétique
5-HT : 5-hydroxytryptamine, alias sérotonine
5-HTP : 5-hydroxytryptophane
AD : Antidépresseur
ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN(m) : Acide ribonucléique messager
CS : Cancer du sein (BC en anglais/Breast Cancer)
CYP 450 : Cytochrome P450
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
DAT : Transporteur de la dopamine
DDC : DOPA Decarboxylase
EMA : European Medicine Agency
FDA : Food and Drug Administration (USA)
HER2 : Human epidermal growth factor Receptor 2
HTRs : Hydroxytryptamine Receptors
IMAO : Inhibiteurs des Monamine Oxydases
IHC : Immunohistochimie
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (SSRI en anglais)
MAOs (A/B) : Monamine Oxydases
MoA : Mechanism of Action
MDR1 : Multi Drug Resistance 1
NET : Transporteur de la noradrénaline
OCT (1/2/3) : Organic Cation Transporters
PD : Pharmacodynamie
PK : Pharmacocinétique
PMAT : Plasma membrane monoamine Transporter
RA : Récepteur aux androgènes (AR en anglais)
RE : Récepteur aux œstrogènes (ER en anglais)
RG : Récepteur aux glucocorticoïdes (GR en anglais)
RP : Récepteur à la progestérone (PR en anglais)
SERT : Transporteur de la sérotonine
SNC : Système Nerveux Central
TCA : Tricyclic Antidepressants
TN : Triple Négatif (TNBC en anglais/Triple Negative Breast Cancer)
TPH1 : Tryptophane Hydroxylase 1
TPH2 : Tryptophane Hydroxylase 2
Trp : L-Tryptophane
VMATs : Vesicular Monoamine Transporters



(x 4400)

Observation de la lignée cellulaire de cancer du sein triple négative BT549 en microscopie électronique.

Chapitre 1. Le Cancer du Sein.

1. Définition

Le cancer du sein (CS) est une tumeur qui se développe à partir de certaines cellules constituant la glande mammaire. Les cellules malignes des canaux ou des lobules du sein se mettent à se multiplier de façon anarchique et viennent à former une masse tumorale qui va se développer progressivement et dans certains cas jusqu'à à l'extrême perturber le fonctionnement vital d'un individu et conduire à son décès dans les formes les plus graves.

- Anatomie du sein

La glande mammaire est une glande exocrine hormono-dépendante. Les éléments actifs de cette glande mammaire sont les alvéoles (ou acinus) regroupés en grappes formant un lobule. La paroi des alvéoles est composée de cellules épithéliales sécrétrices et de cellules myoépithéliales contractiles. Chaque alvéole est drainée par un canal dont la paroi est tapissée de cellules épithéliales non sécrétrices et de cellules myoépithéliales. Les canaux de chaque lobule se regroupent en un canal galactophore. La glande mammaire contient environ une vingtaine de lobes, chaque lobe regroupant 20 à 40 lobules dont les canaux se déversent vers un canal central, le canal lactifère. Les lobules sont essentiellement situés à la périphérie de l'organe (par rapport au mamelon) et sont plus particulièrement nombreux dans le quadrant supéro-externe. La graisse, présente en quantité plus ou moins importante, et le tissu conjonctif entourent l'ensemble de la glande mammaire (Figure 1).

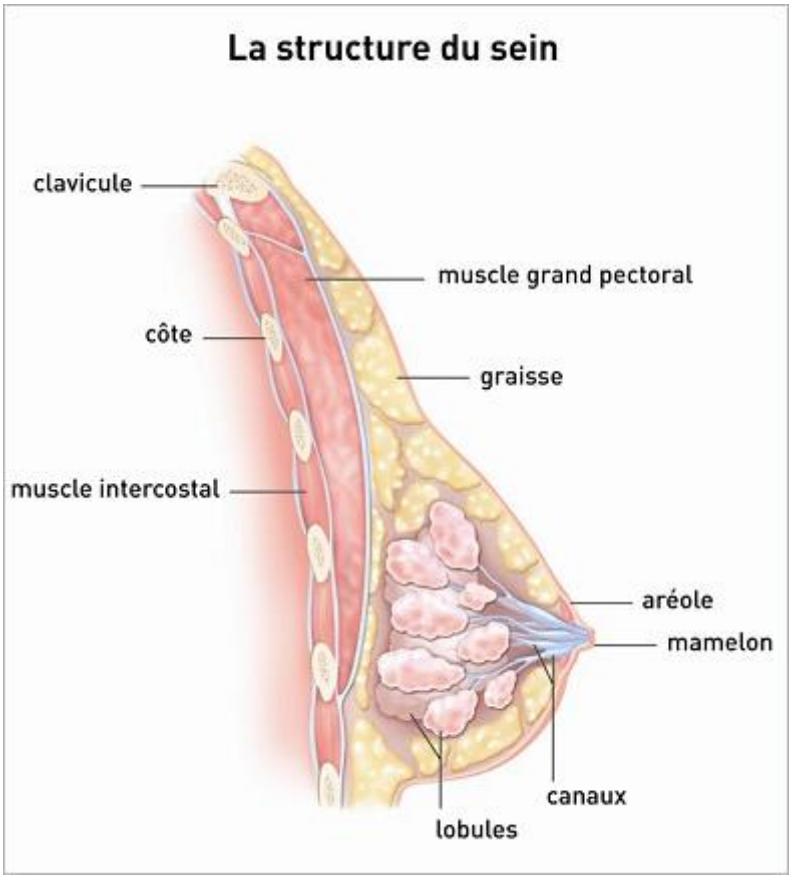


Figure 1. Illustration anatomique du sein. Source INCa.

Les ganglions lymphatiques de drainage du sein sont axillaires, sus-claviculaires, sous-claviculaires et mammaires internes (à l'intérieur du thorax, autour du sternum). Le drainage lymphatique du sein est

orienté selon un axe antéropostérieur : la partie superficielle du sein se draine dans le creux axillaire, conformément aux observations anatomiques classiques, et la partie profonde se draine dans les chaînes mammaires interne et externe (Figure 2).

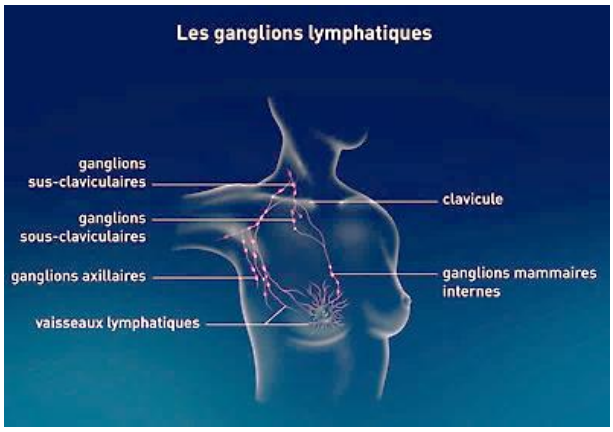


Figure 2. Représentation anatomique des ganglions lymphatiques drainant le sein. Source INCa.

2. Epidémiologie

Maladie connue depuis l'antiquité dans le bassin méditerranéen, le cancer du sein voit ses premières descriptions dans l'Egypte ancienne. De nos jours, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent et la première cause de mortalité par cancer chez la femme en France comme dans le monde. On estime ainsi qu'une femme sur 8 sera un jour concernée par cette maladie.

Après avoir connu une incidence croissante et régulière, le cancer du sein connait actuellement un plateau avec 58 459 nouveaux cas estimés chez la femme en France en 2018 (source Institut National de Veille Sanitaire, Figure 3) et un taux d'incidence standardisé Monde (TSM) de 99,9 cas pour 100 000 personnes-années (Figure 4). Le taux de mortalité suit une évolution inverse du taux d'incidence avec un TSM de 14,0 pour 100 000 (Figure 4) et 12 146 décès estimés en France en 2018.

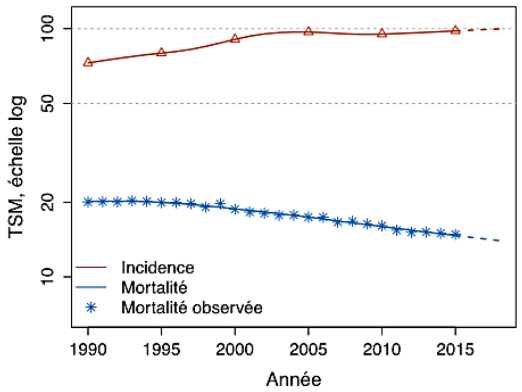


Figure 3. Taux d'incidence et de mortalité en France du cancer du sein chez la femme entre les années 1990 et 2015. *(TSM : taux standardisé monde ; exprimé ici en échelle logarithmique).*

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé Monde	Nombre de cas
Incidence				
Femme	174,4 [168,7 ; 180,3]	134,7 [130,3 ; 139,4]	99,9 [96,5 ; 103,4]	58 459 [56 552 ; 60 434]
Mortalité				
Femme	36,2 [35,7 ; 36,8]	20,6 [20,3 ; 20,9]	14,0 [13,8 ; 14,2]	12 146 [11 969 ; 12 323]

Figure 4. Incidence et mortalité des cancers du sein en France métropolitaine, en Europe et dans le monde en 2018. *Les indicateurs principaux sont indiqués ainsi que les intervalles de confiance à 95%.*

3. Facteurs de risque

La survenue d'un cancer du sein est étroitement liée à l'âge, qui demeure ainsi le premier facteur de risque d'apparition d'un cancer. Ainsi près de 80% des cancers du sein de développent après 50 ans. Comme représenté dans la figure 5 ci-après, ». Les âges médians au diagnostic et au décès en 2018 sont respectivement de 63 et 74 ans.

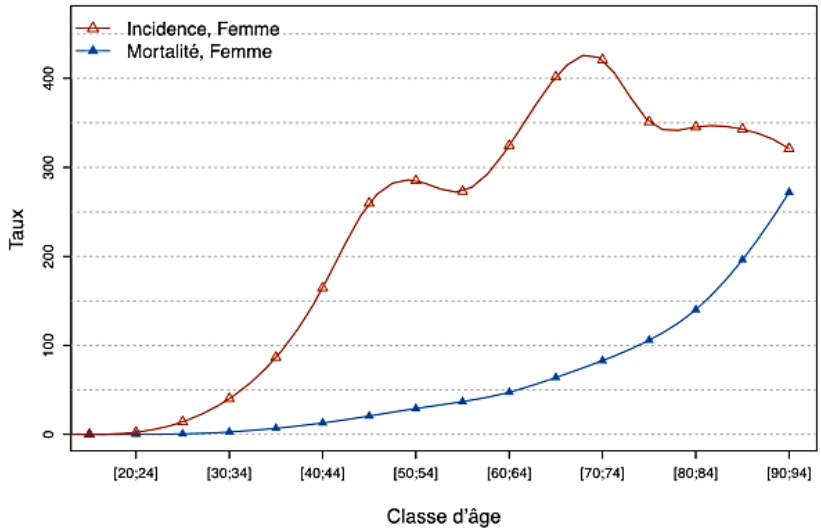


Figure 5. Variations des taux d'incidence et de mortalité par cancer du sein chez la femme en France métropolitaine en fonction de la classe d'âge en 2018. *Courbe rouge : l'incidence ; courbe bleue : la mortalité.*

Néanmoins, le cancer du sein est une maladie multifactorielle, dont plusieurs paramètres influent sur ce risque tels que les facteurs liés à certains antécédents personnels et familiaux mais également certains facteurs environnementaux ont été identifiés.

-a) Les facteurs liés aux antécédents.

Les principaux facteurs de risque après l'âge sont de trois ordres :

- Les antécédents personnels de maladie : avoir par exemple déjà développé un cancer du sein, de l'ovaire et/ou de l'endomètre) ;
- Les antécédents familiaux de cancers : avoir un membre apparenté ayant développé un cancer du sein ou de l'ovaire notamment ;

- Les prédispositions génétiques au cancer du sein : être porteuse d'une altération des gènes *BRCA1, BRCA2, PALB2* ou *RAD51* parmi les plus fréquents et notamment dans le contexte de formes héréditaires de cancer du sein.

-*b) Les facteurs environnementaux.*

Trois facteurs principaux sont retrouvés :

b1. Les facteurs gynécologiques.

- La durée des cycles menstruels, la puberté précoce (avant 12 ans) et être ménopausée après 55 ans. L'imprégnation hormonale est ainsi associée à un risque légèrement accru de cancer du sein

- La parité : avoir eu ou pas des enfants, l'âge aux grossesses et l'allaitement maternel ainsi que sa durée sont aussi mis en cause.

b2. L'histoire hormonale : prise de pilule contraceptive et de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sont des facteurs de risques identifiés.

b3. Les modes de vie : la consommation de tabac et d'alcool, le surpoids et obésité, la sédentarité et l'absence d'activité physique sont des éléments aussi reconnus.

4. Diagnostic

Dans la plupart des cas (90%), il n'y a aucun signe et la maladie est diagnostiquée à l'occasion d'une mammographie de dépistage. En France, un plan de dépistage organisé a été généralisé en 2004 et concerne toutes les femmes entre 50 et 74 ans sans symptômes et n'ayant pas de facteurs de risque particuliers de cancer du sein, autre que leur âge. En revanche, les femmes ayant un risque avéré (notamment des antécédents familiaux) de cancer du sein peuvent bénéficier d'un suivi spécifique adapté à leur situation individuelle.

Parfois, une boule ou une masse dans le sein peut apparaitre. C'est le signe le plus commun et cette survenue doit mener à une consultation médicale pour être examen. L'auto-palpation des seins est ainsi un geste de dépistage et de prévention du cancer du sein.

Dans d'autres cas, des signes plus marqués peuvent survenir comme une modification de la peau du sein ou du mamelon. Une consistance inhabituelle, une rétractation ou un écoulement doivent pousser à consulter. Un grossissement des ganglions axillaires peut également être observé en cas d'extension de la maladie

En cas d'anomalie décelée, un certain nombre d'examens vont être réalisés afin de confirmer ou non la suspicion de cancer. Dans un premier temps, une consultation avec un médecin spécialisé dans le traitement permettra l'examen clinique des seins. Une mammographie, souvent associée à une échographie et dans certains cas particuliers une IRM mammaire seront réalisées.

L'examen anatomopathologique viendra compléter cela avec prélèvement de tissus au niveau de l'anomalie et c'est lui qui établira le diagnostic de cancer du sein. Dans certaines conditions spécifiques, des examens complémentaires seront effectués (radiographie du thorax, scintigraphie osseuse, scanner, échographie abdominale…). Un bilan sanguin complet est aussi réalisé.

Ce bilan a plusieurs objectifs :

- Affirmer le diagnostic de cancer ;
- Préciser le type histologique ;
- Déterminer l'étendue et son agressivité ;
- Recueillir les facteurs prédictifs connus de réponse à certains traitements ;
- Identifier les contre-indications éventuelles à certains traitements ;

L'ensemble des examens réalisés permettra de définir la proposition de traitement la mieux adaptée.

5. Stade et Grade des tumeurs du sein

Le stade : La stadification d'une tumeur se définit au moment de l'examen diagnostique. On évalue alors 3 critères morphologiques pour évaluer l'étendue d'un cancer du sein :

1) La taille de la tumeur et l'infiltration de la tumeur : T
   Une tumeur apparait dans un premier temps au niveau d'un canal ou d'un lobule : ces carcinomes sont dits « *in situ* ». Au fur et à mesure de sa progression, la tumeur peut à traverser la membrane basale (paroi) du canal ou du lobule et devenir « *infiltrante* ». Ce degré d'envahissement définit ainsi l'invasivité d'un cancer.

2) L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, le nombre et leur emplacement : N (*pour Node en anglais*).
   Certaines cellules de la tumeur peuvent s'échapper du tissu d'origine (du sein) et commencer à disséminer. Lors de l'examen clinique, les ganglions lymphatiques de l'aisselle (ganglions axillaires) sont systématiquement palpés par le médecin afin de rechercher d'éventuelles anormalités car ce sont les premiers à être potentiellement touchés. Afin de déterminer si les ganglions contiennent des cellules cancéreuses, ceux-ci sont prélevés dans un second temps et analysés au microscope. Si ceux-ci sont atteints, cela indique que la maladie a commencé à se propager. Le nombre de ganglions dits « envahis » et leur emplacement permet d'estimer un degré de diffusion du cancer.

3) La présence ou non de métastases : M
   Les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes et s'y développer : ce sont les métastases. Dans le cas du cancer du sein, les organes les plus touchés sont les poumons, les os, le foie et le cerveau.

En fonction de ces différentes caractéristiques observées, une annotation par lettre ou par chiffre est portée pour chacune des lettres T, N ou M. Cette classification TNM (8ème édition, 2018, annexe 1) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) donne ainsi une indication sur le degré d'évolution de la maladie. La classification TNM a été proposée par P. Denoix entre 1943-1952 et en 1959 pour le cancer du sein, toujours valable en 2019, a été proposé pour avoir un langage commun dans le monde pour la définition du pronostic et du traitement :

- Tx (la tumeur ne peut pas être évaluée) à T4 pour la taille de la tumeur ;
- Nx (l'envahissement des ganglions ne peut pas être évalué) à N3 pour le degré d'envahissement des ganglions ;
- Mx (renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance), M0 et M1 pour la présence ou non de métastase à distance.

Le stade des cancers du sein au moment du diagnostic est exprimé par un chiffre romain allant de 0 (Tis) à IV :

• STADIFICATION T.N.M.-AJCC 8ÈME ÉDITION

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	
IIB	T2 T3	N1 N0	
IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	
IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	
IIIC	Tout T	N3	
IV	Tout T	Tout N	M1

Nota Bene : La 8 ème classification TNM, de 2018, a précisé la cotation des ganglions et à intégrer des données de biologie à la classification pTNM, telles que l'expression des marqueurs RE, RP, HER2 et KI67 du fait de leur valeur pronostique.

Figure 6. Tableau de correspondance entre le stade et la classification TNM des tumeurs.

AU STADE « I »

- La tumeur a 2 cm de diamètre ou moins (T1)
- La tumeur ne semble pas s'être étendue au-delà des limites du sein
- Aucun ganglion n'est touché (N0)
- Il n'y a pas de métastase à distance (M0)

AU STADE « II »

- La tumeur a plus de 2 cm de diamètre et moins de 5 cm (T2) et/ou elle s'est étendue aux ganglions lymphatiques dans l'aisselle du même côté du cancer du sein (N1).
- Les ganglions lymphatiques ne sont pas collés (fixés) les uns aux autres. Ils n'adhèrent pas aux tissus avoisinants.

AU STADE « III »

- Soit la taille de la tumeur a plus de 5 cm de diamètre, soit la tumeur s'est étendue à des ganglions lymphatiques de l'aisselle qui sont collés les uns aux autres ou sont fixés aux tissus avoisinants.
- La tumeur, quel que soit sa taille, s'est étendue à la peau, à la paroi du thorax ou aux ganglions lymphatiques mammaires internes (situés derrière le sternum).
- Il n'ya pas de signes d'extension aux organes à distance, ni aux ganglions lymphatiques éloignés du sein comme ceux situés sous la clavicule (M0).

- Le cancer du sein inflammatoire est classé au stade III, sauf s'il s'est étendu aux organes à distance ou aux ganglions lymphatiques éloignés du sein (stade IV).

LE STADE « IV »

- Le cancer, sans considération de la taille de la tumeur (T1 à T4), a métastasé dans des organes distants comme les os, les poumons ou les ganglions lymphatiques éloignés du sein.

Stade I **Stade II** **Stade III**

Figure 7. Représentation schématique de l'évolution tumorale en fonction du stade.

Le grade :

Toutes les tumeurs n'ont pas la même agressivité, c'est ainsi l'examen anatomopathologique qui permet au praticien pathologiste de définir le type exact de cancer. Sous microscope, l'échantillon est évalué selon 3 paramètres morphologiques :

1) L'architecture cellulaire : au cours de sa division, la cellule tumorale se modifie et perd ses fonctions d'origine. Elle se développe plus rapidement que les autres, ne ressemble plus aux cellules normales du tissu et en perd ses caractéristiques : elle est alors dite indifférenciée. Le degré de malignité est alors estimé selon cet état de différentiation, plus les cellules seront indifférenciées, plus la tumeur sera dite agressive.

2) Aspect du noyau : au cours de la transformation cancéreuse, le noyau des cellules change de forme et de taille.

3) L'activité mitotique : le nombre de cellules en cours de division (*ie* en mitose) est compté sur une surface définie, ce qui reflète la prolifération des cellules cancéreuses et donc le potentiel de propagation d'une tumeur dans l'organisme.

L'analyse microscopique permet d'attribuer une note allant de 1 à 3 pour chacun de ces 3 critères (cf. figure 8) ; le grade correspondant à la somme de ces notes. Ce score global est alors classé de I à III selon l'échelle histopronostique d'Elston-Ellis : le grade I correspondant aux scores 3, 4, et 5 ; le grade II aux scores 6 et 7 ; et le grade III aux scores 8 et 9.

Plus communément, le grade est exprimé sous l'appellation Scarff-Bloom-Richardson (SBR- I, II, III), avec la dénomination de « bas grade » pour un SBR I correspondant aux tumeurs les moins agressives ; de « haut grade » pour un SRR III qui correspond à l'opposé aux tumeurs les plus agressives, et de « grade intermédiaire » pour un SBR II.

Critère	Note 1	Note 3
Architecture	La tumeur contient beaucoup de structures bien formées.	La tumeur contient peu ou pas du tout de structures bien formées.
Noyau	Les noyaux de la tumeur sont petits et uniformes.	Les noyaux de la tumeur sont gros et leur taille et leur forme varient.
Activité mitotique	Les cellules de la tumeur se divisent lentement = faible nombre de mitoses.	Les cellules de la tumeur se divisent rapidement = important nombre de mitoses.

Figure 8. Eléments évalués pour la classification du grade. Source : INCa.

6. Les types histologiques

Au-delà des carcinomes canalaires ou lobulaires non infiltrants (ie *in situ)* et infiltrants majoritaires, il existe une multiplicité de types spéciaux de cancers du sein :

Sans être exhaustifs, citons par exemple les carcinomes médullaires (MDA157), papillaires, mucineux, micropapillaire, apocrine, métaplasique, neuroendocrines et inflammatoires. Ces formes de cancers du sein peuvent ainsi être très différents, à la fois d'un point de vue pronostique, de par leur fréquence ou selon leur présentation clinique. Les trois exemples suivants illustrent notamment ces observations :

- Les carcinomes médullaires.

Il s'agit d'une tumeur maligne de bon pronostic représentant 1% des cancers mammaires infiltrants et se manifeste davantage chez les femmes de moins de 50 ans. Cinq critères histologiques le caractérisent : La tumeur est limitée, le stroma est riche en lymphocytes ou « lymphoïde », l'architecture est de type syncitiale (>75 %). Il n'existe pas de glandes ni de lésions de carcinome intracanalaire (Figure 9).

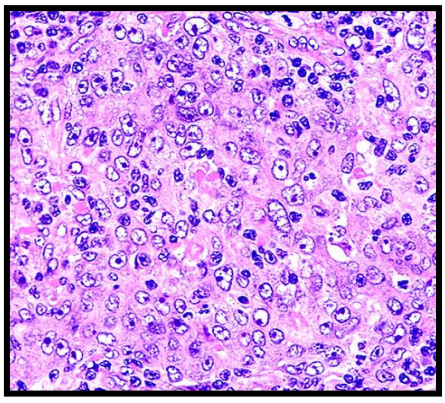


Figure 9. Histologie des cancers médullaires. Source : http://www.pathologyoutlines.com

- Les carcinomes neuroendocrines (NETs).

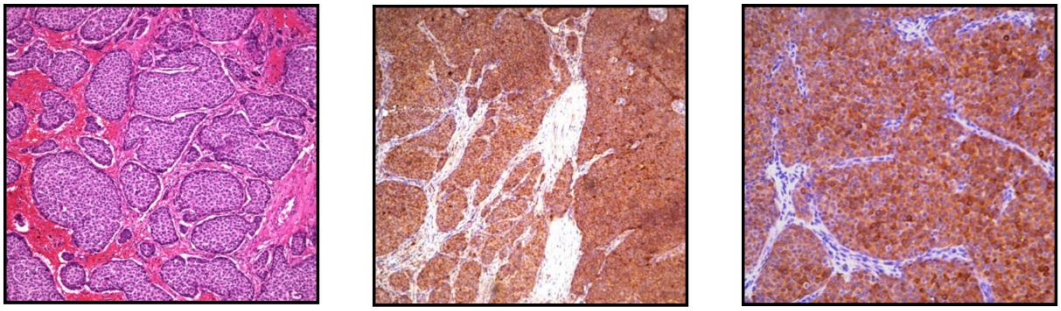
Les tumeurs neuroendocrines sont un groupe de tumeurs qui se développent à partir de cellules secrétant des hormones en réponse à un signal du système nerveux. Ces tumeurs sont rares (entre 2 à 5 nouveaux cas/an pour 100 000 personnes) et concernent principalement l'appareil digestif (intestin grêle, estomac, rectum, appendice) mais peuvent aussi concerner les poumons, la thyroïde ou le pancréas. Les hormones les plus susceptibles d'être produites sont le plus souvent la sérotonine, mais également l'insuline, la gastrine, le glucagon, etc… (Figure 10). Ces tumeurs secrétantes sont parfois nommées carcinoïdes, et sont souvent bien différentiées.

Principales sécrétions hormonales	Nom des principaux syndromes sécrétoires	Siège le plus fréquent
Sérotonine	Syndrome carcinoïde	Iléon, Bronche
Insuline	Insulinome	Pancréas
Glucagon	Glucagonome	Pancréas
Gastrine	Gastrinome	Duodénum, Pancréas
VIP	Vipome	Pancréas, Phéochromocytome
Somatostatine	Somatostatinome	Pancréas, Duodénum, Bronche
Cortisol	Syndrome de Cushing	Bronche,Thymus, Pancréas

Figure 10. Synthèse des principaux syndromes sécrétoires. *Le type de sécrétion hormonale et les sièges les plus fréquents sont indiqués pour chacun des syndromes.*

Appartenant à ce groupe de tumeurs, les carcinomes neuroendocrines du sein ont été décrits pour la première fois en 1947 par E. Volger. La localisation mammaire est très rare représentant uniquement 1% des tumeurs neuro-endocrines et 0.1% de tous les cancers mammaires (Fujimoto et al., 2007 ; Singh et al., 2011).

Les tumeurs du sein neuroendocrines ont été reconnues comme une entité à part dans la classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de 2003. Des critères histologiques stricts ont été définis : la présence d'une composante in situ et/ou l'absence de localisation extra-mammaire (IARC WHO Classification of Tumours, 2003). Le diagnostic est évoqué sur des critères morphologiques (structures alvéolaires ou amas cellulaires solides d'aspect palissadique en périphérie) mais repose sur l'expression d'un marqueur neuroendocrine (chromogranine et synaptophysine) par au moins 50% des cellules tumorales qui le confirme avec certitude (Figure 11). La chromogranine et la synaptophysine sont les marqueurs neuroendocrines les plus utilisés lors de l'analyse immunohistochimique car ce sont les plus sensibles et les plus spécifiques. D'autres marqueurs moins spécifiques peuvent également être exprimés (NSE « neuron specific enolase », CD56 alias NCAM « neural cell adhesion molecule »). Bien que peu courant dans la pratique, l'étude ultra structurale en microscopie électronique montre des granules de sécrétion intracytoplasmique caractéristiques (Figure 12). D'un point de vue histologique, les carcinomes neuroendocrines sont pléomorphes et peuvent être retrouvés à la fois dans les histotypes canalaires, lobulaires, mucineux ou papillaires.



A. Coloration HES | **B. Marquage anti-chromogranine** | **C. Marquage anti-synaptophysine**

Figure 11. Histologie et immunohistochimie des tumeurs neuroendocrines primaires de sein. *(A) coloration hématoxyline-éosine-safran, (B) marquage anti-chromogranine, (C) marquage anti-synaptophysine.*

Les cancers du sein de type neuroendocrine sont des tumeurs agressives exprimant généralement fortement les récepteurs hormonaux œstrogéniques et progestéroniques tandis que l'expression de HER2 est régulièrement absente (Lopez-Bonet et al., 2008 ; Tse et al., 2009).

Sur le plan clinique, les carcinomes neuroendocrines touchent essentiellement les femmes âgées (entre 60 et 70 ans) ménopausées, de type caucasien et ils sont le plus souvent de grade 3 (Wang et al., 2014). Du fait de la rareté de ces tumeurs (*ie* une centaine de cas décrits dans la littérature seulement) il n'y a pas de consensus clairement établi sur leur pronostic. Néanmoins la plupart des études rapportent un mauvais pronostic ; le grade apparaissant comme le facteur pronostique le plus important.

De la même façon, il n'existe pas de lignes directrices concernant leur traitement. Les indications de prise en charge thérapeutique sont les mêmes que pour les autres types de cancers du sein invasifs : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie cytotoxique sont similaires. L'hormonothérapie est elle basée sur le statut d'expression des récepteurs hormonaux. Le manque d'études prospectives empêche de définir les modalités de traitement optimal pour ces cancers de par l'effectif faible et le manque de puissance statistique. Ainsi, on observe chez ces patientes une faible réponse à la chimiothérapie conventionnelle (Wei et al., 2010). Ce fait peu avoir 2 origines : i) une multirésistance aux thérapies semblable à ce que l'on constate dans les autres types de tumeurs neuroendocrines du système digestif ou du poumon (Yao et al., 2008) ou ii) l'absence de traitement approprié. Le rationnel de traitement antisécrétoire à base d'analogues de la somatostatine (ex. L'octréotide=Somatuline® et le lanréotide=Sandostatine®), n'a pour le moment montré que peu d'effets. Néanmoins certaines études tendent à préciser quelles patientes pourraient tirer un bénéfice de ce type de traitements (ie présentant une expression des récepteurs à la stomatostatine) et ainsi augmenter le succès thérapeutique (Terlević et al., 2019). La présence de ces marqueurs à la surface des cellules tumorales neuroendocrines offre une possibilité supplémentaire de traitement spécifique appelé radiothérapie métabolique (PRRT=peptide receptor radionuclide therapy).

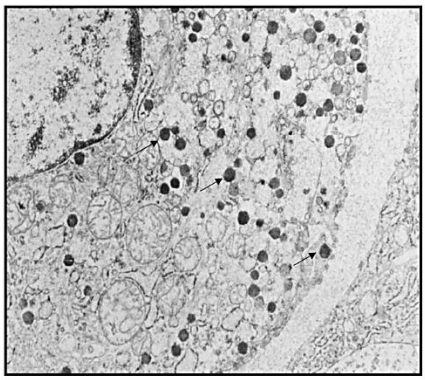


Figure 12. Ultrastructure des tumeurs de sein neuroendocrines visualisée par microscopie électronique montrant la présence de granules de sécrétion optiquement denses. Issu de Capella et al., 1990. *Les flèches pleines désignent les granules de sécrétion observées dans ce type de tumeur.*

- Cas particulier : les carcinomes inflammatoires

A l'inverse des autres types de cancers du sein cités ci-dessus, le cancer du sein inflammatoire n'est pas considéré comme un type histologique de cancer du sein. La définition la plus courante utilisée provient de l'AJCC qui le décrit comme une entité clinico-pathologique caractérisée par un érythème cutané diffus (Figure 13) associé à un œdème (aspect peau d'orange), souvent sans masse palpable sous-jacente (Greene et al., 2002). Il s'agit d'une pathologie rare mais représente la forme la plus agressive des cancers du sein localement avancés ayant pour caractéristiques une progression rapide, un haut pouvoir angiogénique et angio-invasif lesquels peuvent expliquer leur fort potentiel métastatique et le taux élevé de récidives locorégionales. En effet, le taux de tumeurs inflammatoires initialement métastatiques est important (17% à 36%), et nettement plus élevé que pour les autres types de cancers du sein (Mamouch et al., 2018). Histologiquement, ces cancers ont la particularité de présenter des emboles lymphatiques dermiques, bloquant les canaux lymphatiques et provoquant donc une inflammation du sein : la mastite carcinomateuse (Figure 14).

La particularité de l'IBC est la présence d'emboles lymphatiques dermiques, bloquant les canaux lymphatiques et provoquant donc une inflammation du sein : la mastite carcinomateuse

D'un point de vue épidémiologique, ce type de cancer représente 1 à 6% des cancers du sein dans les pays occidentaux, mais son incidence est plus élevée en Afrique du Nord. Les patientes sont généralement moins âgées mais il peut cependant s'observer à tout âge. Malgré l'amélioration des approches thérapeutiques la survie globale des patientes reste faible en comparaison des autres types de cancers avec une survie globale de 30% à 50% selon les études.

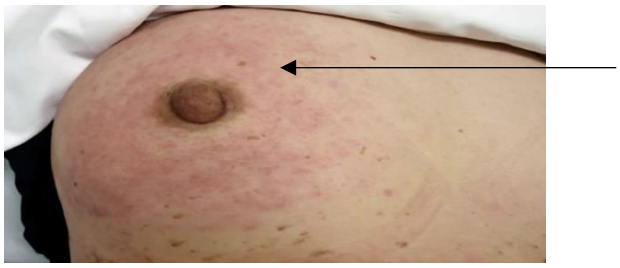


Figure 13. Photo représentant un cancer du sein de type inflammatoire. Source : www.health.com

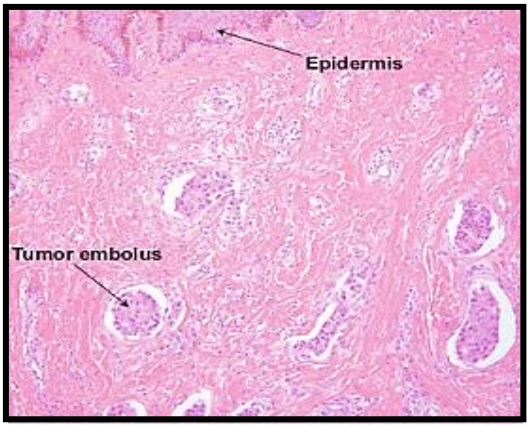


Figure 14. Histologie représentative des cancers du sein inflammatoires. Source : www.cancernetwork.com

7. Diversité des cancers du sein

Sous la dénomination générale « cancer du sein », se cachent en fait plusieurs réalités à la fois cliniques et biologiques. En effet, le cancer du sein est une maladie dite hétérogène, c'est-à-dire composée de plusieurs entités distinctes qui diffèrent à la fois selon la présentation initiale, la réponse au traitement, l'évolution de la maladie et notamment métastatique et *in fine* le pronostic des patientes.

A. Classification basée sur l'IHC

De façon historique, 3 marqueurs histologiques ont été identifiés permettant une première classification des tumeurs du sein : l'expression des récepteurs hormonaux (RH) aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) et la surexpression/amplification de l'oncogène HER2 (Figure 15). Une fois le diagnostic de cancer confirmé, la stratégie thérapeutique dépendra du stade, du grade de la tumeur ainsi que du statut hormonal et du statut HER2 des cellules cancéreuses. Ces éléments permettent aussi d'affiner le pronostic des patientes.

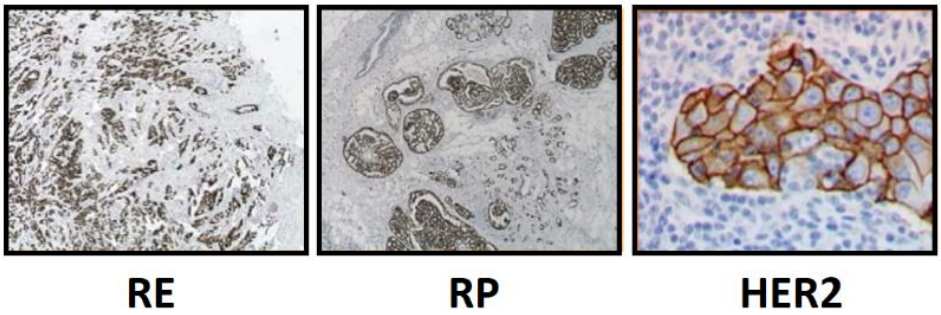


Figure 15. Exemples de marquages immunohistochimiques RE, RP et HER2. Source : Dr Anne Vincent-Salomon, Institut Curie.

Ces marqueurs immunohistochimiques conduisent donc à considérer 4 groupes : RH+/HER2-, RH+/HER2+, RH-/HER2+ et RH-/HER2-. L'intérêt de cette stratification des différents récepteurs a été démontrée depuis de nombreuses années du fait de son rationnel thérapeutique.

-le statut hormonal RH : il est basé sur la présence ou l'absence des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone à la surface des cellules. Environs 70%-80% des tumeurs du sein sont diagnostiquées RE+. Il est à noter une différence de seuil de positivité entre les nomenclatures européennes et américaines concernant les récepteurs hormonaux. La définition en Amérique du Nord considère que les récepteurs hormonaux sont positifs lorsqu'ils sont supérieurs à 1% tandis qu'en Europe ce seuil est fixé à 10%. L'hormonothérapie est le traitement clé de ces patientes ; les œstrogènes étant l'hormone principale incriminée dans le développement et la récidive du cancer du sein. L'utilisation du tamoxifène, premier anti-œstrogène disponible a ainsi révolutionné le traitement hormonal de ces cancers qui, auparavant, reposait essentiellement sur la suppression ovarienne par radiothérapie ou chirurgie (Obiorah et al., 2011).

L'analyse de l'expression du récepteur à la progestérone joue également un rôle important dans le pronostic, ce récepteur étant un reflet de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes. L'expression du récepteur à la progestérone étant régulée par l'expression des récepteurs aux œstrogènes, on n'observe rarement l'expression du récepteur à la progestérone chez les patientes n'exprimant pas les récepteurs aux œstrogènes (Hopp et al., 2004).

-Le statut HER2 : il est basé sur l'expression du récepteur de type 2 à l'EGF (Epidermal growth factor) appelé communément HER2. Ce récepteur joue un rôle central en dimérisant de façon privilégiée avec les autres récepteurs de la famille des récepteurs à l'EGF ayant fixé leur ligand. (Holbro et al., 2003). Les tumeurs dites HER2+ présentent une forte expression de HER2 lié à l'amplification du gène. La grande concentration en protéine HER2 à la surface des cellules entraine leur dimerisation et l'activation des cascades de signalisation situées en aval de ces récepteurs impliquées dans la survie cellulaire et la prolifération. 15 à 20 % des cancers du sein surexpriment HER2 et définissent une entité au pronostic défavorable. Pour ces patientes, un anticorps conçu pour se fixer spécifiquement aux protéines HER2 et bloquant leur fonctionnement a été développé et demeure un traitement modèle de thérapie ciblée : le trastuzumab (Herceptin®). Le blocage de la voie HER2, en général associé à une chimiothérapie cytotoxique conventionnelle a pour effet d'inhiber la croissance tumorale de ces tumeurs HER2, et s'est traduit en clinique par une amélioration marquante du pronostic des patientes depuis son introduction en routine (Piccart-Geghart et al., 2005).

-le statut Triple Négatif : il définit les patientes dont les tumeurs sont à la fois négatives pour l'expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et à l'amplification/surexpression de HER2 d'où le statut « triple négatif ». Ces tumeurs représentent 15 à 20% des tumeurs mammaires, sont caractérisées par un caractère agressif et hautement métastatique. Le pronostic de ces patientes est particulièrement sombre, sans évolution majeure depuis l'avènement des chimiothérapies. En effet, contrairement aux trois autres groupes de cancers du sein qui peuvent bénéficier d'une hormonothérapie et/ou d'un traitement par trastuzumab, ces tumeurs RH-/HER2- ne bénéficient actuellement d'aucune thérapie ciblée. La chimiothérapie demeure le traitement de référence pour ces patientes : l'identification de nouvelles solutions

thérapeutiques et de nouvelles cibles manipulables pharmacologiquement constitue donc un enjeu capital pour le traitement de ces cancers.

La taxonomie utilisée pour orienter les choix thérapeutiques repose essentiellement sur les statuts des récepteurs hormonaux et Ki67 des tumeurs. Cependant, l'hétérogénéité cellulaire et clinique des cancers du sein ne peut être reflétée par les marqueurs histologiques seuls. Cette limitation, ne traduit pas les altérations moléculaires et génétiques sous-jacentes qui nécessitent des analyses à plus large échelle et multidimensionnelles.

B. Classification moléculaire basée sur les profils transcriptomiques

Avec l'avènement dans les années 2000 des techniques génomiques à haut débit permettant l'analyse simultanée du niveau d'expression de plusieurs milliers de gènes, la catégorisation des cancers du sein s'est vue bouleversée et considérablement étoffée. Les études princeps de puces à ADN publiées par l'équipe de Charles Perou (Perou et al., 2000, sorlie et al., 2001) ont en effet permis l'identification des sous-types moléculaires de cancer du sein. Les sous-groupes *luminaux A, B et C*, *normal-like*, *basaux* et *ERBB2+* ont été décrits, chacun étant caractérisé par un profil d'expression génique particulier et différentiés par leur pronostic à long terme, par ailleurs corrélé aux données anatomo-cliniques (Figure 16 et 17). Selon cette classification, les sous-types basal-like et HER2 sont associés aux plus mauvais pronostics.

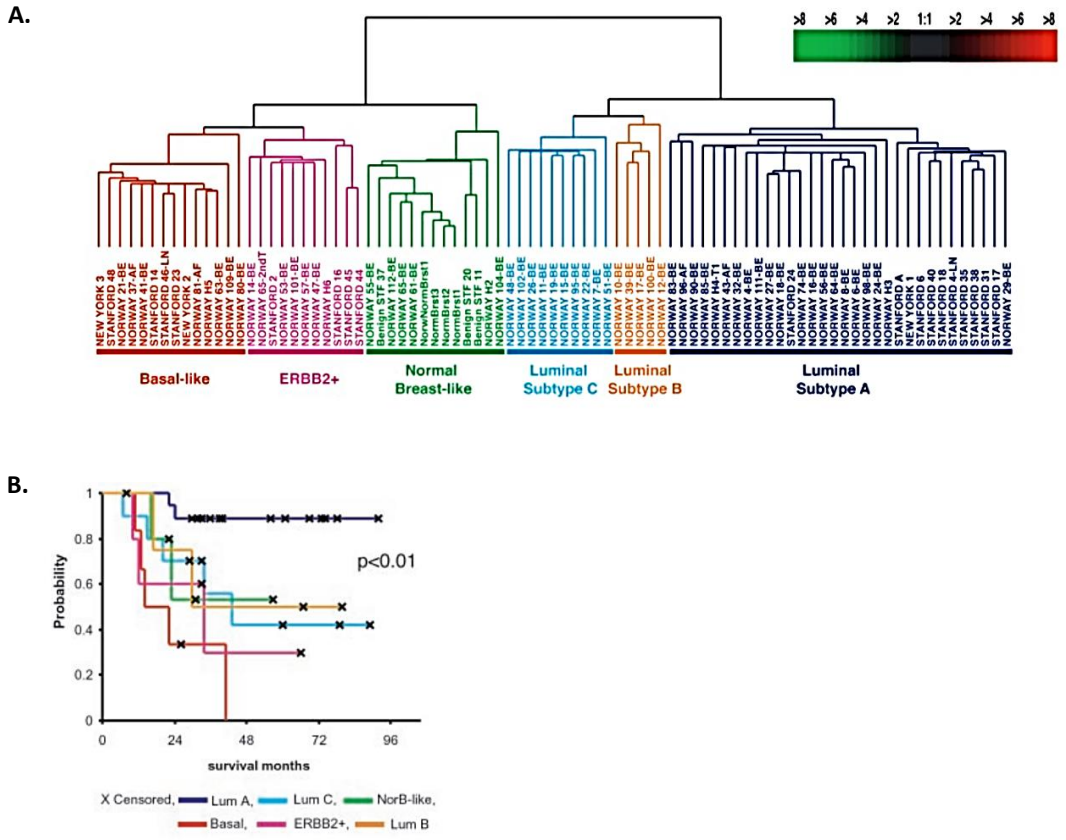


Figure 16. Identification des sous-types moléculaires de cancer du sein. D'après Sorlie et al., 2001.

(A) Clustering hiérarchique présentant les différents sous-types moléculaires de carcinome mammaire. (B) Survie globale associée à ces différents sous-types.

Table 1. Commonly Recognized Molecular Subtypes of Breast Carcinoma[17,90,132]

Molecular Subtype	Representative Gene Expression Signature	Representative Immunophenotype	Associated Histologic Features	Associated Clinical Features
Luminal A	*ESR1* (estrogen receptor 1) Estrogen receptor–associated transcription factors	ER+ and/or PR+, HER2/*neu*−, low Ki-67	Usually low grade	Tend to be sensitive to endocrine therapy, variable response to chemotherapy, overall good prognosis
Luminal B	*ESR1* Estrogen receptor–associated transcription factors	ER+ and/or PR+, HER2/*neu*+	Usually higher grade than luminal A subtype	Tend to be sensitive to endocrine therapy, variable response to chemotherapy, prognosis poorer than that of luminal A subtype
Basal-like	*KRT5* (keratin 5) *KRT17* (keratin 17) *LAMC2* (laminin, γ 2)	ER−, PR−, HER2/*neu*−, CK 5/6+, and/or EGFR+	Often high grade	Tend to be insensitive to endocrine therapy, variable response to chemotherapy, overall poor prognosis
HER2/*neu* positive	*ERBB2* (*HER2/neu*) *ERBB2* amplicon	ER−, PR−, HER2/*neu*+	Often high grade	Tend to respond to biologic therapy (trastuzumab), variable response to chemotherapy, overall poor prognosis

Abbreviations: CK, cytokeratin; EGFR, epidermal growth factor receptor; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; *ERBB2(HER2/neu)*, v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 gene; +, positive staining result; −, negative staining result.

Figure 17. Tableau de correspondance entre les sous-types moléculaires de cancer du sein, les marqueurs immunohistochimiques considérés et leurs caractéristiques cliniques. Selon Gruver et al., 2011.

Les différent sous-types moléculaires mis en évidence possèdent les caractéristiques suivantes :

- Le sous-type *Luminal :* Ce sous-type représente la majorité des tumeurs. En effet, plus des deux tiers des cancers du sein appartiennent à ce groupe et expriment des niveaux élevés de RE. Initialement, 3 sous-entités avaient été décrites (Luminal A, Luminal B et Luminal C) aux pronostics différents (figure 16). La sous-classe luminale C a été ensuite progressivement abandonnée, se rapprochant plus des sous-types HER2 ou basal selon les tumeurs. (Sorlie 2003). On distingue à présent de façon universellement admise, les classes Luminal A et B, le sous-groupe Luminal A étant le plus répandu (Fan et al., 2006).
  Les tumeurs Luminal A sont communément de bon pronostic et de grade histologique faible. Elles sont caractérisées par l'expression des cytokératines des cellules luminales telles que les cytokératines CK 8 et CK 18.
  Les tumeurs Luminal B représentent 10 à20% des cancers du sein et se caractérisent par un pronostic moins favorable que les Luminal A. De phénotype plus agressif, ces tumeurs Luminal B se différentient majoritairement par une plus forte expression de gènes associées à HER2 (ERBB2 et GRB7) et de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire (MYBL2, CCNB1, MKI77 ; Hu et al., 2006 ; Perou et al., 1999). Cet aspect est cependant très ardu à utiliser en clinique car l'expression des gènes de prolifération constitue un continuum d'où la difficulté à déterminer un seuil. A l'heure actuelle, l'indice ki67 est proposé pour différentier les tumeurs Luminal A et Luminal B, le seuil étant fixé à environ 14% (Cheang et al., 2009, Yerushalmi et al., 2010). Cependant certaines controverses (standardisation des méthodes de scoring, distribution continue des valeurs de ki67, …) existent sur la détermination du ki67 et sa validation clinique et ce malgré la littérature extensive qui supporte sa valeur pronostique (Coates et al., 2015).

  Les tumeurs de ces groupes luminaux répondent à l'hormonothérapie mais peu aux chimiothérapies.

- Le sous-type *HER2 :* Ces tumeurs surexpimant l'oncoprotéine HER2 se retrouve dans 15 à 20% des cancers du sein. Ce profil définit un groupe de tumeurs fortement prolifératives, de haut grade histologique et de mauvais pronostic. Parmi ce sous-type, il est à signaler qu'environs la moitié des tumeurs HER2+ expriment également le récepteur aux œstrogènes, mais avec un bas niveau. Ces tumeurs sont chimiosensibles et répondent à la thérapie ciblée anti-HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab).

- Le sous-type *normal breast-like :* Ces tumeurs représentent 5 à 15% des cancers mammaires et sont caractérisées par une forte expression de gènes distinctifs du tissu adipeux. De pronostic intermédiaire aux cancers de type luminaux et basal-like, ces cancers présentent un phénotype assez mal défini. Qui puis est, l'existence même de ces cancers a été remise en question son existence n'etant pas retrouvée dans certaines études : Sotiriou et al., 2003, Fan et al., 2006.
  Il a ainsi été rapporté que ces tumeurs résultaient d'un artefact lié à la contamination de tumeurs par du tissu normal environnant (Hu et al., 2006).

- Le sous-type *Basal-like :* Il s'agit du groupe le plus péjoratif et concerne 15 à 20% des cancers du sein. Ces tumeurs présentent un haut grade histologique et sont fortement prolifératives avec un index mitotique élevé. Elles expriment des niveaux élevés des marqueurs de cellules myoépithéliales telles que les cytokératines 5/6, 14 et 17 ainsi que le récepteur à l'EGF (EGFR). Ce sous-type détermine des cancers particulièrement agressifs et un pronostic très péjoratif pour les patientes avec un taux élevé de métastases pulmonaires et cérébrales. Ces tumeurs qui n'expriment pas les récepteurs RE, PR et HER2 ne bénéficient pas de traitements ciblés adaptés et répondent de façon insatisfaisante aux chimiothérapies conventionnelles.

Ces données préliminaires ont été confirmées par plusieurs études. Bien que des précisions ont pu être apportées, toutes ont renforcé ce classement en sous-types moléculaires aux devenirs cliniques différents (Figure 18).

<table>
<tr><th rowspan="3">Study</th><th rowspan="3">Data type</th><th colspan="6">Breast tumor subtype</th></tr>
<tr><th colspan="2">Luminal</th><th>HER2</th><th colspan="2">TNP</th><th rowspan="2">Normal-like</th></tr>
<tr><th>Luminal A</th><th>Luminal B</th><th>over-expression</th><th>Basal</th><th>Non-basal</th></tr>
<tr><td>Sørlie [12]</td><td>GEP</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td>1</td></tr>
<tr><td>Hu [17]</td><td>GEP</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td>1</td></tr>
<tr><td>PAM50 [18]</td><td>GEP</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td>1</td></tr>
<tr><td>Abd El-Rehim [23]</td><td>TMA</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td>1</td></tr>
<tr><td>Sotiriou [24]</td><td>GEP</td><td colspan="2">3</td><td>1</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Fan [25]</td><td>GEP</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Lehmann [26]</td><td>GEP</td><td></td><td></td><td></td><td>2</td><td>4</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">Gatza [87]</td><td rowspan="3">PATH</td><td>2</td><td>5</td><td>2</td><td>3</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">1</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">METABRIC [88]</td><td rowspan="3">INT</td><td>3</td><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">1</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">1</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>TCGA [89]</td><td>INT</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td colspan="2">1</td><td></td></tr>
<tr><td>Dai [33]</td><td>INT</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td colspan="2">1</td><td></td></tr>
</table>

Figure 18. Principales études rapportant l'existence des sous-types moléculaires de cancer du sein. D'après Dai et al., 2015. *Les valeurs représentées dans le tableau indiquent le nombre de sous-types retrouvés dans chaque étude.*

Malgré les différentes appellations et le nombre de catégories retrouvées parmi les différentes études, on distingue 3 grands groupes primaires : les cancers du sein dits *Luminaux*, les cancers du sein dits *HER2* et les cancers du sein dits *Triple négatifs.*

C. Classifications harmonisées

Une réconciliation de l'approche immunohistochimique conventionnellement utilisée à pu être définie pour ces différentes signatures d'expression géniques : de façon grossière on classe les tumeurs luminales (RE+), les tumeurs HER2 (HER2+) et les tumeurs basales (RE-/RP-/HER2-). Le rapprochement des classifications historiques et à haut débit sont également rendues possibles par l'exploration d'autres marqueurs utilisables en routine telles que l'expression des cytokératines basales (CK 5/6/14) ou luminales (CK 8/18) qui contribuent aussi à une meilleure orientation vers un sous-type moléculaire donné. La correspondance entre sous-type moléculaire et caractérisation immunohistochimique peut être résumée dans le tableau suivant :

Sous-type	Marqueurs immunohistochimiques
Luminal A	RE+ , RP+ , Ki67<14% , Expression des CK8/18
Luminal B	RE+ , RP+ ou - , Ki67>14%, Expression des CK 8/18
HER2	Expression/Amplification de HER2, RE et RP + ou -
Basal	RE - ou faible, RP – ou faible, HER2- , Expression des CK 5/6/14

Figure 19. Tableau de correspondance entre les sous-types de cancers du sein et les caractérisations immunohistochimiques.

En dépit du fait que les signatures d'expression rendent mieux compte des sous-types intrinsèques de cancer du sein, et que la correspondance évoquée ci-dessus soit imparfaite, ce sont néanmoins les analyses immunohistochimiques qui sont utilisées quotidiennement dans la pratique médicale pour établir le diagnostic, estimer le pronostic et guider le plan de traitement le plus optimal.

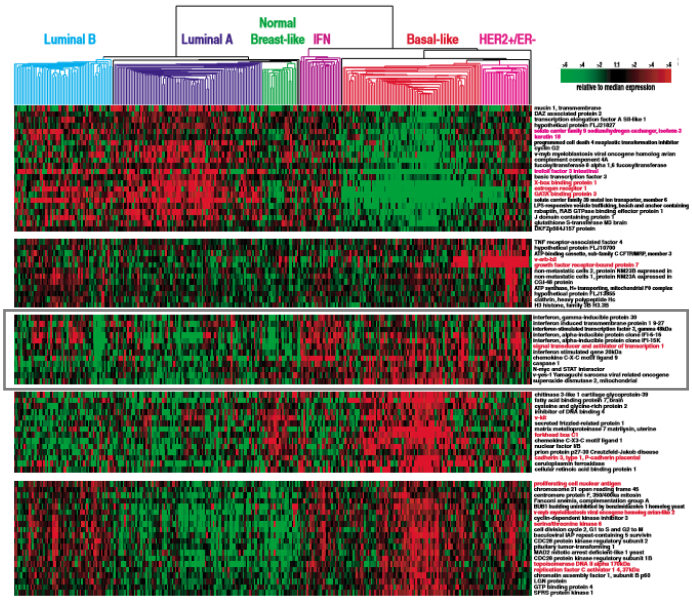
D. Autres classifications proposées dans la littérature

En 2005, une classification basée sur modèle hiérarchique non supervisé a été proposée qui identifie uniquement 3 groupes de cancers du sein : luminal, basal et une nouvelle forme de tumeurs du sein, appelées « tumeurs moléculaires apocrines » (Farmer et al., 2005). Ces tumeurs sont caractérisées par l'expression du récepteur aux androgènes (RA), l'absence d'expression du récepteur aux estrogènes REα, et l'expression paradoxale de gènes habituellement exprimés par les tumeurs luminales (Farmer et al., 2005 ; Doane et al., 2006). Le profil d'expression de ces tumeurs montre une activation de la

voie des androgènes mais ces tumeurs ont été nommées *moléculaires apocrines* car elles présentaient toutes des traits histologiques caractéristiques des cancers du sein apocrines (cytoplasme éosinophile abondant, nucléole proéminent).

Depuis ces résultats ont été confirmés par d'autres études (Doane et al., 2006, Sanga et al., 2009).

En 2006, une autre entité est venue enrichir le panel des sous-groupes de cancers du sein : l'équipe de Hu a identifié un sous-type « interferon-rich » (Hu et al., 2006) se caractérisant par une forte expression des gènes régulés par l'interféron, et notamment du facteur de transcription STAT1. Un an plus tard, Teschendorff et al., 2007 confirment la présence d'un module d'expression de gènes de réponse immunitaire parmi les cancers RE- associé à un meilleur pronostic que les tumeurs basal-like et indépendant de l'infiltrat lymphocytaire (Teschendorff et al., 2007).



Cluster de gènes régulés par l'interféron et contenant STAT1.

Figure 20. Clustering hiérarchique ayant permis d'identifier un sous-type « *interferon-rich* » de cancer du sein. Figure adaptée d'après Hu et al., 2006. *Le sous-type « interferon-rich » est illustré sur le dendogramme par la population de patiente représentée de couleur violette (IFN).*

Au fur et à mesure, l'enrichissement des connaissances a permis d'ajouter un degré de complexité à la categorisation des cancers du sein. Curtis et al., 2012 ont ainsi analysé 997 tumeurs de la cohorte METABRIC (Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium) en combinant l'analyse du génome (étude du nombre de copies d'ADN) et du profil transcriptionnel de ces cancers. Dix sous-groupes, avec des pronostics distincts ont alors été proposés offrant une nouvelle stratification moléculaire (Figure 21). Les auteurs ont pu démontrer que pour environ 40% des gènes, une association entre l'expression et le niveau de l'ADN était retrouvée (variations du nombre de copies ou polymorphismes) ; que ce soit somatique ou constitutionnel. Cette méthode a notamment permis l'identification de potentiels gènes impliqués dans la cancérogenèse avec notamment les délétions des gènes PPP2R2A, MTAP et MAP2K4 (Curtis et al., 2012). Ces méthodes d'analyses « intégrées » permettent au-delà de la stratification des cancers, de révéler les bases génomiques de l'hétérogénéité des cancers du sein.

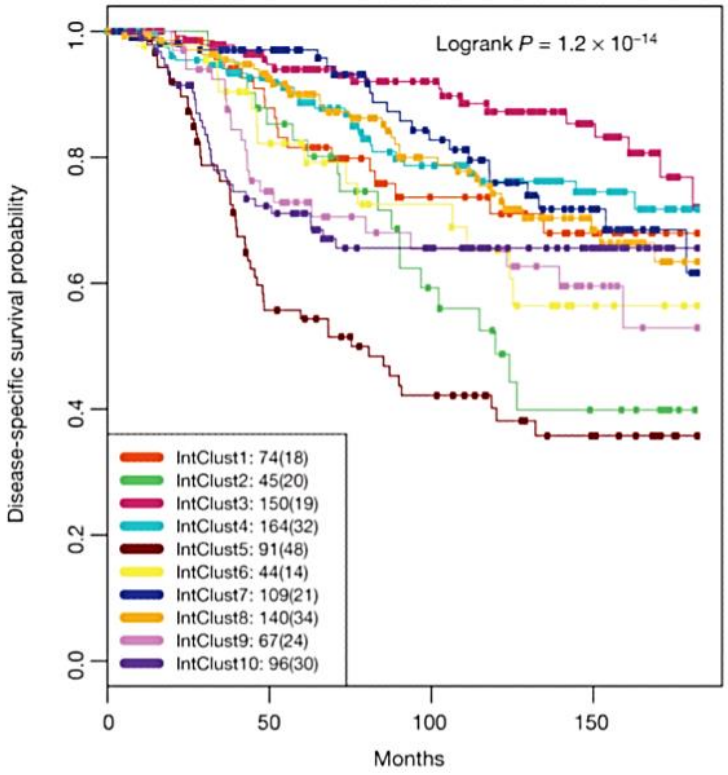


Figure 21. Représentation des courbes de survie des dix sous-groupes de cancer du sein à 15 ans décrits par Curtis et al., 2012. *Pour chaque sous-groupe, les valeurs indiquées dans la légende représentent le nombre de sujets à risque et entre parenthèses le nombre total de morts.*

Plus récemment, de nouvelles études ont pointé l'importance de l'épigénétique dans la progression tumorale. Des stratifications basées sur des modifications épigénétiques et notamment de méthylation de l'ADN ont aussi pu voir le jour. En 2011, l'équipe de Dedeurwaerder a ainsi rapporté dans une étude portant sur l'analyse de profils de méthylation de l'ADN, l'existence de nouveaux groupes de cancers du sein n'étant pas détectables dans les approches de catégorisation des sous-types basés sur l'expression des gènes (Dedeurwaerder et al., 2011).

En dépit des nombreuses études rapportant l'existence de tous ces différents sous-groupes et de leur assignation pronostique importante, ces différentes classifications demeurent variées dans leurs détails. De plus, l'intérêt de ces profilages à haut débit en utilité clinique pose certains problèmes. La préparation des échantillons, l'analyse et l'interprétation des données obtenues, la reproductibilité, la validation, la faisabilité, et le cout représentent des freins majeurs à l'utilisation de ces technologies (Ein-Dor et al., 2006 ; Pusztai et al., 2006). De même, la stabilité de certaines classifications proposées et la valeur biologique des différents gènes inclus dans la désignation des clusters ne sont pas adressées. De telles limitations supportent le besoin critique de pouvoir identifier la définition moléculaire de chaque tumeur dans la pratique de tous les jours et d'autant plus pour l'orientation des traitements (Simon et al., 2006).

E. Les test pronostiques

Comme nous venons de la voir, les taxonomies établies par les études transcriptomiques et/ou génomiques sont fondamentales pour appréhender la complexité et caractériser les altérations moléculaires des tumeurs, pour comprendre la biologie de ces différents cancers et pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Néanmoins, les limites présentées ne les rendent pas applicables en routine en clinique, les variations inter-laboratoires étant trop incertaines. En effet le choix et le nombre de gènes considérés rendent ces classements intéressants au niveau statistique mais ne fonctionnent que sur des cohortes importantes. Ces attributions moléculaires ne sont donc pas suffisamment fiables ni discriminants au niveau individuel.

Pour pallier à ces inconvénients, et rationaliser les choix de traitements notamment dans le cadre de la désescalade thérapeutique, des tests basés sur l'expression de panels restreints de gènes ont été développés. Ces tests proposent essentiellement une stratification des patientes RE positives sans atteinte invasion ganglionnaire, car elles représentent un groupe hétérogène de réponses aux hormonothérapies et aux chimiothérapies. Le but est donc d'éviter des traitement inutiles (chimiothérapies) quand ils ne sont pas nécessaires.

A l'heure actuelle, quatre tests d'expression génique pronostique du cancer du sein (« Oncotype Dx », « Mammaprint », « Endopredict » et « Prosigna ») ont été approuvés par la FDA ((Food and Drug Administration) et/ou recommandés par l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et inclus dans les lignes directrices du NCCN (National Comprehensive Cancer Network®).

Par ailleurs, l'utilisation du dosage de l'uPA (activateur du plasminogène de type urokinase), et de son inhibiteur PAI-1, deux protéines impliquées dans la fibrinolyse, a été validé pour avoir une valeur pronostique sur les risques de rechute. Ces protéines sont produites à la fois par les cellules du microenvironnement et par les cellules tumorales. En interagissant avec différents acteurs de la signalisation cellulaire, elles jouent un rôle important dans l'invasion tumorale via la dégradation de la matrice extracellulaire, migration cellulaire, la néo-angiogénèse, la prolifération et la survie cellulaire (Lamy et al., 2010).

Cependant, ces tests n'ont pour l'instant pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Ces 4 tests Oncotype Dx, Mammaprint, Endopredict et Prosigna (PAM50) ont été très récemment évalués en 2019. Les conclusions faites dans le rapport d'évaluation de la HAS en Janvier 2019 indiquent que les résultats des études publiées ne sont pas considérés comme suffisamment robustes pour guider la décision d'une chimiothérapie adjuvante. (source : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2748998/fr/utilite-clinique-des-signatures-genomiques-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce-rapport-d-evaluation).

L'identification de nouveaux marqueurs permettant une meilleure stratification du pronostic individuel est donc toujours d'actualité.

8. Les formes héréditaires

Environ 5 % des cancers du sein apparaissent dans un contexte familial. Les premiers cas de cancer du sein héréditaires ont été décrits au 19ème siècle par un médecin français, le Pr Broca dans le *Traité des tumeurs* en 1866. Ces cancers surviennent chez les femmes porteuses d'altérations de gènes dits *de prédisposition*, hérités de leur ascendance. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une transmission autosomique dominante.

A ce jour, 13 gènes de prédisposition aux cancers du sein mais aussi aux cancers de l'ovaire ont pu être identifiés. Les mutations des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51* (et d'autres moins fréquentes) augmentent le risque de survenue de cancer du sein et de l'ovaire de façon considérable : Avec un risque de 12% de développer un cancer du sein au cours de la vie, le plus souvent après 50 ans, les femmes porteuses d'une altération BRCA1 ont un risque de 72 % de développer un cancer du sein et 44 % un cancer de l'ovaire à 80 ans. Pour les femmes porteuses d'une altération sur *BRCA2*, ces risques sont respectivement de 69 % et 17 %.

Dans la tranche d'âge 25-40 ans, l'influence de l'hérédité dépasse un tiers des cas. La consultation d'oncogénétique et de dépistage précoce des cancers permet de reconnaître un contexte de prédisposition familiale et de mettre en place une stratégie de surveillance ciblée sur cette population de patientes jeunes.

9. Les traitements

La prise en charge thérapeutique du cancer nécessite une approche multidisciplinaire. Celle-ci fait intervenir différents acteurs : chirurgiens, radiologues, radiothérapeutes et oncologues. A leur disposition, tout un arsenal de traitements dont les modalités varient selon les critères cliniques, anatomo et histopathologiques, et biologiques des cancers. Ainsi, la classification immunohistochimique des tumeurs détermine les grands choix thérapeutiques à adopter : le plan de traitement s'appuie essentiellement sur les statuts ER, PR, HER2 et Ki67 des tumeurs.

Dans la plupart des cas, les différentes armes thérapeutiques sont associées, en alternance ou en concomitance. Cette stratégie applique le concept de coopération spatiale : les traitements locorégionaux (chirurgie, radiothérapie) permettent de traiter la tumeur primitive, les traitements systémiques, souvent la chimiothérapie, d'éradiquer les cellules tumorales ayant disséminé.

L'acte chirurgical est l'acte essentiel qui permet l'ablation de la tumeur. Les autres traitements anticancéreux viendront compléter ce protocole médical. Selon les cas, ces traitements sont administrés après la chirurgie (protocole adjuvant) ou avant (protocole néoadjuvant) ce qui a pour but de réduire la taille de la masse tumorale avant exérèse et permettre notamment la conservation du sein touché.

1. La chirurgie

La chirurgie reste la pierre angulaire de la prise en charge d'un cancer du sein localisé. Son objectif est de retirer la totalité des lésions tumorales, tout en minimisant les séquelles esthétiques. Le plus souvent, une chirurgie conservatrice peut être proposée (tumorectomie) mais parfois les spécificités

du cancer (tumeur volumineuse, multifocale…) nécessitent une intervention de type mastectomie où l'ensemble du sein concerné est retiré. Lorsque cela est possible, une reconstruction mammaire sera proposée, soit d'emblée soit espacée de l'opération.

2. La radiothérapie

Elle conserve un rôle fondamental dans la du cancer du sein. Le principe repose sur l'irradiation locorégionale du sein affecté en utilisant des radiations de haute intensité.

La radiothérapie a fortement contribué à l'amélioration du pronostic des patientes, notamment par la diminution du risque de récidives (EBCTCG, 2011). Sur le plan mécanistique, l'exposition des cellules cancéreuses aux radiations ionisantes va provoquer un panel de dommages à l'ADN dites *radio-induits* (cassures simples et doubles brins) dont l'accumulation va causer la mort des cellules cancéreuses. Les cellules normales et cancéreuses réagissent différemment à ces radiations et la radiothérapie antitumorale exploite cette différence : les cellules normales sont capables de réparer les altérations induites tandis que les cellules cancéreuses possédant des défauts de réparation de l'ADN vont être plus endommagées et cet excès va devenir cytotoxique. De plus, la radiosensibilité est maximale au cours des mitoses, et affecte les cellules qui se multiplient beaucoup. C'est pourquoi la tumeur cancéreuse sera, partiellement ou totalement, détruite sans trop endommager les tissus sains voisins.

Classiquement, le modus operandi consiste à pratiquer une séance par jour pendant 5 jours par semaines durant 5 à 6 semaines, ce fractionnement permettant aux tissus avoisinants de récupérer. Chaque séance délivre en moyenne une dose totale de 2 gray (Gy).

3. L'hormonothérapie

Les femmes présentant des tumeurs aux récepteurs hormonaux positifs et donc considérées comme hormonodépendants, vont bénéficier de l'hormonothérapie. Ce traitement systémique est ainsi le traitement-clé des formes de cancers du sein dits luminaux.

Le tamoxifène, par son action anti œstrogènique a été pendant longtemps le traitement de référence pour ces cancers, administré par voie orale de 20 à 40 mg par jour pendant 5 ans. Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM) qui inhibe la croissance des cellules tumorales par un antagonisme compétitif des œstrogènes (Figure 22).

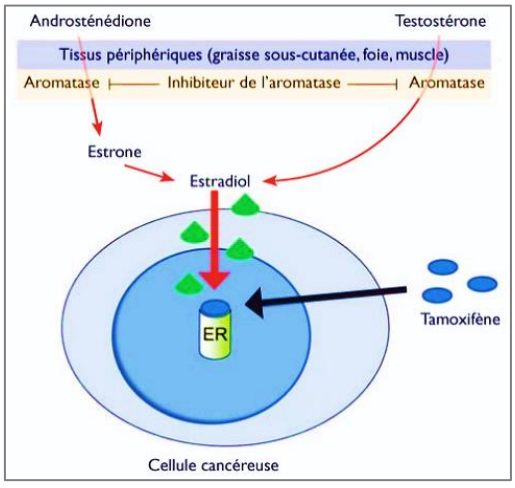


Figure 22. Schéma simplifié représentant la voie de synthèse des œstrogènes et l'action du tamoxifen.

Le tamoxifène est métabolisé en endoxifène, considéré comme son principal métabolite actif, entre autres par le cytochrome p450 de type CYP2D6.

Depuis les années 2000, l'hormonothérapie s'est enrichie avec la mise en évidence de l'efficacité d'un autre type de molécules : les inhibiteurs de l'aromatase qui permet la conversion des androgènes d'origine surrénalienne en œstrogènes dans les tissus périphériques et les cellules tumorales (Figure 22). Il existe 2 types d'inhibiteurs de cette enzyme : l'inhibiteur stéroïdien irréversible (exémestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (létrozole et anastrozole). Initialement indiqués chez les patientes ménopausées, ces inhibiteurs sont devenus à l'heure actuelle un standard suite à plusieurs grands essais randomisés ayant démontré un bénéfice en termes de survie sans récidive, voire de survie globale par rapport au tamoxifène (Pistelli et al., 2018).

4. Les thérapies ciblées

La caractérisation des évènements biologiques conduisant à la prolifération des cellules cancéreuses a été le point de départ du développement des thérapies dites *ciblées* car destinées à moduler spécifiquement les voie de signalisation médiées par certaines protéines incriminées appelées *cibles thérapeutiques.* Ces modulateurs de réponse biologique peuvent être des molécules ou des anticorps, le plus souvent bloquant l'activité d'un oncogène. Le premier représentant du développement de ces thérapies ciblées est le trastuzumab, anticorps humanisé hautement spécifique dirigé contre la région juxtamembranaire du domaine extracellulaire de la protéine HER2 qui a joué un rôle thérapeutique majeur dans les cancers du sein HER2 positifs (Figure 23). Ce modèle thérapeutique a ensuite ouvert la voie à d'autres thérapies ciblées utilisant des anticorps :

(i) ciblant HER2 : le pertuzumab, anticorps monoclonal humanisé qui cible quant à lui le domaine de dimérisation du récepteur HER2 (Figure 23).

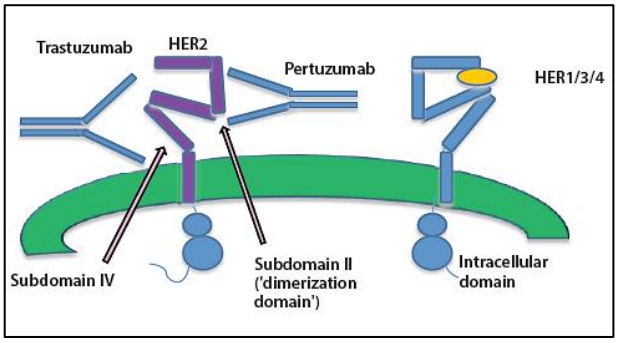


Figure 23. Mode d'action des anticorps bloquants ciblant HER2. Tiré de : O'Sullivan et al., 2014. *Le récepteur HER2 (appartenant à la même famille que les récepteurs HER1/EGFR, HER3 et HER4) est ciblé de façon différente par les anticorps monoclonaux Trastuzumab (sous-domaine IV) et Pertuzumab (sous-domaine II).*

(ii) ciblant l'angiogenèse : le bevacizumab (Avastin) anticorps monoclonal humanisé ciblant le VEGF. Initialement, cette stratégie avait pour objectif de priver les tumeurs de leur vascularisation et donc de prévenir la croissance tumorale. Mais de la théorie à la pratique, il s'est finalement avéré que l'effet thérapeutique observé était dû à une normalisation de la vasculature tumorale plutôt qu'à son inhibition (Jain et al., 2001).

Au-delà de ces biomédicaments, une autre génération de thérapies ciblées utilise des petites molécules dont les exemples phares sont les inhibiteurs de tyrosine kinases « TKI » (ex. le lapatinib ciblant à la fois les récepteurs EGFR et HER2 ; le sunitinib inhibant les récepteurs VEGFR, PDGFR, c-kit et flt3 ; etc). Conjointement, d'autres développements de molécules inhibitrices ont pu bénéficier des connaissances des voies de réparation des dommages à l'ADN ou du cycle cellulaire telles que l'olaparib (PARP inhibiteur) ou encore le palcociblib (CDK4/6 inhibiteur).

L'orientation de ces approches est de plus en plus rationnelle. Les thérapeutiques sont basées sur les caractéristiques tumorales pour répondre de la façon la plus adaptée possible aux besoins des malades en ciblant précisément les défauts présents : il s'agit du concept de « médecine personnalisée » ou « médecine de précision ». Ces traitements « sur mesure » font cependant face à certaines difficultés concernant leur mise en œuvre en pratique dans les centres d'oncologie : le cout, l'accès à la technologie et enfin les procédures de collecte et de stockage du matériel biologique nécessaires au profilage des tumeurs. Ces défis relevés devraient permettre d'exploiter au mieux les interconnexions étroites des réseaux de signalisation intracellulaires afin de proposer des solutions cliniquement pertinentes

5. Les chimiothérapies

A. Classification des principaux agents cytotoxiques

1. Médicaments provoquant des anomalies des brins d'ADN : les alkylants

- Cas du cyclophosphamide et sels de platine

Ces molécules créent une alkylation spécifique des bases puriques induisant un pontage des brins d'ADN et le blocage des processus de transcription et de réplication menant à l'apoptose cellulaire.

➔ Le cyclophosphamide (Figure 24)

Historique : La première guerre mondiale a tristement connu l'utilisation des « gaz moutarde », dont l'action sur la moelle osseuse de soldats exposés à ces gaz a d'abord permis de mettre en lumière leurs effets immunosuppresseurs. En 1942, les pharmacologues Louis Goodman et Alfred Gilman ont ainsi observé lors d'autopsies une diminution d'éléments du système lymphatique et supposèrent que ces agents chimiques pourraient induire une régression de tumeurs lymphatiques. Les composées de type « moutardes à l'azote » ont ensuite connu un développement en clinique et surtout en oncologie parmi lesquels on retrouve le cyclophosphamide inclus à l'heure actuelle dans différents protocoles de traitement. C'est ainsi, que l'ère de chimiothérapie dans le traitement des cancers a débuté.

MoA : le cyclophosphamide rajoute des groupements alkyles à l'ADN, rendant ainsi sa réplication et sa transcription impossible.

Le cyclophosphamide (ou Endoxan®) est une prodrogue qui chez l'homme nécessite d'être métabolisé (principalement dans le foie) par l'intermédiaire du cytochrome P450 2B6 pour pouvoir exercer son effet antitumoral.

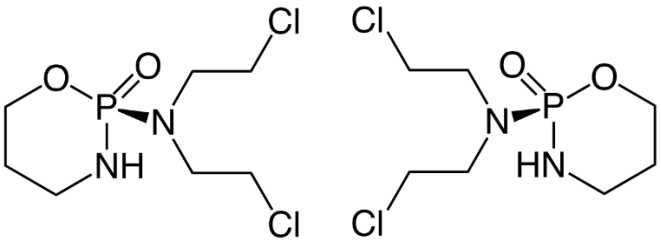


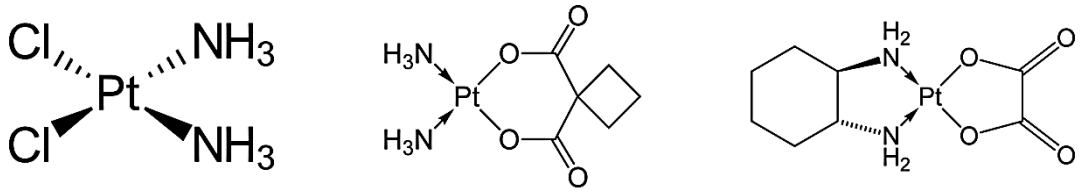
Figure 24. Structure chimique du cyclophosphamide.

➔ Les sels de platine (Figure 25)

Historique : Dans les années 1960 en Amerique, Barnett Rosenberg de l'université du Michigan découvre par hasard que des produits d'électrolyse des électrodes de platine pouvaient inhiber la division cellulaire de bacteries *E. coli* (Rosenberg et al., 1965). Les propriétés anticancéreuses du cisplatine ont alors été établies sur des modèles murins et la molécule entra en développement clinique dès 1971 puis approuvée par la FDA fin 1978 comme traitement antitumoral dans de nombreuses indications.

MoA : les sels de platine se fixent sélectivement sur les bases (A, G) et créent des adduits dans l'ADN empêchant toute réplication et transcription cellulaire.

Différents représentants chimiques de cette famille de molécules sont actuellement utilisés en cancérologie tel que le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine. Malgré la néphrotoxicité connue de ces dérivés de platine, leur efficacité est aujourd'hui indiscutable.



Cisplatine **Carboplatine** **Oxaliplatine**

Figure 25. Structure chimique des sels de platine.

2. Médicaments induisant des coupures d'ADN : les inhibiteurs de topoisomérase I et II

➔ L'irinotecan (ou CPT11, Figure 26)

Historique : En 1958, dans le cadre d'un programme d'étude des propriétés anticancéreuses des produits d'origine naturelle sponsorisé par le NCI (Institut National du cancer américain), les américains M.E. Wall et Jonathan Hartwel identifient un extrait de feuilles possédant des propriétés anticancéreuses issu de l'arbre nommé *Camptotheca acuminata* utilisé en médecine traditionnelle

chinoise. La substance active, un alcaloide, est ensuite isolée par M. C. Wani et nommée camptothécine. La cible moléculaire de la camptothécine est identifiée en 1985 comme étant la topoisomérase de type I, enzyme qui contrôle la structure topologique de l'ADN au cours de la réplication ou encore de la transcription.

Par la suite, des molécules analogues ont été synthétisées telles que le topotécan ou l'irinotécan, connu aussi sous le nom CPT-11.

MoA : L'inhibition de la topoisomérase de type I entraine des cassures de l'ADN simple brin bloquant la réplication et la transcription de l'ADN.

L'irinotécan est une prodrogue dont le métabolite actif, le SN38, inhibe la topoisomérase 1.

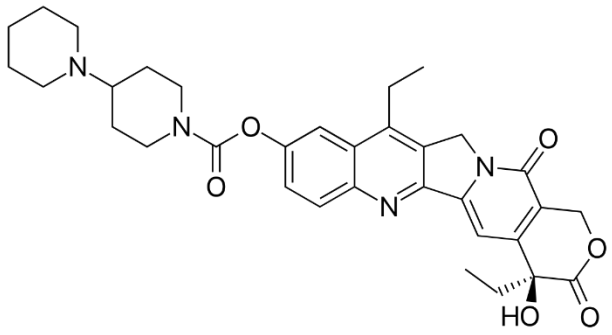


Figure 26. Structure chimique de l'irinotecan.

➔ Les anthracyclines (Figure 27)

Les anthracyclines sont produites par des bactéries du type *Streptomyces*, elles font partie des antibiotiques antineoplasiques.

Historique : En 1963, deux groupes de scientifiques indépendants isolent à partir de 2 souches différentes de bactéries *Streptomyces* une substance appelée rubidomycine par les uns (français, groupe Rhône-Poulenc, Vitry sur seine) en raison de sa couleur rubis et daunomycine par le groupe italien issu d'une filiale de ce même groupe pharmaceutique. Le nom de cette molécule fusionne ensuite en 1968 en daunorubicine. C'est en 1980 que sera créé la doxorubicine (ou hydroxydaunorubicine) connue aussi sous le nom commercial Adriamycine®.

Le protocole de traitement en France utilise l'epirubicine, un isomère de la doxorubicine (*ie 4'-épi-doxorubicine*), présentant une cardiotoxicité moindre que celle observée pour la doxorubicine. En effet, malgré le bénéfice indiscutable des anthracyclines en oncologie, l'impact de leur administration chronique sur la génération de cardiomyopathies reste un problème limitant (Minotti et al., 2004 ; Menna et al., 2008).

MoA : les anthracyclines s'intercalent entre deux paires de bases d'ADN, préférentiellement entre deux bases G-C suite à la formation de liaisons hydrogène spécifiques avec la guanine. De plus, ces molécules sont également des inhibiteurs des ADN topoisomerases de type II, lesquelles contrôlent la

conformation topologique de l'ADN. Cette inhibition, se traduit par des coupures de l'ADN double brin bloquant la réplication et la transcription de la matrice ADN.

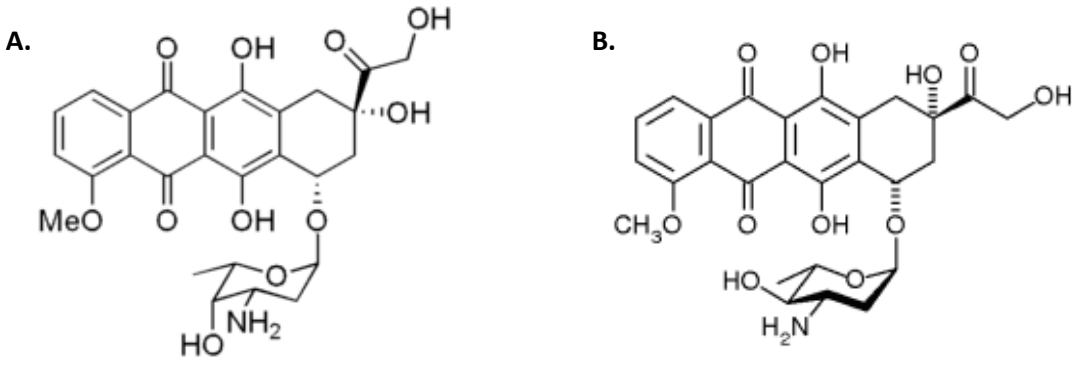


Figure 27. Structure chimique des anthracycles. *(A) Doxorubicine et (B) Epirubicine.*

3. Médicaments inhibant la synthèse de l'ADN : les antimétabolites

➔ Le 5-Fluorouracile ou 5-FU, Figure 28)

Il s'agit d'un analogue pyrimidique de l'uracile lequel est incorporé dans l'ARN sous forme d'UTP (uridine triphosphate) et constitue d'autre part la source principale de TTP (thymidine triphosphate) incorporée dans l'ADN ; cette dernière réaction enzymatique étant assurée par la thymidylate synthase. Le 5-FU une fois métabolisé dans la cellule en différents métabolites actifs agit sur la biosynthèse des acides nucléiques sous deux formes :

-le métabolite 5-FUTP s'incorpore dans les divers types d'ARN : la transcription en résulte erronée.

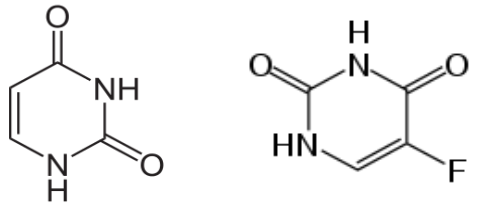
- le métabolite 5-FdUMP (5 fluorodésoxy-uracile monophosphate) bloque l'activité de la thimidylate synthase : la synthèse d'ADN est perturbée.

Historique : le fluorouracile fut synthétisé en 1957 suite aux travaux du professeur américain Charles Heidelberger (Wisconsin) qui en étudiant la toxicité de l'atome de fluor observa que celui-ci bloquait une enzyme vitale au métabolisme cellulaire.

MoA : En tant qu'analogue des bases pyrimidiques, le fluorouracile est transformé au sein de la cellule en différents métabolites cytotoxiques qui seront incorporés à la fois dans l'ADN et l'ARN, induisant un arret du cycle cellulaire et une apoptose.

Pharmacovigilance : Depuis les années 1990, plusieurs études ont montré que l'emploi 5-FU pouvait présenter une toxicité grave et parfois létale chez certains patients ayant un déficit enzymatique en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) laquelle intervient dans l'élimination du produit par l'organisme. Les recommandations concernant le dépistage systématique de la déficience en DPD ont été émises conjointement par la HAS et l'InCa en Décembre 2018 afin de limiter les risques d'évènements sévères.

La capécitabine (vendue sous le nom Xeloda®) est une prodrogue convertie en 5-fluorouracile dans les tissus. Elle peut être administrée par voie orale.



Uracile **5-FU**

Figure 28. Structure chimique comparée de l'uracile et du 5-FU.

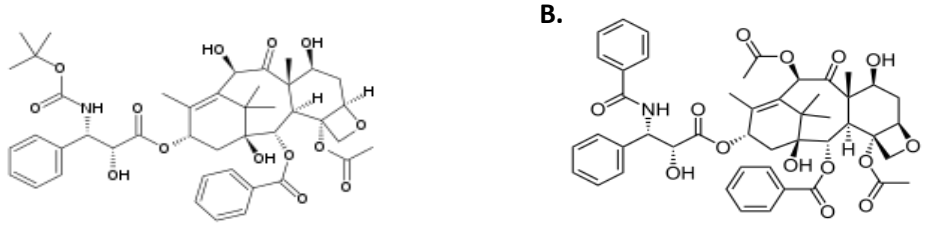
4. Médicaments interagissant avec la tubuline : les poisons du fuseau mitotique

➔ Les taxanes (Figure 29)

Historique : Dans les années 1960, le NCI (Institut National du cancer américain) a lancé une étude large sur les propriétés anticancéreuses des plantes du monde entier : le paclitaxel, issu de l'écorce de certaines espèces d'ifs fut ainsi identifié pour ses puissantes propriétés anticancéreuses. En 1980, une équipe française de l'institut de chimie des substances naturelles (Gif-sur-Yvette) isole à son tour une autre molécule cette fois issue des feuilles de l'if européen *Taxus baccata* et deux fois plus active que le paclitaxel : le docétaxel.

MoA : Les taxanes agissent comme des poisons du fuseau mitotique. Ces molécules empêchent la dépolymérisation des microtubules du fait de liaisons stables à la tubuline bloquant ainsi le mécanisme de mitose des cellules.

A. **B.**



Docetaxel (Taxotere®) **Paclitaxel (Taxol®)**

Figure 29. Structure chimique des taxanes. *(A) le docetaxel et (B) le paclitaxel.*

B. La polychimiothérapie

Il est rare de n'utiliser à la fois qu'un seul agent de chimiothérapie. En effet, on recherche souvent une potentialisation des effets anti-tumoraux par l'association de thérapies systémiques. L'efficacité du traitement repose donc sur l'utilisation de protocoles étudiés pour combiner des agents anticancéreux complémentaires dans leur mécanisme d'action afin d'esquiver les problèmes d'échappement et de résistance potentiels. Des protocoles sont ainsi internationalement établis et prescrits selon certaines modalités (caractéristiques cliniques de la patiente : atteintes ganglionnaires, la situation : néoadjuvante ou adjuvante, l'état d'avancement de la maladie : métastatique ou locale, les lignes de traitements, etc…).

Le protocole FEC (100 mg/m2 de fluorouracile « F », 500 mg/m2 d'epirubicine « E » et 500 mg/m2 de Cyclophosphamide « C ») est ainsi utilisé en France pour le traitement des cancers du sein et utilise 3 classes de cytotoxiques (antimétabolite + inhibiteur de topoisomérase + alkylant) qui agissent à des moments différents du cycle cellulaire (Figure 30).

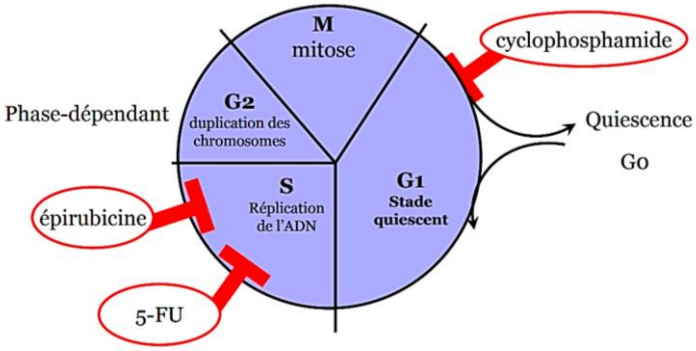


Figure 30. Etapes d'action des chimiothérapies utilisées au moment du cycle cellulaire. *Les anthracyclines (ici l'épirubicine) et le 5-FU agissent sur la phase S (réplication de l'ADN) alors que le cyclophosphamide agit en phase G1.*

C. Considération pratiques

Les chimiothérapies administrées ont des effets indésirables redoutés par les patients qui débutent un traitement anticancéreux. Les nausées et vomissements chimio-induits sont en effet des manifestations fréquentes parfois responsables de possibles complications métaboliques graves. Ceux-ci peuvent aller de la simple perte d'appétit à un apport calorique ou hydrique insuffisant menaçant le risque vital. La prescription d'antiémétiques sont donc très courantes en oncologie. Ces solutions médicamenteuses incluent : des anti-D2 (antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2), des anti-5-HT3 (antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3), des corticoïdes, des anti NK-1 (Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1) ou encore des benzodiazépines.

D. Faire coup double : utilisation des bioconjugués anticancéreux : exemple des ADCs (Antibody Drug Conjugate)

Cette stratégie rassemble l'efficacité conjuguée de l'approche des thérapies ciblées à l'approche chimiothérapie cytotoxique. Un très bon exemple de cette alliance est constitué par le T-DM1, issu du couplage de l'anticorps trastuzumab ciblant HER2 et de la molécule cytotoxique emtansine et approuvé par la FDA en 2013.

Le couplage de ces deux molécules a différents effets : en se fixant sur HER2, le trastuzumab empêche HER2 de stimuler la croissance des cellules cancéreuses. Le trastuzumab active également des cellules du système immunitaire, qui détruisent alors les cellules cancéreuses. Enfin, l'anticorps agit comme un vecteur qui une fois internalisé dans les cellules libère un agent antinéoplasique, ici l'emtansine (inhibiteur des microtubules) ce qui se traduit par une mort apoptotique sélective des cellules tumorales exprimant HER2 (Figure 31). Ce dernier effet est possible par le clivage de la liaison covalente existante entre les 2 molécules (*ie* l'espaceur) par les enzymes endolysosomales (les cathepsines) qui permet d'activer la molécule en agent cytotoxique pour les cellules.

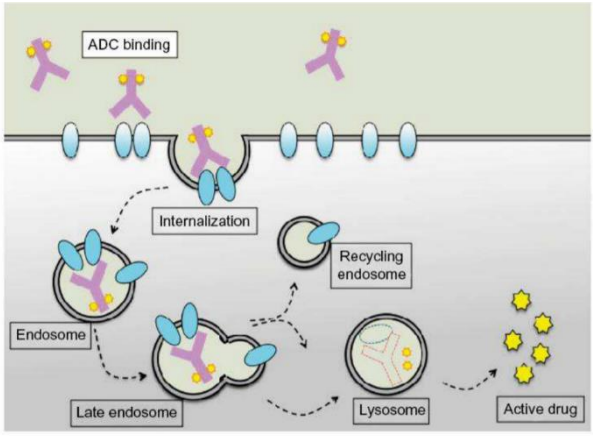


Figure 31. Illustration du mécanisme d'action des anticorps bioconjugués. *Les anticorps se fixent aux antigènes cibles à la surface des cellules tumorales ce qui déclenche leur internalisation ainsi que les cytotoxines liées (molécules ici représentées en jaune). Apres internalisation, l'anticorps suit la voie d'endocytose où les vésicules endosomales fusionnent avec les lysosomes. L'acidification ainsi que les enzymes contenues dans ces lysosomes permettent alors la protéolyse de l'anticorps, ce qui libère l'agent cytotoxique dans le cytosol de la cellule sous une forme active.*

6. Immunothérapie

Les points de contrôle du système immunitaire (appelés *checkpoints* en anglais) sont des récepteurs qui existent à la surface des cellules immunitaires qui interviennent dans la modulation de l'activation de ces cellules, ce qui permet de limiter la durée et l'intensité de la réaction immune. Les immunothérapies anti-*checkpoints* utilisées actuellement en cancérologie sont des anticorps monoclonaux dirigés contre des récepteurs inhibiteurs présents à la surface des lymphocytes (tels que par exemple CTLA-4 ou PD-1) ou leurs ligands comme PD-L1 (ligand de PD-1) notamment exprimé par les cellules tumorales), qui entrainent une levée de la suppression immunitaire induite par la formation des complexes récepteurs-ligands. Discipline en essor depuis quelques années dans le traitement des cancers, l'immunothérapie peine néanmoins à faire ses preuves en clinique dans le cas des cancers du sein.

En 2018, les résultats de l'essai IMpassion 130 communiqués au congrès de l'ESMO et parus dans le même temps dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* (Schmid et al., 2018) a révélé que la combinaison d'une chimiothérapie de nouvelle génération (nab-paclitaxel) associée à l'atezolizumab, un anticorps dirigé contre la protéine PD-L1, impliquée dans les mécanismes de régulation et de mise sous silence du système immunitaire par les cellules tumorales, permettait d'allonger le temps pendant lequel la maladie ne progressait pas dans l'ensemble des femmes traitées (7,2 mois *versus* 5,5 mois). Cet effet était encore plus net lorsque l'on ne comptabilisait que les femmes dont la tumeur exprime de façon notable la protéine PD-L1 (7,5 mois *versus* 5 mois). En termes de

survie globale, l'efficacité de la combinaison était aussi patente, faisant progresser de près de 10 mois la survie des patientes exprimant PD-L1.

Cet essai de phase III randomisé et réalisé en double aveugle auprès de 902 patientes touchées par un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique et provenant de plus de 40 pays a permis à l'issue d'un suivi de plus d'un an, de faire rentrer l'immunothérapie dans l'armada des thérapies du cancer du sein en Mars 2019.

L'atezoliuzumab de Roche est actuellement approuvé par la FDA dans le traitement des cancers TN métastatiques ou localement avancés en combinaison du nab-paclitaxel.

7. Réponse à la thérapie néoadjuvante

Dans la pratique quotidienne, on constate des progrès constants du fait de l'utilisation de ces différents protocoles et traitements médicamenteux (amélioration du pronostic, diminution des récidives…) cependant, le bénéfice clinique de tous ces thérapeutiques est limité par le fait que la plupart des tumeurs développeront une résistance au traitement.

En 2005, Rouzier et al., 2005 ont étudié l'efficacité d'un traitement néo-adjuvant dans une cohorte de 82 cancers du sein : 26% des patientes ont présenté une réponse histologique complète (RHC ou pCR pour pour *pathological complete response* en anglais). De façon intéressante, les auteurs ont notamment observé une distribution du taux de RHC très différente en fonction de la classification des sous-types moléculaires : de l'ordre de 45% pour les cancers HER2 positifs et TN contre seulement 6% pour les luminaux. Ces résultats ont depuis été rapportés par de nombreux groupes avec notamment l'analyse récente de 14 000 patientes par Haque et al., 2018 qui montre un taux de réponse global à la chimiothérapie néoadjuvante de 19% et qui confirment les disparités énormes entre la réponse au traitement et les différents sous-types de cancers du sein : les luminaux présentaient le taux de réponse le plus bas avec 0.3% tandis que les cancers HER2 positifs présentaient le meilleur taux de l'ordre de 38%.

De nombreux auteurs ont tenté d'identifier les déterminants de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein. L'étude publiée par Vincent-Salomon et al., 2004 se sont intéressés aux marqueurs de prolifération comme moyen de prédire la réponse à la chimiothérapie : celle-ci incluait 55 patiente et 3 marqueurs de prolifération (l'index mitotique, le Ki67 et la fraction de phase S) ont été analysés et se sont avérés prédictifs de la réponse à la chimiothérapie, avec un pouvoir discriminant plus fort pour l'index mitotique. De façon cohérente avec ces observations, Liedtke et al., 2009 ont montré, sur une série de 229 patientes, que le grade était significativement corrélé à la réponse histologique après CT néoadjuvante, un grade génomique élevé (*ie* mesure de l'expression de 97 gènes reflétant le grade histologique des tumeurs) étant associé à un taux de RHC plus important (40% *versus* 12 % pour le sous-groupe de tumeurs à bas grade génomique ; $p < 0,001$). Le grade étant essentiellement un reflet de la prolifération cellulaire, celui-ci apparait donc être un bon marqueur prédictif.

Ainsi un grand nombre de patientes résistent aux traitements administrées, l'enjeu demeure la compréhension des mécanismes de résistance (primaire ou secondaires) afin d'identifier les patientes qui répondront ou ne répondront pas.

Ce constat, illustre la nécessité d'identifier de nouvelles molécules ainsi que de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer des nouveaux schémas de traitement pour optimiser le succès thérapeutique. Cette génération de nouvelles stratégies thérapeutiques, requière pour cela une compréhension fine de la complexité sous-jacente des différents types de tumeurs du cancer du sein.

10. Profils métastatiques

L'évolution métastatique est l'éventualité la plus défavorable. Les cancers du sein localisés vont dans 20% à 30% des cas évoluer vers des métastases (Harris et al., 1993) et environs 6% sont d'emblée métastatiques (Xiao et al., 2018).

Le processus métastatique est défini comme : « une dissémination de cellules néoplasiques dans un site secondaire (ou de plus grand ordre) non contigu et distant, au sein duquel les cellules prolifèrent pour former une masse extravasculaire de cellules incomplètement différentiées ». Ces tumeurs secondaires vont alors grossir et perturber le fonctionnement des organes où elles logent jusqu'à ce qu'ils ne puissent plus assurer les fonctions vitales et entrainer le décès : 90% de la mortalité par cancer du sein est due aux métastases (Fouad et al., 2015).

- Pronostic :

La condition métastatique concerne ainsi un tiers des cas de cancer du sein et sa survenue marque un tournant évolutif dans la maladie. Une fois le cancer du sein métastatique diagnostiqué, le pronostic de survie change drastiquement en comparaison des formes locales et régionales telles que définies selon le programme SEER « *Surveillance, Epidemiology, and End Results* » (Figure 32, Noone et al., 2018).

SEER Stage*	5-year Relative Survival Rate
Localized	99%
Regional	85%
Distant	27%
All SEER stages combined	90%

** SEER stage:*
Localized: there is no sign that the cancer has spread outside of the breast
Regional: the cancer has spread outside the breast to nearby structures or lymph nodes
Distant: the cancer has spread to distant parts of the body

Figure 32. Tableau indiquant la survie relative à 5 ans selon le stade des tumeurs. Adapté de Noone et al., 2018.

La médiane de survie des patientes à ce stade se situe entre 2 et 3 ans (Cardoso et al., 2012). Très récemment, une méta-analyse a montré une survie médiane légèrement progressée à 38 mois (Caswell-Jin et al., 2018) indiquant très probablement l'amélioration indéniable de la prise en charge de ces patientes et des traitements disponibles au cours de ces dernières années qui ralentissent l'évolution.

Cependant, des variations importantes peuvent être observées, de l'ordre de quelques mois seulement tandis que certaines patientes survivront plus de 10 ans. (André et al., 2004). Plusieurs éléments influencent la survie des malades : parmi elles l'appartenance à un sous-type moléculaire donné (Kennecke et al., 2010, Lobbezoo et al., 2013). Le statut des récepteurs hormonaux et HER2 sont ainsi associés à des pronostics différents en situation métastatique.

- Facteurs de risque :

Certaines caractéristiques du cancer vont influencer le risque de récidives. Les facteurs déterminants sont l'âge (une femme jeune va tendre à avoir un cancer plus agressif et plus avancé au moment du diagnostic et donc un risque accru de métastases), la taille de la tumeur, le grade, l'envahissement ganglionnaire, la présence de signes inflammatoires et comme nous l'avons vu l'expressions des récepteurs hormonaux et HER2 (Yamamoto et al., 1998 ; Largillier et al., 2008).

- Profil métastatique :

L'apparition de métastases est le fruit d'une série d'évènements au cours desquels les cellules tumorales vont acquérir des caractéristiques particulières leur permettant de quitter le site tumoral primaire pour aller coloniser d'autres organes à distance en empruntant le système lymphatique ou les vaisseaux sanguins.

Pour cela les cellules vont devenir moins cohésives et vont adopter des phénotypes spécifiques (acquisition de propriétés migratoires et invasives, plasticité cellulaire avec comme manifestation principale la transition épithelio-mésenchymateuse…) qui leur permettent de remodeler leur environnement et de franchir les différentes barrières physiques nécessaires à leur propagation (intravasation, extravasation, etc…). Parfois, cette dissémination peut être un évènement précoce.

Selon la théorie de Sir J. Paget du « *Seed and Soil* » émise à partir d'observations de cancers du sein, l'implantation d'une métastase dépend de deux paramètres : d'une part la cellule tumorale ayant acquis un phénotype spécifique (ie « *la graine* ») et d'autre part l'organe dans lequel cette cellule va s'implanter (« *le terreau* ») (Paget et al., 1989).

Il est à noter que ces tumeurs secondaires diffèrent fréquemment du site primaire notamment en ce qui concerne le statut d'expression des différents récepteurs : une conversion du statut RE a été vu dans 26% des cas, et de RP dans 44% des cas (Holdaway et al., 1983 ; Meng et al., 2016 ; Wame et al., 2018).

Bien que tous les organes puissent être le siège de métastases, certaines localisations sont plus courantes. Des 1983, les résultats de séries d'autopsies ont permis de décrire les sites les plus communément concernés. Les métastases de cancer du sein sont observées de façon préférentielle au niveau des os, des poumons, du foie et du cerveau (Lee et al., 1983 ; Figure 33).

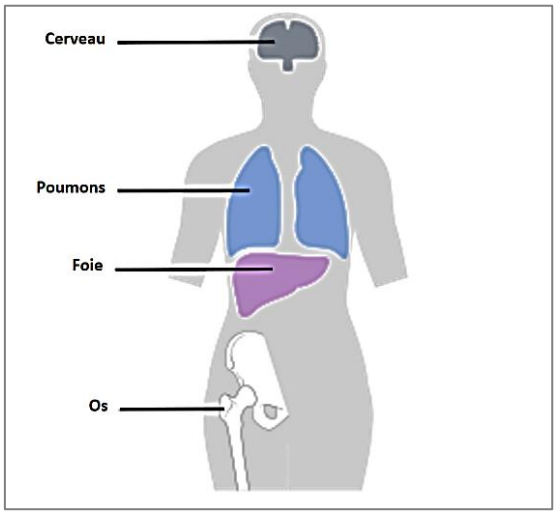


Figure 33. Représentation des sites métastatiques les plus fréquents observés lors de cancers du sein.
Le cerveau, les poumons, le foie et les os sont les organes les plus souvent atteints.

Un des mécanismes possibles expliquant les quatre sites préférentiels de métastases pour le cancer du sein a été rapporté. Ce tropisme serait expliqué par la production sur les cellules tumorales du récepteur de chimiokine CXCR4. (Muller et al., 2001). Ce récepteur n'est pas exprimé dans le tissu épithélial mammaire sain tandis qu'il est fortement présent dans les cellules métastatiques. De plus, le ligand de CXCR4 (*ie* CXCL12=SDF1) est lui exprimé par de nombreux tissus sains mais révèle des niveaux d'expression particulièrement élevés dans 3 des 4 tissus cibles des métastases du sein (moelle osseuse, poumon et foie) ainsi que dans les ganglions lymphatiques ; passage obligé lors de la dissémination par la voie lymphatique (Borsig et al., 2014).

Ce constat est toujours d'actualité et a été confirmé par les travaux de Smid et al., 2008 dans lesquelles les métastases osseuses représentent par ordre de fréquence 49% des récidives, suivies par les métastases pulmonaires (21%), les métastases hépatiques (12%) puis de façon assez proche les métastases cérébrales (10%) et de la plèvre (8%).

Toutefois, on observe des comportements métastatiques différents selon les sous-types moléculaires de cancers des patientes. Ainsi, les métastases osseuses sont les métastases les plus fréquemment observées pour les cancers du sein luminaux. A l'inverse, les métastases cérébrales sont plus souvent retrouvées chez les cancers basaux/triple négatifs. Ces différences de tropisme pourraient illustrer des environnements plus favorables selon la nature des tumeurs (Figure 34).

Subtype	Site of relapse					
	Bone	Lung	Liver	Brain	Pleura	Total
Luminal B	26 (36.6)	11 (36.7)	2 (11.1)	1 (7.1)	5 (41.7)	45
Luminal A	22 (31.0)	2 (6.7)	4 (22.2)	1 (7.1)	5 (41.7)	34
Erbb2	14 (19.7)	4 (13.3)	6 (33.3)	3 (21.4)	0 (0.0)	27
Normal	4 (5.6)	1 (3.3)	2 (11.1)	1 (7.1)	1 (8.3)	9
Basal	5 (7.0)	12 (40.0)	4 (22.2)	8 (57.1)	1 (8.3)	30
Total	71	30	18	14	12	145

Figure 34. Fréquence des sites métastatiques en fonction des sous-groupes de cancer du sein. *Les valeurs indiquées représentent le nombre de cas recensés par site métastatique selon les sous-types désignés. Les nombres entre parenthèses correspondent aux pourcentages des colonnes.*

Ces différents patterns métastatiques sont d'ailleurs corrélés avec le pronostic : Par exemple, la survie globale de patientes TNBC présentant des métastases osseuses est la meilleure avec 16,6 mois de survie médiane contre 4,3 mois pour les patientes arborant des métastases cérébrales ce qui représente le pire scénario en termes de survie (Tseng et al., 2013).

- Traitements du cancer du sein métastatique :

Le *cancer du sein métastasé* est considéré comme une maladie incurable, mais de mieux en mieux combattue, maladie avec laquelle on peut vivre des années. Le choix du type de traitement en phase métastatique reste une décision complexe qui tiens compte de plusieurs éléments : l'état général de la patiente, la caractéristique évolutive de la maladie, les propriétés biologiques tumorales (présence de certains récepteurs ou oncogènes actionnables pharmacologiquement…), les séquelles éventuelles des traitements précédents (neuropathies, fonction cardiaque…). L'optique est d'obtenir une efficacité et d'assurer un confort de vie en limitant le risque de toxicité cumulée des traitements administrés sans réduire leur bénéfice.

Les options thérapeutiques sont alors multiples : selon les cas la radiothérapie, l'hormonothérapie (présence des récepteurs RH+), les chimiothérapies ou les thérapies ciblées telles le Trastuzumab (HER2+) sont prescrites /préconisées/privilégiés.

L'arsenal anti-cancéreux est ainsi très diversifié, 23 drogues sont recommandées par le National Comprehensive Cancer Network (Gradishar et al., 2018) ou approuvées par la FDA en 2018. Tout récemment (Mars 2019), l'immunothérapie est venue accroitre cette armada avec l'approbation de l'atezolizumab, un inhibiteur de checkpoint immunitaire anti PD-L1, utilisé en en combinaison du nab-paclitaxel pour les cancers du sein triple négatifs métastatiques ou localement avancés.

Toutes les classes thérapeutiques peuvent ainsi être concernées, les drogues peuvent être utilisables en monothérapie avec comme exemple probant celui de l'oxaliplatine mais il s'agit le plus souvent de polychimiothérapies. Les possibilités les plus fréquentes concernent les associations avec les drogues de références (ex. gemcitabine-paclitaxel, capecitabine-docetaxel…) ; l'addition du nombre d'agents permettant d'accroitre le taux de réponse.

11. Considérations psycho-sociales.

De façon commune aux autres types de cancers et autres pathologies graves, les patientes atteintes de cancer du sein ressentent souvent une épée de Damoclès peser sur leur vie et celle de leur entourage suite à l'annonce du cancer. Un cancer affecte la patiente mais également leur famille et leurs proches, les aidants ayant aussi une part importante dans ces combats. Mon expérience personnelle ne peut que l'attester.

Outre les aspects médicaux et « l'angoisse de la mort », une particularité spéciale les caractérise néanmoins : l'impact psychologique et psychosocial inhérents à la dimension physique que représentent les seins chez une femme.

En effet, les seins sont associés à l'attractivité, la sexualité, la féminité, et à la maternité d'une femme. En raison de l'impact sociétal de l'aspect physique et extérieur d'une personne, l'apparence d'une

femme ayant vécu un cancer du sein s'en retrouve altéré, ce qui peut provoquer un manque d'estime de soi, notamment de par les chirurgies lourdes subies (mastectomies, … etc même si des situations permettent parfois une reconstruction esthétique rapide ou l'adoption de protocoles de traitement *; ie neoadjuvants ;* qui tendent réduire les tailles de tumeur au maximum afin de permettre le conservation du sein malade) mais également de par les effets secondaires des traitements qui affectent aussi la qualité de la peau, les muqueuses, la prise de poids, la baisse de la libido, la fatigue etc.

Le second traumatisme expérimenté par certaines femmes concerne de la perte des cheveux causée par l'emploi des chimiothérapies. En effet, la chevelure est synonyme de beauté dans de nombreuses cultures et est souvent vécu de façon encore plus négative que la perte d'un sein car elle est associée à l'identité d'une personne et demeure un élément visuel extérieur et un rappel visible de l'état de malade du cancer.

Le bien-être intérieur se retrouve souvent bouleversée en cas de cancers du sein bien au-delà de l'image corporelle, ce qui touche au vécu intime, aux émotions et aux ressentis. L'appréciation de soi et les relations à l'autre même inconscientes peuvent être source de mal-être. A l'extrême, des sentiments douloureux sur le plan psychique peuvent survenir et être source d'une véritable détresse pour les patientes confrontées au cancer avec manifestation de troubles anxio-dépressifs chez certaines d'entre elles (Fallowfield et al., 2010 ; Lewis-Smith et al., 2015).

Ces considérations, notamment dans le contexte des résultats identifiés au cours de ce travail de thèse sur les effets potentiels des antidépresseurs dans le cancer du sein mènent à certains questionnements épidémiologiques ; nous reviendrons sur ces aspects plus loin dans ce mémoire.

Chapitre 2. Les Cancers du Sein Triple Négatifs

1. Epidémiologie et profil clinique

Comme précédemment énoncé, 15 à 20% des cancers du sein appartiennent au sous-groupe triple négatif. Ces cancers se définissent par l'absence d'expression des 3 marqueurs considérés de façon historique pour classer les cancers du sein (absence d'expression du récepteur aux œstrogènes RE, à la progestérone RP et absence d'amplification et de surexpression de HER2). Selon les cohortes et les méthodes de significativité pour définir les seuils de positivité, l'incidence varie quelque peu (Carey et al., 2007). Néanmoins, toutes les études montrent un âge au diagnostic plus jeune dans cette population ainsi qu'une proportion de stades avancés plus forte que dans les autres cancers du sein non-TN. Il s'agit de cancers particulièrement agressifs, à fort potentiel métastatique et qui demeurent incurables à l'heure actuelle. En effet, moins de 30% des femmes possédant un cancer TN métastatique survit à 5 ans (Foulkes et al., 2010 ; Brouckaert et al., 2012). En raison de l'absence de thérapie ciblée validée utilisable en clinique, la majorité des femmes finissent par décéder malgré les chimiothérapies. Leur pronostic reste particulièrement sombre du fait d'un risque important de rechute précoce (Figure 35) et de décès dans les 5 premières années suivant le diagnostic initial en comparaison des autres sous-groupes (Figure 36). Les sites métastatiques ont également des sièges un peu différents des autres types de cancers, avec observation de métastases pulmonaires et cérébrales plus fréquentes (Figure 37).

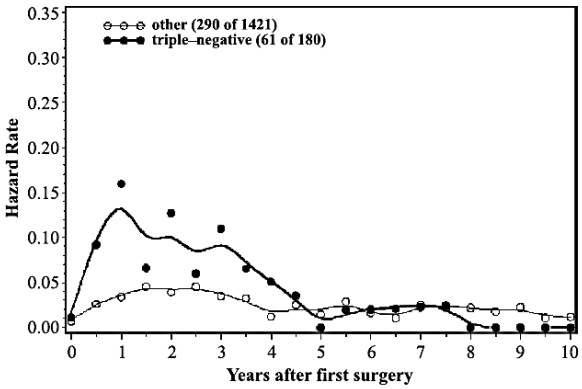


Figure 35. Illustration du taux de rechute métastatique dans les cancers du sein au cours du temps. Issu de Dent et al., 2007. *La courbe représentant les cancers TN (cercles pleins) montre un taux de rechute précoce élevé (dans les 5 premières années) comparativement aux autres sous-types (représentés en cercles vides).*

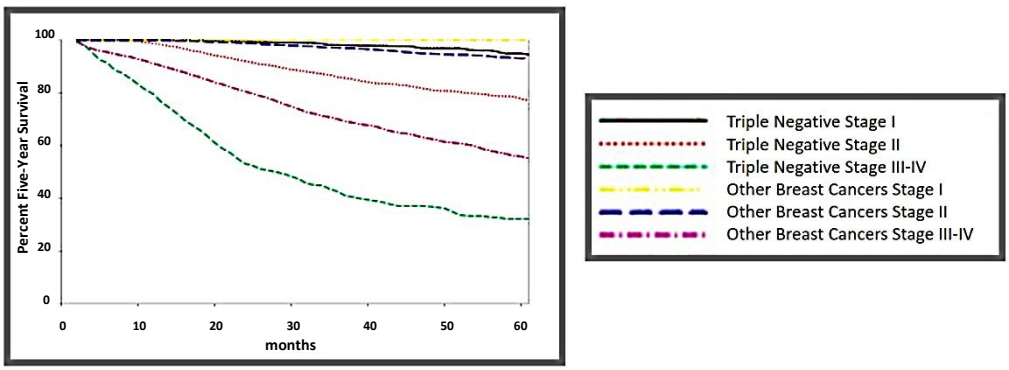


Figure 36. Comparaison du taux de survie à 5 ans des cancers TN *versus* non-TN selon le stade au diagnostic. Issu de Bauer et al., 2007.

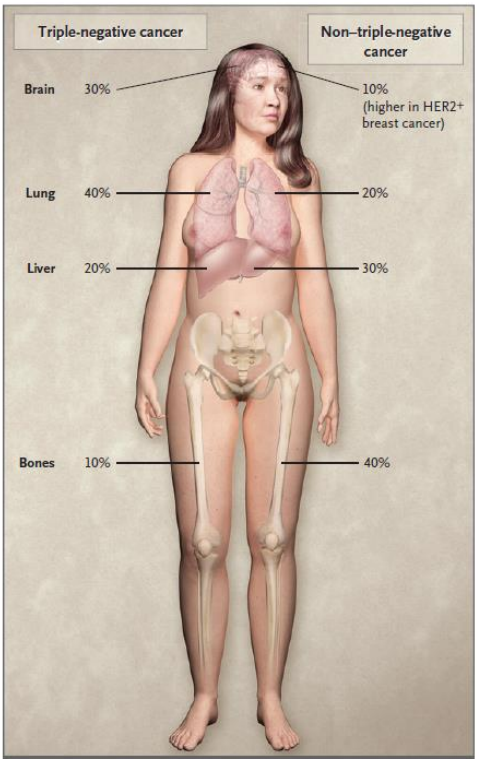


Figure 37. Sites métastatiques les plus fréquents des cancers du sein TN comparés aux autres formes de cancers non-TN. D'après Foulkes et al., 2010.

La présentation clinique de ces cancers TN en fait souvent des cancers dits *d'intervalle*, c'est-à-dire survenant entre 2 mammographies. En effet, les tumeurs TN se développent rapidement et peuvent échapper au dépistage par mammographie ou touchent des femmes jeunes qui ne sont pas encore concernées par ce dispositif. La taille tumorale est souvent déjà importante au moment du diagnostic, le grade élevé et l'envahissement ganglionnaire plus fréquent (Dent et al., 2007). De plus, il existe des disparités ethniques et sociologiques rapportées aux USA, où les cancers TN sont plus fréquemment observées chez les femmes afro-américaines et hispaniques (Figure 38 ; Carey et al., 2006).

	Basal-like (n=100)	HER2+/ER- (n=33)	Luminal A (n=255)	Luminal B (n=77)	*P*-value
AA Premenopausal	39%	9%	36%	9%	<.001
AA Postmenopausal	14%	7%	59%	16%	
White Premenopausal	16%	6%	51%	18%	
White Postmenopausal	16%	6%	58%	16%	
Stage I	24%	28%	44%	39%	.06
Stage II	62%	53%	47%	54%	
Stage III-IV	13%	19%	9%	6%	
Lymph node +	41%	56%	34%	47%	.04
Invasive ductal	84%	94%	70%	79%	<.001
Invasive lobular	0	0	12%	7%	
Mixed	6%	6%	9%	12%	
"Poor" histologies	10%	0	3%	1%	
Grade III	84%	75%	31%	31%	<.001
p53 mutated	44%	43%	15%	23%	<.001

Figure 38. Caractéristiques des différents sous-types de cancers du sein au diagnostic. Adapté de Carey et al., 2006. *Encart rouge : la prévalence des cancers du sein de type Basal est deux fois plus importante dans la population afro-américaine (AA) comparée à la population caucasienne (White).*

Actuellement, les femmes atteintes d'un cancer du sein dans sa forme TN ont des options de traitement limitées puisque seule la chimiothérapie demeure le traitement systémique disponible. Le protocole comprend notamment des anthracyclines (doxorubicine ou epirubicine) associés à des taxanes (docetaxel ou paclitaxel).

Du fait de leur niveau prolifératif élevé, ces tumeurs sont initialement plus chimiosensibles que les autres types de cancers du sein comme l'illustrent les gènes définissant le cluster « Proliferation » enrichi dans le sous-type TN et cibles de la plupart des agents cytotoxiques usuels (Figure 39). Cependant, leur forte instabilité génétique génère rapidement des mécanismes de résistance aux traitements.

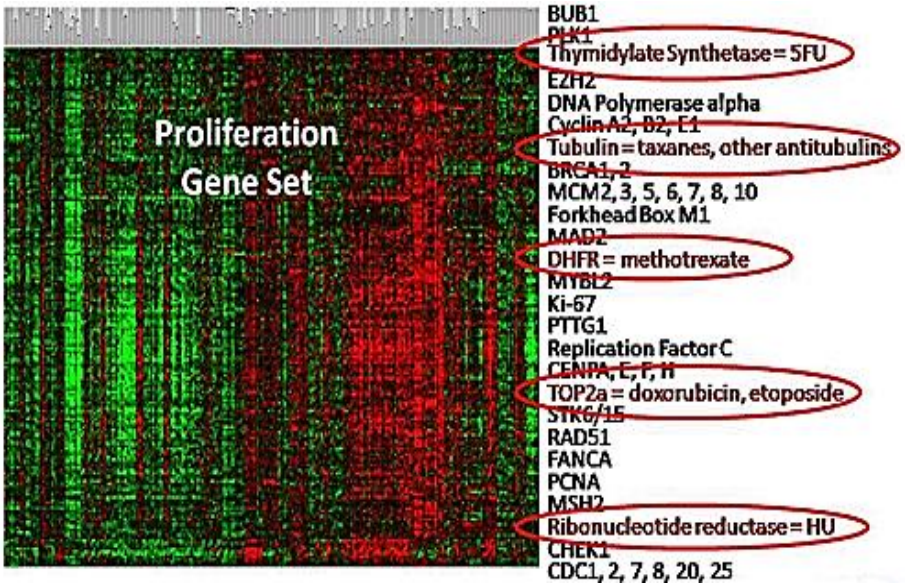


Figure 39. Clustering hiérarchique montrant l'expression de gènes de prolifération et cibles de chimiothérapies dans les tumeurs TN. Source : Lecture Lisa A Carey, 2010.

L'identification de nouveaux traitements et de nouvelles cibles thérapeutiques constitue donc un enjeu majeur de la prise en charge de ces patientes et représente actuellement un domaine actif d'investigation.

2. Anatomopathologie des cancers TN

Du point de vue histologique, les cancers TN sont essentiellement des carcinomes canalaires de haut grade, présentent souvent des zones nécrotiques et arborent de nombreuses atypies cellulaires. Ces tumeurs présentent un index mitotique élevé, mesurent la plupart du temps une taille supérieure à 2 cm (2/3 des cas ; Dent et al., 2007) et semblent pousser la frontière avec les tissus voisins (*ie* marges refoulantes alias « *pushing invasion borders* »). Le pléomorphisme cellulaire est très marqué, un infiltrat lymphytaire stromal est souvent retrouvé ainsi que des emboles (Rakha et al., 2006 ; Livasy et al., 2006 ; Foulkes et al., 2010).

3. Classification Basal-like (BLBC) et dénomination TN

Comme décrit dans les chapitres antérieurs, 5 à 6 profils moléculaires ont été modélisés dans les cancers du sein (Perou et al., 2000 ; Sorlie et al., 2001 ; Sorlie et al., 2003 ; Rakha et al., 2008 ; Reddy et al., 2011). Parmi eux, le sous-groupe basal-like (BLBC) dont l'expression génique est proche des cellules basales mammaires et qui représente 8 à 20% des cancers du sein (Perou et al., 2000). Cette nouvelle classification basée sur les analyses génomiques des cancers, permet de rapprocher les cancers TN de de ces cancers basal-like bien que les deux entités ne soient pas strictement superposables. En effet, d'importantes similitudes les unissent comme l'âge jeune au diagnostic, la taille tumorale plus élevé, l'invasion ganglionnaire plus fréquente, la survie globale et sans récidive plus courtes et la surreprésentation dans la population afro-américaine (Milikian et al., 2008). Il existe un débat sur l'intérêt de la différenciation des TN et BLBC. Pour certains, les deux populations sont quasiment équivalentes et leur distinction sans impact thérapeutique (Rakha et al., 2007, Reis-Filho et al., 2008). De plus, l'identification des BLBC nécessite des méthodes anatomopathologiques plus complexes, coûteuses et incomplètement validées qui ne permettent pas de classer en routine clinique les tumeurs avec la même facilité que la catégorisation triple négative.

Pourtant, si les appellations TN et basal-like sont souvent considérées comme synonymes, elles ne le sont pas complètement : les données cliniques, transcriptomiques et immunohistochimiques ont montré que les cancers du sein TN et BLBC étaient bien des sous-types distincts. D'autres auteurs défendent donc la dénomination précise basal-like en s'appuyant sur la classification génomique montrant une différence de pronostic indiscutable en défaveur du sous-groupe basal-like (Bertucci et al., 2008). Pour ces derniers, une méthode d'identification des BLBC aurait un intérêt pratique pour certaines thérapies ciblées (inhibiteurs de PARP, anti-EGFR et anti-cKit). La discrimination de ces deux formes de cancers est donc bien avérée et bien qu'il existe un grand recouvrement entre eux, il n'est pas total : 20% à 30% des tumeurs triple négatives ne sont pas basal-like et 20% à 40% des tumeurs basal-like ne sont pas triple négatives La concordance imparfaite entre les deux désignations est illustrée dans la figure suivante : Figure 40.

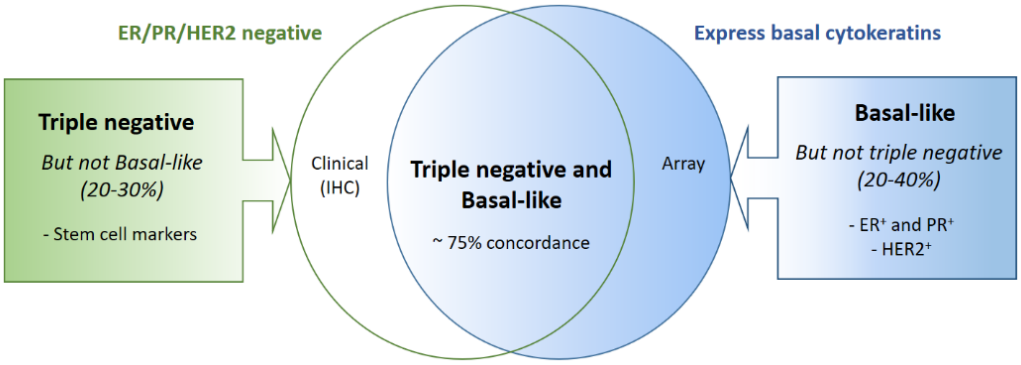


Figure 40. Comparaison des entités triple négatives et basal-like. Adaptée de Frères et al., 2010 et de Ballinger et al., 2016. *Le diagramme de Venn illustre un chevauchement de 75% entre les entités définies selon une classification immunohistochimique ou un profil moléculaire (ie d'expression génique).*

4. Lien BRCA1

Il est également essentiel de définir ici le lien entre les cancers TN, BLBC et le statut BRCA1. En effet, la majorité (60 à 70%) des patientes présentant une mutation familiale du gène BRCA1 ont un aspect morphologique de type basal-like ou TN (Kreike et al., 2007 ; Foulkes et al., 2010, Oakman et al., 2010,

Carey et al., 2010 ; Stover et al., 2016). Leur profil immunohistochimique a montré une superposition dans 75% à 95% des cas (Foulkes et al., 2003), tout comme leur degré d'instabilité génétique liée à une anomalie de la réparation de l'ADN (Mullan et al., 2006). Leur aspect évolutif est également assez semblable (Foulkes et al., 2004). L'hypothèse d'une corrélation entre les tumeurs sporadiques triples négatives ou de type basal et un disfonctionnement du gène BRCA1 a donc été évoquée sachant que, selon les études, 10% à 18% des cancers TN ou basal-like comportent une mutation du gène BRCA1 (Turner at a, 2004). Le concept de BRCA*ness* a ainsi été rapporté dans environ 15% des cancers du sein : ces tumeurs présentent un phénotype BRCA*ness* c'est-à-dire un déficit fonctionnel de BRCA1 qui eut être dû à des mutations de ce gène, mais qui peut être également provoqué par d'autres biais, comme par exemple une expression réduite notamment par méthylation de son promoteur, ou une inactivation d'autres gènes impliqués dans la même voie de réparation comme le gène *Fanconi Anemia* (Turner at a, 2004 ; Matros et al., 2005 ; Turner et al., 2007 ; Rakha et al., 2008 ; Alli et al., 2009).

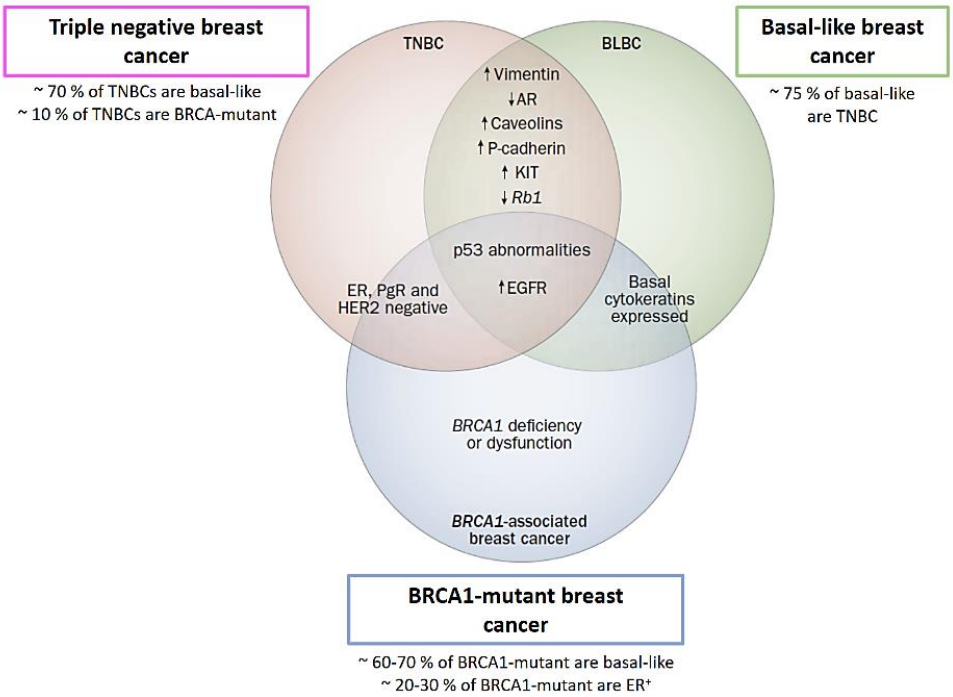


Figure 41. Diagramme de Venn illustrant les chevauchements entre les cancers du sein TN, BLBC et le statut BRCA1. Adaptée de Carey et al., 2010 ; Stover et al., 2016. *Les fréquences de chaque entité et leurs caractéristiques moléculaires sont indiquées.*

Les défauts de réparation des cassures doubles brins par recombinaison homologue observés dans ces tumeurs les rendent plus susceptibles aux chimiothérapies. Cette déficience de fonction BRCA1-like est notamment exploitée dans la notion de létalité synthétique lors de l'utilisation d'agents ciblant les mécanismes de réparation de l'ADN tels que les inhibiteurs de PARP (ex. Olaparib) qui augmentent le nombre de cassures doubles brins. Les agents alkylants tels que les sels de platine, sont également proposés comme traitement de ces cancers en raison de leur capacité à induire de cassures irréversibles via la formation de liaisons interbrins dans l'ADN. Ces deux types de molécules montrent en effet une efficacité supérieure dans un contexte BRCA1 (Figure 42).

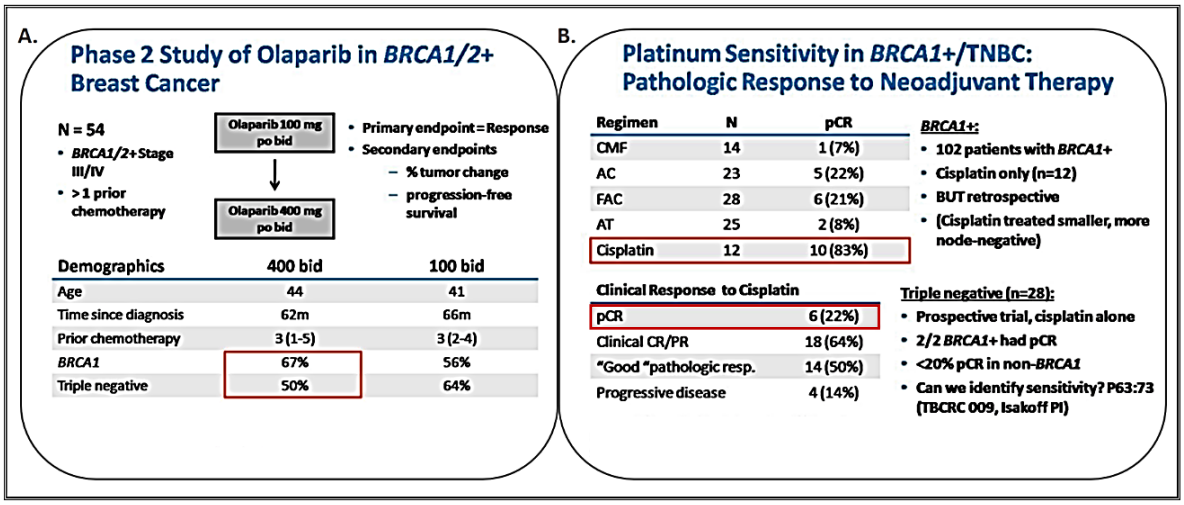


Figure 42. Efficacité des traitements Olaparib et cisplatine dans les cancers TN comparés aux formes BRCA1 mutées. Source : Lecture Lisa A Carey, 2010. Figure adaptée de Tutt et al., 2009 ; Byrski et al., 2010 et Silver et al., 2010. *(A) Etude démontrant la supériorité de l'olaparib dans les cancers BRCA1 mutés par rapport aux cancers TN (67% versus 50%). (B) Etude démontrant de même la supériorité de réponse au cisplatine (83% versus 22%).*

5. Autres classifications : la distinction du sous-groupe *Claudin-low*

Parmi les cancers de type basal, une première sous-catégorie a été identifiée en 2007 par Herschkowitz et al., 2007 définissant le groupe « *Claudin-low* ». Ces tumeurs ont ainsi été nommées de par leur sous-expression de gènes impliqués dans l'adhésion cellulaire (Occludin, E-cadherine, Claudin 3, 4 et 7).

Les claudines sont des protéines situées au niveau des jonctions serrées qui se trouvent au pôle apical des cellules épithéliales et qui permettent les contacts cellule-cellule (Figure 43). Il existe 24 membres de la famille des claudines (CLDN), mais seules les CLDN -1, -3, -4, et -7 sont exprimées au niveau de la glande mammaire humaine (Tokes et al., 2005).

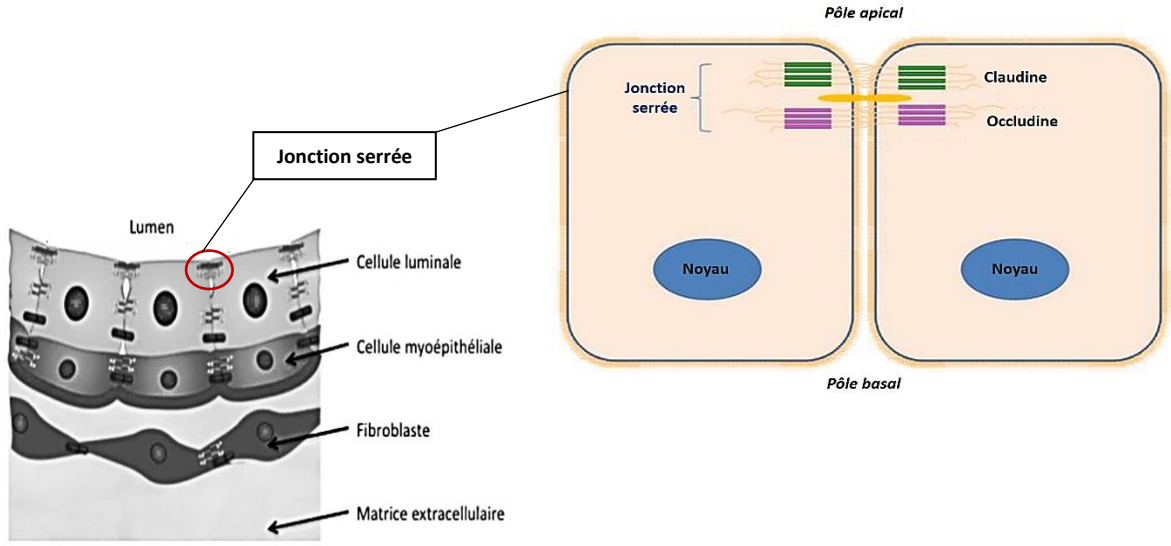


Figure 43 : Représentation schématique des jonctions intercellulaires dans l'épithélium mammaire. Adapté de Cyr et al., 2016. *Les jonctions serrées sont retrouvées du côté apical des cellules luminales, près du lumen, et sont notamment constituées des protéines de la famille des claudines et de l'occludine.*

Les tumeurs *claudin-low* sont aussi caractérisées par un niveau d'expression élevé de gènes impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse (SNAIL1, SNAIL2, Vimentine, TWIST1, TWIST2, ZEB1, ZEB2), présentent des caractéristiques des cellules souches avec un enrichissement fort des marqueurs $CD44^{+}/CD24^{-/low}$ et possèdent en particulier une forte expression de gènes du stroma notamment de type lymphoid T $CD8^{+}$ (Figure 44) en accord avec la présence d'un infiltrat immunitaire dense (Hennessy et al., 2009 ; Prat et al., 2010).

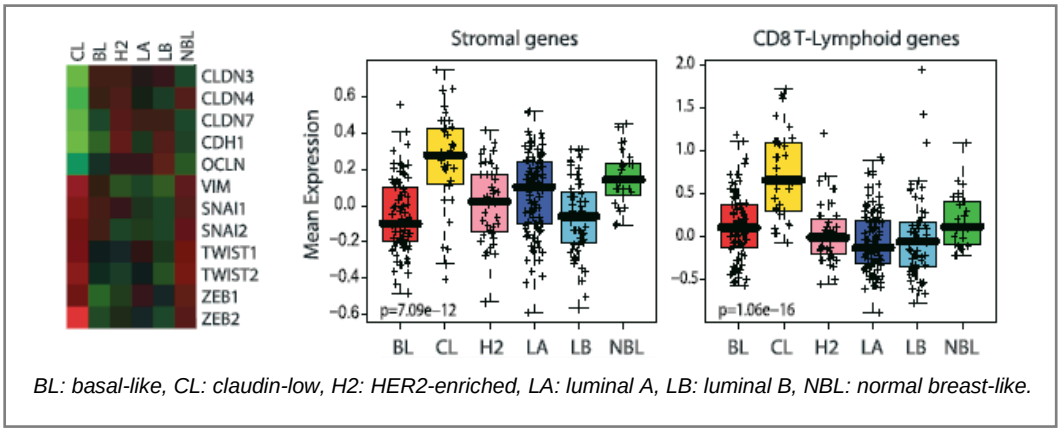


Figure 44. Représentation de l'expression des principaux gènes discriminant le sous-groupe *claudin-low* dans les cancers du sein. *A gauche, carte de chaleur des marqueurs de la transition epithélio-mesenchymateuse (vimentin [VIM], Snail-1 [SNAI1], Snail-2 [SNAI2], TWIST1, TWIST2, ZEB1, ZEB2, E-cadherin [CDH1], et claudines 3 [CLDN3], 4 [CLDN4] et 7 [CLDN7]). A droite, expression des signatures de gènes du stroma et immunitaire T $CD8^{+}$. Tiré de Prat et al., 2010.*

Le sous-groupe a depuis été décrit dans plusieurs études (Prat et al., 2010 ; Prat et al., 2011 ; Perou et al., 2011). Sur le plan clinique, ces tumeurs représentent jusqu'à 30% des cancers TN, sont généralement RE-/RP-/HER2- (Figure 45), affichent fréquemment une différenciation métaplasique ou médullaire et sont de moins bon pronostic que les tumeurs de type basal-like. Prat et al., 2010 ont ainsi montré chez ces patientes un faible taux de réponse complète après chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracyclines et de taxanes (38.9% *versus* 73.3% pCR rates ; p = 0.08).

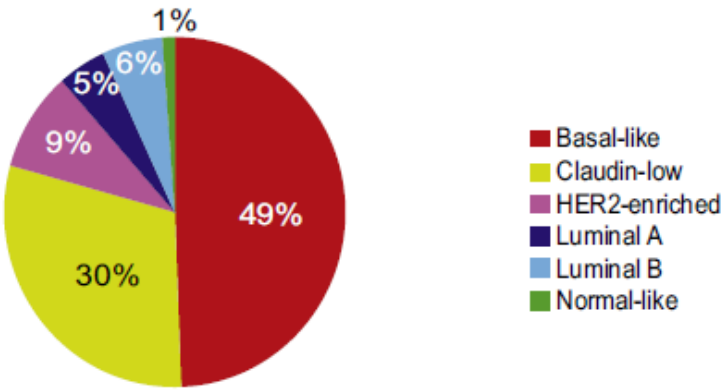


Figure 45. Distribution des sous-types intrinsèques de cancer du sein. Tiré de Prat et al., 2010. *Les valeurs indiquées représentent le pourcentage de tumeurs appartenant aux différents sous-types de cancers du sein en considérant la classification claudin-low (ici en jaune).*

6. Hétérogénéité évidente des cancers TN : les autres classifications

Comme illustré par Stacoffe et al., 2017, les cancers du sein triple négatifs sont une « pseudo-entité en cours de démembrement » (Figure 46). Véritable boite noire nommée par défaut, elle définit une entité nébuleuse de sous-catégories de cancers, démontrant sa dramatique hétérogénéité à la fois clinique et biologique.

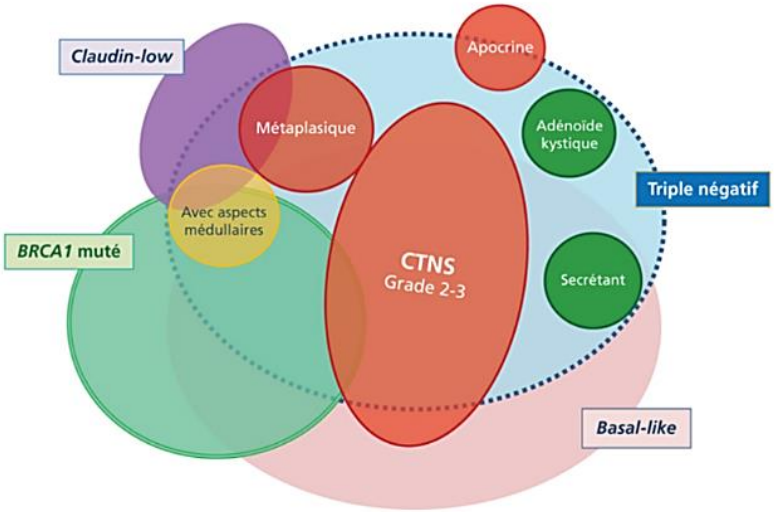


Figure 46. La « nébulleuse » des cancers TN. D'après Stacoffe et al., 2017. *Les cancers TN sont cerclés de pointillés bleus, les profils moléculaires basal-like sont en rose et les claudin-low en violet. La présence d'une mutation BRCA1 est représentée par un double cercle vert. Les formes histologiques sont cerclées en trait plein : formes agressives en rouge, formes plus indolentes en vert et formes avec aspect médullaire en jaune (de pronostic intermédiaire).*

D'ailleurs, une des difficultés majeures pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, est sans doute liée à cette forte hétérogénéité des tumeurs TN. Les travaux de Lhemann et al., 2011 ont encore plus bouleversé ces classifications en montrant une diversité encore supérieure à celle déjà illustré pour ces cancers. Ils ont analysé 21 datasets publics comprenant 587 tumeurs TN qu'ils ont pu classer en 6 sous-types moléculaires sur la base de leur transcriptome (Figure 47) : deux « basal-like » (BL1 et BL2), un « immunomodulatory », un « mesenchymal » et un « mesenchymal stem-like », et un « luminal androgen receptor » (LAR).

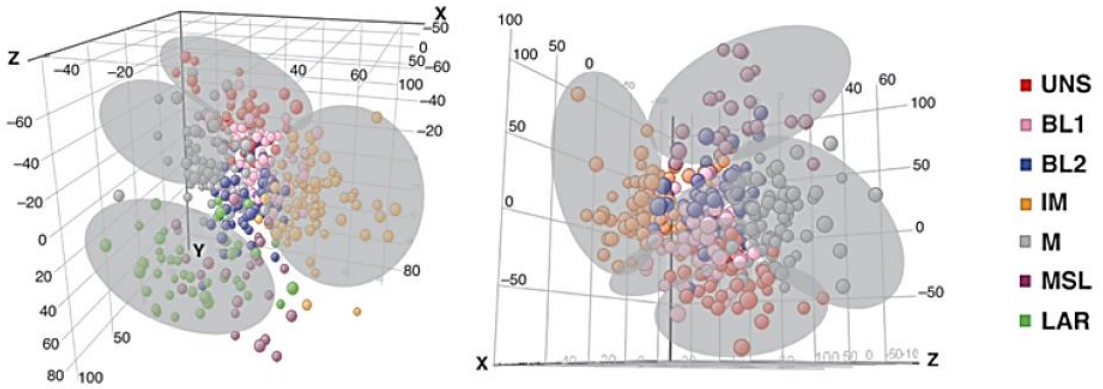


Figure 47. Identification des 6 sous-types de TNBC. Tiré de Lhemann et al., 2011. *Analyse en Composante Principale (ACP) montrant la répartition des différents sous-groupes dits « de Lhemann » : UNS en rouge, BL1 en rose, BL2 en bleu, IM en orange, M en gris, MSL en marron et LAR en vert.*

- Basal-like1 (BL1) : ce sous-type se caractérise par un niveau élevé d'expression des gènes impliqués dans le cycle cellulaire et la réparation des dommages de l'ADN.
- Basal-like 2 (BL2) : sous-type en présentant un enrichissement de gènes intervenant dans la signalisation des facteurs de croissance et en marqueurs myoépithéliaux.
- Immunomodulatory (IM) : est caractérisé par l'expression de cytokines et de gènes engagés dans la transduction du signal immunitaire.
- Mesenchymal (M) : sous-type qui exprime des impliqués dans la transition épithelio-mésenchymateuse, la motilité cellulaire ainsi que des facteurs de croissance.
- Mesenchymal stem-like (MSL) : proche du sous-type M, il s'en différentie par l'expression de gènes de l'angiogenèse, associés aux cellules souches et par la faible expression de gènes prolifératifs.
- Luminal androgen receptor (LAR) : il se caractérise par l'expression de gènes luminaux contrôlés par la signalisation du récepteur aux androgènes.

Mayer et al., 2014 ont étudié cette nouvelle dissection proposée des cancers TN : le croisement des 6 sous-types moléculaires nouvellement identifiés avec les 5 sous-types intrinsèques définis par Sorlie et al., 2001 indique : 1) que les cancers des sous-types BL1, BL2, IM et M appartiennent majoritairement au groupe basal-like, 2) que le sous-types MSL se clusterise principalement avec les sous-groupes basal-like et normal-like, et 3) le sous-types LAR correspond essentiellement au sous-groupe HER2 (Figure 48).

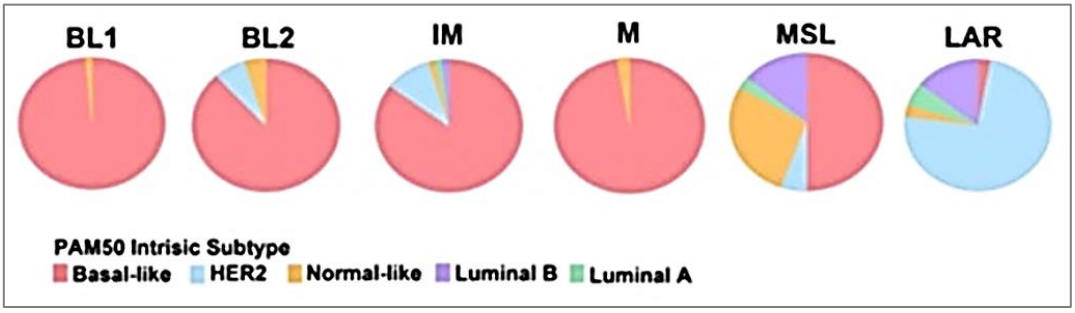


Figure 48. Correspondance entre les 6 sous-types TN et la classification PAM50 appliquée aux données du TGGA. D'après Mayer et al., 2014. *Les diagrammes circulaires représentent pour chacun des 6 sous-types de Lhemann, les proportions Basal-like, HER2, Normal-like, Luminal A et Luminal B.*

Ce sous-typage des cancers TN a aussi été analysé de façon rétrospective sur 160 tumeurs TN du consortium TCGA (Mayer et al., 2014). Cette analyse a mis en évidence que les patientes de type IM, BL1 et MSL avaient une médiane de survie sans rechute (DFS) et globale (OS) environs deux fois plus longue que les patientes appartenant au sous-type BL2, M et LAR. Les patientes ayant le meilleur pronostic étant de sous-type IM, tandis que celles du sous-type LAR présentent le cas de figure le plus sombre dans cette étude (Figure 49 ; Mayer et al., 2014).

TNBC Subtype[a]	# Samples (Percentage)	Median DFS (Months)[b]	Median OS (Months)[b]
BL1	27 (17%)	20.1	21.1
BL2	12 (7%)	12.5	8.4
IM	30 (18%)	22.7	24.8
M	39 (24%)	9.1	9.5
MSL	10 (6%)	13.9	20.9
LAR	14 (9%)	4.4	5.7
UNC	31 (19%)	22.0	24.9
All TNBC	163 (100%)	11.8	15.2

Figure 49. Etude des survies sans rechute et globales selon les sous-types définis par Lhemann et al., 2011. D'après Mayer et al., 2014. *Données du TCGA montrant pour chaque type de cancer TN les médianes de survie sans rechute (DFS : Disease Free Survival) et globales (OS : Overall Survival). Les valeurs sont exprimées en mois. Le nombre de cas étudié pour chaque sous-type est indiqué ainsi que leur pourcentage relatif (entre parenthèses).*

Sur cette base des sous-types de TN Masuda et al., 2013 ont également étudié la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante dans ces différentes populations de patientes dans une cohorte de 130 tumeurs disponibles dans les bases de données. Les résultats (Figure 50) font apparaitre que la réponse pathologique complète corrèle avec le sous-type moléculaire de cancer TN. Les sous-types BL1 possèdent le plus fort taux de pCR (52%) et à l'opposé les sous-types BL2 et LAR ont les taux les plus faibles (0 et 10% respectivement).

Distribution of pCR/non-pCR status by TNBC subtype

	pCR	Non-pCR	pCR rate	95%CI	*P* value
BL1	11	10	0.52	0.31–0.73	
BL2	0	8	0.00	0.00–0.00	
M	8	18	0.31	0.13–0.48	
IM	8	19	0.30	0.12–0.46	*P*=0.043
MSL	3	10	0.23	0.0001–0.45	
LAR	2	18	0.10	0.03–0.23	
UNS	5	10	0.33	0.09–0.57	

Figure 50. Comparaison des taux de pCR (réponse complète pathologique) en fonction des sous-types de cancers TN definis par Lhemann et al., 2011. D'après Masuda et al., 2013. *Le nombre de cas en statut de pCR ou non-pCR sont indiqués pour chacun des sous-types de TN, ainsi que leurs taux de pCR et les intervalles de confiance à 95% associés. Le sous-type est un prédicteur indépendant du statut de pCR.*

En 2015, un autre groupe d'investigateurs américains a proposé une version légèrement modifiée définissant quant à elle 4 sous-types présumés plus stables que la classification de Lhemann. Les auteurs identifient à partir de 198 tumeurs TN les sous-types LAR (Luminal/Androgen Receptor), MES (Mesenchymal), BLIS (Basal-Like Immune Suppressed), et BLIA (Basal-Like Immune Activated) aux pronostics distincts (Figure 51 ; Burstein et al., 2015). Les tumeurs BLIS possèdent le pronostic le plus péjoratif et à l'inverse les tumeurs BLIA connaissent la meilleure survie. Leurs résultats basés sur le profil génomique de ces tumeurs, fait aussi apparaitre des paternes spécifiques d'amplifications

géniques avec notamment les gènes CCND1, EGFR, FGFR2 et CDK1 amplifiés dans les sous-types LAR, MES, BLIS et BLIA respectivement.

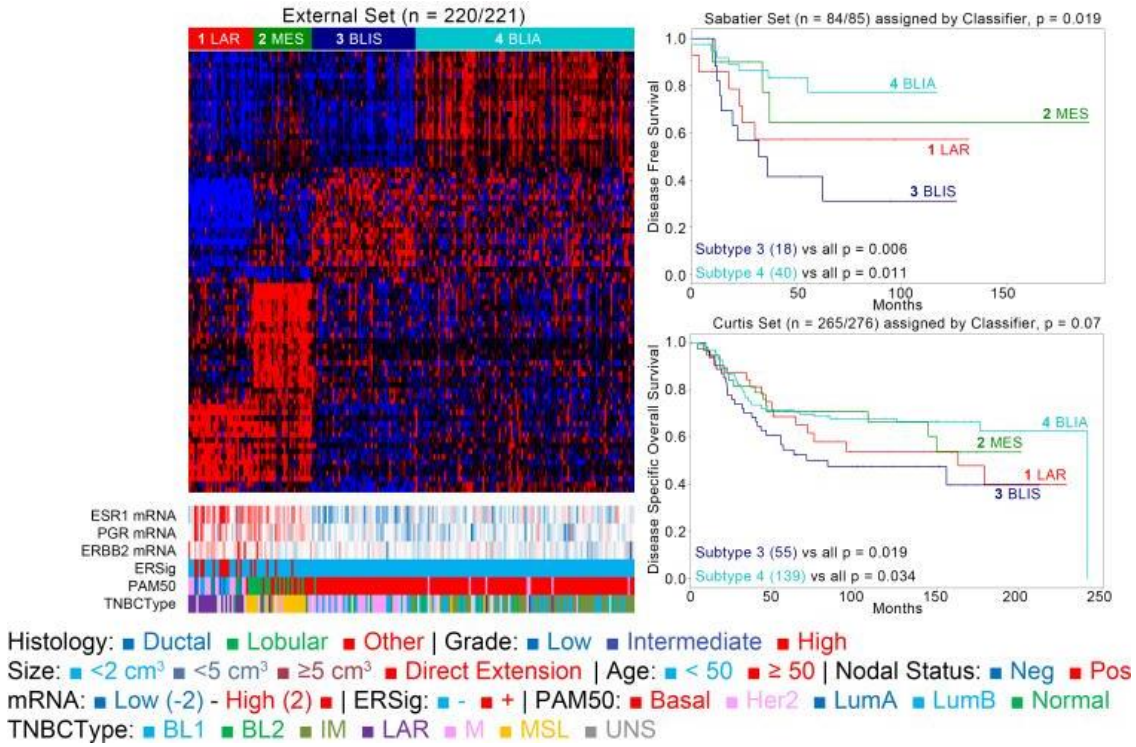


Figure 51. Identification des 4 sous-types de cancers TN par Burstein et al., 2015. *A gauche, carte de chaleur représentant les signatures d'expression génique et à droite, les courbes Kaplan-Meier associées à chacun des 4 sous-types identifiés (survie sans rechute en haut et survie globale en bas).*

La même année, une équipe française propose elle aussi une classification des cancers TN en 3 clusters (C1, C2, C3) définis par des profils fonctionnels spécifiques (C1 : différentiation épithéliale et métabolisme hormonal ; C2 : adhésion cellulaire, locomotion et chimiotaxie ; C3 : réponse immunitaire) et un devenir distincts (Figures 52 et 53 ; Jezequel et al., 2015).

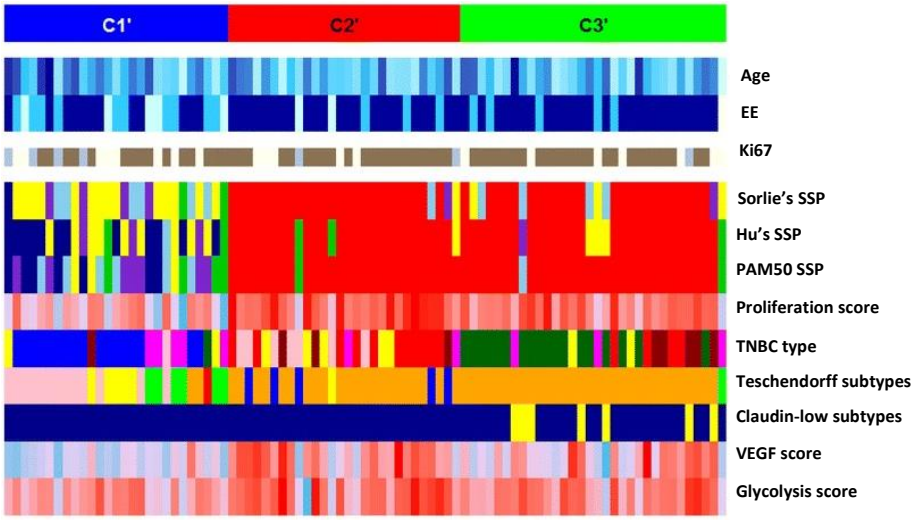


Figure 52. Catégorisation des 107 tumeurs TN en 3 clusters définis par Jezequel et al., 2015. *Annotations fonctionnelles des sous-types C1 (en bleu), C2 (rouge) et C3 (en vert) selon l'âge, le grade histologique Elston-Ellis, le Ki67, différentes classifications publiées (Sorlie ; Hu ; PAM50 ; etc ...) et divers scores (de prolifération, du VEGF et de glycolyse).*

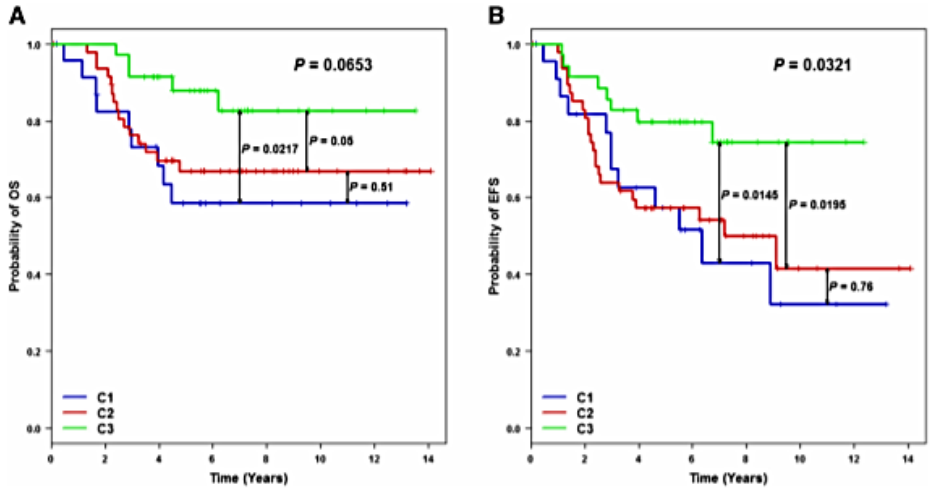


Figure 53. Comparaison des clusters C1, C2 et C3 sur la survie globale et sans évènement des cancers TN. D'après Jezequel et al., 2015. *Courbes Kaplan-Meier des différents sous-types C1 (en bleu), C2 (en rouge) et C3 (en vert) à 14 ans. (A) analyse de la survie globale (OS : Overall Survival) et (B) de la survie sans évènement (EFS : Event-Free Survival).*

L'année suivante, Lhemann et al., 2016 revoit sa première classification et re-propose une version ajustée ne comprenant plus que 4 sous-types moléculaires précédemment définis : BL1, BL2, M et LAR. Les différentes attributions sont résumées dans le tableau de synthèse proposé par Hubaleck et al., 2017 : Figure 54.

TNBCtype (Lehman et al. [27])	TNBCtype-4 (Lehman et al. [30])	Subtypes of TNBC (Burstein et al. [29])
Basal-like 1 (BL1)	basal-like1 (BL1)	basal-like immune-suppressed (BLIS)
Basal-like 2 (BL2)	basal-like 2 (BL2)	
Immunomodulatory (IM)		basal-like immune-activated (BLIA)
Mesenchymal (M)	mesenchymal (M)	mesenchymal (MES)
Mesenchymal stem-like (MSL)		
Luminal androgen receptor (LAR)	luminal androgen receptor (LAR)	luminal androgen receptor (LAR)

Figure 54. Tableau comparatif des classifications de Lhemann (TNBC*type*, TNBC*type4)* et de Burstein. Issu de la revue Hubaleck et al., 2017.

Des approches plus centrées ont aussi été tentées comme Sabatier et al., 2011 qui fournit une classification des cancers basal-like basés sur l'expression du kinome et qui sépare deux sous-populations de pronostics différents. Milioli et al., 2017 apportent aussi une version à deux populations nommées basal I et II ou tout récemment Prado-Vazquez et al., 2019 qui par une nouvelle approche d'analyse met en évidence l'existence d'un sous-type *luminal immune-positif* parmi les cancers TN.

La pléthore des classifications proposées pour les cancers TN illustre l'intérêt de la communauté scientifique pour ces cancers encore mal définis et mal appréhendés d'un point de vue thérapeutique.

7. Caractérisations génomiques des cancers TN : mutations et altérations du nombre de copies

A partir des années 2010, un grand nombre d'équipes ont montré la grande hétérogénéité des cancers du sein, tant par des études transcriptomiques que par des études génomiques. L'émergence du séquençage de masse et de projets à large échelle telles que METABRIC (Curtis et al., 2012) ou le TCGA (TCGA Network, 2012) ont permis d'établir le profil moléculaire de nombreuses tumeurs TN (Saha et al., 2016 ; Nik-Zainal, et al., 2012 ; Nik-Zainal, et al., 2016). Bien que le cancer du sein soit relativement peu muté (Figure 55 ; Alexandrov et al., 2013), la forme TN présente une fréquence élevée de mutations génétiques avec une charge mutationnelle tumorale (TMB en anglais) de 1,68 mutation somatique par Mb de région codante et on estime qu'en moyenne 60 mutations somatique sont présentes dans chaque tumeur.

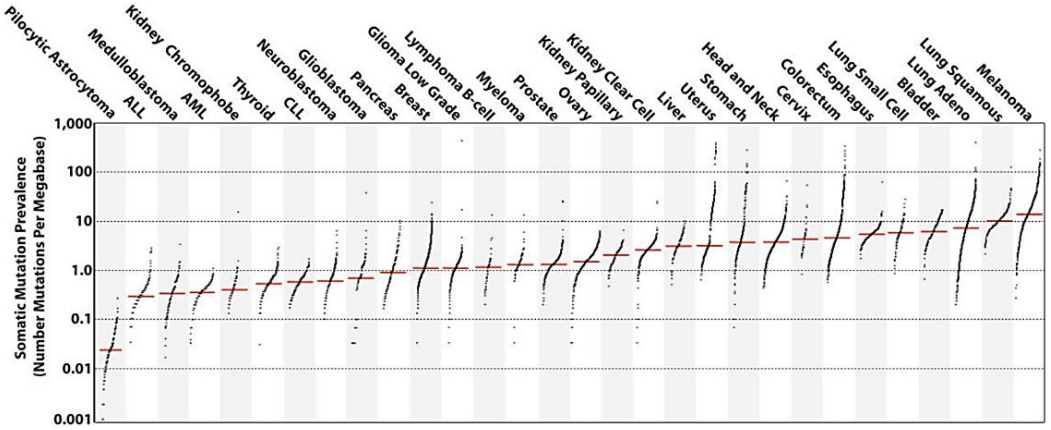


Figure 55. Prévalence des mutations somatiques dans différents cancers. D'après Alexandrov et al., 2013.
Chaque point noir représente une tumeur et la barre rouge indique la médiane. La prévalence est exprimée ici en nombre de mutations somatiques par mégabase d'ADN (Mb).

Le panorama génomique des cancers du sein a aussi été exploré de façon massive en vue notamment d'identifier de potentielles altérations actionnables. Le paysage décrit pour les cancers TN fait référence à une grande montagne entourée de plus petites collines. Cette analogie fait écho à la fréquence élevée de mutations p53 retrouvée dans ces tumeurs, de l'ordre de 50 à 70% des mutations (Figure 56) alors qu'il semble moins prépondérant dans les autres sous-types non-TN. Le second gène muté le plus fréquemment est le gène PIK3CA avec un taux de mutation d'environ 10%, puis suivent quelques gènes récurrents mais observés de façon très peu fréquente (5% à moins de 1% ces cas) : MLL3, USH2A, CDH1, PTEN, RB1, NF1, FOXA1, ERBB2, MYC… (TCGA Network, 2012, Polyak et al., 2012 ; Nik-Zainal, et al., 2016). Les altérations détectées par ces approches de NGS (de type whole exome sequencing ou par approche ciblée) révèlent ainsi une multitude de gènes mutés (TCGA Network, 2012 ; Pereira et al., 206 ; Weisman et al., 2016).

Cependant, si les cancers arborent de nombreuses altérations génétique somatiques seule une petite proportion de ces gènes confère un avantage sélectif et oncogène connus sous le nom de *drivers* (Vogelstein et al., 2013). Les auteurs ont donc tenté au maximum de rapprocher les différentes altérations identifiées génomiques selon leur appartenance à des voies de signalisation ou les mécanismes moléculaires pouvant être dérégulés telle que la voie PI3K/AKT, RAS/MAPK, la réparation des dommages à l'ADN, le cycle cellulaire ou encore la régulation translationnelle (Figure 57), en accord avec le constat effectué par Balko et al., (2014). Ces derniers ont en effet constaté que plus de 90%

des patientes ayant une tumeur résiduelle post chimiothérapie néoadjuvante possédaient au moins une altération des voies évoquées ci-dessus.

Top 21 most commonly mutated genes in breast cancer			
Gene	All (%)	Luminal	TNBC
TP53	35	26	54
PIK3CA	34	44	8
GATA3	9	13	0
MAP3K1	8	11	0
MLL3	6	8	3
CDH1	6	8	2
USH2A	5	4	8
PTEN	3	3	3
RUNX1	3	4	0
MAP2K4	3	4	1
NCOR1	3	3	1
RB1	3	2	5
TBX3	2	3	1
PIK3R1	2	3	2
CTCF	2	2	1
NF1	2	2	1
SF3B1	2	2	0
AKT1	2	2	0
CBFB	1	2	1
FOXA1	1	1	1
CDKN1B	1	1	0

Figure 56. Snapshot des 21 gènes les plus fréquemment mutés dans les différents sous-types de cancers du sein. D'après Polyak et al., 2012. *Les valeurs renseignées correspondent aux % de mutations pour les gènes considérés dans les cancers du sein pris dans leur globalité (All) ou spécifiquement dans les sous-types Luminal et TN.*

Table 1. Classifications according to potentially targetable pathways based on exome or targeted sequencing

TCGA (basal-like; ref. 36)	Genomic alteration (frequency, %)
p53 pathway	*TP53* mut (84), gain of *MDM2* (14)
PI3K/PTEN pathway	*PTEN* mut/loss (35), *INPP4B* loss (30), *PIK3CA* mut (7)
RB1 pathway	*RB1* mut/loss (20), *CCNE1* amp (9), high expression of *CDKN2A*, low *RB1* expression
METABRIC (ER-negative; ref. 37)	**Mutated gene (frequency, %)**
AKT signaling	*PIK3CA* (24), *AKT1* (2), *PTEN* (4), *PIK3R1* (3), *FOXO3* (1)
Cell-cycle regulation	*RB1* (4), *CDKN2A* (1)
Chromatin function	*KMT2C* (9), *ARID1A* (3), *NCOR1* (2), *PBRM1* (3), *KDM6A* (2)
DNA damage and apoptosis	*TP53* (77), *BRCA1* (3), *BRCA2* (3)
MAPK signaling	*NF1* (4), *MAP3K1* (3), *MAP2K4* (1), *KRAS* (1)
Tissue organization	*CDH1* (3), *MLLT4* (3)
Transcription regulation	*TBX3* (2), *RUNX1* (2), *GATA3* (1), *ZFP36L1* (1), *MEN1* (1)
Ubiquitination	*USP9X* (3), *BAP1* (3)
Other	*ERBB2* (3), *SMAD4* (1), *AGTR2* (1)
Residual disease post-neoadjuvant chemotherapy (triple-negative; ref. 39)	**Genomic alteration (frequency, %)**
Cell cycle	*RB1* loss (11), *CDKN2A* loss (9), *CDKN2B* loss, *CDK4* amp, *CDK6* amp (6), *CCND1* amp (6), *CCND2* amp (6), CCND3 amp (6), *CCNE1* amp (6), *AURKA* amp
PI3K/mTOR pathway	*PTEN* mut/loss (16), *PIK3CA* mut/amp (12), *PIK3R1* mut/amp, *AKT1* amp, *AKT2* amp, *AKT3* amp (7), *RAPTOR* amp, *RICTOR* amp, *TSC1* truncations/mut
Growth factor receptor	*IGF1R* amp (6), *EGFR* amp (4), *MET* amp, *KIT* amp, *FGFR1* amp, *FGFR2* amp, *FGFR4* amp
RAS/MAPK pathway	*KRAS* amp/gain (7), *BRAF* amp/gain, *RAF1* amp/gain, *NF1* truncations (7)
DNA repair	*BRCA1* truncations/loss/mut (11), *BRCA2* truncations/loss/mut, *ATM* mut
JAK2/STAT3 pathway	*JAK2* amp (10)

Figure 57. Classification des gènes altérés ou mutés dans les cancers du sein TN regroupés par voies cellulaires. D'après Garrido-Castro et al., 2019. *Les gènes considérés sont indiqués pour chacune des voies ainsi que la fréquence de l'altération (% entre parenthèses) lorsque celle-ci est disponible.*

Ainsi, une grande proportion d'altérations dans la voie de signalisation PI3K/AKT est rapportée dans les cancers TN. Selon les données du TCGA, des mutations du gène *PIK3CA* intervient dans 7% des cas, une amplification d'AKT3 dans 28% des cas et une mutation ou délétion de PTEN est observée dans 35% des cas ; qualifiant potentiellement ces patients pour de potentiels essais cliniques appariés sur les anomalies de cette voie (Basho et al., 2017).

Des molécules exploitant ces différentes voies de signalisation ont ainsi été explorées lors d'essais cliniques, principalement en combinaison avec d'autres traitements du fait de leur efficacité limitée en tant qu'agent unique, avec une amélioration clinique constatée (Garrido-Castro et al., 2019).

Shah et al., 2012 ont analysé 104 tumeurs TN primaires en combinant du séquençage d'exome et du génome complet, du séquençages ARN ainsi que l'analyse du nombre de copies. Ils ont alors montré d'une part que le nombre de mutations somatiques varie beaucoup d'une tumeur à l'autre, mais ils ont surtout mis en lumière que seules 36% seulement des mutations sont exprimées, ouvrant une réflexion sur l'utilité et l'intérêt clinique du ciblage des différentes altérations retrouvées par les techniques de haut débit, et de leur signification biologique.

Si l'on considère cela en plus de la complexité génomique des TN, l'analyse de mutations isolées de gènes potentiellement *driver* ou impliqués dans des voies de l'oncogenèse semble insuffisante. Prendre en compte différents processus tels que les erreurs de réplication, les défauts de réparation de l'ADN, l'âge, l'exposition aux carcinogènes et l'effet des cytidine deaminases de la famille APOBEC qui modélisent les profils de mutations apparait plus judicieuse. Parmi les 21 signatures mutationnelles des cancers décrites par Alexandrov et al., 2013, cinq ont ainsi été rapportées par les travaux de Nik-Zainal, et al., 2012 dans les cancers du sein dont la signature APOBEC et une signature d'hypermutation (ie *kataegis*) notamment constatée à proximité de réarrangements somatiques (Figure 58). Un travail de recherche supplémentaire est encore nécessaire pour comprendre pleinement les implications thérapeutiques et pronostiques de ce type de signatures mutationnelles.

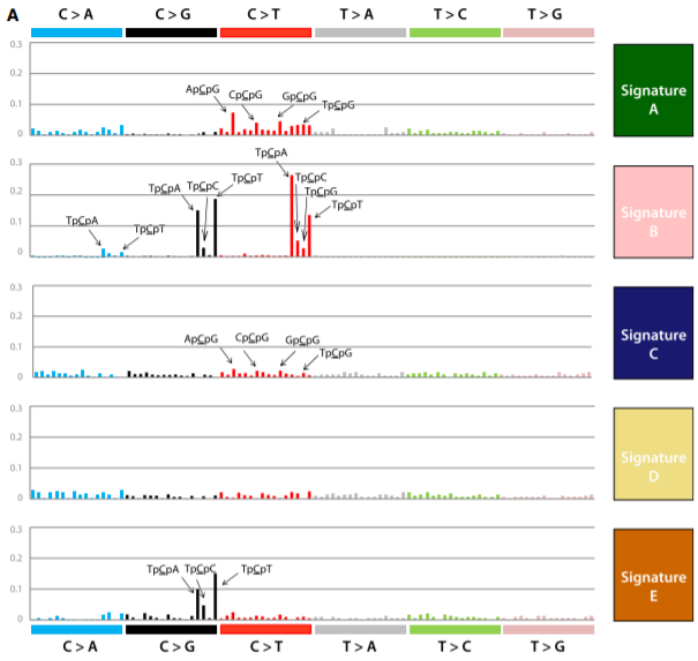


Figure 58. Signatures mutationnelles identifiées dans les cancers du sein par Nik-Zainal et al., 2012. *La figure représente la contribution de chaque type de mutation (ie transition de base) dans chaque contexte pour les 5 signatures mutationnelles identifiées.*

Comme nous avons déjà pu le dire, les cancers TN sont aussi associés à des mutations du gène BRCA1 et des défauts des mécanismes de réparation de l'ADN qui se traduisent par un haut degrés d'altérations génomiques. Cette instabilité génétique a été constatée par différents auteurs signalant une fréquence élevée de surexpressions/amplifications et de répressions/délétions (Chin et al., 2006 ; Curtis et al., 2012 ; TCGA Network, 2012). Comme illustré dans la figure 59, les tumeurs de type basal présentent un enrichissement relatif du nombre de gains (régions 3q, 8q, and 10p) et de pertes chromosomiques (régions 3p, 4p, 4q, 5q, 12q, 13q, 14q, and 15q) tandis que les amplifications fortes de locus sont assez peu fréquentes (Figure 59).

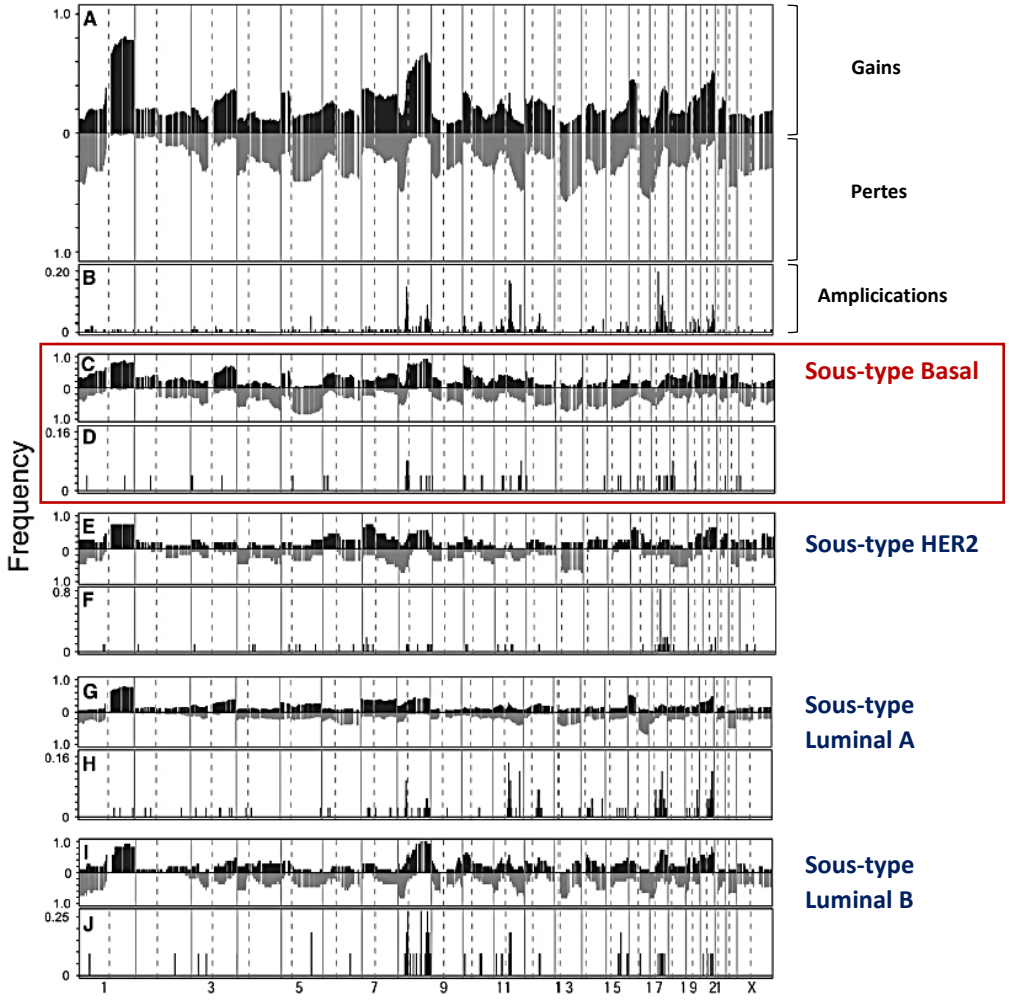


Figure 59. Anomalies récurrentes identifiées dans 145 cancers du sein. Adapté de Chin et al., 2006. *La fréquence des altérations du nombre de copies sont représentées en fonction de leurs localisations chromosomiques. Les traits pleins verticaux représentent les limites de chaque chromosome et les traits hachurés leur centromère. (A) en noir : les gains et en gris : les pertes chromosomiques. (B) les amplifications sont illustrés en noir. (C-J) le même type de représentation qu'en A et B est utilisé mais en considérant cette fois le sous-type des tumeurs tel que (C) et (D) représentent les cancers Basal-like, (E) et (F) les cancers HER2, (G) et (H) les cancers Luminal A et enfin (I) et (J) les cancers Luminal B.*

Ces anomalies du nombre de copies ont pointé certains gènes situés dans ces régions chromosomiques : des amplifications des gènes PIK3CA, KRAS, BRAF, EGFR, FGFR1, FGFR2, IGFR1, KIT, MET ou des délétions du gène PTEN ont été retrouvées à des fréquences variables (de 1-40%) dans les différents jeux de données. Plus récemment, des analyses de réarrangements chromosomiques ont permis l'identification de gènes de fusion TMEM87B-MERTK, MYH9-NFYC, NPTN-CLUAP1, FBXO3-CD59 et IL6R-RPL29P7 dont certains produits s'avèrent actionnables cliniquement (Shaver et al., 2016).

8. Caractérisations multicouches des cancers TN

En combinant différents niveaux d'informations, les chercheurs tendent à comprendre derrière l'hétérogénéité manifeste des cancers TN quelles sont leurs vulnérabilités et comment exploiter leurs faiblesses (Judes et al., 2016). De nombreux articles sont publiés chaque année en ce sens : par exemple, Zaman et al., (2013) ont été l'un des premiers groupes à intégrer des données génomiques, transcriptomiques et RNAi à large échelle (interférence ARN) permettant de créer des réseaux de gènes spécifiques des sous-groupes basal *versus* luminal et à proposer une liste de gènes dits *essentiels* à chacun de ces types de cancers et manipulables pharmacologiquement (Figure 60). De la même manière, Patel et al., (2018) ont pu identifier de manière sélective 37 gènes impliqués dans la dépendance maligne les tumeurs TN dont un cluster de 13 gène d'addiction fréquemment co-uprégulés (FOXM1, LIN9, MYBL2, CHEK1, DTL, RHNO1, UBE2T, MASTL, BUB1, BUB1B, NUF2, TTK et KIFC1).

Table 1. Validation of the Predicted Subtype-Specific Drug Targets

Compound	Predicted Subtype-Specific Drug Target	Basal versus Luminal p Value	Subtype Specificity
Sigma AKT12 inhibitor	AKT1, AKT2 (luminal)	5.04×10^{-4}	luminal
Tamoxifen	ESR1 (luminal)	3.92×10^{-2}	luminal
Nutlin-3a	MDM2 (luminal)	3.13×10^{-2}	luminal
Rapamycin	mTOR (luminal)	1.78×10^{-3}	luminal
17-AAG	HSP90 (luminal)	3.98×10^{-2}	luminal
Bosutinib	SRC (basal)	1.08×10^{-2}	basal
Docetaxel	TUBB1 (basal)	1.27×10^{-2}	basal
BMS.536924	IGF1R (basal)	4.95×10^{-2}	basal
VX-680	JAK2 (basal)	4.95×10^{-2}	basal
Erlotinib	EGFR (basal)	2.33×10^{-2}	basal
RDEA119	MAP2K1/MEK12 (luminal)	2.04×10^{-2}	basal
TCS 2312 dihydrochloride	CHEK1 (luminal)	1.46×10^{-1}	not significant

Figure 60. Identification de certains gènes actionnables pharmacologiquement spécifiques de certains sous-types dans les cancers du sein. D'après Zaman et al., 2013. *Liste de 12 gènes dont les prédictions indiquent une spécificité envers le sous-type Basal (gènes SRC, TUBB1, IGF1R, JAK2, EGFR, MAP2K1/MEK12) ou le sous-type Luminal (gènes AKT1, AKT2, ESR1, MDM2, mTOR, HSP90).*

Récemment, d'autres études ont pointé l'importance de l'épigénétique dans la progression tumorale, et éclairé les interférences complexes existant entre le génome et l'épigénome. Les altérations épigénétiques (anomalies de la méthylation de l'ADN et modifications post-traductionnelles des histones) donnent lieu à des anomalies qu'on nomme épimutations qui participent, en plus des altérations génétiques, au développement tumoral. Dans le cadre des cancers TN, Roll et al., 2013 ont évalué que 60 à 80% de cancers basal-like et claudin-low montraient hyperméthylation aberrante de l'ADN avec notamment une méthylation extensive des ilots CpG de promoteurs de 9 gènes proposés comme biomarqueurs épigénétiques de ces cancers (*CDH1, CEACAM6, CST6, GNA11, ESR1, MUC1, MYB, SCNN1A*, et *TFF3).* En parallèle, des régions promotrices hypométhylées ont aussi pu être détaillées comme par exemple pour les gènes *CD44, CD133*, et *MSH1* liés au phénotype des cellules souches (Kagara et al., 2012). Des défauts de régulation de la chromatine, incluant des modifications des histones sont aussi associées à des différences d'expression entre les différents sous-types de cancers du sein. Karsli-Ceppioglu et al., 2017 ont ainsi observé un enrichissement de gènes associés à la marque d'histone H3K27me3 dans les tumeurs luminales tandis que les tumeurs non-luminakes (ie TN et HER2) se caractérisaient par des gènes régulés par la modification H3K9ac. Les histones deacetylases ont ainsi été proposées comme cibles thérapeutiques dans les cancers du sein TN (Garmpis et al., 2017).

C'est tout naturellement que des thérapies ciblant ces différentes modifications épigénétiques ont été évaluées dans les cancers TN comme les inhibiteurs des ADN méthyltransferases DNMTs (5-azacitidine, decitabine) ou les inhibiteurs des histones déacetylases HDACs (entinostat, vorinostat) mais les résultats pour ces agents se sont avérés décevants jusqu'à présent.

Une nouvelle approche de la modulation épigénétique de la transcription des gènes est en cours d'exploration avec l'utilisation des inhibiteurs des protéines à bromodomaine BET (Ocana et al., 2017). Ces inhibiteurs ont la comme effet d'inhiber et/ou dégrader les protéines BET mais induisent également la suppression aval de MYC. D'un point de vue mécanistique, des épidrogues se lient aux résidus lysine acétylées des histones déplaçant les protéines à bromodomain de la chromatine ; inhibant la transcription des gènes (Belkina et al., 2012).

Cette stratégie de thérapie épigénétique « nouvelle génération » semble montrer un effet anti-tumoral fort dans les formes TN de nature basale et à tendance cellule souche Shu et al., 2016. De nombreux composés inhibiteurs BET sont actuellement en essais cliniques, testées en monothérapie ou en combinaisons associés à des immunothérapies ou à des inhibiteurs de la famille BCL2 (Ocaña et al., 2017).

Enfin, le niveau protéomique est également adressé du fait que les protéines soient les actrices finales des différents processus physiologiques, celles qui portent les fonctions des gènes selon leurs états d'activation. En effet, la multitude de modifications post traductionnelles possibles (phosphorylations, glycosylations, etc…) génère une grande diversité protéomique qu'il est indispensable de d'appréhender pour comprendre les interactions fonctionnelles des protéines, et *in fine* des processus cellulaires qu'elles dirigent. Gamez-Pozo et al., 2013 ont réussi à développer une analyse du protéome à haut débit de type Shotgun par spectrométrie de masse LC-MS/MS à partir d'échantillons FFPE de tumeurs TN et à identifier plus de 1000 protéines dont certaines revêtent un intérêt clinique (CD44, PARP1…). Quatre ans plus tard, la même équipe identifie un profile protéomique réduit de 5 protéines définissant une signature prédictive de la rechute post traitement néoadjuvant des cancers TN (Gamez-Pozo et al., 2017. Lauwrence et al., 2015 ont aussi dépeint le paysage protéique triple négatif en caractérisant plus de 12 000 protéines : via l'intégration des séquences d'exomes, les auteurs ont pu dévoiler certaines aberrations qui affectent l'expression des protéines, tout comme la présence d'isoformes protéiques spécifiques (RelA, CD47, PTK2). Plus récemment, Zagorac et al., 2018 ont établi une cartographie phosphopeptides spécifique de kinases dans des tumeurs TN. De façon très intéressante, ce groupe a mis en valeur un set de 159 peptides exprimées dans les tumeurs ayant récidivé et identifié 6 kinases prédisant de façon indépendante le statut de récidive (Figure 61).

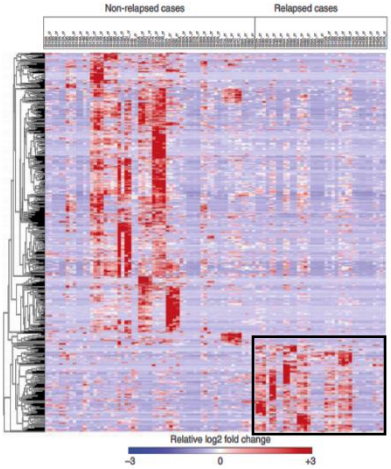


Figure 61. Identification de kinases associées aux récidives dans les cancers TN. Issu de Zagorac et al., 2018.
Carte de chaleur représentant le profil d'activité de 702 phosphopeptides. Encart noir : mise en évidence de 159 phosphopeptides plus spécifiquement exprimés dans les cas TN ayant récidivé.

Comme on peut le voir, les cancers du sein TN deviennent un défi à la fois clinique et scientifique. La myriade d'informations collectées doit permettre de modéliser un système biologique complexe, sur la base du « *More is better* ». Toutes les approches complémentaires à large échelle utilisant le suffixe « *omique* » sont en marge de révolutionner la compréhension de toutes ces maladies définies historiquement par défaut. Toutes des strates participent jusqu'à présent à leur discernement (Figure 62). A terme, on imagine sans problème que les autres méthodes analytiques qui permettent d'explorer, sans à priori, l'ensemble des objets biologiques (métabolome, secrétome, etc…) viendront enrichir leur définition, leur étiologie et espérons-le combler le manque de traitement optimal.

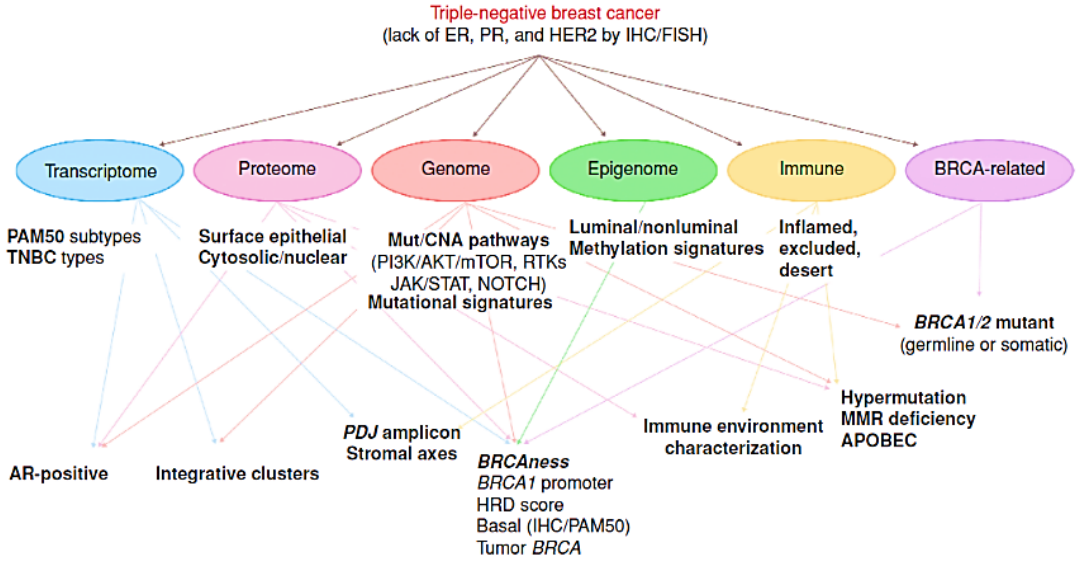


Figure 62. Vision des interactions complexes entre les différentes classifications des cancers TN. Issu de Garrido-Castro et al., 2019. *Schéma reprenant les entrelacements de classifications basées sur les données génomiques, transcriptomiques, protéomiques, épigenomiques et immunitaires. Mut : mutant, CNA : altération du nombre de copies, RTKs : récepteurs à activité tyrosine kinase, MMR : mismatch repair (ie réparation de non concordance des bases issues des erreurs de réplication), HRD : homologous recombination deficiency (ie défaut de la recombinaison homologue).*

9. Traitement du cancer TN

Les cancers du sein TN ne bénéficient pas de thérapies ciblées dans la pratique courante. Dans ce contexte le traitement de basés sur la radiothérapie et l'utilisation d'agents cytotoxiques.

9.a. les chimiothérapies usuelles

Dépourvus de l'expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et de l'amplification de HER2, les cancers TN sont dans l'impossibilité de bénéficier de thérapies ciblées. La chimiothérapie constitue la seule option thérapeutique possible pour ces cancers de mauvais pronostic qui métastasent précocement avec une grande fréquence même à un stade localisé.

Le protocole usuel est basé sur une polythérapie administrée de façon séquentielle. Le schéma habituel considéré pour les cancers TN associe 3 à 4 cycles FEC (5-FU/Epirubicine/Cyclophosphamide) + 3 à 4 cycles de Taxanes (généralement Docetaxel) espacés de 3 semaines. Ce protocole FEC+T s'étale sur une durée totale de 4 à 6 mois, et allie des périodes de traitement suivies de périodes de repos.

D'un point de vue moléculaire, ce traitement combine donc des approches complémentaires (atteintes portées à l'ADN et inhibition du fuseau mitotique) pour entraver la prolifération cellulaire et la croissance des tumeurs.

9.b. place des sels de platine

Les sels de platine sont proposés en raison de leur aptitude à causer des cassures double brins dans l'ADN ce qui semble séduisant au regard de l'instabilité génomique des cancers TN, en particulier dans un contexte BRCA1. Sirohi et al., 2008 ont décrit un taux de réponse complète de 88% pour l'entité TN contre 55% pour les autres tumeurs mammaires. Ces données cliniques encourageantes ont depuis été confirmées par d'autres études et méta-analyses (Liu et al., 2013 ; Tian et al., 2015 ; Poggio et al., 2018 ; Walsh et al., 2019) mais demandent à être validées par des études de phase III.

10. Réponse à la chimiothérapie et résistance au traitement des cancers TN

Le paradoxe des TN réside dans le fait que ces cancers soient de mauvais pronostic alors qu'ils présentent une meilleure chimiosensibilité par rapport aux autres sous-types. En effet, en situation néoadjuvante, de nombreuses études ont montré que les TN avaient un taux de pCR plus élevé que les autres tumeurs du sein (Rouzier et al., 2005 ; Carey et al., 2007 ; Keam et al., 2007, Liedtke et al., 2008). Selon les différentes études, environs 30% des TN présentent réponse histologique complète (pCR) à la chimiothérapie néoadjuvante (Rouzier et al., 2005 ; Carey et al., 2007 ; Liedtke et al., 2008 ; Masuda et al., 2013). Or, il est bien démontré que la pCR est un facteur pronostique indépendant concernant la survie (Fisher et al., 1998 ; Kuerer et al., 1999 ; Van der Hage et al., 2001). Même si la définition de la pCR diffère quelque peu selon les études et qu'une standardisation des méthodes d'évaluation est nécessaire, tous s'accordent sur le constat que les patientes en pCR tendent à montrer une amélioration en survie globale et en survie sans progression, et ce de façon encore plus forte pour les TN (Symmans et al., 2007 ; Cortazar et al., 2014). Liedtke et al., 2008 ont ainsi pu illustrer le lien entre pCR et survie globale dans les cancers TN comparés aux cancers non-TN : sur 1 118 patientes étudiées, les patientes TN (n=255) montrent un taux de pCR significativement plus important que les autres patientes (TN : 22 % *versus* non-TN : 11 %, p=0.034). Ces patientes montrent une excellente survie tandis que celles présentant une maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante ont un pronostic significativement plus sombre que les autres patientes non-TN (figure 63 ; $p < 0,0001$), et particulièrement dans les trois premières années. La réponse pathologique complète (pCR) définie comme l'absence de détection de carcinome invasif et d'envahissement ganglionnaire lors de la chirurgie, a dont été proposée comme substitut du pronostic dans les cancers du sein. Dans le même temps, la pCR permet d'apprécier l'efficacité des traitements et de définir la notion de sensibilité d'une tumeur aux chimiothérapies dans le cas d'un protocole néoadjuvant ou au contraire de déterminer sa résistance.

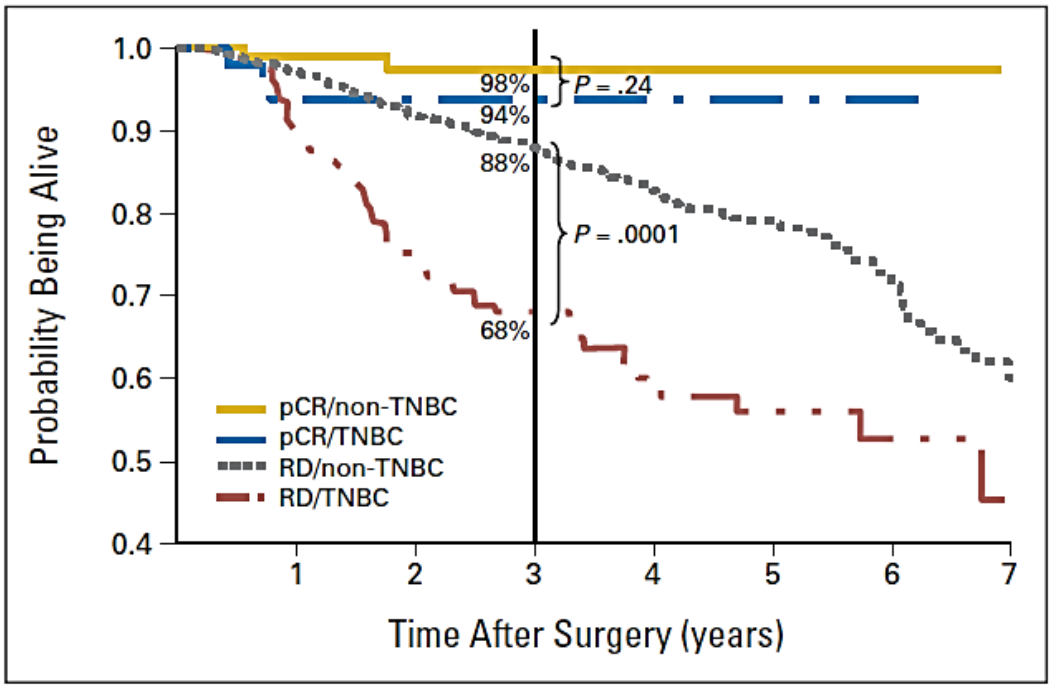


Figure 63. Survie globale des cancers TN comparés aux autres formes de cancers selon la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (pCR) ou la présence de maladie résiduelle (RD). D'après Liedtke et al., 2008.

Il apparaît de plus en plus clairement que c'est précisément la réponse au traitement qui constitue le facteur pronostique le plus important. Néanmoins l'évaluation de l'efficacité des molécules dans le cancer du sein n'est pas tâche facile. La plupart du temps, les tumeurs sont, au moins au début, sensibles aux traitements administrés puis arrêtent de répondre après une période variable. En cas de rémission, les cancers peuvent aussi récidiver après un certain temps. La difficulté réside dans le fait que ce laps de temps varie considérablement selon les différents sous-types de cancers du sein. Celleoni et al., 2016 ont rapporté que la plupart des récidives locales se produisaient dans les 5 premières années après le diagnostic. Plus spécifiquement, les tumeurs RE négatives ont un plus grand risque de récidive durant cette période que les tumeurs RE positives, tandis que la tendance est inversée après ces 5 ans et toujours observée même après plus de 20 ans de suivi. Définir si une tumeur a résisté ou pas au traitement sur une période donnée est donc compliquée. De plus, l'amélioration des traitements anti-tumoraux conduit probablement à un allongement de ces périodes de risques.

Les cancers du sein TN illustrent bien la difficulté de définir la réponse au traitement : en effet, et malgré une bonne réponse initiale à la chimiothérapie, plus de la moitié des tumeurs ne répondent pas aux chimiothérapies, 60 à 70% n'atteignent pas de réponse pathologique complète, les tumeurs résistent aux traitement et récidivent d'où leur pronostic particulièrement sombre.

Un des enjeux de la recherche consiste donc à identifier quelles patientes vont ou pas répondre au traitement et vont donc bénéficier d'une chimiothérapie. A l'inverse, pouvoir identifier quelles patientes vont résister permet également de leur éviter des traitements inutiles et accompagnés de leurs effets secondaires. Il s'agit à la fois d'une stratégie de gestion des coûts de ces traitements parfois inappropriés, mais également d'économie du temps perdu dont on sait qu'il peut être précieux sachant le profil évolutif particulièrement rapide des cancers TN dans les toutes premières années suivant le diagnostic.

Puisque le bénéfice des traitements n'est pas le même pour toutes les patientes et ce malgré des facteurs pronostiques identiques, apparaît important de définir des facteurs prédictifs de la réponse tumorale à un traitement donné. Jiang et al., 2016 ont analysé en ce sens 29 tumeurs TN dont 18 cas ont présenté une réponse pathologique complète à la chimiothérapie. L'analyse comparée des résultats de séquençage de ces tumeurs a pu révéler que les tumeurs ayant présenté une chimiosensibilité étaient associées à ces mutations de gènes impliquant la voie AR/FOXA1 (taux de pCR observé de 94% *versus* 16% pour les tumeurs ne possédant pas de mutation de cette voie, p=0.02). Il y a urgence à identifier de tels biomarqueurs prédictifs de la sensibilité des tumeurs, afin de sélectionner de façon adaptée les patientes pour qui un type de traitement sera profitable.

Les cancers TN sont donc perçus comme des tumeurs particulièrement résistantes. Les mécanismes de résistance de la cellule cancéreuse aux anticancéreux peuvent être de différente nature :

- **Résistance pharmacocinétique** :
    - Accessibilité de la tumeur (par exemple l'inaccessibilité des molécules à certains endroits de l'organisme comme dans le cerveau en cas de métastases cérébrales)
    - Variabilité pharmacocinétique individuelle (ex. métaboliseurs lents ou rapides, polymorphismes génétiques, exposition, âge, obésité, volume de distribution, clairance…)

- **Résistance pharmacodynamique** : la cible
  • Diminution de l'entrée et/ou augmentation de la sortie de l'anticancéreux dans la cellule par mutation du transporteur transmembranaire (transporteurs et pompes d'efflux ex. MDR1)
  • Détoxification de l'anticancéreux (enzymes de phase I)
  • Altération de la cible de l'anticancéreux (mutations, etc…)
  • Altérations de voies en aval de la cible (mutations, surexpressions, etc…)

Cette résistance peut être médiée par des facteurs qui préexistent avant même l'administration des traitements (on parle alors de résistance intrinsèque) ou alors ces résistances sont acquises, et notamment induites par les traitements eux-mêmes qui créent une pression de sélection forçant les cellules tumorales à évoluer pour échapper aux traitements. Grace à leur instabilité génomique et à leur plasticité, les cellules malignes vont mettre en place des réponses adaptatives et activer des voies de signalisation compensatrices (Longley et al., 2005). D'autre part, différentes sous-populations de cellules peuvent être sélectionnées sous pression thérapeutique avec émergence de clones résistants du fait de l'élimination des clones sensibles. Plusieurs mécanismes de résistance aux drogues ont ainsi été rapportés dans la littérature (Bouwman et al., 2012 ; Holohan et al., 2013 ; McMillin et al., 2013) dont certains exemplifiés dans le cas des cancers TN (O'reilly et al., 2015 ; Figure 64) :

- Le mécanisme moléculaire le plus évident pour empêcher un médicament d'agir consiste à le retirer. Ce processus d'efflux des xénobiotiques est exploité par les cellules cancéreuses pour diminuer la concentration intracellulaire en agent cytotoxique et prévenir une future mort cellulaire. Les transporteurs de phase III tels que MDR1/P-g, MRP1 or BCRP ont ainsi été impliqués dans la résistance aux inhibiteurs de topoisomérases (ex. anthracyclines), aux taxanes (ex. paclitaxel) et aux antimétabolites (methotrexate).

- Les poisons du fuseau bloquent la dynamique des microtubules. Il a été montré qu'une modification de la cible (ici incorporation de la β tubuline de type III ; retrouvée presque exclusivement dans les neurones de manière habituelle) était liée à la résistance aux taxanes.

- La résistance à l'apoptose induite par les agents cytotoxiques est également source d'inefficacité : des défauts de la balance entre les signaux de survie cellulaire et les signaux de mort apoptotique ont été établis dans la chimiorésistance et en particulier concernant la répression de la caspase effectrice casp-3.

- Une réduction de l'expression ou de l'activité de la topoisomérase de type II, cible des anthracyclines induit une résistance à ces molécules.

- Un défaut des gènes de réparation des dommages de l'ADN (MSH2 et MLH1) et l'instabilité des microsatellites associée confèrent une résistance aux inhibiteurs de la topoisomérase de type II.

- Une surexpression des protéines of ALDH1A1 and ALDH3A1 résulte en une inactivation plus grande du cyclophosphamide. De la même manière, une augmentation de l'activité du glutathion et de la glutathion-S-transferase inhibe l'effet des agents alkylants tels que le cisplatine.

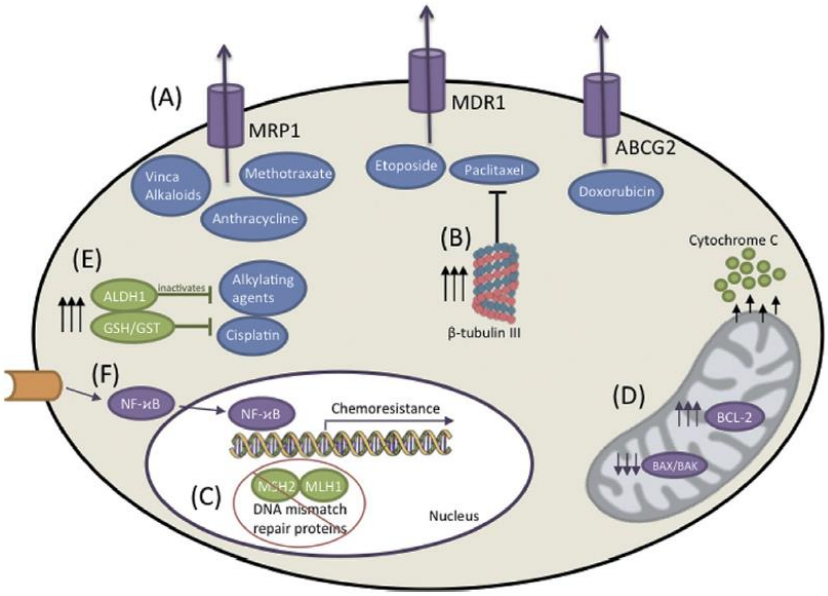


Figure 64. Principaux mécanismes de résistance au traitement des cancers TN. Tiré de : O'reilly et al., 2015.
A : Efflux des chimiothérapies au travers de transporteurs ABC ; B : surexpression des cibles des agents cytotoxiques ; C : mutations des enzymes de réparation de l'ADN ; D : altération des gènes impliqués dans l'apoptose des cellules ; E : inactivation et détaxificaton des molécules et F : implication du gène NF-κB.

De surcroit, le microenvironement joue aussi un rôle dans la résistance aux traitements. La vascularisation anarchique constatée dans les tissus avoisinant la tumeur empêchent les agents anticancéreux d'accéder et de pénétrer dans la masse tumorale. L'architecture des tissus, l'organisation de la matrice extracellulaire et les adhésions cellulaires ont aussi été illustré dans l'établissement des résistances (McMillin et al., 2013).

Sans être exhaustif, l'hypoxie, la senescence, les cellules souches cancéreuses, l'autophagie, la voie NFkB, la phosphorylation d'AKT médiée par la surexpression de KIF14, etc ont été avancés dans la mise en œuvre des systèmes de résistance aux différents agents employés en clinique. Dans ce contexte de

dérégulation majeure, l'identification de cibles actionnables présentes dans les tumeurs résiduelles n'ayant pas répondu aux chimiothérapies conventionnelles se présente comme une alternative séduisante pour contourner cette résistance.

La contribution de la chimiothérapie néoadjuvante permet d'obtenir du matériel tumoral obtenu post chirurgie pour analyse. Balko et al., 2014 ont ainsi étudié 71 tumeurs TN ayant subi un protocole néoadjuvant et constaté une grande diversité moléculaire entre ces tumeurs. En effet, la plupart des altérations génétiques identifiées sont présentes dans moins de 5% des échantillons. Très peu de gènes sont retrouvés de façon fréquente : TP53, MCL1 (89% et 54% de mutations respectivement) et MYC amplifié dans 35% des cas. Ces résultats suggèrent que les patients ayant résisté à la chimiothérapie ne possèdent pas de profils mutationnels similaires. Néanmoins, les auteurs ont pu mettre en avant que si ces altérations étaient catégorisées fonctionnellement, la grande majorité des tumeurs contenaient des altérations de gènes potentiellement maniables par des thérapies ciblées actuellement disponibles.

Etant donné l'hétérogénéité colossale des cancers TN, la médecine de précision représente un espoir pour le traitement des 70% de patientes qui présentent une maladie résiduelle.

11. Les thérapies ciblées

11.a. le récepteur à l'EGF : EGFR

Le récepteur de la famille à l'EGF (ou HER1) est souvent surexprimé dans les cancers TN, de l'ordre de 50 à 70% des tumeurs. Ce récepteur situé à la surface cellulaire médie des signaux de prolifération et de survie cellulaire donc les chercheurs ont envisagé comme thérapie l'utilisation d'anticorps bloquants (cetuximab) ou des molécules de type TKI (erlotinib, gefitinib) qui inhibent l'activité tyrosine kinase du récepteur pour empêcher la croissance de ces cancers. Les résultats de ces tests n'ont pas montré d'important bénéfice clinique notamment en raison d'une compensation de l'absence de l'EGFR par l'augmentation des niveaux d'une molécule réceptrice de la même famille, HER3 par les cellules tumorales.

11.b. l'inhibition de l'angiogenèse

La néo-angiogenèse est l'une des caractéristiques fondamentales du cancer ; favorisant le développement et la progression tumorale. En effet, les tumeurs nécessitent un apport continu et croissant de nutriments tout comme l'élimination de certains déchets. Ceci est rendu possible par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui vont venir alimenter les cellules tumorales, notamment suite à un stress hypoxique. Il a été montré que le VEGF, premier facteur de croissance régulateur de l'angiogenèse, jouait un rôle important dans la dissémination métastatique de la maladie (Bando et al., 2007). Linderholm et al., 2009 ont montré que les patientes TN possédaient notamment des niveaux élevés de VEGF associés à une survie plus courte. Contrer cette vascularisation via l'emploi de d'agents anti-angiogéniques serait donc une stratégie pour lutter contre ces cancers particulièrement agressifs et évolutifs. Le bevacizumab (Avastin®) a donc été développé en ce sens : il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-VEGF. Le taux de réponse observé en monothérapie pour cet anticorps reste faible, mais associé au paclitaxel, il a pu montrer une augmentation significative de la survie sans rechute (11 mois *versus* 6 mois pour la chimiothérapie seule) mais n'a pas montré d'effet sur la survie globale (Miller et al., 2007).

11.c. les inhibiteurs de PARP et de la réparation des dommages à l'ADN

Les cancers TN sont caractérisés par des défauts de réparation de l'ADN. Exploiter cette défaillance en inhibant les gènes impliqués dans les systèmes de réparation de l'ADN est un concept actuellement étudié pour forcer les cellules à entrer en apoptose du fait de la présence de nombreuses cassures de l'ADN. Cette approche, va aussi potentialiser les effets des chimiothérapies qui induisent via leur mécanisme d'action des cassures de l'ADN également. Les inhibiteurs de PARP (polymerase poly-ADP-ribose 1), enzyme impliquée dans la réparation des cassures simple brins, ont ainsi été imaginés en particulier pour les cancers du sein présentant une mutation du gène BRCA1 où le système de réparation par recombinaison homologue est déficient et qui dépendent fortement des autres systèmes de réparation de l'ADN telles que la réparation par excision de base qui implique PARP1. Les cancers BRCA1 mutés sont donc très liés à l'activité de PARP1 et l'évaluation de molécules telles que l'olaparib dans ces cancers fait actuellement l'objet d'études cliniques.

Les tentatives de traitement ciblés utilisant ces différentes stratégies ont donné des résultats contrastés, mais plutôt décevants. Or, les données indiquent collectivement que les cancers TN sont composés de différents sous-types, qui pourraient donc nécessiter chacun un traitement spécifique.

Cette perspective est de plus en plébiscité par les auteurs (Le Du et al., 2015 ; Hubaleck et al., 2017) qui avancent l'idée que les traitements doivent s'adapter au profil biologique complexe de ces tumeurs intraitables. Cette vision pourrait permettre de soigner efficacement un sous-ensemble de patientes : des stratégies de traitement par sous-types de Lehmann sont proposées en ce sens (annexe 2 ; Le Du et al., 2015).

En conclusion, les différentes classifications et les techniques à haut débit rendent envisageable ce vers quoi tend l'oncologie médicale actuellement : l'éventualité d'individualisation des stratégies thérapeutiques.

12. Les nouvelles pistes

L'absence de traitement réellement efficace dans les cancers TN pousse le développement de nouvelles solutions thérapeutiques. Actuellement, différentes approches sont testées et apparaissent prometteuses :

12.a. l'immunothérapie

L'immunothérapie a révolutionné le traitement de certains cancers particulièrement agressifs tels que le mélanome. Si le pourcentage de patients bénéficiant de ce type de thérapeutique est relativement faible, elle permet cependant d'observer des réponses durables dans le temps. Il apparait que les tumeurs présentant une charge mutationnelle élevée, seraient plus répondeuses à l'immunothérapie car plus immunogènes du fait de la présence de néo-antigènes reconnaissables par le système immunitaire. Partant de ce constat, ces patientes seraient de bonnes candidates au ciblage des points de contrôle immunologiques. De nombreux essais cliniques évaluent en ce moment l'emploi de molécules *immune checkpoint inhibitors* (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4, etc…) (Li et al., 2018). Tout

récemment, l'anti-PD-L1 atezoliuzumab, a d'ailleurs été approuvé par la FDA pour le traitement des cancers TN métastatiques ou localement avancés en combinaison du nab-paclitaxel.

D'autres stratégies utilisant l'immunité adaptative sont en cours de développement : l'utilisation de cellules génétiquement modifiées de type CAR-T ou le transfert adoptif de lymphocytes infiltrant les tumeurs. Cette dernière option s'est montrée dernièrement particulièrement efficace dans un cas rapporté par Zacharakis et al., 2018 où une patiente TN atteinte d'un cancer métastatique a pu expérimenter une rémission complète de la maladie.

12.b. les anti-androgènes

Les récepteurs aux androgènes (RA) sont des récepteurs nucléaires dont l'expression varie de 80 à 85 % dans les cancers du sein primitifs et de 60 à 75 % pour les cancers métastatiques. Parmi les cancers du sein TN, la sous-entité « apocrine » LAR exprime plus fréquemment les RA, jusqu'à 50 % des cas. Compte tenu de la moindre réponse à la chimiothérapie néoadjuvante de ce type de cancers, les anti-androgènes apparaissent comme une alternative attrayante (Gerratana et al., 2018) : l'intérêt de l'abiratérone, du bicalutamide ou encore de l'enzatulamide sont en cours d'évaluation mais les données cliniques préliminaires sont engageantes (Shi et al., 2018).

12.c. les inhibiteurs de kinases du cycle cellulaire

Le palbociclib, le ribociclib ou la nouvellement développée abemaciclib, sont de petites molécules inhibitrices de deux kinases dépendantes des cyclines, CDK4 et CDK6, qui régulent le point de contrôle du cycle cellulaire en G1 et dont Rb est le substrat. Ces deux protéines ont notamment été reconnues comme des kinases hyperactives dans des cancers du sein TN récidivants par Zagorac et al., 2018. Des résultats précliniques suggèrent par exemple un effet synergistique entre le palbociclib à la fois en combinaison du 5FU ou d'un inhibiteur de mTOR (Min et al., 2018. ; Yamamoto et al., 2019). L'estimation du bénéfice clinique de ces molécules ainsi que d'autres inhibiteurs de protéines CDK dans les cancers TN est actuellement en cours.

12.d. les antagonistes du récepteur aux glucocorticoïdes

Le récepteur aux glucocorticoïdes (RG) joue un rôle important dans la biologie des cancers du sein et jusqu'à 40% des cancers du sein peuvent exprimer le RG. Toutefois, il semble exister une dichotomie entre les tumeurs RE négatives et RE positives. Pour les premières, la surexpression du récepteur RG à un stade précoce s'accompagne d'une augmentation du risque de récidive tandis pour les patientes RE positives, elle se traduit par une augmentation du délai sans rechute. Les études ont montré que l'activation de ce récepteur pouvait initier de puissants signaux anti-apoptotiques dans les cellules mammaires via la régulation transcriptionnelle de gènes impliqués dans les voies de signalisation de la survie cellulaire (Mikosz et al., 2001). Un rôle du RG dans l'agressivité et la résistance a ainsi été suggéré pour les cancers RE négatifs (Pan et al., 2011). Ceci a été confirmé en 2019 par une équipe Suisse, qui ont découvert que les métastases issues de tumeurs TN avaient augmenté l'activité du récepteur des glucocorticoïdes, démontrant un rôle des glucocorticoïdes dans la progression tumorale (Obradović et al., 2019). Des études précliniques ont montré qu'un prétraitement avec la mifepristone

(molécule antagoniste du RG), potentialisait l'efficacité de la chimiothérapie, à la fois chez les patientes RG positives (Skor et al., 2013). Des essais cliniques concernant la mifepristone administrée avec ou sans chimiothérapies sont en cours appréciation.

12.e. les anticorps monoclonaux conjugués

Plusieurs composés associant un médicament anti-cancéreux à un anticorps tentent de s'attaquer au cancers TN (Tray et al., 2018) :

- L'anetumab ravtansine pour les tumeurs exprimant la mésothéline
- Le sacituzumab govitecan-hziy ciblant Trop-2 (trophoblast cell-surface antigen 2)
- Le ladiratuzumab vedotin ciblant le transporteur de zinc LIV-1/SLC39A6
- Glembatumumab Vedotin reconaissant la glycoproteine NMB (gpNMB)

Les premiers essais montrent des impacts positifs de l'utilisation de ces molécules avec des taux de réponse intéressants. Si les résultats sont confirmés, il s'agirait de thérapies prometteuses contre un cancer redoutable pour lequel peu d'armes sont disponibles.

En conclusion, les possibilités de traitements des cancers TN sont limitées aux chimiothérapies habituelles qui, dans la plupart des cas, se révèlent inefficaces. Cette impasse thérapeutique est propice au développement de nouvelles stratégies de traitement. Plusieurs pistes ont été identifiées comme les sels de platine, les inhibiteurs de PARP, ou l'immunothérapie. Aucune de ces molécules ne sont et ne seront pour autant efficaces sur l'ensemble de ces patientes. Les résultats de multiples études sont encore contradictoires et limités par la taille des effectifs de patientes traitées. Il existe une place importante pour l'identification de nouveaux traitements. De plus, la dramatique diversité de ces cancers nous amène clairement à devoir imaginer plusieurs types de traitement. En effet, ces études basées sur les sous-types de TN suggèrent qu'il est sans doute sub-optimal de traiter les différents types de TN par les mêmes approches thérapeutiques. Puisque qu'une seule molécule ne sera pas suffisante, il y a urgence à identifier de nouveaux composés présentant une activité anti-tumorale dans ces cancers.

La proposition de ce travail de thèse consiste donc à identifier des molécules qui pourraient présenter un intérêt dans le traitement des cancers TN. Pour cela, une approche de criblage a été entreprise dont la méthodologie est détaillée dans le paragraphe dédié.

Un des points délicats est également la stratification des patientes pour le choix des traitements futurs. Si les facteurs prédictifs doivent être affinés, l'identification de marqueurs validés et robustes sont nécessaires pour établir le pronostic et guider les choix thérapeutiques de façon optimale.

Chapitre 3. Le Métabolisme de la Sérotonine.

1. Découverte

La sérotonine a pour la première fois été découverte en 1937 par M. Vialli et V. Erspamer, comme une substance isolée de la muqueuse gastrique qui provoque des contractions des muscles lisses, et nommée entéramine (Vialli et al., 1937). Une dizaine d'années plus tard, Rapport et al., 1948 identifient quant à eux une substance présente dans le sang qui provoque des effets contractiles sur les vaisseaux et qu'ils appelent sérotonine pour "serum tonic" (Rapport et al., 1948). L'année suivante, la structure cristaline est déterminée, et le même auteur identifie ce composé comme la 5-hydroxytryptamine ou 5-HT. C'est en 1952, qu'Erspamer et al., 1952 rapportent que l'entéramine et la sérotonine sont une seule et même substance (Erspamer et al., 1952). Enfin, en 1953, Tawog et al., 1953 met en evidence la presence de la sérotonine dans le cerveau des mammifères et des mollusques où elle agit en tant que neurotransmetteur (Tawog et al., 1953).

Figure 65. Vittorio Erspamer dans son laboratoire à l'université de Rome-Italie. Photo tirée de Whitaker-Azimitia et al., 1999.

2. Structure

D'un point de vue chimique, la sétotonine est un acide polyprotique (Figure 66) contenant deux sites d'ionisation greffés sur un noyau indole :

-un groupement amine primaire porté par une chaine aliphatique éthyle

-un groupement hydroxyle

Figure 66. Structure chimique de la sérotonine.

La flexibilité de la chaine latérale éthylamine est influencée par la protonation des deux sites d'ionisation et à pH physiologique, l'amine primaire est protonée (Chattopadhyay et al., 1996 ; Pratuangdejkul et al., 2008). Les études de cristallographie ont permis de déterminer l'existence de plusieurs conformères de 5-HT selon la position dans l'espace adoptée par cette chaine latérale éthylamine (diverses formes repliées ou étendue) (Karle et al., 1965 ; Thewalt et al., 1972 ; Amit et al., 1978 ; Figure 67).

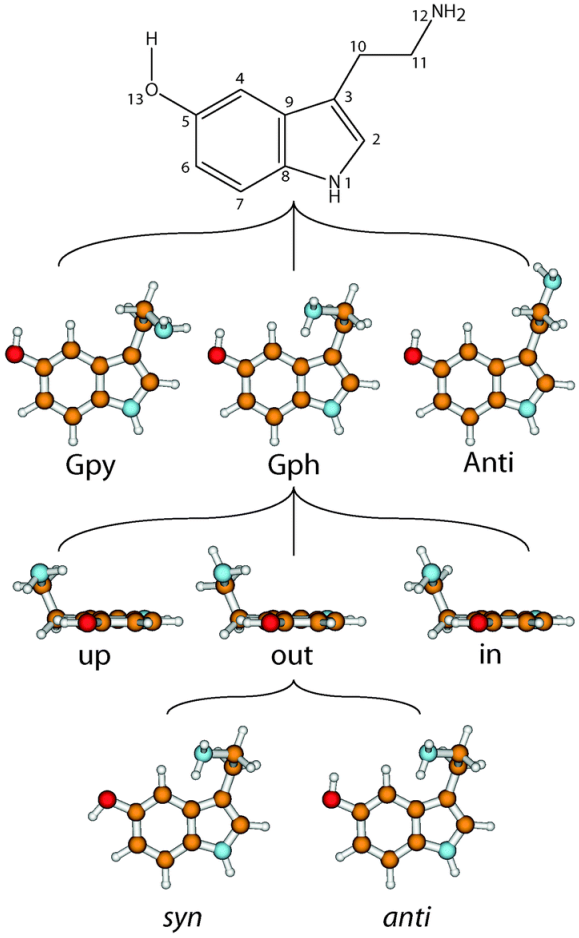


Figure 67. Les différents conformères possiblement adoptés par la sérotonine. *Selon la valeur des quatres angles dihèdres de la 5-HT, différentes conformations sont adoptées dans l'espace.*

3. Synthèse.

Si la sérotonine est principalement connue comme neurotransmetteur cérébral, la proportion de l'organisme contenue dans le cerveau est néanmoins infime, de l'ordre de 1% à 5%. En effet, la grande majorité de cette monoamine naturelle (> 95%), se situe au niveau périphérique.

Bien qu'il s'agisse de la même entité chimique, la sérotonine existe dans deux compartiments : l'un au niveau central et l'autre en périphérie, séparés par la barrière hémato-encéphalique.

Bien que de grandes quantités de sérotonine soient présentes dans l'alimentation, la majeure partie est catabolisée lors du passage de la paroi intestinale (Bosin et al., 1978). La biosynthèse de la 5-HT s'effectue donc par des enzymes à partir d'un acide aminé précurseur, le L-tryptophane (Trp). Le Trp étant un acide aminé essentiel non synthétisable *de novo*, celui-ci est apporté par l'alimentation. Cette voie métabolique de synthèse de la sérotonine à partir du Trp, normalement mineure chez les mammifères (1 à 2 % du tryptophane utilisé) par rapport à celle des kynurénines, peut devenir prépondérante en cas de syndrome carcinoïde (jusqu'à 60% du tryptophane utilisé).

Le Trp est tout d'abord hydroxylé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par les tryptophane hydroxylases dont il existe 2 formes isoformes enzymatiques ; TPH1 à la périphérie, et TPH2 au niveau central (Walther et al., 2003 ; Zhang et al., 2004), et qui fonctionnent de manière identique (Figure 68). En réalité, ce cloisonnement de l'expression des deux enzymes ne serait pas aussi tranché et des travaux suggèrent que TPH1 serait présente égalent dans le SNC (Gundlah et al., 2005). Néanmoins, il apparait que l'expression de TPH1 soit essentiellement périphérique. Cette hydroxylation constitue l'étape limitante de la synthèse de la sérotonine, même si plusieurs facteurs interviennent dans la régulation de cette synthèse (apport plasmatique en Trp et autres acides aminées neutre, Wurtman et al., 1981).

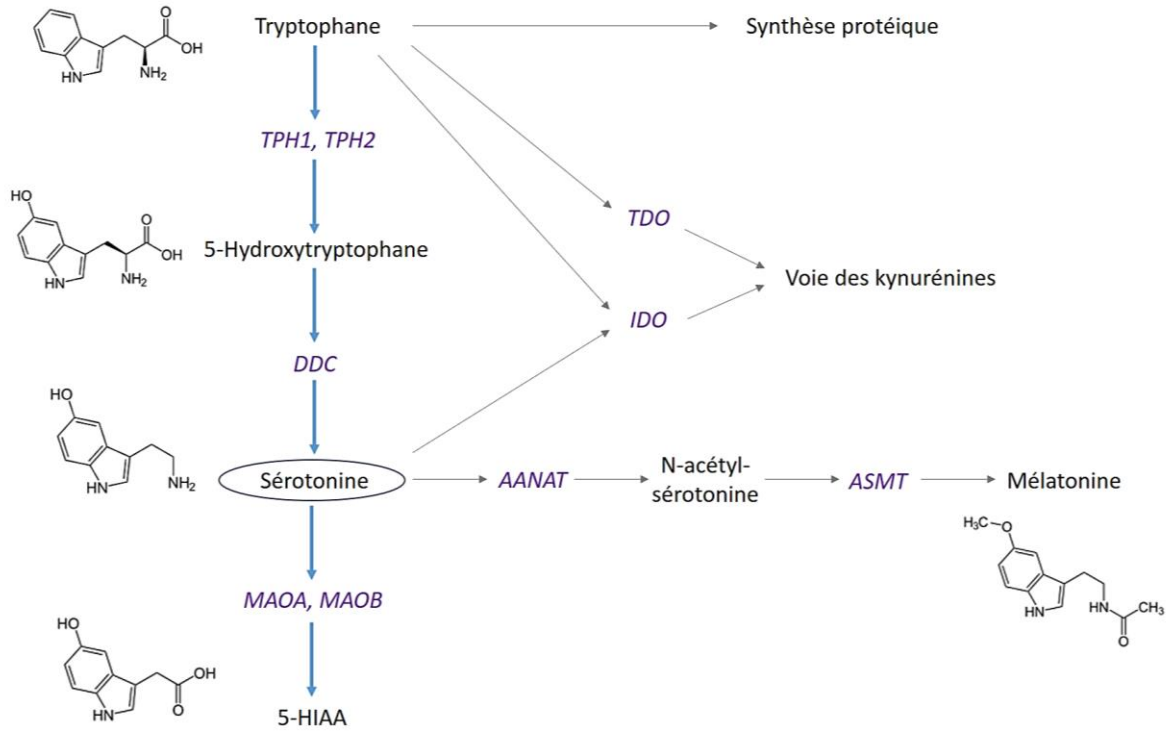


Figure 68. Schéma général du métabolisme de la sérotonine. *La voie de biosynthèse à partir du Trp fait intervenir les enzymes TPH1/TPH2 et DDC. L'inactivation de la sérotonine en 5-HIAA est médiée par les enzymes MAOA/MAOB. Les autres voies métaboliques liées à la 5-HT sont également indiquées. AANAT : arylalkylamine-N-acétyl transferase ; ASMT : acétylsérotonine méthyl transferase ; IDO : indoleamine 2,3-dioxygenase ; TDO : tryptophane 2,3-dioxygenase.*

Le 5-HTP est ensuite décarboxylé par la décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC alias DDC), également responsable de la décarboxylation de la DOPA précurseur de la dopamine (Figure 69). Le produit de cette réaction est la sérotonine.

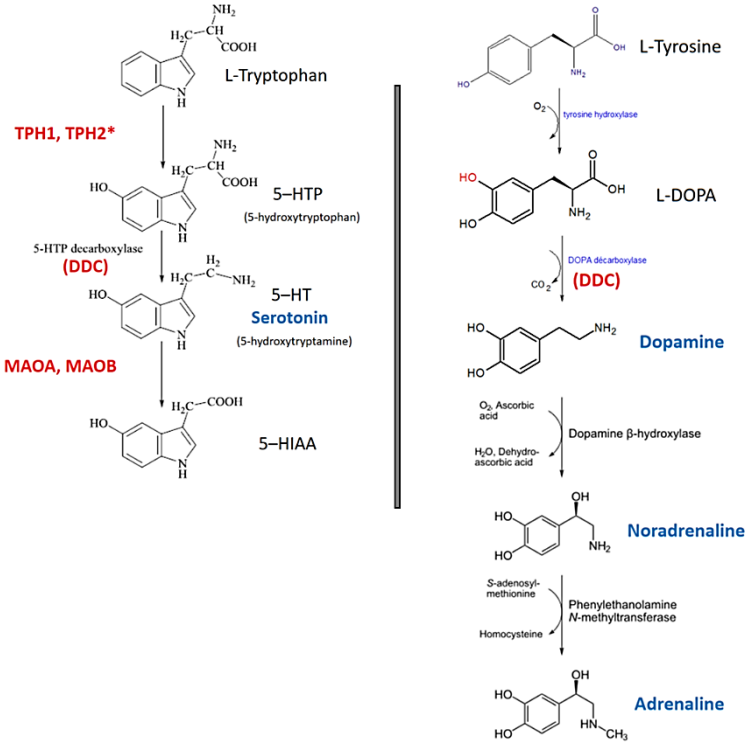


Figure 69. Comparaison du métabolisme de la sérotonine et des catécholamines. *La 5-HT utilise comme précurseur le L-Tryptophane tandis que la voie de biosynthèse de la dopamine utilise la L-Tyrosine préalablement métabolisée en L-DOPA par la tyrosine hydroxylase. La dopamine est ensuite successivement convertie en noradrénaline puis en adrénaline par les enzymes dopamine β-hydroxylase et phenylethanolamine N-méthyltransferase respectivement. Les deux voies métaboliques font intervenir la DOPA décarboxylase (DDC).*

Une fois synthétisée, la sérotonine est encapsulée dans des vésicules au moyen de transporteurs spécifiques appelés VMATs pour vesicular monoamine transporters (VMAT1/VMAT2) (Figure 70). Sa libération fait intervenir deux modes physiologiques, l'un calcium-dépendant et l'autre calcium-indépendant. Le premier selon un processus d'exocytose et sensible à la tétrodotoxine (TTX) (Sharp et al., 1990), et le second qui mobilise le transporteur sélectif de la sérotonine SERT selon un mode « inverse », transportant la sérotonine du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (Figure 71).

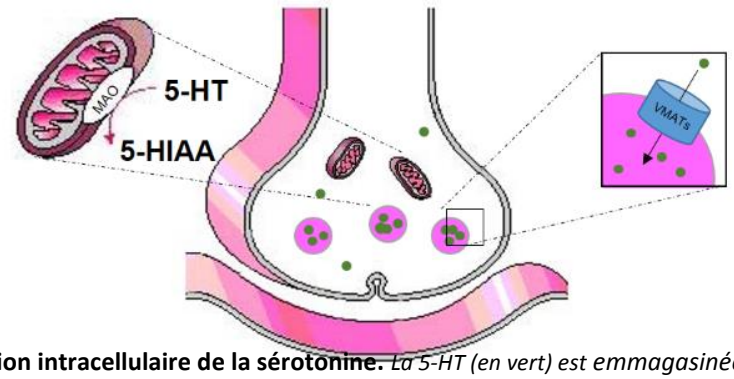


Figure 70. Localisation intracellulaire de la sérotonine. *La 5-HT (en vert) est emmagasinée par les VMATs dans des vésicules de sécrétion. Les MAOs responsables de sa dégradation sont situées au niveau mitochondrial.*

Les temps de renouvellement de la sérotonine dans le cerveau et le tractus gastro-intestinal ont respectivement été estimés à 1 heure et 17 heures. On estime ainsi, qu'une quantité de sérotonine à peu près équivalente à celle présente dans l'organisme soit synthétisée chaque jour. En revanche, la sérotonine contenue dans les mastocytes possède un turn-over très lent et la sérotonine plaquettaire semble n'être libérée que lors de la destruction des plaquettes (dont la demi-vie chez l'homme est de 7 à 10 jours) ou lors de la réaction de libération précédant l'agrégation plaquettaire.

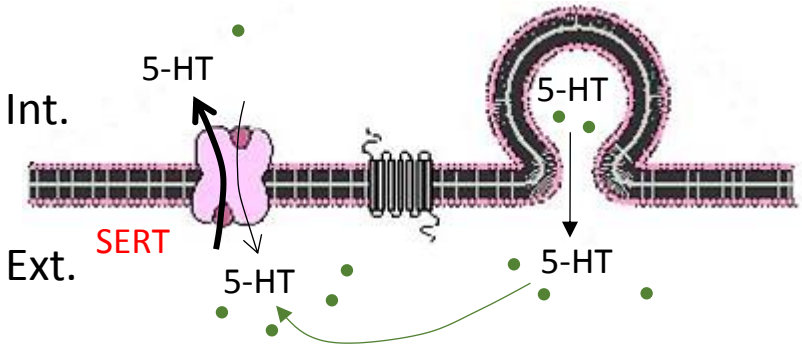


Figure 71. Voies de libération de la sérotonine. *La 5-HT (en vert) peut être libérée vers le milieu extracellulaire de deux façons : sécrétée par les vésicules de stockage (processus d'exocytose) ou au travers du transporteur SERT (qui opère ici de façon inverse à son fonctionnement principal).*

Chez les mammifères, le catabolite principal est l'acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA). Cette étape de dégradation de la sérotonine est assurée par les enzymes intra-mitochondriales Monoamine Oxydases (MAOA/MAOB). Le 5-HIAA formé est ensuite excrété dans les urines. Un autre dérivé est également obtenu à partir de la sérotonine au niveau de l'épiphyse, la glande pinéale ou la rétine : la mélatonine (Figure 68).

4. Localisation corporelle

La sérotonine est essentiellement synthétisée par les cellules entérochromafines au niveau périphérique et par les neurones cérébraux du raphé au niveau central (Figure 72).

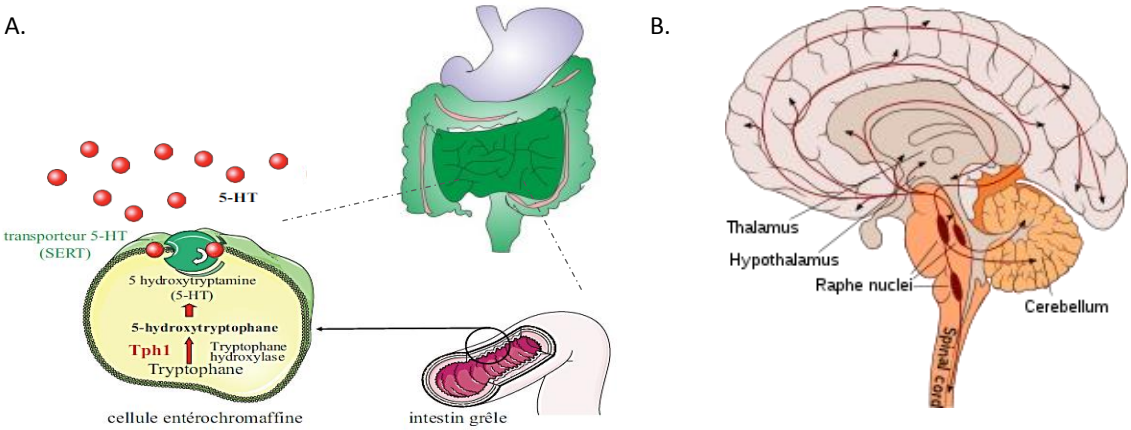


Figure 72. Principaux lieux de production de la sérotonine. *A) synthèse périphérique de sérotonine au niveau de l'intestin est assurée par les cellules entérochromaffines et B) au niveau central par les neurones du raphé.*

Il est estimé que 90% de la sérotonine corporelle est produite au niveau du tube digestif et stockée au niveau de la muqueuse intestinale par les cellules entérochromafines. Des chercheurs ont démontré en 2015 dans la revue Cell, que la synthèse était notamment régulée par le microbiote situé au niveau de l'intestin soulignant ainsi l'importance de la flore bactérienne dans ce processus. Yano et al., 2015 ont montré que des souris dépourvues de flore intestinale présentaient des niveaux entériques et sériques de sérotonine réduits. Les auteurs ont pu identifier que les bactéries indigènes Sp (pour « *spore forming* ») produisaient des métabolites capables d'interagir avec les cellules entérochromafines et que cette communication se traduisait par une augmentation de l'expression de TPH1 et de la biosynthèse de 5-HT (Figure 73).

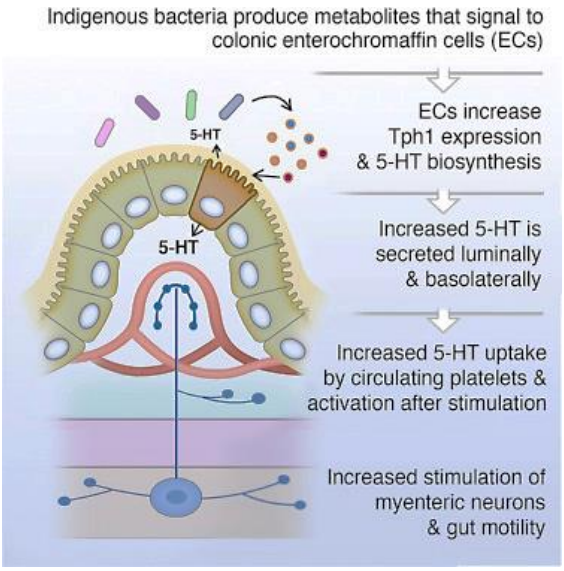


Figure 73. Influence du microbiote sur la production périphérique de 5-HT. D'après Yano et al., 2015. *Les métabolites produits par les bactéries indigènes intestinales stimulent l'expression de la TPH1 et la synthèse de 5-HT. Cette 5-HT est alors secrétée de façon apicale et basolatérale. La 5-HT est ensuite captée par les plaquettes au niveau de la circulation sanguine mais elle va également agir au niveau des neurones mésentériques et ainsi réguler la motilité de l'intestin.*

Une partie de la sérotonine produite en périphérie par les cellules entérochromaffines intestinales passe ensuite dans le sang où elle est stockée par les plaquettes. Les plaquettes ne synthétisent pas de sérotonine, la 5-HT est emmagasinée grâce à la présence de son transporteur SERT puis véhiculée vers de nombreux tissus périphériques.

Au niveau du SNC, la sérotonine est synthétisée par les neurones sérotoninergiques situés au sein du noyau du raphé qui absorbent le Trp grâce à un transporteur membranaire non sélectif. Bien que peu nombreux, ces neurones sont extraordinairement ramifiés de telle sorte que leurs projections axonales atteignent en réalité toutes les régions que ce soit le cerveau, le cervelet ou la moelle épinière ce qui permet à la sérotonine d'agir sur toutes les grandes fonctions centrales.

Même si elle est minoritaire, la biosynthèse de cette indolamine a également lieu dans d'autres types cellulaires. Une production locale est notamment assurée au niveau du tissu osseux par les ostéoclastes, les osteoblastes et les osteocytes qui participe au remodelage des os (Lavoie et al., 2017), mais également par les cellules du système immunitaire tels que les mastocytes qui sont particulièrement riches en sérotonine (Kushnir-Sukhov et al., 2007). Dans une moindre mesure une synthèse par les cellules du muscle cardiaque et les cellules endothéliales a aussi pu être rapportée. (Neumann et al., 2017 ; Ni et al., 2008).

5. Fonctions biologiques

La sérotonine, étudiée de façon extensive pour ses effets comportementaux régie en fait une multitude de fonctions biologiques, que ce soit au niveau du SNC mais aussi en périphérie. Cette petite molécule aux capacités pléiotropes, gouverne ainsi les fonctions cognitives, le psychisme, l'expression, les comportements, le rythme veille-nuit et le sommeil, l'état de vigilance, l'humeur, l'homéostasie cardiovasculaire, la coagulation, la température corporelle, la motricité, le nociception, la prise alimentaire et l'appétit, la motilité intestinale, les secrétions endocrines, le remodelage osseux, la régénération, ou encore le système immunitaire (figure 74) (Ebrahimkhani et al., 2011 ; Baudry et al., 2015 ; Arreola et al., 2015 ; Ahern et al., Camilleri 2009 ; Berger et al., 2009 ; Villalon 2007 ; Cools et al., 2008 ; Lavoie et al., 2017 ; Mohammad-Zadeh et al., 2008 ; Portas et al., 2000 ; etc).

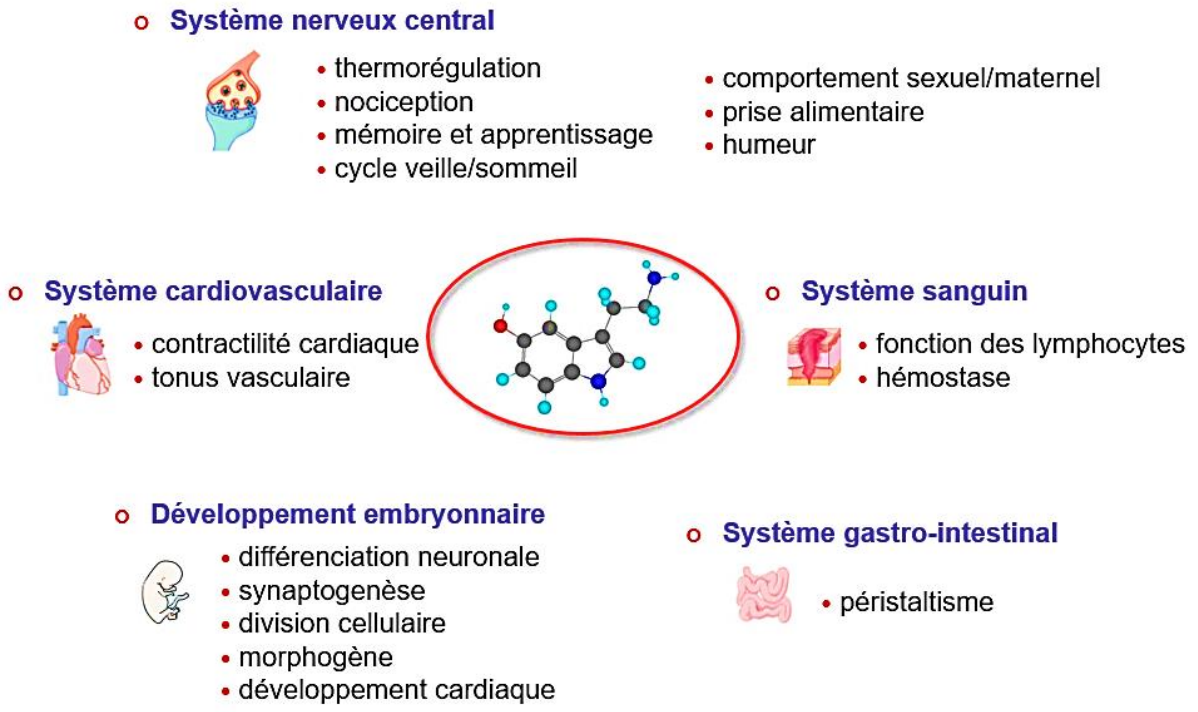


Figure 74. Panorama des activités physiologiques contrôlées par la sérotonine dans l'organisme. *La 5-HT régule des processus physiologiques divers que ce soit au niveau du système nerveux central, du système sanguin, du système cardiovasculaire, du système gastro-intestinal ou encore au niveau du développement embryonnaire.*

Ces nombreuses fonctions sont régulées de façon extrêmement fine et complexe. Alors que plus de 95% de la quantité totale de sérotonine est localisée en dehors du système nerveux central (SNC), il y a donc la sérotonine-neuromédiateur et une sérotonine-hormone séparée par la barrière hémato-méningée. En effet, il a longtemps été proposé que la sérotonine périphérique fonctionnait selon un mode endocrine « classique » avec un site de synthèse, un transport sanguin et des cibles tissulaires multiples. Toutefois, l'existence d'une synthèse locale dans de nombreux autres types cellulaires que les cellules entérochromaffines (ex. cellules β des ilots de Langherans) possédant eux même des récepteurs à la sérotonine indique la potentialité de de régulations autocrines et paracrines au moins aussi importantes que le mode endocrine initialement décrit (Figure 75).

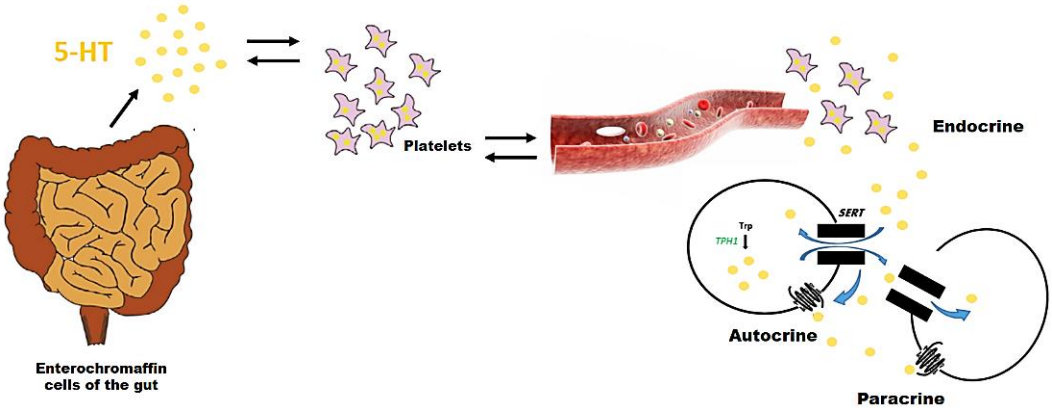


Figure 75. Circuit et modes d'actions possibles pour la sérotonine dans l'organisme. *La 5-HT (ici en jaune) sécrétée par les cellules entérochromaffines de l'intestin est captée par les plaquettes et acheminée à distance vers les organes cibles (action endocrine). Certains organes sont également capables de synthétiser leur propre 5-HT : la 5-HT peut alors y exercer une action de type autocrine ou paracrine.*

6. Les acteurs du système sérotoninergique

6a. Les transporteurs

Comment une même molécule peut être mêlée à une telle diversité d'effets évoqués précédemment ? En réalité, la multiplicité du système sérotoninergique nécessite des régulations complexes et fines médiées par différents intervenants. Le premier acteur est le transporteur de haute affinité également appelé SERT, codé par le gène SLC6A4.

- Le transporteur de haute affinité SERT

L'existence d'un transport actif de 5-HT a été démontrée pour la première fois par FB Hugues en 1959 sur la membrane des plaquettes sanguines (Hugues et al., 1959). L'ADNc du SERT a ensuite été cloné chez l'homme (Lesch et al., 1993) et le gène localisé sur le chromosome 17 en 17q11.2 avec une homologie est de 94% entre le SERT humain et le SERT murin (Chang et al., 1996). Au niveau moléculaire, ce transporteur comporte douze segments transmembranaires constitués chacun de 25 acides aminés hydrophobes et une grande boucle extracellulaire située entre les domaines transmembranaires 3 et 4 comportant deux sites de N-glycosylation (Launay et al., 1992). Différents sites de phosphorylation sont aussi présents au niveau des domaines cytoplasmiques situés en N- et en C-terminal. L'activation et/ou l'inhibition des kinases telles que PKC, PKG, p38MAPK, ou CaMKII modulent l'affinité de SERT pour la 5-HT, son activité de transport ainsi que son trafic intracellulaire (Vaughan et al., 2004 ; Sorensen et al., 2014). Ce transporteur est principalement présent au niveau de domaines membranaires riches en cholestérol que l'on nomme rafts lipidiques lesquels forment des plateformes de régulation de l'assemblage et de la signalisation médiée par les récepteurs et les transporteurs des neuromédiateurs (Allen et al., 2007). SERT module la quantité extracellulaire de 5-HT : la fixation d'une molécule de 5-HT sur son transporteur favorise la formation d'un complexe quaternaire composé d'un ion sodium Na^+ et d'un ion chlorure Cl^- qui, une fois formé, change de conformation ce qui permet à la 5-HT et aux ions Na^+/ Cl^- d'être transloqués de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. Il apparait que l'ion Cl^- facilite la fixation de la 5-HT sur SERT tandis que l'ion Na^+ permet la translocation de la 5-HT (Chang et al., 1998). Au cours de cette translocation, un ion potassium K^+ intracellulaire est lui déplacé de l'intérieur vers l'espace extracellulaire où il se dissocie du transporteur. Ce co-transport est un processus actif qui fait intervenir une pompe Na+/K+ ATPase (Rudnick et al., 1977, Rudnick et al., 1978).

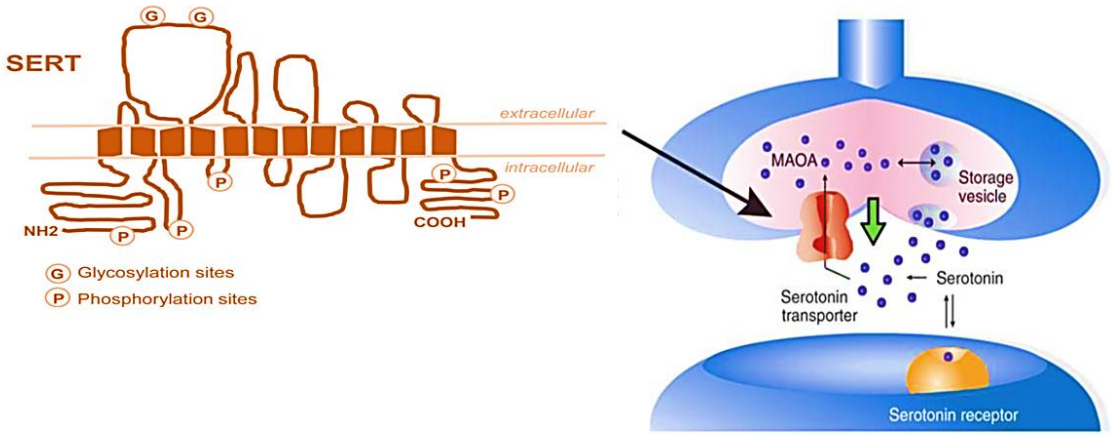


Figure 76. Structure de la protéine SERT humaine. Adapté de Lesch et al., 1993 et Baudry et al., 2019.
Le transporteur à la 5-HT (SERT) situé au niveau des neurones présynaptiques est une protéine à 12 domaines transmembranaires. Les domaines N-terminal et C-terminal possèdent des sites de phosphorylation face cytoplasmique) tandis que la partie extracellulaire de la protéine contient des sites de N-glycosylation.

L'affinité du transporteur SERT humain pour la 5-HT est relativement élevée (Km = 460 nM ; Barker et al., 1996) et permet d'augmenter le pool de sérotonine intracellulaire, qui s'ajoute à la quantité synthétisée *de novo*.

Différents niveaux de régulation de SERT ont été rapportés dans la littérature (Baudry et al., 2019. Au niveau transcriptionnel, la présence de deux isoformes alléliques, l'une S « Short » et l'autre L « Long » (Figure 15 - Lesch et al., 1996) a été montrée. Ces deux variations génétiques sont influencées par la région polymorphe 5-HTTLPR située en avant du gène SCL6A4. Il a été démontré que l'allèle S confère une plus grande susceptibilité à la dépression (Caspi et al., 2003 ; Karg et al., 2011). Des études fonctionnelles ont par ailleurs confirmé que l'allèle L était associé à des taux d'activité transcriptionnelle de SERT et des taux de capture de 5-HT environ 2 fois plus élevés chez les patients présentant l'allèle « L » comparé à ceux présentant l'allèle « S » (Lesch et al., 1996 ; Greenberg et al., 1999). Si la forme « S » est souvent considérée comme l'allèle à risque (dépression, anxiété, alcoolisme), il semblerait que l'allèle « L » possède lui des associations avec certains traits psychopathiques (Glenn et al., 2011).

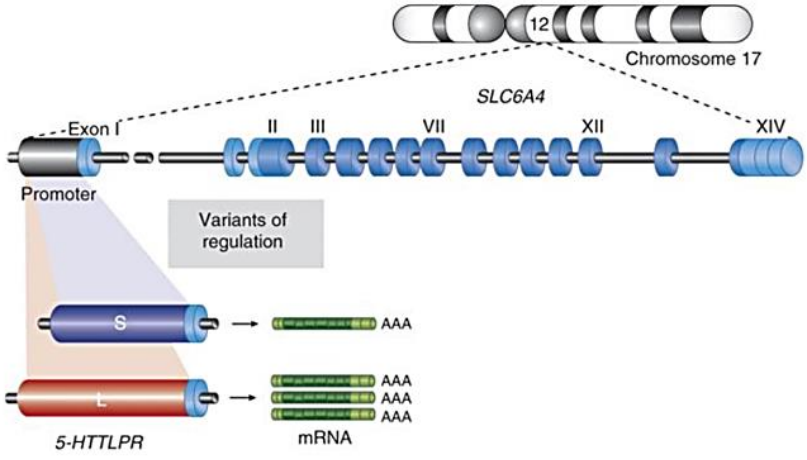


Figure 77. Localisation et structure du gène *SLC6A4*. Issu de Lesch et al., 1993. *Le gène SLC6A4/SERT est localisé sur le chromosome 17 et contient 14 exons. Deux variants « S » et « L » ont été rapportés selon la nature de la région polymorphe 5-HTTLPR contenue au niveau du promoteur de ce gène.*

D'autres polymorphismes de SERT ont également pu être identifiés (rs25531, rs25532) (Hu et al., 2006 ; Wendland et al., 2008) tout comme différentes mutations (I425V, G56A) modulant aussi son

expression, son activité de transport ou les voies de signalisation en aval médiées par PKG and p38-MAPK (Glatt et al., 2001 ; Kilic et al., 2003 ; Prasad et al., 2005).

Des régulations de type épigénétique ont aussi été illustrées pour SERT. Baudry et al., 2010 ont pu identifier que le microARN hsa-miR-16 contrôlait négativement l'expression de SERT (Baudry et al., 2010). De même, des modifications de l'état d'acétylation des histones affecte son niveau d'expression (Gill et al., 2013 ; Phi van et al., 2015).

Au niveau protéique, la quantité de SERT disponible à la membrane plasmique est un processus régulé finement qui fait intervenir l'extrémité C-terminale de la protéine (Larsen et al., 2006 ; Nobukuni et al., 2009). En effet, SERT est internalisé de façon constitutive (Rahbek-Clemmensen et al., 2014) et la densité membranaire de SERT est régulée par le niveau extracellulaire en 5-HT : de fortes concentrations en sérotonine conduisent à la sérotonylation de la protéine Rab4 qui, sous cette forme stabilisée liée au GTP, se lie à l'extrémité C-terminale de SERT et provoque sa rétention dans des compartiments intracellulaires (Ahmed et al., 2008).

D'un point de vue pharmacologique, SERT est la cible de molécules psychoactives de type antidépresseurs (fluoxetine, paroxetine, imipramine…) mais également de médicaments anorexigènes (dexfenfluramine, fenfluramine, benfluorex) ou de certaines substances addictives (cocaïne, amphétamine et dérivés comme le 3,4 méthylénédioxymethamphétamine alias NMDA, ectasy) (Serretti et al., 2005). Les antidépresseurs, bloquent le processus de recapture assuré par le transporteur permettant l'accumulation de la 5-HT dans la fente synaptique (Figure 78). Les autres molécules possèdent, en plus de leurs propriétés d'inhibition de la recapture des monoamines, la capacité d'augmenter la libération de 5-HT de façon puissante (Demirkiran et al., 1996). Ce dernier processus engendre une déplétion des vésicules de stockage et utilise SERT en mode inverse pour faire sortir la 5-HT de l'intérieur du neurone (terminaisons axonales) vers l'espace inter-synaptique.

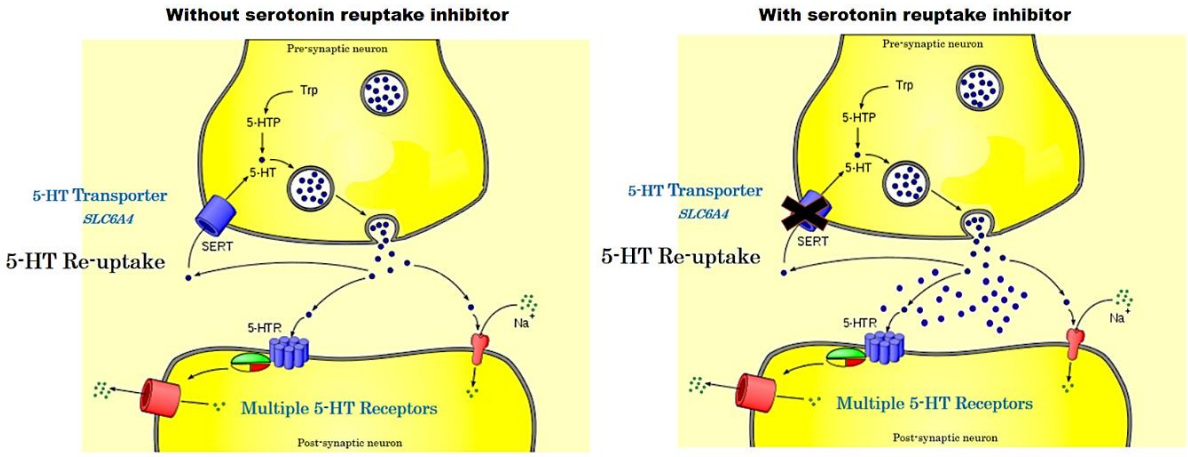


Figure 78. Mécanisme d'action des antidépresseurs au niveau du SNC. *La 5-HT (en bleu) libérée dans la fente synaptique se fixe sur les récepteurs à la 5-HT situés sur les neurones post-synaptiques mais subit également une recapture par le neurone pré-synaptique médiée par SERT. En présence d'inhibiteurs de la recapture de la 5-HT, la 5-HT s'accumule dans la fente synaptique ce qui augmente la quantité de 5-HT capable de fixer et stimuler les récepteurs post-synaptiques.*

Si le transport de la 5-HT est assuré principalement par le transporteur de haute affinité SERT, d'autres transporteurs membranaires de faible affinité peuvent aussi assurer ce transport (NET, DAT, OCTs,

PMAT). Au niveau vésiculaire, le transfert de la sérotonine libre contenue dans le cytoplasme est lui permit par les transporteurs VMATs.

- Les autres transporteurs
    - La recapture de la 5-HT par les OCTs et PMAT

Au-delà de l'activité majoritaire de recapture de la sérotonine contrôlée par SERT, d'autres participants peuvent aussi jouer un rôle : il s'agit de transporteurs atypiques des monoamines que sont la famille des OCTs (Organic Cation Transporter) et PMAT (Plasma Membrane Monoamine Transporter). Cette famille de de transporteurs de faible affinité possède la particularité de recapter les monoamines avec une faible sélectivité que ce soit *in vitro* ou *in vivo.* Ces transporteurs d'influx appartiennent pour la plupart à la superfamille SLC : OCT1 est codé par le gène SLC22A1, OCT2 est codé par le gène SLC22A2, OCT3 est codé par le gène SLC22A3 et PMAT est codé par le gène SLC29A4.

Les protéines *OCT* sont des transporteurs de cations organiques, c'est-à-dire de molécules chargées positivement au pH physiologique. L'affinité de ces transporteurs pour les monoamines est de l'ordre du mM *in vitro* (Amphoux et al., 2006). Non spécifiques, les OCTs ont différents substrats endogènes mais aussi exogènes et transportent des médicaments tels que la metformine, le vérapamil, des anti-histaminiques de type 2 (cimétidine, ranitidine), certains antiviraux (aciclovir, zalcitabine) ou encore des anticancéreux (cisplatine). De façon intéressante il a par exemple été observé chez les souris KO ou hétérozygotes SERT une surexpression d'OCT3 (Baganz et al., 2008).

PMAT, nouvellement identifié par Engel et al., en 2004, participe de même à la clairance des différentes monoamines (Engel et al., en 2004 ; Engel et al., en 200 ; Duan et al., en 2010, Wang et al., 2016). PMAT semble cependant avoir une plus forte affinité pour la sérotonine (Duan et al., en 2010).

Même si la contribution de ces différents transporteurs de faible affinité peut être mineure à l'état basal, en présence d'inhibiteurs de la recapture médiée par SERT, la recapture de 5-HT est maintenue car compensée par ces transports alternatifs qui peuvent être situés au niveau de neurones voisins ou des cellules gliales (Daws et al., 2013 ; Figure 79).

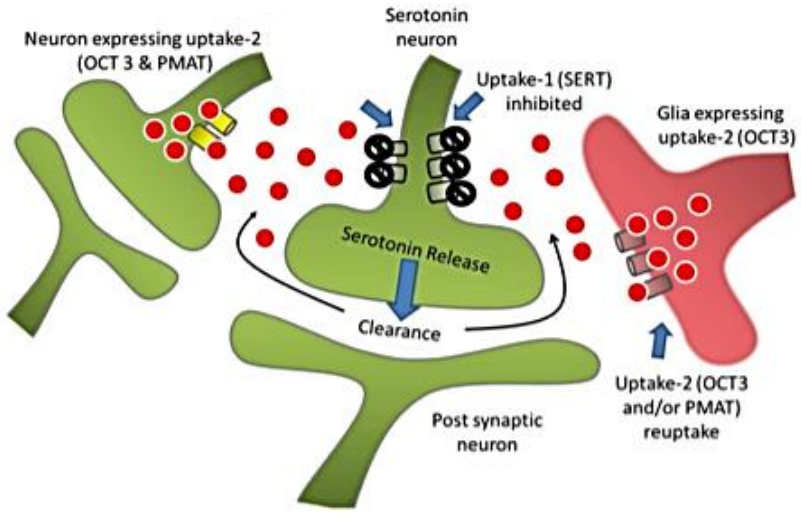


Figure 79. La recapture de 5-HT par les OCTs et PMAT. D'après Daws et al., 2013. *En condition physiologique, la 5-HT (cercles rouges) est principalement recaptée via le transporteur de haute affinité SERT : c'est la recapture de type 1. Cependant, lorsque ce système est inhibé (par exemple en présence d'ISRS) une recapture de type 2 s'opère : les cellules gliales et les neurones avoisinants peuvent capter la 5-HT via les transporteurs de faible affinité qu'ils expriment à leur surface (ie OCTs et/ou PMAT).*

- La recapture hétérologue de 5-HT par les transporteurs monoaminergiques NET et DAT

La famille des transporteurs monoaminergiques possède un haut degré d'homologie structurale (Torres et al., 2003 ; Gether et al., 2006 ; Figure 80) ce qui peut, du moins partiellement, expliquer le fait que les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, puissent augmenter non seulement la neurotransmission sérotoninergique, mais aussi les neurotransmissions noradrénergique et dopaminergique en bloquant le NET (transporteur de haute affinité pour la noradrénaline codé par le gène SLC6A2) et/ou le DAT (transporteur de haute affinité pour la dopamine codé par le gène SLC6A3) *in vivo*. De ce fait, il est également possible que les différentes monoamines, dans certaines conditions, puissent être recaptées par des transporteurs pour lesquels elles ont une plus faible affinité en dépit d'une sélectivité proclamée. Ainsi, Vizi et al., 2004 ont pu montrer que la recapture de noradrénaline était réduite, mais pas complètement abolie, dans l'hippocampe et le cortex frontal des souris $NET^{-/-}$.

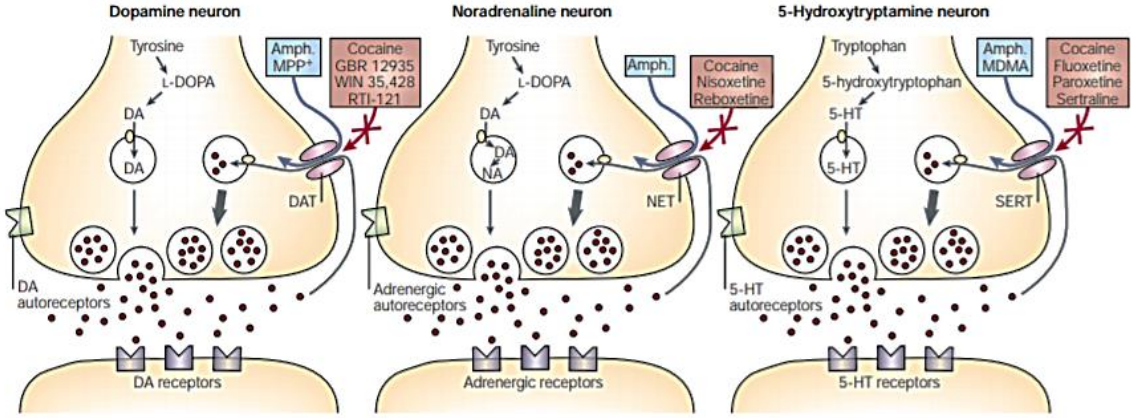


Figure 80. Homologies entre les systèmes monoaminergiques. D'après Torres et al., 2003. *Représentation schématique illustrant les similitudes existant entre les neurones dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques. De par leurs fonctionnements analogues, les réactions « croisées » peuvent s'opérer dans certains cas entre la dopamine, la noradrénaline, la 5-HT et leurs différents récepteurs ou transporteurs.*

En accord avec cette observation, il est proposé que la sérotonine puisse aussi présenter une recapture résiduelle en présence d'inhibiteurs de sa recapture par l'intermédiaire des transporteurs NET et DAT localisés sur les neurones avoisinants (Figure 81 ; Daws et al., 2009).

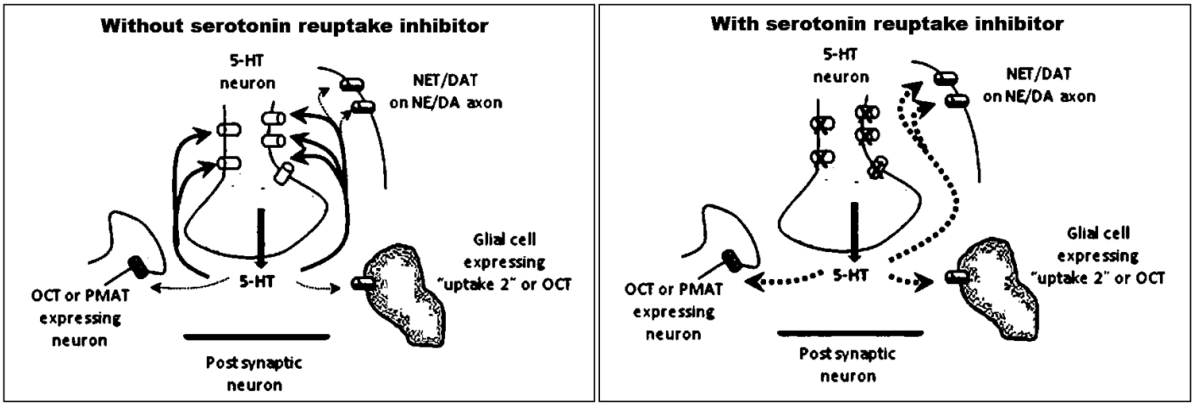


Figure 81. Recapture de la 5-HT par les transporteurs OCTs, PMATS, NET et DAT. D'après Daws et al., 2009. *En absence d'ISRS (à gauche) la 5-HT est principalement recaptée par SERT, et modérément par les transporteurs OCTs, PMAT, NET et DAT exprimés par les cellules voisines tandis qu'en présence d'ISRS (à droite), ces recaptures de faible affinité assurent la clairance de la 5-HT.*

- Les transporteurs vésiculaires VMATs

La sérotonine synthétisée dans le cytoplasme est ensuite stockée dans les granules par l'intermédiaire de deux transporteurs vésiculaires, nommés VMAT1 et VMAT2, communs aux diverses monoamines et encodés par deux gènes distincts (SLC18A1 et SLC18A2). Ces deux isoformes ont été caractérisées chez l'homme (Erikson et al., 1992 ; Erikson et al., 1993 ; Liu et al., 1992) et depuis, de nombreuses études ont pu montrer une expression différentielle de ces deux transporteurs dans différents tissus avec le plus souvent une exclusion mutuelle entre eux (Weihe et al., 1994 ; Peter et al., 1995 ; Erikson et al., 1996 ; Fon et al., 1997 ; Hansson et al., 1998 ; Schütz et al., 1998 ; Eiden et al., 2000 ; Eiden et al., 2002). VMAT1 est par exemple exprimé par les cellules entérochromaffines dans le tractus intestinal tandis que VMAT2 est exprimé par les cellules entérochromaffin-like de la muqueuse gastrique.

Au niveau structural, les VMATs sont des glycoprotéines contenant 12 douze régions transmembranaires assez semblables aux transporteurs monoaminergiques SERT, NET et DAT (Figure 82). Ce transport requiert un gradient de protons généré par une ATPase vésiculaire H^+. L'efflux de deux ions H^+ sont ainsi couplés à l'influx d'une molécule monoamine (Chaudhry et al., 2008 ; Wimalasena et al., 2011). De nombreuses formes protéiques, notamment de plus haut poids moléculaire qu'attendu, ont pu être remarquées pour ces transporteurs résultant de modifications post traductionnelles telles que les phosphorylations mais surtout provenant du grand nombre de sites de N-glycosylation présents dans la grande boucle N-teminale cytosolique située entre les segments transmembranaires 1 et 2 (Eiden et al., 2003 ; Henry et al., 1994 ; Yelin et al., 1998). Yao et al., 2007 ont par exemple montré que cette région contenait les signaux régulant la localisation sub-cellulaire et le trafic intracellulaire de ces transporteurs (Yao et al., 2007).

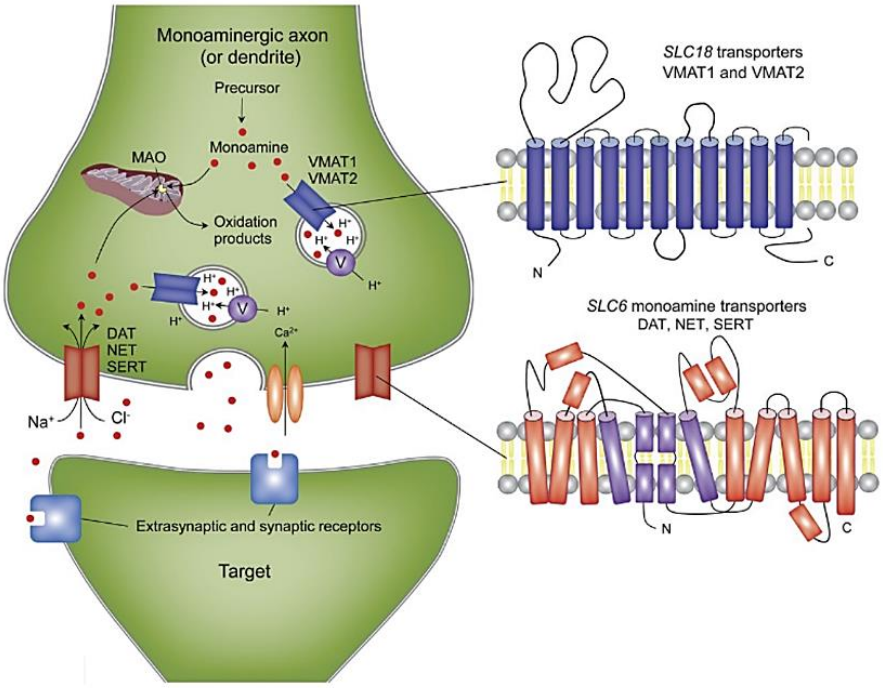


Figure 82. Localisation intracellulaire des transporteurs vésiculaires VMATs et comparaison des structures protéiques avec les transporteurs membranaires SERT, NET et DAT. *Les transporteurs VMATs présents à la membrane des vésicules de stockage sont des protéines possédant 12 domaines transmembranaires tout comme les transporteurs monoaminergiques SERT/DAT et NET situés eux au niveau de la membrane plasmique des neurones.*

L'affinité de liaison de chacune de ces isoformes dépend de la nature de l'amine considérée. Ainsi, les catécholamines (dopamine, adrénaline et noradrénaline) ont une affinité trois fois plus élevée pour VMAT2 que VMAT1. La sérotonine possède quant à elle la même affinité pour les deux transporteurs. L'efficacité de capture de ces différents neuromédiateurs a pu être mesurée et consiste dans l'ordre par la sérotonine, la dopamine, l'adrénaline puis la noradrénaline (Erikson et al., 1996 ; Wimalasena et al., 2011).

Plusieurs inhibiteurs des VMATs sont connus telle que la reserpine ou la ketanserine (inhibiteurs puissants du transport de la 5-HT médié par VMAT2), la tetrabenazine (TBZ, spécifique de VMAT2), la fenfluramine (spécifique de VMAT1), ou encore des substances non sélectives de type MDMA ou amphetamines (Wimalasena et al., 2011).

6b. Les récepteurs sérotoninergiques HTRs

Pour exercer toutes ses fonctions, la sérotonine interagit également avec un très grand nombre de récepteurs spécifiques dont la mise en activité déclenche une fantastique palette de processus de signalisation. La sérotonine peut en effet interagir avec pas moins de 17 récepteurs sérotoninergiques chez l'homme : son potentiel d'action pharmacologique est donc ainsi très vaste. La fixation de la sérotonine sur ses récepteurs entraine leur stimulation et entraine une multitude de cascades de signalisation intracellulaires qui conduisent tantôt à la fermeture d'un canal cationique, une inhibition de l'adénylate cyclase ou au contraire une stimulation enzymatique selon les récepteurs considérés. La littérature sur ces récepteurs est abondante et montre des régulations fines, selon les tissus, les circonstances et le degré d'excitation ou d'inhibition des différents récepteurs entre eux (Figures 83 et 85).

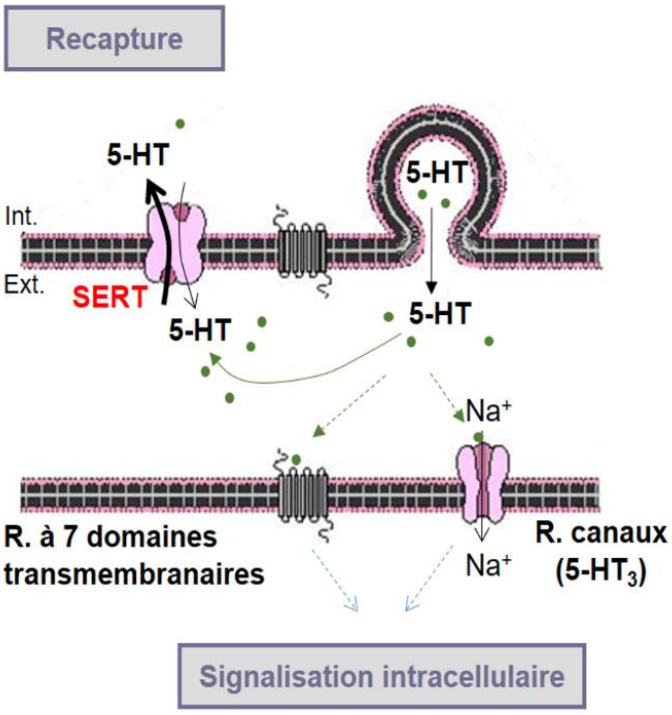


Figure 83. La communication sérotoninergique. *La 5-HT présente dans la fente synaptique peut interagir au niveau post-synaptique avec deux types de récepteurs sérotoninergique : des récepteurs à 7 domaines transmembranaires ou des canaux ionique.*

➢ Classification et nomenclature

La classification des récepteurs sérotoninergiques est hétérogène. Elle comprend deux grandes variétés de récepteurs : de type métabotropiques ou ionotropiques (Hoyer et al., 1994). En effet, à l'exception du récepteur multimérique HTR3, tous les autres sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G dits « GPCR » (Figure 84). Historiquement, ces récepteurs avaient déjà pu être classés selon ces 2 sous-types grâce aux travaux de Gaddum et al., 1957 qui avaient pu définir un sous-type de récepteurs « M », bloqués par la morphine (*ie* HTR3) et un sous-type « D » bloqués par la dibenzyline (HTRs non-HTR3) (Gaddum et al., 1957).

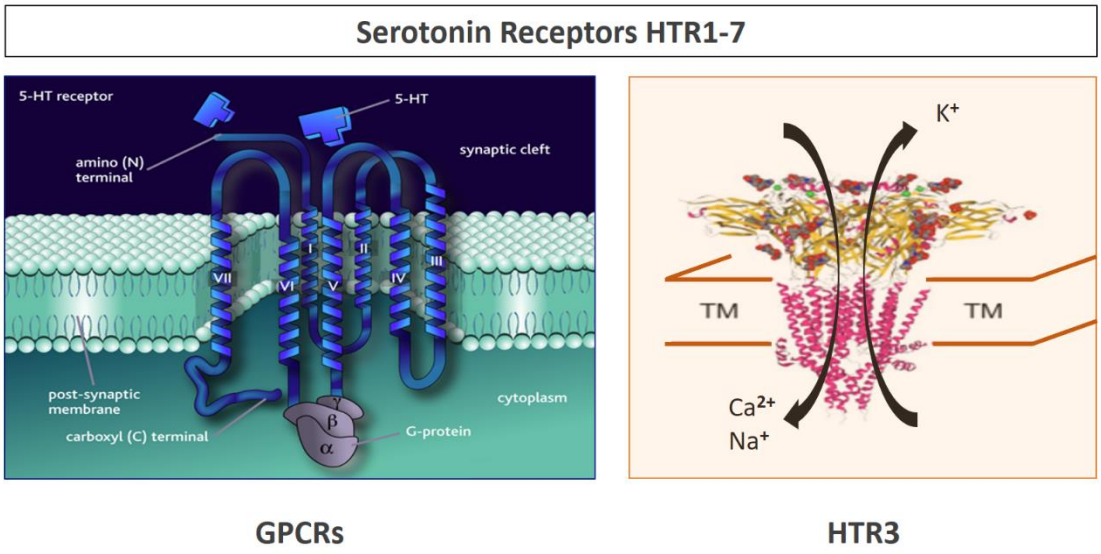


Figure 84. Représentation illustrée des structures chimiques des différents types de récepteurs à la sérotonine. *A gauche, les récepteurs de type GPCR à 7 domaines transmembranaires et à droite, le canal cationique HTR3.*

Cette nomenclature classe les récepteurs sérotoninergiques en sept familles distinctes : HTR1 (1A, 1B, 1D, 1E, 1F) ; HTR2 (2A, 2B, 2C) ; HTR3 (3A, 3B, 3C, 3D, 3E) ; HTR4 ; HTR5 (5A, 5B) ; HTR6 et HTR7 (Figure 85). Il est à noter que ces gènes partagent une identité globale de séquence de 40 à 63% chez l'homme et que le récepteur HTR5B n'est pas présent.

Selon la nomenclature internationale, le récepteur « HTR1E » doit conserver une appellation nominale 5-ht_{1E} en minuscule en raison de l'absence de caractérisation du récepteur endogène, absent chez les rongeurs. De même, pour les récepteurs 5-ht_{5A} et 5-ht_{5B} dont la nature de leur couplage aux protéines G ne sont pas connus de façon définitive et les fonctions restent encore à être démontrées clairement.

Enfin, les sous-types HTR1A, HTR1B et HTR1D ont la particularité de pouvoir être situés non seulement au niveau des neurones post-synaptiques (hétérorécepteurs) mais également au niveau des neurones sérotoninergiques pré-synaptiques localisés de façon somato-dendritique ou au niveau des terminaisons axonales (autorécepteurs) où ils jouent un rôle majeur de rétrocontrôle négatif en inhibant notamment la synthèse de 5-HT et sa libération (Figure 86).

Receptor Subtype	Signal Transduction Mechanism	Agonists[b]	Antagonists[b]
1A	G_i/G_o -Adenylyl cyclase	BP554 8-OH-DPAT PAPP	NAN-190 Pindobind SDZ21-009 Spiperone
1B	G_i/G_o -Adenylyl cyclase	CGS-12066A CGS-12066B CP93129	GR127935 Methiothepin SB216641 SB224289 SDZ21-009
1D	G_i/G_o -Adenylyl cyclase	Sumatriptan	GR127935 Metergoline
1E	G_i/G_o -Adenylyl cyclase		
1F	G_i/G_o -Adenylyl cyclase		
2A	G_q/G_{11} - Phospholipase C	DOI	Ketanserin Mesulergine Metergoline Ritanserin
2B	G_q/G_{11} - Phospholipase C	α-ME-HTP	LY272015 Metergoline SB204741 SB228357 Terguride
2C	G_q/G_{11} - Phospholipase C	Tegaserod	Mesulergine Metergoline Ritanserin, SB228357 Terguride
3	Ligand-gated cation channel	Phenylbiguanide	Y25130
4	G_S - Adenylyl cyclase	Cisapride Mosapride	RS-23597-190
5A	G_i/G_o -Adenylyl cyclase		
5B[a]	G_i/G_o -Adenylyl cyclase		
6	G_S - Adenylyl cyclase		
7	G_S - Adenylyl cyclase	8-OH-DPAT	Methysergide

Figure 85. Classification des récepteurs sérotoninergiques. D'après Sarrouilhe et al., 2015. *Tableau de synthèse regroupant pour chaque récepteur à la 5-HT le mécanisme de transduction du signal associé ainsi que les molécules agonistes ou antagonistes de ces récepteurs. NB : a) HTR5B est absent chez l'homme et b) seuls les composés étudiés dans le cadre d'une implication de la sérotonine en carcinogenèse sont indiqués ici.*

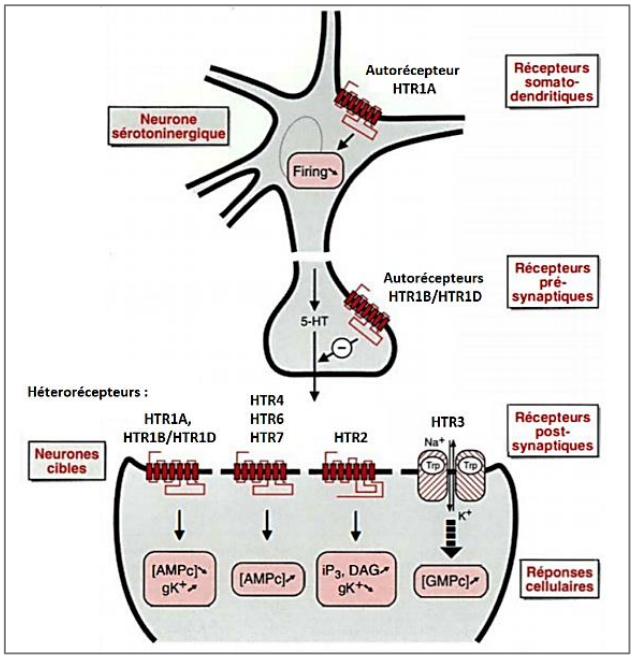


Figure 86. Localisation des autorécepteurs et des hétérorécepteurs. Adapté d'après Hamon et al., 1993. *Présence des autorécepteurs HTR1A/HTR1B et HTR1D au niveau pré-synaptique (en position somatodendritique ou terminale). L'ensemble des récepteurs à la 5-HT peuvent quant à eux etre situés au niveau post-synaptique.*

Ces récepteurs peuvent aussi être subdivisés en fonction de la nature du second messager couplé aux protéines G.

HTR1. Les récepteurs de la famille HTR1 sont principalement couplés aux protéines $G_{i/o}$ lesquelles vont conduire à l'inhibition de l'adénylate cyclase ce qui entraine une diminution de la synthèse d'AMPc et l'inactivation de la PKA. Ceci engendre une ouverture de canaux potassiques et la sortie d'ions K^+ de la cellule, ce qui provoque l'augmentation de la charge négative intracellulaire et la dépolarisation des neurones qui expriment ces récepteurs.

HTR2. La famille HTR2 comprends 3 sous-types de récepteurs couplés préférentiellement à la protéine $G_{q/11}$ ce qui entraine une production intracellulaire d'inositol triphosphate et de calcium Ca2+ suite à la fixation de leurs ligands. Au niveau physiologique, ces récepteurs sont impliqués dans la régulation des contractions musculaires lisses et vasculaires ainsi que dans la stimulation cérébrale. Hormis la sérotonine, la fixation d'agonistes de ces récepteurs tels que le LSD, le DOI (2,5-dimethoxy-4-iodoamphétamine), la psylocibine et d'autres substances psychédéliques entrainent une forte activation cérébrale qui se traduit par l'apparition d'hallucinations et quelquefois de psychoses.

HTR4/HTR6/HTR7. Ces trois récepteurs sont couplés à la protéine G_s qui active diverses adénylate cyclases concourant à la production d'AMPc. Ce second messager ainsi produit va alors pouvoir interagir avec différentes protéines cibles telles que la PKA qui elle va activer via leur phosphorylation divers facteurs de transcription dépendants de l'AMPc tel que CREB (cAMP Responsive Element Binding). L'AMPc généré va aussi permettre l'activation de signaux de transduction indépendants de la PKA comme par exemple la GTPase Ras. Ces récepteurs ont été divisés en classes distinctes du fait de leur faible homologie de séquence (inférieure à 35%), bien en deçà de ce qui est retrouvé dans les sous-familles HTR1 ou HTR2.

HTR3. Les récepteurs HTR3 appartiennent à la superfamille des récepteurs ionotropiques à boucle cystéine semblable aux récepteurs GABA-A, à la glycine et à l'acetylcholine. Ils forment un canal ionique organisé sous-forme de penta-oligomère dont l'ouverture, en réponse à la présence de ligands agonistes, déclenche une dépolarisation rapide avec création d'un efflux de potassium K+ et d'un influx de calcium et sodium (Ca^{2+} et Na^+). Chacune des sous-unités sont formées de protéines à 4 domaines transmembranaires (Derkach et al., 1989).

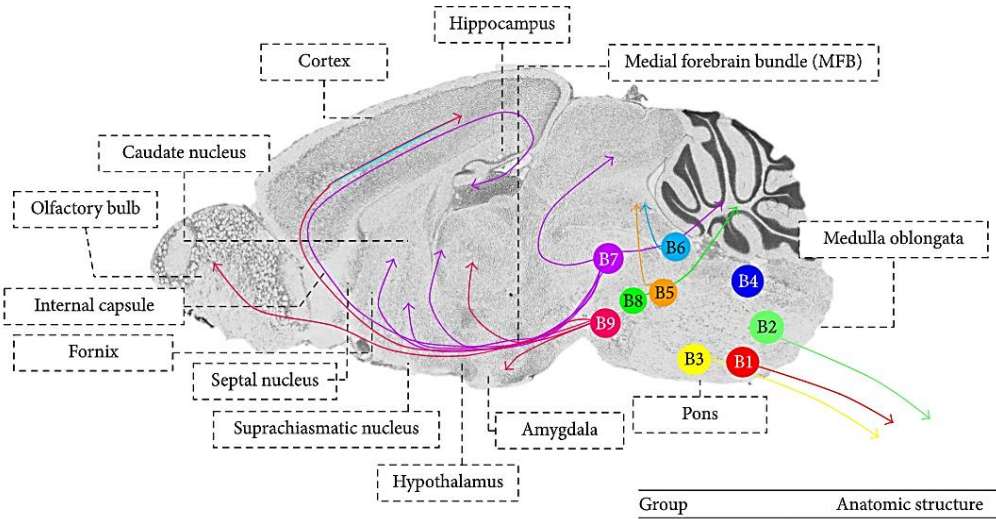
- Localisation et fonction des récepteurs HTRs

Les nombreuses études de localisation ont monté que la majorité des récepteurs sérotoninergiques se situent au niveau post-synaptique (hétérorécepteurs) et sont préférentielle exprimés par des neurones non sérotoninergiques. Les neurones sérotoninergiques contiennent quant à eux que peu d'autorécepteurs, situés au niveau somatodendritique et localisés dans les noyaux du raphé (récepteurs HTR1A essentiellement) ou au niveau terminal et axonal pour les récepteurs HTR1B et HTR1D (Vergé et al., 1986 ; Manrique et al., 1993 ; Compan et al., 1998 ; Vergé et al., 2000).

Le système sérotoninergique est un vaste réseau et les neurones sérotoninergiques diffusent dans toute l'encéphale (système limbique, striatum, hippocampe, cervelet, cortex). La cartographie des voies sérotoninergiques a pu initialement être établie par Dahlstrom et al., 1964 chez le rat par histochimie et depuis confirmée par d'autres techniques (autoradiographie, immunohistochimie anti 5-HT…) Calas et al., 1974; Steinbusch et al., 1983). Ce système est organisé en deux sous-systèmes topographiques : une distribution caudale dont les corps cellulaires neuronaux sont situés essentiellement au niveau de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral ; et une distribution

rostrale localisée au niveau du mésencéphale et de la région du pont qui envoient des projections vers le cerveau antérieur (Törk et al., 1990).

Les somas des neurones sérotoninergiques sont localisés dans neuf noyaux dénommés B1 à B9 suivant un ordre caudo-rostral et répartis en un groupe postérieur (noyaux B1 à B4) et un groupe antérieur (noyaux B5 à B9). Ces noyaux du raphé innervent alors vers toutes les régions du SNC (Figure 87), pourtant les neurones sérotoninergiques ne représentent qu'une infime proportion des cellules nerveuses du cerveau (estimé chez l'homme à environs 100 000 cellules). Le raphé dorsal (B4, B6 et B7) est le plus volumineux. Il contient la moitié des neurones sérotoninergiques et est responsable de l'innervation diffuse de toutes les structures des ganglions de la base (Descarries et al., 1991 ; Steinbusch et al., 1984).



Group	Anatomic structure
B1	Raphe pallidus nucleus, caudal ventrolateral medulla
B2	Raphe obscurus nucleus
B3	Raphe magnus nucleus, rostral ventrolateral medulla
B4	Dorsolateral raphe obscurus dorsolateral
B5	Median raphe nucleus, caudal part
B6	Dorsal raphe nucleus, caudal part
B7	Dorsal raphe nucleus, rostral part
B8	Median raphe nucleus
B9	Pontis oralis nucleus

Figure 87. Représentation schématique de l'innervation sérotoninergique du cerveau. D'après Acevedo-Triana et al., 2017. *Les somas des neurones sérotoninergiques sont contenus dans les noyaux du raphé (ie 9 structures ici représentées par des cercles de couleur nommées B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8 et B9).*

La distribution des récepteurs sérotoninergiques et de leur ARNm ont été décrits par plusieurs équipes (Mengod et al., 1996 ; Beliveau et al., 2016 ; Charnay et al., 2010 ; Berumen et al., 2012 ; etc) par des approches de localisation des transcrits (hybridation in situ) ou de détection de leur présence protéique (radio-ligands, anticorps spécifiques, etc). La répartition des différents récepteurs chez le cerveau humain est précisée dans la figure 88.

Comme discuté précédemment, la sérotonine est associée à différentes fonctions biologiques et pathologies associées. Dans cette logique, de nombreuses études ont pu rapporter l'implication précise d'un récepteur donné à différentes pathologies. En raison de la littérature et des connaissances abondantes, un extrait non exhaustif de imputations des différents récepteurs au niveau cérébral est présenté dans la figure 88.

Receptor subtype	Coupling	Agonists	Antagonists	Possible clinical indications (CNS)	Brain regions of highest density
5-HT_{1A}	AC (-)	8-OH-DPAT Buspirone	WAY-100635	Anxiety (agonists) [a], depression (antagonists)	Cortex, hippocampus raphe nuclei
5-HT_{1B}	AC (-)	Anpirtoline Sumatriptan	GR 125743 SB 224289 NAS-181	Migraine (agonists) [a], depression and anxiety (antagonists)	Basal ganglia, cortical regions
5-HT_{1D}	AC (-)	PNU-109291 PNU-142633 Sumatriptan	GR 125743	Migraine (agonists) [a]	Basal ganglia
5-HT_{1E}	AC (-)	-	-	Unknown	Cortex, striatum, hypothalamus
5-HT_{1F}	AC (-)	LY334370 LY344864	-	Migraine (agonists)	Hippocampus, cortex
5-HT_{2A}	PLC (+)	DOI DOB DOM	M100907 Eplivanserin Fanaserin	Psychosis (antagonists), depression and anxiety (antagonists)	Isocortical regions
5-HT_{2B}	PLC (+)	BW-723C86 Ro-600175	SB-204741 LY-287375 RS127445 S-35526		Cerebellum, lateral septum, dorsal hypothalamus, amygdala
5-HT_{2C}	PLC (+)	BVT-933 IL 639 WAY-161503 OrG-12962 Ro-600332	SB-247853 Org-38457 RS 102221	Obesity (agonists), depression and anxiety disorders (antagonists)	Choroid plexus, basal ganglia, hippocampus, ventromedial hypo-thalamus
5-HT_{3}	Ion channel ($Na^+/K^+/Ca^{2+}$)	2-Me-5-HT m-chloro-phenyl-biguanide	MDL 72222 Ondansetron Tropisetron Granisetron Zacopride	Emesis (antagonists) [a]	Area postrema, n. tractus solitarius, trigeminal n., n. nervus vagus, > amygdala, hippocampus
5-HT_{4}	AC (+)	Prucalopride LS-650155 RS 67333 RS 67506	GR 113808 SB-204070 SB-207266 LY353433	Cognitive dysfunction (agonists) Anxiety (antagonists)	Basal ganglia, hippocampus
5-HT_{5A}	AC (- ?)	-	-	Unknown	Cortex, hippocampus, cerebellum
5-HT_{6}	AC (+)	EDMT	Ro 04-6790 Ro 63-0563 SB-271046 SB-258585	Cognitive dysfunction (antagonists)	Striatum > cortical regions
5-HT_{7}	AC (+)	-	SB-258719 SB-269970 DR-4446	Depression (antagonists)	Thalamus, hypothalamus, hippocampus

AC, adenylyl cyclase; PLC, phospholipase C
[a] In clinical use as registered drugs

Figure 88 : Signalisation, distribution et fonction des différents récepteurs sérotoninergiques. Adapté de Hoyer et al., 2002. *Tableau de synthèse regroupant pour chaque récepteur : la voie de signalisation couplée, les molécules ciblant ces récepteurs (agonistes ou antagonistes), les indications cliniques associées à leur modulation pharmacologique ainsi que leur localisation cérébrale.*

Même si pour certains d'entre eux, le rôle de ces récepteurs reste encore à préciser, on peut s'interroger sur l'avantage d'une telle diversité et d'abondance dans le sens de redondances

éventuelles entre ces différents partenaires (Roth et al., 2000). L'essor de la biologie moléculaire à de plus permit d'ajouter un niveau de complexité supérieur à ce système physiopathologique si important en considérant l'existence de différents variants génétiques (polymorphismes et autres variations génotypiques ; Tang et al., 2005), nombreux variants d'épissage (tels que définis pour le récepteur HTR4 par exemple - Gerald et al., 1995 ; Claeysen et al., 1999 ; Coupar et al., 2007), variants d'édition (illustré pour HTR2C ; Burns et al., 1997 ; Fitzerald et al., 1999) ou encore les modifications post-traductionnelles qu'ils subissent (glycosylations, palmitoylations…)

La possibilité de former des homo et/ou hétérodimères entre eux (Xie et al., 1999 ; Herrick-Davis et al., 2013) s'ajoute aussi à leur complexité tout comme la potentialité de former des dimères avec leurs homologues monoaminergiques tels que les récepteurs dopaminergiques (Lee at al, 2000 ; Lukasiewicz et al., 2010). En effet, ces récepteurs de type GPCR présentent des homologies de structure marquées et partagent une même parenté (appartenance à la famille Rhodopsine) qui ne permet pas d'exclure des interactions croisées entre les systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et adrénergiques.

6c. Focus sur les récepteurs HTR1B et HTR1D

Les récepteurs HTR1B et HTR1D ont la particularité de partager une analogie à la fois structurale et pharmacologique. Bien que les gènes qui codent ces deux récepteurs soient distincts, leur homologie de séquence (63%) est la plus forte parmi la sous-classe HTR1 (Figure 89), ce qui permet notamment d'expliquer leur capacité d'hétérodimerisation (Xie et al., 1999 ; Lee et al., 2000). Ainsi, ces deux récepteurs peuvent être présents sous forme de monomères, d'homodimères ou d'hétérodimères comme illustré en figure 90. En effet, une colocalisation des deux ARNm a été obtenue dans différentes espèces malgré de faibles niveaux d'expression constatés pour HTR1D. Comme pour tous les gènes codant un récepteur de type HTR1, les gènes HTR1B et HTR1D ont comme caractéristique de ne posséder qu'un seul exon et de ne pas subir de ce fait, d'épissage alternatif (Bockaert et al., 2006 ; Sanders-Bush et al., 2006).

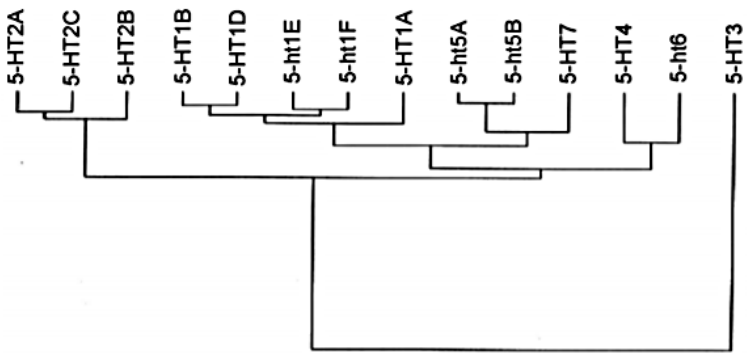


Figure 89. Arbre phylogénétique montrant la relation entre les récepteurs à la sérotonine humains (excepté pour les récepteurs HTR5 ici d'origine murine). Adapté de Barnes et al., 1999. *La longueur de chaque branche corrèle avec la distance d'évolution entre les différents types de récepteurs.*

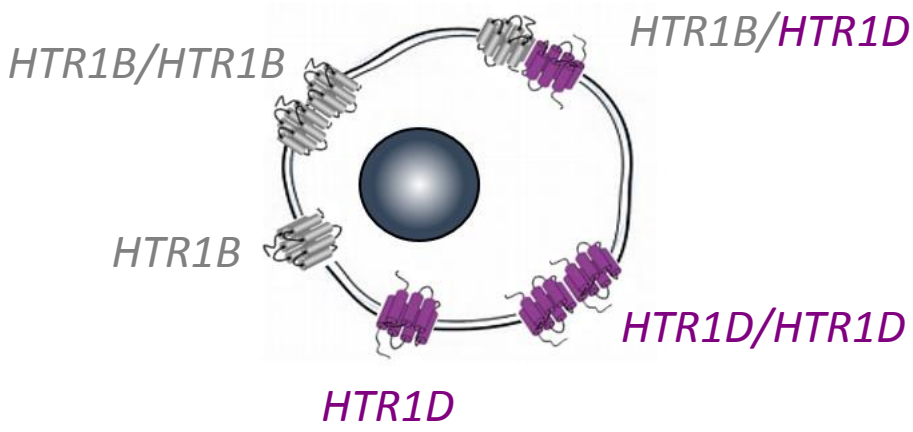


Figure 90. Schéma illustrant les configurations membranaires possibles pour les récepteurs HTR1B et HTR1D.
Les récepteurs HTR1B et HTR1D peuvent exister à la surface des cellules sous forme de monomères, d'homodimères mais sont également capables de former des hétérodimères lorsqu'ils sont co-exprimés.

De par leurs similarités, l'histoire de ces deux récepteurs a été souvent liée : le rôle, la signature transductionnelle et leur localisation cérébrale ont d'abord fait penser que ces deux récepteurs étaient des homologues d'espèces, le récepteur HTR1B ayant été classé sur des critères fonctionnels comme spécifique des rongeurs tandis que le HTR1D permettait de classer les liaisons de type non-HTR1A chez les autres espèces (Hoyer et al., 1989). En effet, ces deux récepteurs avaient une activité présynaptique équivalente s'accompagnant d'une inhibition de la production d'AMPc au niveau de la substance noire du cerveau et des effets vasculaires leur avaient été attribués selon les espèces étudiées. La différence reposait sur le fait que la liaison du [^{125}I] cyanopindolol, observée chez les rongeurs n'avait pas été détectée chez l'homme, le porc ou le cochon d'Inde. L'existence de deux gènes fut ensuite attestée par leur clonage quelques années plus tard (Voigt et al., 1991 ; Hamblin et al., 1991 ; Adham et al., 1992, Hamblin et al., 1992 ; Hartig et al., 1992 ; Jin et al., 1992 ; Maroteaux et al., 1992). Ces derniers résultats ont compliqué la classification du récepteur HTR1D humain qui devint une entité pharmacologique divisée en 2 sous-types codés par 2 gènes distincts nommés alors HTR1D$_\alpha$ et HTR1D$_\beta$ (Hamblin et al., 1992 ; Hamblin et al., 1992 ; Weinshank et al., 1992 ; Jin et al., 1992). Cette allocation tenait compte de l'observation d'un profil pharmacologique quasi identique pour une majorité de composés. Malgré quelques différences pharmacologiques, il apparut que le HTR1B présent chez les rongeurs était homologue au HTR1D$_\beta$ présent chez les espèces non-rongeurs : avec une homologie de 97%, une seule substitution d'acide aminé (Asp -> Arg en position 123) expliquait la différence observée (Adham et al., 1994). L'identification du gène HTR1D$_\alpha$ chez le rat par la suite confirma que les récepteurs HTR1B et HTR1D représentaient 2 classes de récepteurs séparés et la classification fut actualisée. HTR1D$_\alpha$ est devenu HTR1D et HTR1D$_\beta$ à évolué en HTR1B, homologue humain du récepteur HTR1B originel présent chez les rongeurs, le récepteur humain n'étant pas reconnu par le [^{125}I] cyanopindolol contrairement à celui des rongeurs.

- HTR1B

Le gène HTR1B humain est localisé sur le chromosome 6 et code pour un récepteur à 7 domaines transmembranaires comprenant 386 à 390 acides aminés et couplé aux protéines G i/o. Ce récepteur, négativement couplé à la production d'AMPc, peut également être impliqué dans la libération de calcium (Schoeffter et al., 1989, Pauwels et al., 1996 ; Zgombick et al., 1998 ; Lin et al., 2002). S'il n'existe pas de variant d'épissage pour ce gène, des variations de type polymorphisme génétiques (par exemple au niveau de la position 861) ont pu être associés à des situations pathologiques telles que la

dépression, l'hyperactivité, la toxicomanie, l'alcoolisme, la schizophrenie, les troubles de l'attention ou l'agressivité (Hasegawa et al., 2002 ; Hawi et al., 2002 ; Huang et al., 2003 ; Quist et al., 2003 ; Soyka et al., 2004, Xia et al., 2018). De plus, l'invalidation chez la souris du gène HTR1B a montré la survenue d'un phénotype d'hyper-agressivité dont les comportements observés semblent provenir d'un défaut de contrôle de l'impulsivité (Saudou et al., 1994 ; Ramboz et al., 1995 ; Brunner et al., 1997 ; Bouwknecht et al., 2001). De façon intéressante, Jensen et al., 2009 ont démontré l'implication d'un polymorphisme A/G d'HTR1B dans les comportements agressifs, ce polymorphisme impactant l'appariement du microARN hsa-miR-96 au transcrit HTR1B et *in fine* l'expression du récepteur (Jensen et al., 2009).

De même, l'utilisation de molécules agonistes du récepteur ont pu établir que ce récepteur facilitait les processus de mémoire à court terme et à long terme (Meneses et al., 2007 ; Meneses et al., 2007).

Les études utilisant des radioligands ont permis de situer le récepteur HTR1B comme étant fortement présent au niveau des ganglions de la base, mais également dans d'autres régions comme par exemple dans certaines aires du prosencéphale ou certaines cellules de l'hippocampe (Jin et al., 1992 ; López-Figueroa et al., 2004).

Les transcrits HTR1B ont aussi été localisés au niveau des noyaux du raphé médian et dorsal (Bidmon et al., 2001). Une double localisation pré et post synaptique dans les neurones sérotoninergiques y a été remarquée (autorécepteurs et hétérorécepteurs) tout comme la présence de sites de liaisons sur des neurones non sérotoninergiques (globus pallidus et substance noire) (Grimaldi et al., 2000). Les récepteurs HTR1B sont impliqués dans la régulation de la sérotonine synaptique via le mécanisme de rétroaction négative qui freine la libération de sérotonine émise par le neurone présynaptique (Engel et al., 1986 ; Maura et al., 1986), mais aussi dans la délivrance d'autres neurotransmetteurs (Sarhan et al., 1999 ; Guo et al., 2010).

En effet, au niveau des ganglions de la base, les études autoradiographiques (sites de liaison) et le marquage immunohistochimique d'HTR1B sont très denses au niveau de la substance noire, de l'aire tegmentale ventrale et du globus pallidus. En revanche, les ARNm codant pour HTR1B (localisés par hybridation in situ) ont été détectés au niveau des noyaux accumbens et sous-thalamiques tout comme dans le striatum, mais ne sont pas détectés au niveau au niveau de la substance noire, de l'aire tegmentale ventrale ou du globus pallidus. (Boshert et al., 1994 ; Bonaventure et al., 1997 ; Varnas et al., 2005). Cette dissociation entre l'expression du transcrit HTR1B et son expression protéique cérébrale a pu être observée chez différentes espèces animales mais aussi dans le cerveau humain. Ce comportement a par ailleurs aussi été rapporté pour un autre autorécepteur sérotoninergique : le récepteur HTR1A.

Les récepteurs HTR1B ont également pu être isolés sur certaines artères cérébrales ainsi que des tissus vasculaires, où il exerce son rôle de vasoconstriction (Verheggen et al., 1998 ; Nilsson et al., 1999 ; Kaumann et al., 2006). Sa présence au niveau des artères pulmonaires et son activation est d'ailleurs impliqués dans l'hypertension artérielle pulmonaire (Morecroft et al., 2005).

- HTR1D

Le gène HTR1D humain est localisé sur le chromosome 1 et code pour un récepteur à 7 domaines transmembranaires comprenant 374 à 377 acides aminés couplé aux protéines G i/o comme HTR1B. De même, sa pharmacologie est très proche du récepteur HTR1B.

Les transcrits HTR1D suivent le même patron d'expression que les transcrits HTR1B mais à des niveaux bien plus faibles que ce dernier. Ils ont été décrits dans les ganglions de la base, le cortex olfactif et les

noyaux dorsaux du raphé (Bruinvels et al., 1994 ; Waeber et al., 1995 ; Mengod et al., 1996 ; Price et al., 1997 ; Schlicker et al., 1997 ; Middlemiss et al., 1999). Si les niveaux ARNm sont faibles voire non détectables dans le globus pallidus, le pallidum ventral et la substance noire, des sites de liaison existent pourtant bien, rappelant les données obtenues pour HTR1B. De même, des sites de liaisons ont été démontrés dans le putamen, les noyaux caudés, le cortex, l'hippocampe, le mésencéphale et la moelle épinière. Comme pour HTR1B, le récepteur HTR1D a été documenté pour son rôle d'autorécepteur et participe à la régulation du contenu synaptique en sérotonine. (Maura et al., 1993 ; Piñeyro et al., 1995). La présence d'HTR1D a aussi été détectée au niveau de neurones non sérotoninergiques. De plus, une régulation de la libération du glutamate a pu être identifiée pour ce récepteur (Maura et al., 1996 ; Marcoli et al., 2006). Les récepteurs HTR1D situées au niveau du cœur modulent quant à eux la sécrétion en sérotonine.

De façon semblable à HTR1B, le récepteur HTR1D existe sous forme d'un transcrit unique. Des polymorphismes du gène ont été associés à des pathologies telles que l'anorexie mentale, l'hyperactivité, le déficit de l'attention et la dépression. (Hoyer et al., 2002 ; Bergen et al., 2003 ; Li et al., 2006 ; Blackburn et al., 2009).

- Ligands des récepteurs HTR1B et HTR1D

De par leur ressemblance, il s'avère difficile de discriminer pharmacologiquement les récepteur HTR1B et HTR1D. Ceci a cependant été rendu possible grâce à l'identification de deux ligands : le SB216641 (antagoniste sélectif du HTR1B), et le BRL15 572 (antagoniste sélectif du HTR1D) (Price et al., 1997). Le tableau en figure 91 illustre les molécules utilisées pour l'étude de chacun des deux récepteurs :

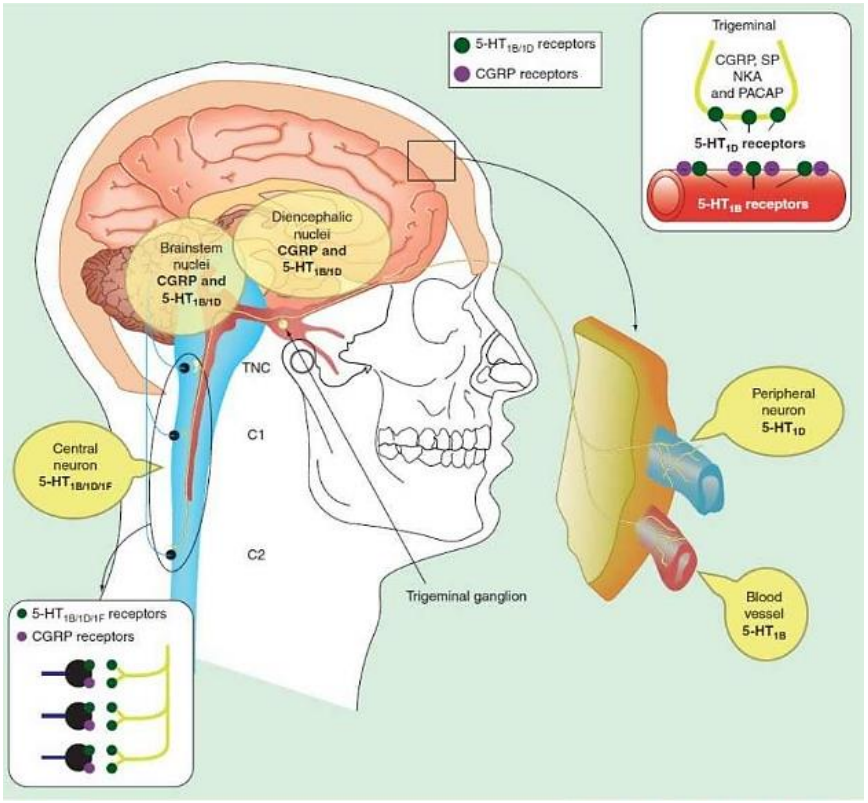
	HTR1B	HTR1D
Antagoniste sélectif (Humain)	SB 216641	BRL 15 572
Antagoniste sélectif	SB 224289	LY 310762
Antagoniste	GR55562	
Agoniste sélectif	CP 94253	PNU 109 291
Agoniste	CP 93129	PNU 142 633
Antagoniste double (selectif)	GR 127935	
Antagoniste double	LY 393588	
Agoniste double	Triptans (Zolmitriptan, Sumatriptan, etc)	

Figure 91. Liste non exhaustive des molécules employées pour moduler l'activité des récepteurs HTR1B et HTR1D. *Tableau de synthèse indiquant pour chaque récepteur les molécules de type antagonistes (en orange) ou agonistes (en vert).*

- Cas des antimigraineux

Les triptans utilisés en thérapeutique comme antimigraineux ne peuvent se distinguer des récepteurs HTR1B/HTR1D. Chez l'homme, ces deux récepteurs ont ainsi montré une immunoréactivité au sein du ganglion trigéminal où ils colocalisent avec la CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), la NO synthase et la substance P. Les travaux de Lesage et al., 1998 ont pu mettre en évidence, que ces antimigraineux agissaient via les récepteurs HTR1B et HTR1D. Toutefois, l'utilisation du PNU109291 (agoniste du HTR1D) supprime la réponse inflammatoire méningée et la nociception trigéminale chez le cochon

d'Inde soulignant l'implication du récepteur HTR1D dans la maladie migraineuse, mais en conjonction d'une activité vasculaire (Cutrer et al., 1999). Aucune activité vasculaire n'ayant pu être mise en évidence avec l'utilisation d'agonistes du HTR1D, ceux-ci confirment que la vasoconstriction médiée par les triptans est elle dépendante d'HTR1B (Longmore et al., 2000). Ainsi, l'agoniste du HTR1D-le PNU 142633-testé dans une étude clinique, s'est révélé inefficace dans le traitement de la crise migraineuse, montrant que les triptans nécessitent à la fois les composantes neuronales et vasculaires pour obtenir leur effet (Villalon et al., 2007) (Figure 92).



NKA: Neurokinin A; PACAP: Pituitary adenylate cyclase activating peptide

Figure 92. Rôle des récepteurs HTR1B et HTR1D dans le processus migraineux. Source : https://www.studocu.com. Les récepteurs HTR1B et HTR1D (en vert) sont situés dans les mêmes régions cérébrales que la CGRP (en violet). Les triptans ont une action sur les récepteurs HTR1B situés sur les vaisseaux sanguins cérébraux : l'activation des récepteurs HTR1B par ces molécules provoque alors une vasoconstriction de ces vaisseaux. L'activation des récepteurs HTR1D situés au niveau des fibres nerveuses périphériques par les triptans permet quant à elle d'empêcher la libération de CGRP et ainsi la vasodilatation des artères méningées.

La migraine est une céphalée chronique paroxystique qui évolue par des crises. La fréquence et l'intensité des épisodes migraineux varient de façon importante d'un sujet à l'autre et chez un même individu. Les antimigraineux utilisés pour interrompre la crise le plus rapidement possible (traitement de la crise) ou pour optimiser la réduction de la fréquence des crises (traitement de fond) sont des agonistes des récepteurs HTR1B/HTR1D. Différentes molécules de la famille des triptans sont utilisés (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan, etc…). La figure 93 montre les valeurs de pKi obtenues pour les différents récepteurs HTRs : le zolmitriptan apparait comme l'agoniste des récepteurs HTR1D et HTR1B le plus puissant (Sanexa et al., 2001).

Receptor	Sumatriptan	Zolmitriptan	Naratriptan	Rizatriptan	Eletriptan	Almotriptan	Frovatriptan
5-HT_{1A}	6.4, 6.9	6.5	7.6, 7.1	6.4	7.4	6.3	7.3
5-HT_{1B}	7.8	8.3	8.7, 8.1	6.9, 8.1, 7.7	8.0	8.0	8.6
5-HT_{1D}	8.5	9.2	8.3, 8.4	7.9, 8.6	8.9	8.0	8.4
5-ht_{1E}	5.8	7.7	7.7	6.8	7.3	–	< 6.0
5-ht_{1F}	7.9, 7.9	7.2, 7.5	8.2	6.8	8.0	–	7.0
5-HT_{2A}	< 5.0	< 5.5	< 5.5	< 5.5	< 5.5	–	< 5.3
5-HT_{2B}	6.9	7.2	–	6.6	–	–	–
5-HT_{2C}	< 5.0[a]	4.1[c]	< 5.5	< 5.5	< 5.5	–	< 5.3
5-HT_3[d]	< 5.0	< 5.5	< 5.5	< 5.5	< 5.5	–	< 6.0
5-HT_4[c]	< 5.0	< 5.5	< 5.5	< 5.5	< 5.5	–	–
5-ht_{5A}	5.5, < 5.5[b]	6.4	5.5[b]	5.3[b]	5.8[b]	–	–
5-ht_6	< 5.5	< 5.5	< 5.5	< 5.5	6.3	–	–
5-HT_7	5.9	7.0	< 5.5	5.7	6.7	< 6.5	6.70

Figure 93. Affinité des différents triptans pour les récepteurs sérotoninergiques. D'après Saxena et al., 2001.
Les valeurs indiquées dans le tableau représentent l'affinité (ici exprimée en pki) en regard des différents récepteurs.

En lien avec l'existence d'une comorbidité entre migraine et dépression, la coprescription de triptans et d'antidépresseurs inhibant la recapture sélective de sérotonine a été estimée à 21% aux USA (Tepper et al., 2003). En 2006, la FDA a émis une alerte concernant une augmentation du risque de syndrome sérotoninergique lors de l'association de triptans et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline, avec une incidence annuelle de 0.03% et des évènements liés à une menace vitale dans 0.002% (Evans et al., 2007 ; Shapiro et al., 2007). Les preuves cliniques concernant un risque sérieux sont cependant insuffisantes (Wenzel et al., 2008 ; Evans et al., 2010 ; Gillman et al., 2010).

De façon supplémentaire, Il a été montré que le récepteur HTR1F participait à l'effet des antimigraineux et que sont ARNm était retrouvé dans les ganglions trigéminaux (Johnson et al., 1997, Mitsikostas et al., 1999 ; Hoyer et al., 2002 ; Blackburn et al., 2009). En effet, en plus des récepteurs HTR1B et HTR1D, certains triptans (sumatriptan, naratriptan, etc ; Figure 94) montrent une affinité pour le récepteur HTR1F, suggérant ainsi une cible potentielle pour la mise au point de nouveaux d'antimigraineux (Ramadan et al., 2003 ; Neeb et al., 2010).

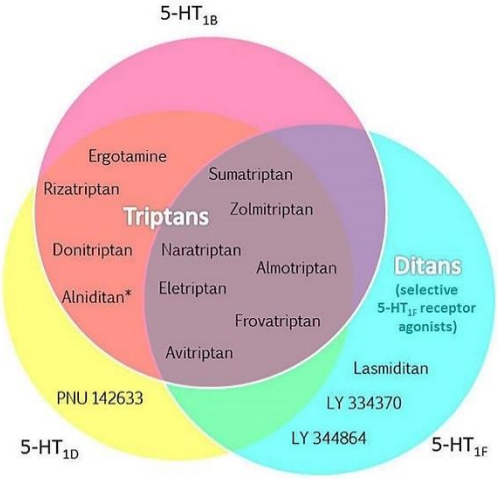


Figure 94. Affinités partagées des molécules agonistes HTR1B et HTR1D avec le récepteur HTR1F. Issu de Rubio-Bentran et al., 2018. *Diagramme de Venn représentant les chevauchements entre les affinités partagées des molécules indiquées. Cercle rose : agonistes HTR1B, cercle jaune : agonistes HTR1D et cercle bleu : agonistes HTR1E.*

6d. Les antidépresseurs (ADs)

Les antidépresseurs exercent leur activité thérapeutique en agissant sur les systèmes monoaminergiques et plus particulièrement sérotoninergique et noradrénergique. Dans l'optique de restaurer les concentrations en monoamines incriminées dans le SNC qui seraient réduites chez les patients déprimés, la recherche de molécules intervenant préférentiellement sur l'un ou l'autre des systèmes n'a cessé d'évoluer. Le mécanisme d'action des antidépresseurs repose sur trois éléments principaux : 1) l'inhibition de la recapture, 2) l'inhibition de la dégradation ou 3) le blocage d'un récepteur (Artigas et al., 2002). Néanmoins, les molécules dont l'action est fondée sur l'inhibition de la recapture des monoamines qu'il s'agisse de la 5-HT, de la noradrénaline ou de la dopamine, restent les plus fréquemment utilisées.

La classification mécanistique des antidépresseurs regroupe ainsi différentes classes selon la modulation de la transmission monoaminergique impliquée et notamment de leur affinité spécifique *in vitro* pour l'un des transporteurs monoaminergiques (Frazer, 2001 ; Owen et al., 2001). Cinq classes d'antidépresseurs peuvent être considérés : les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) qui augmentent sélectivement la transmission sérotoninergique, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la noradrénaline (IRN) qui eux augmentent sélectivement la transmission noradrénergique, les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) dont l'effet augmente à la fois les transmissions sérotoninergique et noradrénergique, les antidépresseurs qui augmentent les transmissions noradrénergique et dopaminergique (IRND) et enfin les molécules dites à « large spectre », moins sélectives, ciblant à la fois le transporteur de la 5-HT, de la noradrénaline et de la dopamine dits triple inhibiteurs de recapture (IRSND) (Guiard et al., 2009 ; Prins et al., 2011). Le tableau de la figure 95 résume quelques antidépresseurs selon leur mécanisme d'action :

Type d'antidépresseur	**Nom commun**	**Nom commercial**
Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Escitalopram	Seroplex®
	Citalopram	Ceropram®
	Fluoxetine	Prozac®
	Paroxetine	Paxil®
	Fluvoxamine	Luvox®
	Sertraline	Zoloft®
inhibiteurs sélectifs de recapture de la noradrénaline (ISRN)	Atomoxetine	Strattera®
	R-Nisoxetine	*Only experimental drug, not marketed*
	Desipramine	Norpramine®
	Reboxetine	Edronax®
inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)	Duloxetine	Cymbalta®
	Minalcipran	Exel®
	Venlafaxine	Effexor®
inhibiteurs mixtes de recapture de la noradrénaline et de la dopamine (IRND)	Bupropion	Zyban®
	Nomifensine	Alival®
Triple inhibiteurs de recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine (IRSND)	Indatraline	
	PRC200-SS	
	JNJ-7925476	*Only experimental drug, not marketed*
	DOV216303	

Figure 95. Classification des différents types d'antidépresseurs. *Les molécules sont classées selon leur mode d'action (ie type d'inhibition de recapture monoaminergique). Les noms commerciaux sont également indiqués.*

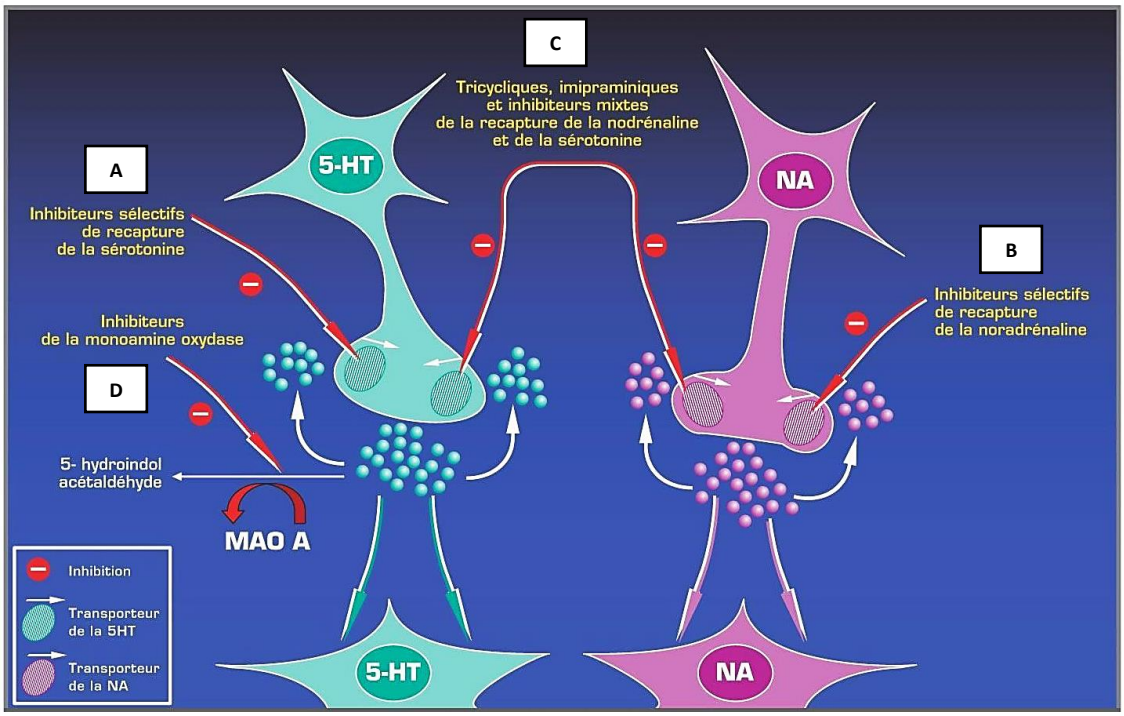


Figure 96. Schéma représentant le mode d'action des différents types d'antidépresseurs. Source : https://pharmacomedicale.org. *Les antidépresseurs peuvent selon leur nature, agir : A) sur la recapture de la 5-HT (ISRS) ; B) sur la recapture de la noradrénaline (ISRN) ; C) agir à la fois sur la recapture de la 5-HT et de la noradrénaline (inhibiteurs mixtes IRSN et tricycliques) et D) inhiber la dégradation de la 5-HT (IMAO). En bleu : neurone sérotoninergique et en violet : neurone noradrénergique.*

Certains antidépresseurs possèdent un mécanisme d'action multimodal, comme par exemple la vortioxetine (Brintellix®) qui inhibe la recapture de la sérotonine (type ISRS) mais qui cible également certains récepteurs sérotoninergiques (agoniste HTR1A, agoniste partiel HTR1B, antagoniste HTR1D, HTR3A et HTR7).

Les premiers antidépresseurs agissant sur l'inhibition de la dégradation de la sérotonine étaient non sélectifs et ciblaient à la fois la MAOA et la MAOB (iproniazide, socarboxazid, nialamide, phenelzine, hydracarbazine, etc…). Avec la découverte de ces deux isoformes enzymatiques, différant l'une de l'autre par leur affinité pour la 5-HT et la NA (MAOA) ou la DA (MAOB), le développement spécifique d'inhibiteurs sélectifs de la MAOA (antidépresseurs) et de la MAOB (antiparkinsoniens) a pu voir le jour. Les ADs de type IMAOA commercialisés à ce jour sont : moclobémide, bifemelane, pirlindole, toloxatone.

Une autre catégorie d'antidépresseur concerne des molécules ayant des mécanismes plus innovants ou ciblant certains récepteurs mais qui n'ont pas d'affinité pour les transporteurs monoamiergiques comme par exemple l'antagoniste du récepteur HTR2C (agomelatine), ou encore certains antipsychotiques atypiques qui ont comme capacité d'agir sur les récepteurs sérotoninergiques HTR2A mais aussi dopaminergiques D2 (aripiprazole, onlazapine, respiridone, trazodone…).

Une autre possibilité de classification, selon la structure chimique des antidépresseurs est également utilisée comme par exemple dans le cas des antidépresseurs tricycliques dont la structure moléculaire est composée de trois anneaux d'atomes ; et qui agissent principalement comme inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Figure 96). L'origine des effets thérapeutiques de

ces ADs sont cependant également dus à l'observation pour la plupart d'entre eux d'une diminution de la dégradation des amines et d'un blocage du rétrocontrôle inhibiteur.

Compound	SERT	NET	DAT	5-HT$_{1A}$	5-HT$_{2A}$	5-HT$_{2C}$	5-HT$_{6}$	5-HT$_{7}$	α_1	α_2	D_2	H_1	H_2	mACh	σ_1	σ_2
Amineptine	>100,000	10,000	1,000–1,400	>100,000	74,000	ND	ND	ND	>100,000	>100,000	>100,000	≥13,000	ND	>100,000	ND	ND
Amitriptyline	2.8–4.3	19–35	3,250	≥450	18–23	4.0	65–141	93–123	4.4–24	114–690	196–1,460	0.5–1.1	66	9.6	300	ND
Amoxapine	58	16	4,310	ND	0.5	2.0	6.0–50	41	50	2,600	3.6–160	7.9–25	ND	1,000	ND	ND
Butriptyline	≥1,360	5,100	3,940	7,000	380	ND	ND	ND	570	4,800	ND	1.1	ND	35	ND	ND
Clomipramine	0.14–0.28	38–54	≥2,190	≥7,000	27–36	65	54	127	3.2–38	≥535	78–190	13–31	209	37	546	ND
Desipramine	18–163	0.63–3.5	3,190	≥6,400	115–350	244–748	ND	>1,000	23–130	≥1,379	3,400	60–110	1,550	66–198	≥1,990	≥1,610
Dibenzepin	ND	ND	>10,000	>10,000	≥1,500	ND	ND	ND	>10,000	>10,000	>10,000	23	1,950	1,750	ND	ND
Dosulepin	8.6–78	46–70	5,310	4,000	152	ND	ND	ND	419	2,400	ND	3.6–4.0	ND	25–26	ND	ND
Doxepin	68–210	13–58	≥4,600	276	11–27	8.8–200	136	ND	24	28–1,270	360	0.09–1.23	174	23–80	ND	ND
Imipramine	1.3–1.4	20–37	8,500	≥5,800	80–150	120	190–209	>1,000	32	3,100	620–726	7.6–37	550	46	332–520	327–2,100
Iprindole	≥1,620	1,260	6,530	2,800	217–280	206	ND	ND	2,300	8,600	6,300	100–130	200–8,300	2,100	>10,000	ND
Lofepramine	70	5.4	>10,000	4,600	200	ND	ND	ND	100	2,700	2,000	245–360	4,270	67	2,520	ND
Maprotiline	5,800	11–12	1,000	ND	51	122	ND	50	90	9,400	350–665	0.79–2.0	776	570	ND	ND
Norclomipramine	40	0.45	2,100	19,000	130	ND	ND	ND	190	1,800	1,200	450	ND	92	ND	ND
Northiaden	192	25	2,539	2,623	141	ND	ND	ND	950	ND	ND	25	ND	110	ND	ND
Nortriptyline	15–18	1.8–4.4	1,140	294	5.0–41	8.5	148	ND	55	2,030	2,570	3.0–15	646	37	2,000	ND
Opipramol	≥2,200	≥700	≥3,000	>10,000	120	ND	ND	ND	200	6,100	120–300	6.0	4,470	3,300	0.2–50	110
Protriptyline	19.6	1.41	2,100	3,800	70	ND	ND	ND	130	6,600	2,300	7.2–25	398	25	ND	ND
Tianeptine	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
Trimipramine	149–2,110	≥2,450	≥3,780	8,000	32	537	ND	ND	24	680	143–210	0.27–1.5	41	58	ND	ND

Values are K_i (nM). The smaller the value, the more strongly the drug binds to the site. For assay species and references, see the individual drug articles. Most but not all values are for human proteins.

Figure 97. Profil d'interaction des différents antidépresseurs tricycliques. D'après NIMH PDSP, 2009.
Les valeurs indiquées représentent les Ki respectifs (exprimés en nM) correspondant : aux transporteurs SERT, NET, DAT ; aux récepteurs à la 5-HT (HTR1A, HTR2A, HTR2C, HTR6 et HTR7) ; aux récepteurs noradrénergiques (α1 et α2), au récepteurs dopaminergique D2, aux récepteurs histaminergiques (H1 et H2), au récepteur nicotinique de l'acétylcholine mACh et aux récepteurs sigma σ1 et σ2.

Selon des données fournies par le Pr Raphael Gaillard d'une étude de marché datant de 2014, il apparait qu'en France, la majeure partie des antidépresseurs prescrits sont de type ISRS (SSRI en anglais pour *Selective Serotonin Recapture Inhibitors*) avec 45% des médications antidépressives, suivies de près par les antidépresseurs tricycliques (39%) (Figure 98).

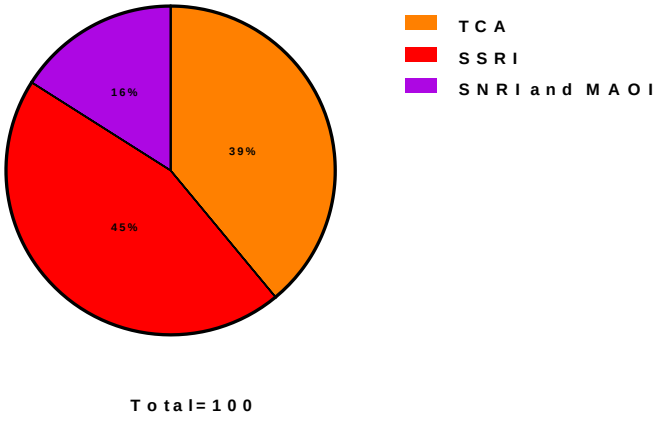


Figure 98. Répartition schématique des types d'antidépresseurs prescrits en France en 2014. Source : Pr R. Gaillard. *Diagramme circulaire représentant le marché des antidépresseurs classés par leur mode d'action. Les valeurs indiquées représentent les pourcentages pour chaque classe. TCA : antidépresseurs tricycliques, SSRI : inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS), SNRI : inhibiteurs de recapture de la noradrénaline, MAOI : inhibiteurs des monoamine oxydases.*

La répartition précise de chacun des ISRS utilisés pour le traitement des malades permet de mettre en lumière certaines molécules plus couramment retrouvées telles que l'escitalopram (30% des ISRS), la paroxetine (20%) ou encore la venlafaxine (16%) ; tandis que les autres composés sont retrouvés de façon moins fréquentes et assez équivalentes (Fluoxetine, Duloxetine, Sertraline, Citalopram) (Figure 99).

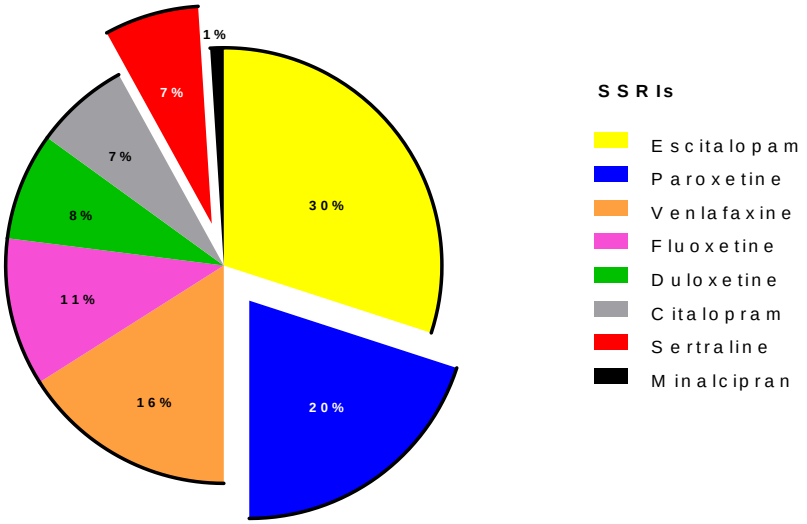


Figure 99. Marché des différents ISRS prescrits en France en 2014. Source : Pr R. Gaillard. *Le diagramme circulaire indique pour chaque molécule de type ISRS le pourcentage de prescription.*

Il est judicieux de constater ici que la fluoxetine (Prozac®), molécule historiquement la plus commercialisée du fait qu'elle ait été le premier ISRS approuvé par la FDA en 1987, ne figure plus parmi les molécules les plus vendues et les plus administrées, et qu'il existe dans la littérature scientifique, un biais d'utilisation de ce composé en comparaison des autres antidépresseurs.

De façon intéressante, et bien que le mécanisme d'action d'une molécule ne résume pas à son pouvoir thérapeutique, l'existence d'une telle diversité de catégories d'antidépresseurs permet, en cas d'échec thérapeutique, de changer de famille d'antidépresseur.

En effet, la plupart des antidépresseurs utilisés pour soigner la dépression exercent leurs effets thérapeutiques en augmentant principalement la concentration extracellulaire en sérotonine et/ou de la noradrénaline. Ces composés présentent toutefois une mauvaise efficacité chez un nombre important de patients et un trop long délai d'action.

En effet, un certain nombre de patients dépressifs ne répondent pas aux traitements antidépresseurs, avec selon des études des taux de rémission plutôt faibles et variant entre 25% à 60% (Sharma et al., 2015 ; Hillhouse et al., 2015). En dépit de l'existence de nombreux traitements, une réponse inadéquate aux antidépresseurs est observée chez certains patients qualifiés « *pharmacologiquement résistants* » malgré l'emploi de doses appropriées et le respect des durées recommandées. (Fava et al., 1996 ; Fava et al., 2003).

Étant donné que les ISRS agissent en bloquant SERT, l'hypothèse que la variation d'activité du transporteur module la réponse aux ISRS a été soulevée, notamment en regard de ses différentes versions alléliques. Kato et al., 2010 ont pu clairement décrire que les patients possédant l'allèle L (L/L) de SERT présentaient une meilleure réponse aux ISRS que les patients S/S ou S/L ; en terme de pourcentage de réponse positive, ou en terme de délai d'action (Kato et al., 2010). Néanmoins, il apparait de façon claire que pour appréhender la réponse aux antidépresseurs, la connaissance des mécanismes cellulaires régulateurs de SERT s'avère nécessaire au-delà de la simple inhibition du

transport de la sérotonine. Lau et al., 2008 ont ainsi montré que suite à un traitement ISRS, SERT était internalisé, diminuant ainsi son expression à la surface des cellules, mais également redistribué au niveau des corps cellulaires (*somas*) neuronaux (Lau et al., 2008 ; Lau et al., 2012).

Une explication possible à la résistance aux ADs peut résulter d'étiologies différentes de la maladie, comme nous l'avons vu précédemment différentes genèses sont rapportées pour la dépression en plus de l'origine monoaminergique ce qui ce qui expliquerait pourquoi les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont inefficaces chez certains patients. Ainsi la piste inflammatoire relevant de la découverte récente d'une implication des mastocytes ouvre des pistes thérapeutiques nouvelles pour les patients réfractaires aux traitements actuels. Parmi elles, le recours à un anesthésiant (la kétamine) ont déjà montré des effets antidépresseurs notables résultant de sa capacité à bloquer l'acide quinolinique, dérivé neurotoxique du tryptophane produit par les mastocytes incriminés, et qui a la particularité de se fixer sur les récepteurs NMDA (Maeng et al., 2007; Wang et al., 2015 ; Georgin-Lavialle et al., 2016 ; Duman et al., 2018 ; Stern et al., 2019). La kétamine en tant que traitement antidépresseur vient d'être approuvé par la FDA en Mars 2019.

Un point handicapant de l'usage des traitements antidépresseurs demeure le long délai d'action. En effet, le délai de 3 semaines constaté avant de pouvoir voir apparaitre des bénéfices chez les patients (Machado-Vieira et al., 2010) est un point majeur de l'amélioration du traitement de la dépression. Ainsi, même pour les patients qui répondent aux antidépresseurs, la rémission des symptômes cliniques ne sont observés qu'entre 4 et 12 semaines de traitements (Schulberg et al., 1998 ; Uher et al., 2011). Au-delà de la recherche de nouveaux traitements antidépresseurs, la potentialisation de l'action des antidépresseurs actuels en palliant à leurs limites a notamment légitimé la co-prescription de pindolol et ISRS où l'association a montré une diminution du délai d'action et s'est révélée particulièrement efficace lors des deux premières semaines de traitement (Ballesteros et al., 2004 ; Portella et al., 2011).

Il a effectivement été proposé par Gardier et al., 1996 que délai d'action des antidépresseurs sérotoninergiques serait corrélé à une sur-activation des autorécepteurs somatodendritiques (HTR1A) et terminaux (HTR1B) situés sur les neurones sérotoninergiques (Gardier et al., 1996). Leur rôle étant de freiner l'activité électrique et la libération de sérotonine au niveau cérébral, la présence de ces autorécepteurs semble par conséquent limiter la capacité des antidépresseurs ISRS à augmenter les concentrations extracellulaires en sérotonine et notamment au cours des premiers jours de traitement. En raison du rétrocontrôle exercé par ces deux récepteurs, ces derniers constituent donc des cibles privilégiées d'optimisation de l'efficacité des traitements. Cette stratégie a spécialement été testée dans les travaux du Pr Artigas au début des années 1990, qui a montré chez l'animal que l'utilisation d'antagonistes du récepteur HTR1A (WAY100635, pindolol) étaient capable de renforcer les effets des ISRS en prévenant ce rétrocontrôle négatif (Artigas et al., 1994 ; Pérez et al., 1997).

En plus de ces résultats, d'autres mécanismes, indépendants de la désensibilisation des autorécepteurs HTR1A, interviennent dans le mécanisme d'action des ISRS. En effet, il semblerait que des mécanismes épigénétiques participent également à l'établissement des effets antidépressifs de ces molécules administrées, expliquant un certain délai d'action. La réponse aux antidépresseurs serait ainsi contrôlée par une modulation épigénétique de la transcription et un remodelage de l'architecture de la chromatine (Newton et al., 2006 ; Tsankova et al., 2006 ; Hyman et al., 2006 ; Cassel et al., 2006 ; Csoka et al., 2009 ; Menke et al., 2014 ; Gassen et al., 2015 ; Holloway et al., 2015 ; Uchida et al., 2018). Cassel et al., (2006) ont ainsi montré chez le rat que l'administration de fluoxetine induisait

l'expression des protéines MeCP2 et MBD1 qui ont la capacité d'interagir avec les sites CpG de l'ADN et d'inhiber la transcription des gènes cibles via le recrutement d'histone déacetylases (HDACs) (Cassel et al., 2006). De la même façon, Gassen et al., 2015 ont décrit que l'action de la paroxetine était médiée par FKBP51 qui, déplaçant les interactions de la DNMT1 (DNA methyltransferase 1), permet la reprogrammation de l'état de méthylation global de l'ADN, y compris celui du promoteur du gène BDNF (Brain-Derived Neurotrofic Factor) également impliqué dans la survenue de la dépression (Gassen et al., 2015).

- Sélectivité des antidépresseurs : cas des ISRS

En dépit d'une grande sélectivité des inhibiteurs de recapture de la sérotonine pour le transport de la sérotonine, les antidépresseurs usuels possèdent néanmoins des affinités plus ou moins marquées pour les autres types de transporteurs monoaminergiques. Le tableau suivant regroupe ainsi les affinités (Ki exprimés en nM) pour les transporteurs SERT (5-HT), NET (NA) et DAT (DA) humains pour les ISRS les plus courants (Escitalopram, Citalopram, Sertraline, Fluvoxamine, Fluoxetine et Paroxetine). Comme on peut le voir, l'escitalopram possède forte affinité pour SERT et une faible affinité pour les transporteurs NET et DAT, ainsi que des ratios de sélectivité NA/5-HT et DA/5-HT élevés (Figure 100).

ISRS	ki (nM)			Ratio	
	5-HT	NA	DA	**NA / 5-HT**	**DA / 5-HT**
Escitalopram	1,1	7841	27410	7 100	25 000
Citalopram	1,6	6190	16540	3 900	10 000
Sertraline	0,26	714	22	2 700	85
Fluvoxamine	2,3	1427	16790	620	7 300
Fluoxetine	1,1	599	3674	540	3 400
Paroxetine	0,1	45	268	450	2 700

Figure 100. Affinités de quelques ISRS pour les transporteurs humains SERT, NET et DAT. Adapté d'après Owens et al., 2001. *Les valeurs indiquées correspondent aux Ki (exprimés en nM*) ainsi qu'à leurs ratios *respectifs.*

De façon similaire, les ISRS peuvent présenter des affinités pour des récepteurs monoaminergiques comme par exemple la fluoxetine ou la paroxetine qui possèdent une activité envers les récepteurs β-adrénergiques de l'ordre du micromolaire. Ces observations peuvent notamment expliquer certains effets secondaires des ISRS : l'arrêt brutal de d'un traitement à base de paroxetine entraine par exemple une augmentation de la fréquence cardiaque, ce qui représente l'un des symptômes du syndrome de discontinuation des antidépresseurs (anciennement appelé syndrome de sevrage). Cette tachycardie s'explique par le phénomène de rebond qu'il existe du fait du blocage des récepteurs β1-adrenergiques par la paroxetine. Une interruption progressive des traitements ISRS avec diminution de la dose journalière par paliers, est de ce fait préconisée (Haddad et al., 1998 ; Michelson et al., 2000).

- Antidépresseurs et interactions médicamenteuses :

On ne peut pas parler des ISRS sans mentionner leur action sur les cytochromes P450 et les interactions médicamenteuses qu'ils peuvent entrainer sur le plan pharmacocinétique (Hemeryck et al., 2002 ; Brown et al., 2008).
En effet la prise de ces médicaments provoque une inhibition des enzymes P450 hépatiques chargées de métaboliser les xénobiotiques, ce qui dans certains cas peut augmenter les concentrations plasmatiques en drogues sous leur forme « active » ou à l'inverse précipiter leur dégradation sous forme de métabolites inactifs et réduire l'efficacité de certains traitements. Ce dernier effet est particulièrement documenté dans le cas des cancers du sein luminaux chez les patientes sous tamoxifene : le tamoxifene est une prodrogue (*ie* inactive) qui nécessite d'être métabolisée par le cytochrome P450 2D6 pour être convertie en endoxifene, le métabolite actif. Or, l'activité du CYP2D6 peut être diminuée voire absente par la présence concomitante d'antidépresseurs, notamment de la fluoxetine et de la paroxetine qui sont des inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 et qui s'opposent donc à la formation d'endoxifene. De nombreuses études pharmaco-épidémiologiques, ont ainsi confirmé que l'emploi de ces antidépresseurs est associé à une réduction de l'efficacité du tamoxifene (Borges et al., 2006 ; Goetz et al., 2007). L'étude rétrospective de Kelly et al., 2010 sur une cohorte de 2430 patientes post-ménopausées (suivi moyen de 2,4 ans) montre qu'il existe une relation entre la durée de l'association (tamoxifene + paroxetine) et la survie des patientes. Ainsi, selon que la durée du traitement par paroxetine recouvre 25%, 50% ou 75% de celle du tamoxifene, le risque de mortalité par cancer du sein, augmente de 24%, 54% et 91%, respectivement (Kelly et al., 2010). L'Afssaps, conjointement avec l'INCa, recommande d'ailleurs pour la paroxetine et la fluoxetine de ne pas utiliser ces médications en cas de traitement par le tamoxifene et de recourir à d'autres antidépresseurs. Cette interaction médicamenteuse a ainsi fait l'objet d'un rectificatif d'AMM.

Le tableau ci-après illustre les effets des ISRS les plus fréquents selon leurs propriétés d'inhibition des différents cytochromes P450.

SSRIs (Trade name)	1A2	2C9/10	2C19	2D6	3A3/4
Citalopram (Celexa)	•	•	•	++	•
Escitalopram (Lexapro)	•	•	•	++	•
Fluoxetine (Prozac)	•	++	++	+++	+
Fluvoxamine (Luvox)	+++	+++	+++	•	++
Sertraline (Zoloft)	•	•	•	+	•
Paroxetine (Paxil, Paxil CR)	•	•	•	+++	•
SNRIs	**1A2**	**2C9/10**	**2C19**	**2D6**	**3A3/4**
Duloxetine (Cymbalta)	•	•	•	++	•
Venlafaxine ER (Effexor XR)	•	•	•	•	•
Newer Antidepressants	**1A2**	**2C9/10**	**2C19**	**2D6**	**3A4/4**
Bupropion (Wellbutrin)	?	?	?	+++	?
Nefazodone (Serzone)	•	•	•	•	+++

* Percent increase in plasma levels of a coadministered drug dependent on this CYP enzyme for its clearance: •=no or minimal effect (< 20%); ++=moderate effect (50–150%); +=mild effect (20–50%); +++=substantial effect (>150%); ?=unknown.

Figure 101. Inhibition des différents CYP P450 par les antidépresseurs. D'après Preskorn et al., 2009.

Subséquemment, tout substrat des CYP P450 et notamment médicamenteux peut être affecté par ces médications antidépressives. Le tableaux en annexe 3 (source : https://www.hug-ge.ch) illustre ainsi pour chaque type de médicament (liste non exhaustive) les CYP P450 dont il est le substrat et dont l'inhibition par les molécules inactivant ces enzymes peuvent être à l'origine d'une interaction médicamenteuse. Chez l'homme, le CYP 3A4 est quantitativement le plus important et représente entre 30% et 50% du contenu hépatique en CYP450. De plus, environ la moitié des médicaments métabolisés le sont notamment par l'intermédiaire de ce CYP 3A4 d'où son importance. L'utilisation de fluoxetine ou fluvoxamine, deux inhibiteurs de ce CYP 3A4 peut donc donner lieu à des interactions cliniquement significatives.

Parfois certaines associations médicamenteuses peuvent s'avérer particulièrement graves : Bonneto et al., 2007 a décrit chez une patiente traitée par fluoxetine et millepertuis (automédication) un syndrome de toxicité sérotoninergique lors de la prise de triptans (élétriptan) présentant des convulsions ainsi qu'une rhabdomyolyse aigue (Bonneto et al., 2007). Les auteurs ont avancé que le role du millepertuis comme facteur précipitant, du fait de son action inhibitrice de recapture de la sérotonine, de la dopamine ainsi qu'inhibiteur des monoamines oxydases (IMAO). De plus, le millepertuis comme la fluoxetine sont des inhibiteurs du CYP 2D6, impliqué dans le catabolisme de l'élétriptan. Ce cas illustre ainsi le caractère complexe des interactions, parfois d'ordre nutritionnelles également, qui s'opèrent en cas de poly-médications.

En cancérologie, nous pouvons particulièrement évoquer les agents de chimiothérapie qui, préférentiellement métabolisés par certains CYP P450, peuvent être impactés par de telles inhibitions enzymatiques et nuire à l'efficacité des traitements comme par exemple le cyclophosphamide (2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), le docetaxel (3A4/5), le paclitaxel (2C8, 3A4/5), la capecitabine (2C9), irinotecan (3A4/5), everolimus (3A4, 2D6), imatinib (3A4, 2D6), gefitinib (3A4, 2D6), dasatinib (3A4, 2D6), doxorubicine (3A4), idarubicine (2C9, 2D6), etc… (Scripture et al., 2006). Les interactions médicamenteuses sont ainsi une source de variabilité interindividuelle quant à la réponse observée au traitement, qu'elle soit d'ordre génétique (polymorphisme des CYP) ou résultant de co-médications.

Les ISRS sont eux-mêmes substrats des CYP P450, et leur élimination se fait essentiellement par la voie hépatique et excrétion rénale. Ces ISRS ont une demie vie de 24 heures (d'où la nécessité de prises médicamenteuses régulières et journalières), à l'exception de la vortioxetine qui a une demi vie de 3 jours et de la fluoxetine (demi vie de 2 à 7 jours) et dont le métabolite encore plus actif (ie la norfluoxetine) a lui une demi vie encore plus longue de l'ordre de 7 à 14 jours.

- Autres effets des antidépresseurs démontrés :

Parmi les bienfaits attribuables aux ISRS, on peut citer par exemple leur manipulation à des fins régénératives. Ebrahimkhani et al., 2011 ou encore Baudry et al., 2015 ont pu chacun démontrer que la sérotonine participait à la régénération du tissu hépatique en cas de maladie chronique du foie ou à la régénération de la dentine. Très récemment, l'équipe française du Dr Francine Côté et du Pr Olivier Hermine ont pu prendre parti du fait que la sérotonine produite au sein de la moelle osseuse jouait un rôle fondamental dans l'érythropoïèse normale mais aussi dans la physiopathologie de l'anémie associée au syndrome myélodysplasique. Les auteurs ont pu montrer *in vivo* chez l'animal

que l'augmentation du taux de sérotonine, *via* un ISRS tel que la fluoxétine, stimulait le renouvellement des progeniteurs hématopoïétiques et avait le potentiel pour devenir une stratégie thérapeutique des anémies réfractaires dans les syndromes myélodysplasiques de bas grade (Sibon et al., 2019).

- Les antidépresseurs et cancer

Les facultés thérapeutiques des antidépresseurs se sont aussi illustrées dans leur potentiel de ciblage des cellules souches cancéreuses, qui échappent aux traitements cytotoxiques actuels et constituent donc une piste d'intérêt majeure dans la lutte contre les récidives tumorales. Hallett et al., 2016 ont ainsi découvert au cours d'un criblage à haut débit de cellules murines initiatrices tumorales (BTICs), que les molécules antagonistes de la sérotonine (Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline et Nortriptyline) étaient enrichies parmi les hits inhibant la formation de sphéroïdes tumorales (Figure 102).

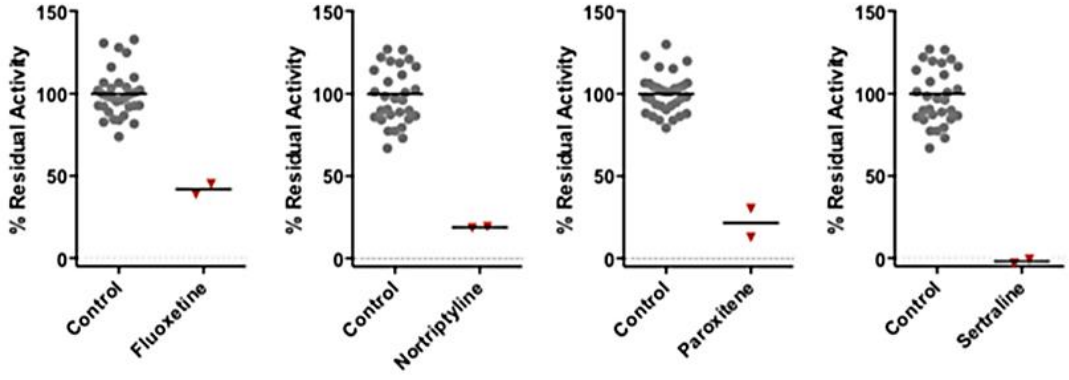


Figure 102. Identification des antidépresseurs comme agents réduisant la viabilité de cellules BTICs murines. D'après Hallett et al., 2016. *Données issues du criblage à haut débit démontant l'effet des molécules fluoxetine, nortriptyline, paroxetine et sertraline (testées ici à 5µM).*

De façon intéressante, certains antidépresseurs ont également dévoilé certaines propriétés anticancéreuses en modulant leur phénotype invasif : Hayashi et al., 2016 ont identifié que la fluvoxamine (ISRS) interférait la polymérisation de l'actine dans des modèles de glioblastome induisant une diminution de leur capacité migratoires et invasives médiées par FAK (Focal Adhesion Kinase), et prolongeant le temps de survie *in vivo.* Dans le cancer du sein, le caractère métastatique de la lignée triple négative MDA-MB-231 et notamment son statut « EMT » a aussi pu être réverté par un antidépresseur de type inhibiteur MAOA, la clorgyline, qui interagit avec les complexes E-cadherin/β-catenin et β-catenin/GSK3β (Satram-Maharaj et al., 2014).

Un autre aspect exploitable des antidépresseurs ISRS est la possibilité de les utiliser comme chimio-sensibilisants afin de surmonter la résistance aux agents cytotoxiques conventionnels. Ceci est rendu possible par leur faculté d'inhibition de la glycoprotéine P-gp codée par le gène MDR1 (Multi-Drug Resistance1 ou ABCB1) qui médie l'efflux ATP-dépendant de différentes molécules à l'extérieur des cellules et notamment les chimiothérapies (Weiss et al., 2003 ; El Ela et al., 2004 ; Lee et al., 2010 ; Saruwatari et al., 2012 ; Figure 103). L'action chimio-sensibilisante des ISRS a ainsi été rapportée pour

la fluoxetine, dans des lignées cellulaires cancéreuses résistantes « ADR » au paclitaxel et à la doxorubicine : Peer et al., 2004, ont montré que la fluoxetine diminuait *in vitro* l'efflux de ces chimiothérapies et illustra *in vivo* dans des xénogreffes de lignées MCF7-ADR (sous-type luminal) que la combinaison fluoxetine+doxorubicine permettait d'obtenir une régression totale des tumeurs alors que chacune des deux drogues, utilisées seules, ne présentent aucun effet anti-tumoral (Peer et al., 2004 ; Figure 104). Zhou et al., 2012 ont montré que les combinaisons fluoxetine+adryamine ou fluoxetine+paclitaxel résultaient en un effet anticancéreux synergique ; dans lequel la fluoxetine induit un effet pro-apoptotique avec augmentation du niveau de p53 et diminution du niveau de Bcl-2 (Zhou et al., 2012).

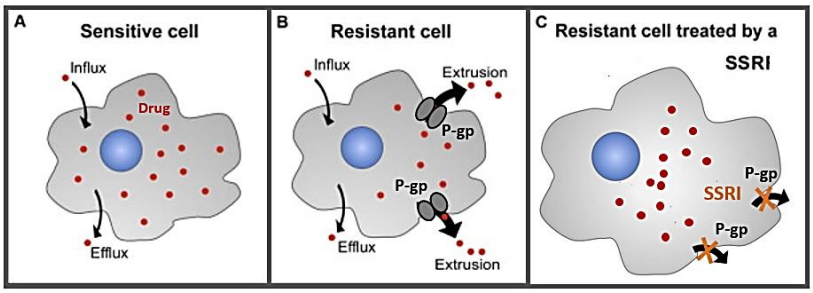


Figure 103. Action des ISRS sur l'activité des protéines P-gp. Adapté d'après Drinberg et al., 2014. *(A) : cellule sensible à la chimiothérapie : l'influx de molécules et l'efflux sont équilibrés et les drogues peuvent s'accumuler dans les cellules. (B) : les cellules résistantes à la chimiothérapie sur-expriment des pompes d'efflux (P-gp) qui augmentent l'extrusion des drogues vers le milieu extracellulaire. (C) : l'action inhibitrice des ISRS sur l'activité des pompes d'efflux permet aux drogues de s'accumuler et ainsi de re-sensibiliser les cellules à la chimiothérapie.*

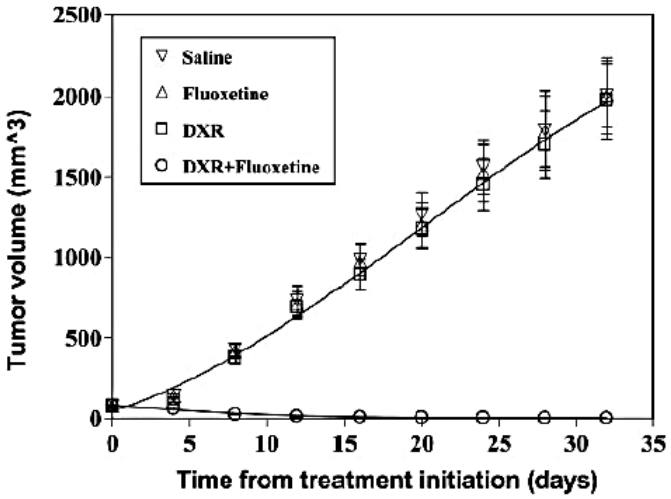


Figure 104. Action chimiosensibilisante de la fluoxetine en association du traitement doxorubicine. Tiré de Peer et al., 2004. *Observation in vivo dans un modèle de xénogreffe de lignée luminale MCF7 résistante à la doxorubicine (DXR, carrés blancs) d'un effet chimiosensibilisant de l'adjonction de fluoxetine (cercles blancs) avec régression tumorale. Le volume des tumeurs est exprimé en mm^3.*

De la même façon Drinberg et al., 2014 ont également pu observer un effet anti-tumoral *in vitro* et *in vivo* de l'association sertraline+doxorubicine dans un modèle murin de cancer de l'ovaire (Drinberg et al., 2014). La duloxetine, la fluoxetine et la fluvoxamine sont également connus pour inhiber la P-gp (Annexe 3). La possibilité d'utiliser de tels composés en association des chimiothérapies reste une option intéressante pour les tumeurs présentant un phénotype de résistance aux chimiothérapies et surexprimant la protéine P-gp, tel que ce qui est fréquemment observé pour les tumeurs d'origine épithéliale dont les cancers du sein.

- Etudes épidémiologiques et usage des antidépresseurs ISRS

Les antidépresseurs font partie des molécules les plus fréquemment prescrites et de ce fait, de nombreuses études ont tenté d'établir des liens entre l'usage de ces médicaments et certaines pathologies dont le cancer, et notamment du fait des différentes observations mentionnées ci-dessus.

Les résultats obtenus par Xu et al., 2006 et Coogan et al., 2009 montrent de manière similaire que le risque de cancer colorectal est diminué sous traitement ISRS. De même, Toh et al., 2007 ont également rapporté un effet protecteur des ISRS avec un risque réduit de cancer du poumon. Plus récemment, Zingone et al., 2017 ont analysé l'impact de la consommation d'antidépresseurs tricycliques dans les cancers bronchiques et démontré une augmentation de la survie cancer-spécifique. A l'inverse, Walket et al., 2011 ont étudié un total de 31 953 cancers et observé des effets cancers-spécifiques de l'usage d'antidépresseurs tricycliques. Ils ont ainsi observé que les cancers du poumon, du sein et de la prostate n'étaient pas affecté par l'emploi de ces médicaments. En revanche, ils ont pu établir un bénéfice à la fois dose-dépendant et de la durée d'utilisation de ce type d'antidépresseurs dans le cas des cancers colorectaux et des gliomes avec notamment un potentiel préventif.

En ce qui concerne les cancers du sein, les données sont beaucoup plus controversées, et notamment du fait de l'interaction des SSRI observée sur la prise du tamoxifene chez les patientes de sous-type luminal, lesquelles représentent une large majorité de ces cancers du sein. De nombreuses études ont ainsi suggéré un risque de cancer accru chez les patientes consommatrices d'antidépresseurs, en se basant à la fois sur des études épidémiologiques ou chez l'animal (Wallace et al., 1982 ; Brandes et al., 1992 ; *Hilakivi-Clarke* et al., 1993 ; Steingart et al., 1995 ; Kelly et al., 1998). Busby et al., 2018 ont ainsi rapporté une augmentation de la mortalité de 27%. Néanmoins, toutes ces études prises dans leur ensemble tout comme les résultats de méta-analyses tendent vers l'absence d'association significative entre l'incidence, la survie ou le risque de récidive dans les cancers du sein (Kelly et al., 1999 ; Fulton-Kehoe et al., 2006 ; Boaventura et al., 2007 ; Lash et al., 2010 ; Cosgrove et al., 2011 ; Eom et al., 2012 ; Ashburry et al., 2012). En effet, ces études diffèrent toutes selon le type d'étude épidémiologique, l'exposition des traitements, le type d'antidépresseur, le type de prise d'AD (avant diagnostic de cancer ou suite à l'annonce) et sa durée, et révèlent des effets confondants. Notons que lorsqu'une modeste association est retrouvée, un risque ou une mortalité augmenté, elle est essentiellement observée avec la paroxetine, inhibiteur puissant des CYP 2D6 tandis que les inhibiteurs plus faibles ne montrent pas d'effet (Cotterchio et al., 2000 ; Steingart et al., 2003 ; Chuback et al., 2016). Cependant, la paroxetine n'est pas toujours identifiée comme tel dans toutes études et peux même parfois s'avérer bénéfique comme l'ont illustré Wernli et al., 2009 qui eux montrent une réduction du risque de cancer de 36%.

Ces résultats conflictuels et contradictoires soulèvent également certains aspects critiques à savoir les doses et la fréquence d'utilisation de ces médicaments qui peuvent être source de variabilités. En effet, la pharmacodynamie en U-inversé de la sérotonine pose la question de l'adéquation des doses absorbées par les patientes de leur impact possible sur la dépression bien évidemment, mais aussi sur un éventuel effet pro ou anti-tumoral. Compte tenu de la diversité des cancers du sein, et de la problématique du tamoxifene dans les cancers luminaux, la question de l'emploi des antidépresseurs et des ISRS en particulier devrait aussi être adressée dans chacun des différents sous-types luminaux, HER2 et triple négatifs. Un début de réponse peut être apporté par l'étude de Ballou et al., 2018 qui compare l'utilisation d'ISRS selon le stade des tumeurs sur 419 cancers du sein et où l'on observe une augmentation significative de l'index prolifératif Ki67 (x2.3 ; p=0.03) chez les patientes aux stades avancés chez qui sont prescrits des ISRS.

De façon assez semblable, les résultats obtenus dans les cancers de l'ovaire sont assez disparates avec tantôt un effet nul (Moorman et al., 2005 ; Huo el al., 2018) ou délétère (Harlow et al., 1995 ; Cosgrove et al., 2011 ; Christensen et al., 2016). Une explication possible à ces différences peut être soutenue

par le rôle de la dépression elle-même sur l'évolution des cancers plutôt que l'effet des antidépresseurs sur la maladie (Spiegel et al., 2003). Ce dernier point nécessiterait la comparaison d'un groupe de patientes atteinte de cancers non dépressives à qui l'on administrerait des antidépresseurs pour étudier l'impact « seul » des médicaments.

Une autre raison invoquée pourrait provenir d'un effet bi-phasique ce certaines hormones qui peuvent montrer des effets opposés selon les doses et les temps d'exposition (ie l'hormèse). Un organisme soulis à des doses faibles ou des traitements courts peut ainsi manifester une réponse opposée à celle observée pour de fortes doses ou des traitements longs. Des effets pro-stimulants qui augmentent le risque tumoral peuvent alors être constatés aussi bien qu'une inhibition (Brandes et al., 2005 ; Calabrese et al., 2005). Ce constat pourrait notamment expliquer les différences obtenues entre les expérimentations *in vitro*, *in vivo* et les études chez l'humain au-delà des biais méthodologiques possibles.

7. La sérotonylation

L'action de la sérotonine peut impliquer des mécanismes autres que ceux médiés par les acteurs sérotoninergiques décrits précédemment (SERT/HTRs). En effet, la sérotonine intracellulaire est incorporée dans des granules mais peut aussi exister sous forme libre dans le cytoplasme. Cet état lui vaut d'être le substrat de la transglutaminase tissulaire TGM2, enzyme qui la fixe sur des résidus glutamines de certaines protéines du cytosquelette (actine, myosine, filamine-A) de façon covalente (Griffin et al., 2002 ; Watts et al., 2003 ; figure 105). Ce processus, connu sous le terme de « *sérotonylation* » permet aussi de moduler la transduction de certains signaux intracellulaires : Walther et al., 2003 ont en effet montré que la sérotonylation pouvait aussi concerner les petites protéines G de type RhoA. D'autre auteurs ont ensuite rapporté d'autres protéines concernées par cette modification post-traductionnelle : les GTPase Rab (Rab4, Rab3a, Rab27a), Rac1 ou encore la fibronectine (Paulmann et al., 2009, Liu et al., 2011). Cette sérotonylation provoque l'activation constitutive de ces dernières et le déclenchement de différents processus cellulaires telles que l'agrégation plaquettaire ou encore la prolifération des cellules musculaires lisses. La sérotonine, apparait alors comme une molécule régulatrice de l'activité des protéines tantôt impliquée dans la vasoconstriction (Watts et al., 2009) ou dans la libération de l'insuline pancréatique (Paulmann et al., 2009). La sérotonylation constitue ainsi un mécanisme de signalisation de la 5-HT indépendante de ses récepteurs (Figure 106).

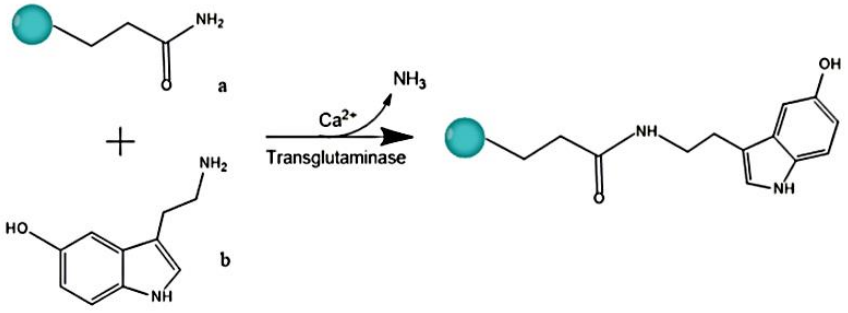


Figure 105. Principe de la réaction de sérotonylation. Issu de Muma et al., 2015. *La réaction catalytique est médiée par transglutamination de la sérotonine (b) sur l'acide aminé glutamine des protéines (a).*

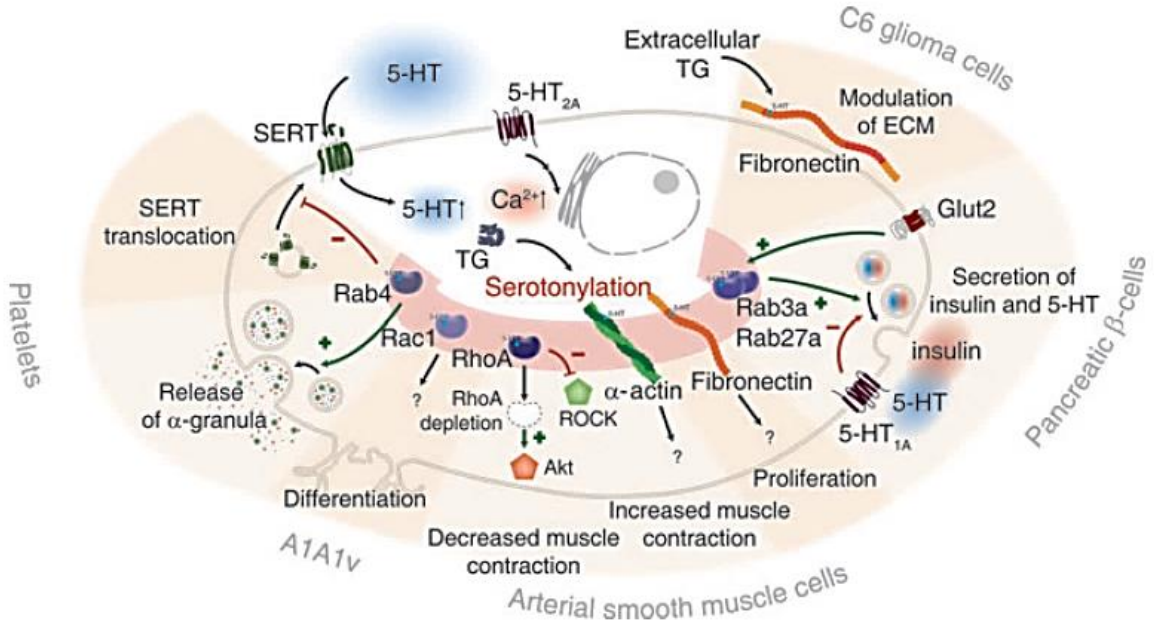


Figure 106. Exemples de mécanismes cellulaires régulés par la sérotonylation. D'après Walther et al., 2011.
La sérotonylation apparait comme un mécanisme cellulaire régulant de nombreuses fonctions telles que l'exocytose, la différentiation, la prolifération ou encore la contraction musculaire. Dans les plaquettes, la sérotonylation de la GTPase Rab4 est notamment impliquée dans la régulation des granules de sécrétion tout comme dans la densité des protéines SERT à la membrane. Dans le cortex, la sérotonylation de Rac1 est impliquée dans la différentiation des neurites. Au niveau des cellules musculaires lisses aortiques, la sérotonylation de Rho1 est impliquée dans l'étiologie de l'hypertension pulmonaire et conduit à une perte de contractilité l'α-actine est supposée être également sérotonylée. Dans ce même modèle cellulaire, la sérotonylation de la fibronectine est un élément régulateur important de la proligération. Dans les cellules β-pancréatiques, sérotonylation de Rab3a et Rab27a régulent la sécrétion d'insuline et de 5-HT. La sérotonylation semble également jouer un rôle dans l'agrégation des protéines de la matrice extracellulaire telles que la fibronectine. TG : Transglutaminases.

De façon très intéressante, l'expression de l'enzyme codée par le gène TGM2 est impliquée dans de nombreux cancers y compris le cancer du sein. Il apparait ainsi que son expression corrèle aux propriétés malignes des tumeurs telles que la migration et l'invasion, la transition épithélio-mésenchymateuse ou encore la chimiorésistance à de nombreux agents cytotoxiques (cisplatine, doxorubicine, gemcitabine, docetaxel, etc…) (Huang et at, 2015 ; (He et al., 2015).

Tout récemment, la sérotonine libre a aussi été rapportée dans le noyau où elle joue un rôle sur les états de la chromatine. En effet, en Mars 2019 une sérotonylation de la glutamine 5 de l'histone H3 a été mise en évidence dans des cellules neuronales par Farrelly et al., 2019 dans la revue Nature. Cette nouvelle modification (« *histone mark* ») améliore la fixation du facteur de transcription général TFIID à H3K4me3, ce qui booste la transcription des gènes associés (Farrelly et al., 2019). Ainsi, une double marque épigénétique [Q5ser / K4me] pourrait renforcer l'état transcriptionnellement actif de la chromatine et semblerait se traduire par des états de différentiations cellulaires différents.

Cette sérotonylation de la chromatine a aussi été observée dans d'autres tissus multiples y compris d'origine non neuronale. Au-delà de cette incidence au niveau des modifications post-traductionnelles des histones, la sérotonine contribue également à contrôler étroitement la structure chromatinienne et à affiner certaines régulations transcriptionnelles via son action sur les récepteurs sérotoninergiques qui, une fois activés, vont déclencher une cascade de signalisation intracellulaire qui débouche sur une

modification de la chromatine et donc de la transcription de certains gènes (Farrelly et al., 2019 ; Cervantes et al., 2019 ; Figure 107).

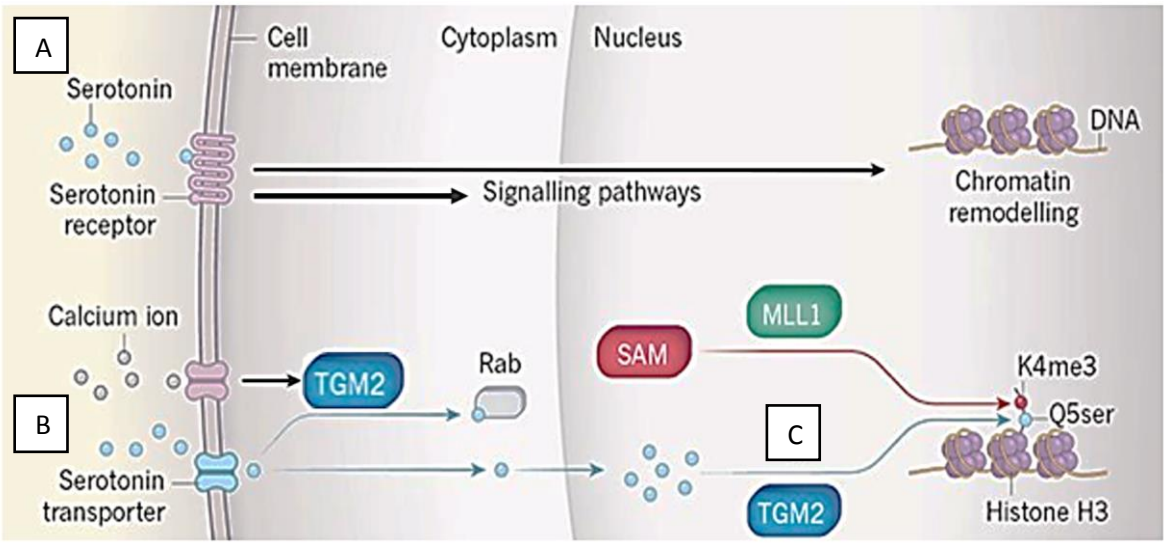


Figure 107. Effets possibles de la sérotonine sur la structure chromatinienne. Adapté de Cervantes et al., 2019. *(A) La 5-HT (cercles bleus) peut activer des récepteurs spécifiques et déclencher des voies de signalisation conduisant à un remodelage de la chromatine et in fine une modulation de l'expression génique. (B) L'internalisation de la sérotonine via SERT active les transglutaminases (TGM2) qui vont permettre la sérotonylation de protéines cytoplasmiques telles que les GTPases Rab. (C) La sérotonylation peut également intervenir au niveau du noyau : l'histone H3 est notamment le siège d'une sérotonylation sur un résidu glutamine en position 5 (H3K4me3Q5) ; cette marque épigénétique modifie alors la structure chromatinienne.*

Cette implication de la sérotonine dans les mécanismes épigénétiques et l'expression du génome est d'ailleurs rapportée dans de nombreuses publications (Hyman et al., 2006 ; Menke et al., 2004 ; Holloway et al., 2015).

8. Pathologies associées à la sérotonine

La sérotonine, par ses nombreux tissus cibles et ses différentes facettes est associée à différentes maladies, plus ou moins graves pouvant causer jusqu'à la mort dans les cas les plus sévères.

Au niveau du SNC, sa dérégulation est responsable d'une pléthore de désordres mentaux et comportementaux dont le plus connue est la dépression, causée par la diminution du contenu en sérotonine (Lin et al., 2014). A l'opposé, le syndrome sérotoninergique est lui provoqué par un excès (Figure 108). Comme on peut le voir sur cette illustration simpliste, le bon état physiologique se situe quelque part entre ces deux situations pathologiques extrêmes, tous deux pouvant aboutir au décès dans leurs formes les plus graves.

Une multitude d'affections sont aussi provoquées par un déséquilibre de l'homéostasie sérotoninergique au niveau cérébral : l'anxiété (Baldwin et al., 1995 ; Stein et al., 2015), peurs et phobies (Marcinkiewcz et al., 2016 ; Kent et al., 2002), états de panique (Bell et al., 1998), troubles obsessionels-compulsifs (Hesse et al., 2005), l'addiction (Schmidt et al.,1997 ; Volkow et al., 2000), la schizophrénie : (Iqbal et al., 1995 ; Kapur et al., 1996), la bipolarité autrefois appelé psychose maniaco-

dépressive (Cannon et al., 2006), Alzheimer (Butzlaff et al., 2016), chorée de huntington (Reynolds et al., 1999), hallucinations (Geyer et al., 2008), conduites suicidaires (Mann et al., 1990), migraines (Hamel et al., 2007), déficits de l'attention et hyperactivité (Oades et al., 2008), troubles du spectre autistique (autisme, syndrome d'Asperger, etc ; Chugani et al., 1997 ; Murphy et al., 2006), anorexie-boulimie (Steiger et al., 2004), ou encore agressivité et colère (Duke et al., 2013).

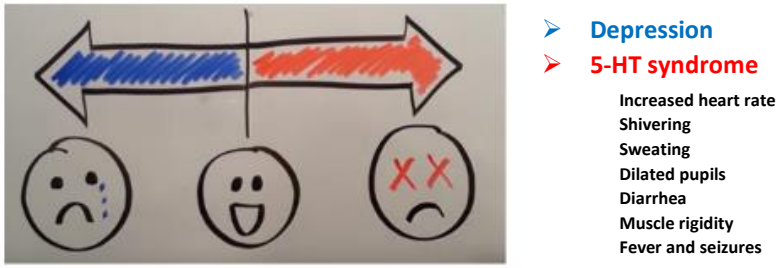


Figure 108. Régulation du niveau sérotoninergique : *« Ni trop, ni pas assez ».* Le système sérotoninergique requière une régulation fine : de faibles niveaux en 5-HT sont associés à un état dépressif tandis que de trop fortes quantités sont quant à elles responsables du syndrome sérotoninergique *(frissons, transpiration, rigidité musculaire, etc).* Un équilibre à l'entre-deux est nécessaire pour obtenir un état non-pathologique.

Au niveau périphérique, cette « hormone du bonheur » est également impliquée dans une myriade de pathologies telles que maladies cardiovasculaires (Vanhoutte et al., 1987 ; Frishman et al., 2000), hypertension pulmonaire (MacLean et al., 2018), l'osteoporose (De Vernejoul et al., 2012), l'arthrite (Chabbi-Achengli et al., 2016), le syndrome du côlon irritable (Crowell et al., 2004), le psoriasis (Thorslund et al., 2013) ou encore l'asthme (Ménard et al., 2007).

Une représentation très succincte de ces nombreuses pathologies liées à la sérotonine est apportée figure 109 :

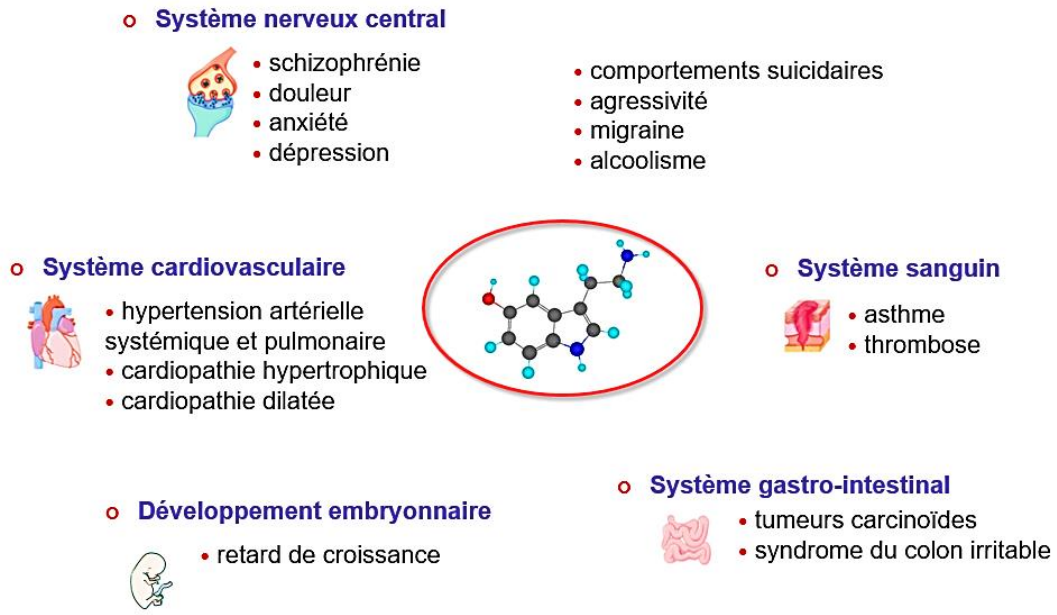


Figure 109. Illustration non exhaustive de la palette d'affections causée par un dérèglement du métabolisme de la sérotonine. *Les pathologies associées peuvent avoir lieu au niveau du système nerveux central (dépression, anxiété, schizophrénie, etc), du système sanguin (asthme, thromboses, etc), du système cardiovasculaire (hypertension, cardiopathies, etc), du système gastro-intestinal (tumeurs, colopathies, etc) mais également au niveau du développement (retard de croissance, etc).*

Au-delà de ces maladies, la sérotonine a été identifiée comme principal responsable du syndrome carcinoïde. Celui-ci se définit par l'ensemble des manifestations cliniques et paracliniques liées à la libération par une tumeur carcinoïde, et/ou de ses métastases, de substances actives (bioamines, peptides, etc…) sur différents organes cibles (cœur, peau, intestin, broches…). Bien que relativement rares, ces tumeurs carcinoïdes, illustrent surtout un premier rapport entre sérotonine et cancer. Par ailleurs, des liens entre des acteurs sérotoninergiques et différents cancers ont été établis dans la littérature que nous détaillerons un peu plus loin dans ce chapitre.

8a. La dépression

- Définition

La dépression se défini comme une maladie caractérisée par un état de souffrance psychique et des troubles de l'humeur. Souvent qualifiée de *dépression majeure* en pratique clinique, ce syndrome dépressif associe aussi d'autres symptômes tels qu'une inhibition psychomotrice. Les malades ressentent notamment une grande tristesse, une perte de motivation et du sentiment de plaisir (anhédonie), une diminution de l'intérêt et des facultés de décision, du désespoir, une humeur maussade, l'impression de ne pas avoir de valeur en tant qu'individu, des pensées morbides, ainsi que des troubles alimentaires et du sommeil ou encore de la fatigue.

Différentes étiologies ont été avancées pour expliquer cette pathologie telle qu'une diminution de la plasticité neuronale et notamment du processus de neurogenèse hippocampique chez l'adulte laquelle engendrerait des modifications morphologiques et structurales de certaines régions cérébrales (Jacobs et al., 2000 ; Sapolsky et al., 2000 ; Duman et al., 2007). Ainsi certaines études cliniques ont pu rapporter un volume de l'hippocampe amoindri au cours d'un épisode dépressif (Sheline et al., 1999 ; Bremner et al., 2000 ; Steffens et al., 2000).
Une seconde origine a pu être proposée aussi concernant une perturbation du système hormonal : la dépression est dans ce cas associée à une hyperactivité de l'axe hypothalamohypophyso-surrénalien (« hypothalamus-pituitary-adrenal axis » en anglais soit « axe HPA ») qualifié aussi d'« axe du stress ». Des concentrations élevées de glucocorticoïdes plasmatiques ont en effet pu être mis en évidence chez des patients souffrant de troubles dépressifs (Rubin et al., 1987). L'administration de dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse, a aussi montré une altération du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA chez ces patients dépressifs (Raadsheer et al., 1994).

Mais l'explication neurobiologique la plus ancienne et aussi la plus plausible est celle de l'hypothèse monoaminergique où des anormalités des neurotransmetteurs (serotonine, noradrénaline et dopamine) seraient accusées (Eriksson et al., 2000) . Cette idée découle notamment du constat des propriétés antidépressives de l'iproniazide, un inhibiteur des monoamines oxydase (IMAO) dans les années 50 (Zeller et al., 1952) capable d'augmenter les concentrations cérébrales de 5-HT et/ou de noradrénaline dans le cerveau. Parmi les nombreuses études effectuées depuis portant sur le sujet, l'idée que la dépression serait attribuable à système sérotoninergique hypofonctionnel à reçue le plus d'attention. En effet, les résultats d'observations notamment génétiques réalisées chez les patients déprimés ont conforté cette théorie, mettant en évidence différentes modifications d'expression et/ou de fonction de certains éléments clés de la régulation du système sérotoninergique tels que le transporteur de la sérotonine (SERT), les enzymes de synthèse (tryptophane hydroxylases, TPHs) ou de dégradation (monoamines oxydases, MAOs) mais également certains récepteurs à la sérotonine (Savitz et al., 2009 ; Porcelli et al., 2011)

D'autres causes pourraient aussi être considérées telles que des mécanismes épigénétiques (Vialou et al., 2012 ; Nestler et al., 2014 ; Saavedra et al., 2016). En effet, il a été constaté qu'une exposition

chronique à différents stress altérait la structure chromatinienne au niveau de différentes régions du cerveau conduisant à des modifications d'acétylation et de méthylation des histones.
Tsankova et al., 2006, ont par exemple montré que l'expression du gène BDNF, impliqué dans les processus d'adaptation, était diminuée dans la région de l'hippocampe en réponse au stress du fait d'un remodelage de la chromatine médié par l'histone déacétylasse HDAC5 (Tsankova et al., 2006).

La piste inflammatoire a aussi été rapportée : certaines formes de la maladie seraient liées à une suractivation de cellules immunitaires tels que les mastocytes, qui relargueraient des molécules neurotoxiques dérivés du tryptophane tel l'acide quinoléiques à des taux plus élevés (Georgin-Lavialle et al., 2016).

L'origine immunitaire est également portée par certains travaux qui montrent une participation des cellules microgliales, cellules de l'immunité du SNC apparentées aux macrophages, dans le développement de la dépression (Yirmiya et al., 2015). Une neuro-inflammation serait alors provoquée par l'activation des cellules microgliales qui sécrètent différentes molécules comme des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12 and TNF-α), des protéases (Cathepsin b) et des anions superoxyde responsables de dommages neuronaux (Brown et al., 2015).

De plus en plus d'études suspectent un rôle du microbiote intestinal dans la dépression tenant compte du fait que l'intestin, aussi souvent défini de « deuxième cerveau », représente le principal site de production de sérotonine.

Plusieurs études ont suggéré que ces bactéries avaient un impact sur les fonctions cérébrales et le comportement (Rogers et al., 2016). Celles-ci peuvent en effet directement influencer les taux de sérotonine via la régulation de ladite production par les cellules entérochromaffines comme nous l'avons déjà vu, mais elles joueraient aussi de façon indirecte sur les symptômes dépressifs via le concept de l'axe intestin-cerveau. Le cerveau et l'intestin communiquent constamment et sont inextricablement liés, reliés par le nerf vague. Ainsi, le bien-être mental serait dicté par notre bien-être digestif : par exemple, les personnes souffrant du syndrome du côlon irritable ont tendance à présenter des taux de maladies mentales beaucoup plus élevés (Whitehead et al., 2002).

- Les traitements

Les traitements de la dépression reposent sur une palette médicamenteuse qui cible le système monoaminergique et décrits plus précisément dans le paragraphe dédié aux antidépresseurs (ADs).

D'autres tendances sont aussi proposées, considérant le bien être plus global des malades telles que la pratique du sport qui se montre un bon allié du moral pour lutter contre la dépression. (Eriksson et al., 2011). Le bien manger est aussi revendiqué pour booster la production de 5-HT puisque de grandes quantités de 5-HT sont contenues dans l'alimentation. De nombreux aliments sont en effet riches en 5-HT (chocolat noir, bananes, noix…), cependant ils ne peuvent pas servir de base à un traitement contre la dépression dans la mesure où la majeure partie de cette 5-HT est catabolisée lors du passage intestinal (Essman et al., 1978). Ces aliments sont néanmoins aussi riches en Trp, précurseur de la 5-HT, mais cette solution ne peut être retenue pour prévenir la dépression du fait de l'étape limitante de la synthèse de sérotonine assurée par les tryptophane hydroxylases. Il a ainsi été montré que le Trp n'était pas efficace dans la dépression et il n'est plus utilisé dans la pratique clinique (Sun-Edelstein et al., 2008).

Le bénéfice du 5-HTP, précurseur immédiat et qui s'affranchit de l'étape physiologique limitante, a aussi été étudiée particulièrement en raison de sa bonne biodisponibilité (de l'ordre de 70% par voie orale), de son absorption intestinale facile, et de sa capacité à traverser aisément la barrière hématoencéphalique (Birdsall et al., 1998). Toutefois, l'efficacité clinique du 5-HTP dans la dépression est encore discutée en raison de résultats conflictuels. (Turner et al., 2006 ; Hinz et al., 2012).

Enfin, même si la communication entre microbiote et cerveau n'est pas complètement élucidée, la modulation du microbiote intestinal par une supplémentation en probiotiques pourrait constituer un nouvel axe thérapeutique. Une méta-analyse récente a effectivement corroboré ce concept, en montrant que ces bactéries « *psychobiotiques »* étaient associées à une amélioration significative de certains paramètres psychologiques de la dépression. (Huang et al., 2016).

8b. Le syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique, aussi appelé syndrome de toxicité sérotoninergique, est un effet iatrogène toxique qui peut être fatal. Cet état potentiellement mortel est lié à la perturbation de l'équilibre chimique du système nerveux central due à un excès de sérotonine au niveau cérébral.

Ce syndrome possède 3 caractéristiques majeures selon les critères diagnostics définis par Sternbach en 1991 :

-il s'agit d'une conséquence prévisible de l'effet d'une stimulation sérotoninergique excessive au niveau des récepteurs sérotoninergiques du SNC et périphérique

-l'hyperstimulation sérotoninergique produit une gamme de signes cliniques

-les manifestations cliniques s'échelonnent selon des symptômes difficilement perceptibles et bénins fréquents à des manifestations létales, rares.

Les symptômes consistent en une triade de signes cliniques qui allient une hyperactivité neuromusculaire (hyperréfléxie, tremblements, clonies et dans les formes les plus sévères rigidité pyramidale), une hyperactivité du système nerveux autonome (tachycardie, tachypnée, fièvre et sueurs) et une altération de l'état mental (excitation, agitation et confusions). Le spectre de ces différentes manifestations varie de légers, modérés à sévères avec menace vitale.

L'évaluation épidémiologique rigoureuse de ce syndrome est difficile à établir dans la mesure où cette affection est difficilement diagnostiquée en pratique, toutefois il est en augmentation (Watson et al., 2003 ; Frank et al., 2008). Mackay et al., 1999 ont ainsi rapporté que 85% des médecins ne décelaient pas cliniquement un syndrome sérotoninergique. Les éléments qui limitent cette identification sont le manque d'informations diagnostiques des cliniciens même si ce syndrome n'est pas rare et identifié à tout âge, et la difficulté à notamment repérer les formes légères.

L'origine de ce syndrome toxique est médicamenteuse. Cette intoxication peut avoir plusieurs causes : une thérapeutique médicamenteuse seule, un surdosage, une tentative de suicide médicamenteuse mais le plus souvent il s'agit d'interactions médicamenteuses induite par l'association de deux médicaments ayant chacun un effet sérotoninergique. Cet état peut aussi se présenter en cas d'usage de substances psychoactives d'abus (ex. cocaïne, ecstasy, amphétamines…).

L'incidence grandissante du syndrome sérotoninergique reflète l'accroissement du nombre de substances pro- sérotoninergique ou manipulant ce système utilisées dans la pratique clinique pour le traitement de pathologies telles que l'anxiété, les troubles de l'humeur, l'agressivité, les troubles obsessionnels compulsifs, la douleur, la toux, la migraine, les vomissement, la dépression, les troubles

du sommeil, le sevrage tabagique, les troubles de l'appétit… (Sternbach et al., 1991 ; Graudins et al., 1998). La plupart de ces traitements sérotoninergiques communément prescrits et leurs associations sont sans effets secondaires majeurs et bien tolérés, cependant le syndrome de toxicité sérotoninergique se manifesterait chez environs 15% des patients surdosés en antidépresseurs ISRS (pour Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) (Isbister et al., 2004).

La compréhension des mécanismes d'action des médicaments ou des autres substances impliquées apporte une aide à l'explication de la toxicité sérotoninergique et à la prévision de ces interactions médicamenteuses et *in fine* l'évitement de ce syndrome possiblement dangereux.

8c. Sérotonine et immunité

La sérotonine joue un rôle clé dans l'homéostasie du système immunitaire et notamment de son activation. Les propriétés immunomodulatrices de celle-ci, se constatent au niveau des différents protagonistes de l'immunité à tel point que les ISRS ont pu être proposés comme traitement immunosuppresseurs pour des maladies auto-immunes ou la maladie du greffon (Gobin et al., 2014). Des effets anti-inflammatoires des ISRS et des ISRN sont aussi décrits bien que les mécanismes précis ne soient pas tout à fait élucidés (Galecki et al., 2017).

Comme nous avons pu le voir, les plaquettes transportent la sérotonine depuis l'intestin et l'acheminent vers les tissus périphériques. En cas d'inflammation, la sérotonine contenue dans les plaquettes activées est libérée ce qui induit de nombreuses réactions, touchant à la fois l'immunité innée ou adaptative (Figure 110). De plus, la sérotonine participe aussi au recrutement de nouvelles plaquettes adjacentes et permet l'agrégation plaquettaire en cas de brèche vasculaire évitant ainsi les saignements trop importants.

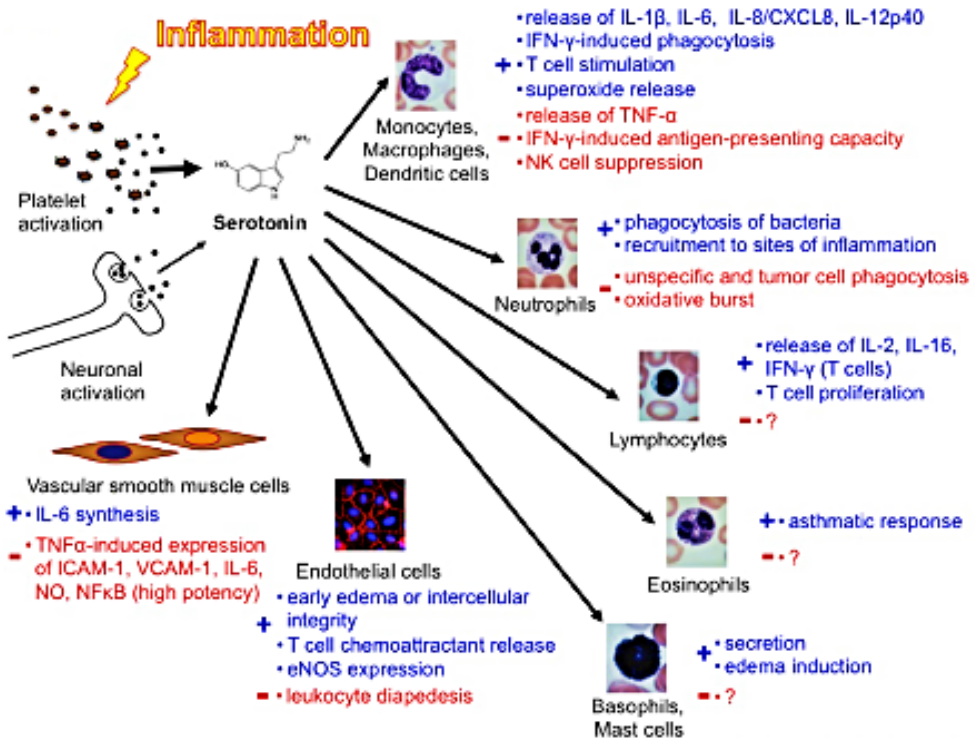


Figure 110. Actions immunomodulatrices de la sérotonine. D'après Herr et al., 2017. *Schéma représentant une vue d'ensemble de la complexité des fonctions plaquettaires et sérotoninergiques dans l'inflammation et l'immunité. En cas d'inflammation, les plaquettes activées libèrent leur contenu en 5-HT qui en retour va affecter de nombreux types cellulaires : cellules musculaires lisses vasculaires, cellules endothéliales, monocytes, macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, basophiles et mastocytes notamment.*

L'action immunitaire de la sérotonine est médiée par la présence du transporteur à la surface de nombreuses cellules immunitaires, mais également de récepteurs appartenant à toutes les sous-classes HTRs. La machinerie sérotoninergique est aussi représentée par la présence de la TPH1 qui démontre la capacité de certaines cellules de l'immunité à synthétiser leur propre sérotonine (monocytes, macrophages, mastocytes et lymphocytes T) et à pouvoir la dégrader également (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T et plaquettes) (Figure 111). Ce constat permet d'imaginer sans difficultés un dialogue moléculaire opérant entre les différents types cellulaires qui participent à la réponse immunitaire à l'image des échanges cytokiniques qui s'opèrent entre elles. De même, la sécrétion de ces propres cytokines est affectée par la sérotonine (Müller et al., 2009).

TABLE 1 | Serotonergic components of immune cells.

Cell type	5-hydroxytryptamine receptors	SERT	Tryptophan hydroxylase 1	MAO
Monocytes and macrophages	1A, 1E, 2A, 3A, 4, 7	+	+	+
Microglia	2B, 5A, 7			
Dendritic cells	1B, 1E, 2A, 2B, 4, 7	+		+
Neutrophils	(1A, 1B, 2)			
Basophils				
Mast cells	1A	+	+	
Eosinophils	1A, 1B, 1E, 2A, 2B, 6			
B cells	1A, 2A, 3, 7	+		
T cells	1A, 1B, 2A, 2C, 3A, 7	+	+	+
NK cells	1A			
Platelets	2A, 3	+		+
Endothelial cells	1B/Dβ, 2A, 2B, 4	+	+	
Vascular smooth muscle cells	1D, 2A, 2B, 7			

Figure 111. Expression des acteurs sérotoninergiques par les cellules immunitaires. Adapté d'après Herr et al., 2017. *Tableau illustrant la présence des acteurs sérotoninergiques (récepteurs à la 5-HT, transporteur SERT, enzymes TPH1 et MAO) selon les différents types immunitaires.*

De façon très intéressante, la grande majorité des cellules immunitaires expriment le récepteur HTR1A qui, comme les récepteurs HTR1B et HTR1D, fonctionne en autorécepteur c'est-à-dire qu'il médie la reconnaissance du contenu extracellulaire en sérotonine ce qui permet à ces cellules de « sentir » la présence de sérotonine dans leur environnement local.

Même si les connaissances concernant la régulation du système immunitaire par la sérotonine sont encore incomplètes voire contradictoires notamment en raison de la complexité des actions qu'elle exerce, différents auteurs ont pu rapporter des effets de la modulation sérotoninergique synthétisés dans les revues bibliographiques publiées par Ahern et al., 2011 ; Arreola et al., 2015 et Herr et al., 2017. Toutes ces publications désignent la sérotonine comme un important régulateur immunitaire. Je citerais à titre d'exemple la capacité de la sérotonine à réguler la migration cellulaire des cellules dendritiques (Müller et al., 2009) ou encore à exercer un frein à la fragmentation des peptides immunogènes et à la présentation antigénique par les cellules présentatrices de l'antigène via le récepteur HTR2B (Szabo et al., 2018). La sérotonine stimule également les lymphocytes : et al., ont ainsi montré une augmentation de la prolifération des lymphocytes T ainsi qu'un accroissement de la survie cellulaire (Nordlind et al., 1992 ; Abdouh et al., 2004). Pareillement, un effet mitogène a pu être observé pour les lymphocytes B (Iken et al., 1995). Toutes sortes de modifications immunologiques peuvent être observées telles que la modulation des fonctionnalités cytotoxiques des cellules NK (Natutal Killer) et leur production d'IFNγ (Hellstrand et al., 1990 ; Hellstrand et al., 1993).

8d. lien 5-HT et cancer

La sérotonine possède un rôle de facteur de croissance et est impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire de différents types à la fois tumorales (poumon, colon, prostate, pancréas, vessie…, Figure 112) et non tumorales (fibroblastes, hépatocytes, cellules vasculaires musculaires lisses, cellules mésangiales du rein…) (Seuwen et al., 1990 ; Fanburg et al., 1997 ; Siddiqui et al., 2005). Ainsi, l'expression des récepteurs HTR2A et HTR2C dans des fibroblastes NIH3T3 transfectés a été considéré comme potentiellement oncogène (Julius et al., 1989 ; Julius et al., 1990). De façon similaire, l'expression du récepteur HTR2B dans une lignée de fibroblaste murin induit la formation de tumeurs une fois injectées chez l'animal (de type nude) (Launay et al., 1996). Ainsi, les effets carcinogènes observés du système sérotoninergiques sont principalement attribués aux récepteurs de la famille HTR2 ou HTR1.

Different studies relating a growth stimulatory effect of serotonin on cancer cells.

Type of Tumour	Cell Lines and Animal Models	Receptors Involved	Ref.
Prostate carcinoma	PC3, DU145, LNCaP *Xenografted BALB/c mice*[a]	5-HT_{1A}	[21, 23]
	PC3, DU145, LNCaP	5-HT_{2B}, 5-HT_4	[24]
	PC3	5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}	[26]
	PC3, DU145	5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}	[27]
Bladder carcinoma	HT1376	5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}	[29]
Small-cell lung carcinoma	GLC8	5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}	[33-36]
Colorectal carcinoma	HT29	5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_3, 5-HT_4	[49-51]
Cholangiocarcinoma	Mz-chA1, HuH28, HUCC-T1, CCLP-1, SG231, TFK-1	5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_4, 5-HT_6	[53]
Choriocarcinoma	BeWo, JEG-3	5-HT_{2A}	[55]
Breast carcinoma	MCF-7	5-HT_{2A}	[56]
Hepatocellular carcinoma	Huh7, HepG2, Hep3B *Xenografted B/6 mice*[a] *CCl4-treated mice*	5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}	[64, 65]
Carcinoïd	NCI-H727, NCI-H720, KRJ-I	5-HT_{2C}	[81]
	BON	5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}	[82]

[a]: in italic characters, animal models.

Figure 112. Implication des récepteurs HTRs en oncologie. D'après Sarrouilhe et al., 2015. *Tableau synthétisant l'implication de différents récepteurs à la 5-HT selon le type de cancer. Le type de modèle utilisé (lignées cellulaires ou modèles animaux) sont également indiqués pour chaque étude rapportée.*

De façon très particulière l'effet de la sérotonine sur les tumeurs est dépendant de sa concentration : mitogène et donc pro-tumoral à de fortes concentrations et à l'opposé anti-tumoral à de faibles doses.

Ce dernier effet s'explique par la modulation de l'angiogenèse exercé par la sérotonine et la vasoconstriction des vaisseaux qui irriguent les tumeurs ce qui cause une réduction des apports sanguins (Watts et al., 2011 ; Stucker et al., 1992 ; Stucker et al., 1998 ; Lubbe et al., 1994). Vicaut et al., 2000 ont ainsi montré dans le cancer du poumon à petites cellules ces effets opposés sur les tumeurs. L'utilisation d'antagonistes HTR2 ou HTR1 provoque alors une réduction des tumeurs induites par la sérotonine tandis qu'inversement la sérotonine ou des agonistes HTR2 résultent également en une réduction tumorale (Vicaut et al., 2000 ; Rudzit et al., 1970).

La sérotonine, exerce en fait des effets complexes sur les vaisseaux sanguins via son interaction avec les différents récepteurs sérotoninergiques présents : par exemple l'activation des récepteurs HTR1B, HTR1D et HTR2A situés sur les cellules vasculaires musculaires lisses cause une vasoconstriction tandis que l'activation du récepteur HTR2B présent lui sur les cellules endothéliales va induire une vasodilatation et la libération de médiateurs pro-relaxants (Watts et al., 2011). Ainsi, l'expression des récepteurs HTR1D et HTR2B ont pu être détectés de façon forte dans les cellules vasculaires endothéliales de tissus à la fois normaux et tumoraux issus de la prostate (Dizeyi et al., 2004 ; Dizeyi et

al., 2005), tout comme l'expression des récepteurs HTR1A et HTR2B dans pour les tissus mammaires (Kopparapu et al., 2013). La sérotonine, a en effet été identifiée comme une puissante angiokine, capable de promouvoir l'angiogenèse à des concentrations physiologiquement pertinentes et ce de façon encore plus forte que le VEGF (Zamani et al., 2012). Ceci s'explique notamment par l'agrégation plaquettaire et la coagulation sanguine observée dans l'environnement des tumeurs. Cet effet thrombotique conduit à la libération de sérotonine qui influence la vascularisation des tumeurs et la croissance tumorale. L'utilisation de modèles murins déficients pour la synthèse de sérotonine périphérique ($TPH1^{-/-}$) dans lesquelles sont greffées des cellules cancéreuses de poumon ou du colon (allogreffes) montrent de ce fait une réduction significative du volume tumoral démontrant ainsi l'implication de la sérotonine comme médiateur de la croissance tumorale *in vivo* (Nocito et al., 2008). De façon intéressante, Nocito et al., 2008 ont pu démontrer que cette réduction de croissance était due, non pas à un effet sur la prolifération, mais à une normalisation de la vascularisation.

Un autre effet possible pouvant parallèlement expliquer les différences observées concernant le rôle de la sérotonine dans la carcinogenèse (tantôt stimulateur ou inhibiteur selon les cancers) est la possibilité de réactions cancers-spécifiques avec des récepteurs sérotoninergiques qui peuvent répondre de façon tissu-spécifique ou encore le fait que la réaction biologique à la sérotonine résulte de l'effet combiné des différents récepteurs exprimés dans une condition ou un tissu donné et dépende de cette panoplie.

Le récepteur HTR1B, a été décrit dans certains cancers comme un suppresseur de tumeur putatif car retrouvé hypermethylé parfois (cancer du poumon ; Takai et al., 2001), fréquemment délété et altéré (cancer du rein, ostéosarcome, lymphome non hodgkinien, cancer de la cavité buccale ; Li et al., 2004 ; Strefford et al., 2005 ; Liu et al., 2006 ; Yasuda et al., 2009) ou encore sous-exprimé (cancer de l'ovaire et cholangiosarcome ; Alpini et al., 2008 ; Henriksen et al., 2012). A l'inverse il est surexprimé dans certains cas et clairement identifié comme cible thérapeutique (cancer du foie, léiomyome utérin, leucémie myélomonocytaire chronique, syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë myéloïde, cancer du côlon, cancer du pancréas, cancer de la prostate ; Soll et al., 2012 ; Siddiqui et al., 2006 ;Ataee et al., 2010; Gurbuz et al., 2014 ;Gurbuz et al., 2016 ; Etxabe et al., 2017 ; Banús-Mulet et al., 2018). De manière opportune, il a été remarqué que la modulation de l'expression du récepteur HTR1B pouvait être occasionnée par l'hypoxie et les œstrogènes, lesquels entrainent une régulation à la baisse du microARN miR-96 (Jensen et al., 2009 ; Wallace et al., 2015 ; Awad et al., 2016). Paradoxalement, une sur-expression du miR-96 est observée dans les tumeurs de cancers du sein et promeut la dissémination métastatique (Lin et al., 2010 ; Xie et al., 2017).

De même, le profil d'expression des récepteurs sérotoninergiques s'altère au cours de la transformation tumorale avec une expression ectopique de certaines isoformes et la suppression d'autres récepteurs comme cela a été montré dans les cellules de cancers du sein, du foie, de l'ovaire et les cholangiosarcomes (Pai et al., 2009 ; Kopparapu et al., 2013 ; Alpini et al., 2008 ; Soll et al., 2012 ; Henriksen et al., 2012). Tirant profit des données transcriptomiques disponibles dans le projet CCLE du Broad Institute, Ballou et al., 2018 ont défini le paysage des récepteurs sérotoninergiques. L'analyse du millier de lignées cellulaires mis à disposition des chercheurs a montré des clusters de lignées exprimant préférentiellement certains types de récepteurs à la sérotonine (Figure 113). HTR3A est par exemple retrouvé dans le cluster de lignées hématopoïétiques/lymphoïdes et pulmonaires, HTR1F dans les lignées hématopoïétiques/lymphoïdes et les sarcomes (de tissus mou et osseux), HTR1D dans le cluster de lignées digestives, HTR2B dans les mélanomes cutanés et HTR2A dans les lignées du SNC, du sein et des sarcomes osseux. Conscient du fait que les niveaux messagers ne reflètent pas toujours correctement les niveaux protéiques, une analyse IHC sur 216 tumeurs de cancers différents a été entreprise concluant que la majorité des récepteurs étudiés étaient présents parmi de nombreux types de cancers (Ballou et al., 2018).

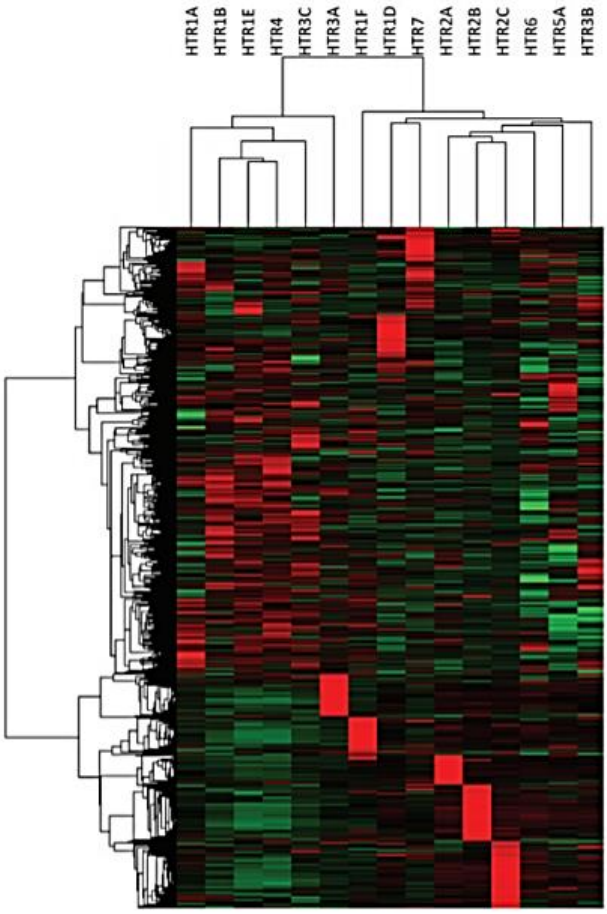


Figure 113. Expression préférentielle de certains récepteurs sérotoninergiques selon l'origine des cancers. D'après Ballou et al., 2018. *Méta-analyse de l'expression des ARNm HTRs accessibles publiquement dans la base de donnée du CCLE (~ 1000 lignées cellulaires). Le clustering hiérarchique non supervisé est représenté sous forme de carte de chaleur. En rouge : forte expression et en vert : faible expression.*

Au-delà des aspects prolifératifs, la sérotonine est aussi impliquée dans différents processus de l'oncogenèse telles que la modulation des jonctions communicantes intercellulaires (*ie* gap junctions, Derangeon et al., 2010 ; Cronier et al., 2009), la migration des cellules cancéreuses, l'invasion et la dissémination métastatique. Dans les gliomes, la sérotonine a été illustrée comme élément favorisant la migration et l'invasion de lignées cellulaires *in vitro* (Merzac et al., 1996). *In vivo* chez le rat, la sérotonine relarguée des plaquettes activées par la présence de cellules tumorales active en retour le logement des cellules tumorales circulantes au niveau des poumons et du foie via les récepteurs HTR2 (Skolnik et al., 1983 ; Skolnik et al., 1985). D'autre part, certaines études supportent un rôle suppresseur de tumeur de la sérotonine durant la progression tumorale avec réduction de la capacité invasive des cellules colorectales et une diminution d'expression du récepteur HTR2B au cours de la dissémination de tumeurs ovariennes (Henriksen et al., 2012 ; Huhnt et al., 1995).

De la même façon, l'expression de l'ARNm MAOA est réprimée dans de nombreux cancers (*ie* 94% des cancers screenés) et notamment dans les cancers de la prostate et du sein (Rybaczyk et al., 2008). A l'opposé, l'activité de la MAOA a été illustrée comme accrue dans un modèle expérimental de cancer du sein (Lizcano et al., 1991) et son niveau protéique augmenté dans les stades avancés de cancers de la prostate et considéré comme cible thérapeutique (Peehl et al., 2008 ; Flamand et al., 2010 ; Xu et al., 2015). A cette apparente contradiction, s'ajoute l'existence de fonctions de la MAOA autres que la simple conversion catalytique de substrats qui engendre deux pools de protéines MAOA

(catalytiquement active ou inactive) expliquant possiblement les ambiguïtés retrouvées dans la littérature (Wei et al., 2012 ; Mousseau et al., 2012).

Les voies de signalisation associées aux récepteurs sérotoninergiques dans le contexte tumoral comprennent les voies classiques des différents récepteurs tels qu'employés au niveau du système nerveux central (couplages $G_{i/o}$, $G_{q/11}$, G_s, etc…) mais également les voies de transduction du signal communément associées aux effets prolifératifs tels que la voie Akt ou ERK1/2 (Cowen et al., 2007 ; Yun et al., 2007). Ces voies sont par ailleurs aussi retrouvées impliquées au niveau des cellules normales.

D'autres types de voies ont également pu être associées aux récepteurs sérotoninergiques tels que la voie des kinases de l'adhérence focale (FAK), la voie Wnt/β-Catenin, la voie JAK/STAT ou encore la voie dépendante de la MAPK p38 (Chou et al., 2007 ; Gurbuz et al., 2014 ; Sui et al., 2015 ; Fatima et al., 2016 ; Weidmann et al., 2018).

Les travaux de Gurbuz et al., 2014 portant sur le cancer du pancréas a permis de découvrir l'implication des deux récepteurs HTR1B et HTR1D dans la capacité proliférative et invasive de ces cancers. L'équipe a alors publié que les voies de signalisations impactées par l'inhibition de ces récepteurs étaient d'une part la voie médiée par les intégrines/Src/FAK et uPAR/ MMP2 et démontré que ces deux récepteurs contrôlaient à la fois la prolifération, la migration, l'invasion et l'adhésion cellulaire de ces cancers. De plus, leurs données ont montré que ces récepteurs régulaient l'EMT de ces cellules : l'inhibition d'HTR1B et d'HTR1D entraine la diminution de l'expression des protéines ZEB1 et Snail et l'augmentation de l'expression de la claudin1 et de la E-cadhérine (Gurbuz et al., 2014 ; figure 114).

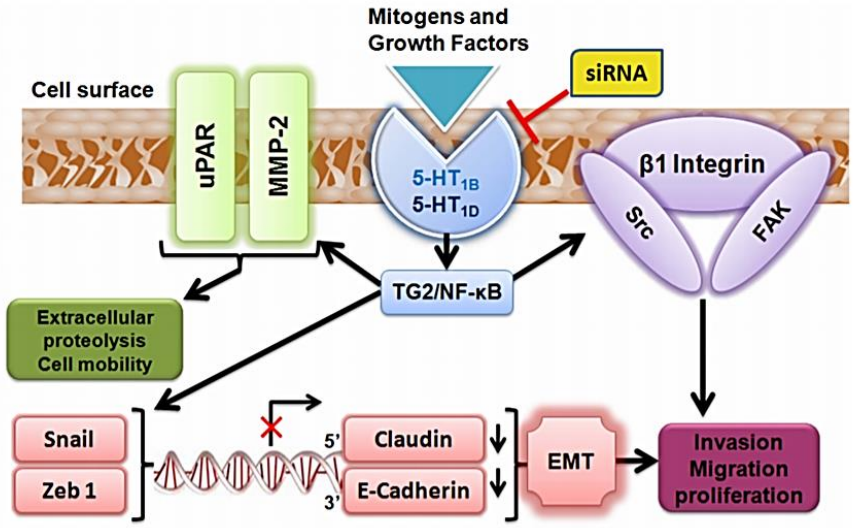


Figure 114. Mécanisme d'action proposé pour les récepteurs HTR1B et HTR1D dans les cancers pancréatiques. Tiré de Gurbuz et al., 2014. *Les voies de signalisation médiées par HTR1B/HTR1D doivent faire intervenir l'axe TG2/NF-κB. Ceci conduit à l'activation de complexes β1-Integrin/Src/FAK promouvant la prolifération et la migration cellulaire. Suite à un signal mitogène (facteurs de croissance, neurotransmetteurs…), ces récepteurs conduisent à l'activation du récepteur à l'activateur du plasminogène urokinase (uPAR) et de la métalloprotéinase MMP2 ce qui facilite la dégradation de la matrice extracellulaire et le processus d'invasion. Ces récepteurs stimulent également l'expression des facteurs de transcription Snail et Zeb1 qui vont en retour inhiber l'expression des marqueurs épithéliaux (Claudines et E-Cadherine) induisant la transition la transition épithélio-mésenchymateuse.*

De façon complémentaire, les résultats obtenus par Sui et al., 2015 ont permis de dévoiler le rôle du récepteur HTR1D dans les cancers colorectaux et son effet sur la progression métastatique. HTR1D est sur-exprimé dans ces tumeurs et les auteurs ont pu établir de façon significative un lien entre l'expression d'HTR1D et la survie à la fois globale et sans progression des patients. De plus, ils ont

identifié que la voie aval engagée par ce récepteur faisait intervenir la signalisation Axin1/β-catenin/LEF1/TCF4/MMP-7 (Sui et al., 2015 ; Figure 115).

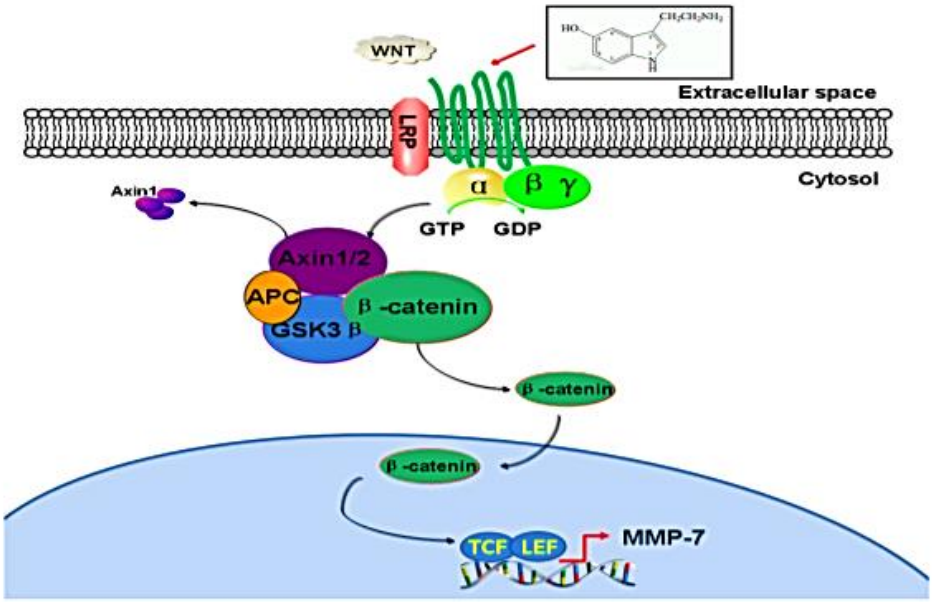


Figure 115. Mécanisme d'action proposé pour le récepteur HTR1D dans les cancers colorectaux. D'après Sui et al., 2015. *La voie de transduction du signal aval du récepteur HTR1D conduit à l'activation de la β-catenin qui se lie à des facteurs de transcription de la famille LEF/TCF. Il en résulte la transcription du gène codant la métalloprotéinase MMP-7 ce qui favorise l'invasion et la migration des cellules cancéreuses.*

Un an plus tard Gurbuz et al., 2016 ont pu définir que l'inhibition du récepteur HTR1B dans le léiomyome utérin impliquait les kinases EF2K, MAPK-ERK ainsi que les protéines cyclinD1 et α-SMA (Gurbuz et al., 2016). Ces derniers ont pu établir que le ciblage de ce récepteur par un antagoniste, le SB216641, résultait en l'induction d'une mort cellulaire de type apoptotique avec activation des caspases 8, 9 et 3 démontrant de ce fait l'implication des voies de l'apoptose extrinsèque et intrinsèque.

Weidmann et al., 2018 ont pu montrer la contribution du récepteur HTR2B dans le mélanome de l'uvée en terme de pronostic des patients et démontrer son rôle dans la prolifération ainsi que dans la migration et l'invasion des modèles de lignées cellulaires investigués. Dans les cancers hépatiques, Liang et al., 2013 ont également déterminé que l'action de la sérotonine sur le récepteur HTR2B induisait l'uprégulation du facteur de transcription FOXO3a, cible de la voie PI3K-Akt.

Soll et al., 2012 ont étudié par immunohistochimie la présence des récepteurs HTR1A, HTR1B, HTR2B et HTR7 sur des TMA contenant 176 tumeurs hépatiques et dont 109 tissus sains appariés étaient disponibles (Soll et al., 2012). Les auteurs ont pu mettre en évidence la présence des récepteurs HTR2B et HTR1B dans 35% et 32% des cas respectivement et investiguer les liens clinico-pathologiques associés : dans les 2 cas, ces récepteurs ont été corrélés à un index prolifératif plus élevé (KI67) et une association significative de la taille des tumeurs a été observée pour le récepteur HTR1B. *In vitro*, les investigateurs ont pu valider l'intérêt d'un ciblage de ces deux récepteurs via l'utilisation de molécules antagonistes des récepteurs.

- Focus sur le cancer du sein

Le sein est une glande en constante évolution au cours de la vie, de la naissance à la vie adulte, de multiples évènements viennent remodeler cet organe que ce soit au cours de la puberté, de la grossesse, de la lactation puis de l'involution des tissus mammaires et parfois lors du développement de tumeurs. La rupture de l'homéostasie épithéliale est un élément connu pour favoriser la survenue du cancer et en particulier pour les cancers du sein (Russo et al., 1994 ; Mallon et al., 2000). La sérotonine fait partie intégrante de la régulation de cette homéostasie mammaire (Matsuda et al., 2004 ; Stull et al., 2007 ; Pai et al., 2008 ; Hernandez et al., 2008) tout comme dans d'autres tissus épithéliaux tels que le poumon, la prostate, le pancréas, etc… (Alpini et al., 2008 ; Vicentini et al., 1996 ; Siddiqui et al., 2006 ; Nathan et al., 2002). De façon intéressante, il a été montré que les cellules cancéreuses, exploitent ces mécanismes physiologiques normaux en dehors de leur contexte à leur profit. Au cours du développement normal de la glande mammaire la sérotonine est un régulateur physiologique de la lactation et de l'involution qui favorise l'arrêt de la croissance et l'induction de la mort cellulaire des tissus mammaires. Pai et al., 2009 ont pu effectivement démontrer que la sérotonine possédait la faculté d'induire dans des cellules de sein normales (cellules primaires pHMEC et lignée cellulaire non transformée MCF10A) une mort de type apoptotique tandis que les lignées tumorales MDA-MB-231, MCF7 et T47D se sont avérées résistantes à l'apoptose induite par la sérotonine. Les auteurs ont pu montrer que la réponse à la sérotonine dans ces cellules normales était médiée par le récepteur HTR7 (Pai et al., 2009). Les mêmes auteurs ont pu confirmer l'implication de ce récepteur dans l'homéostasie de la glande mammaire *in vivo* (Pai et al., 2015).

De façon particulièrement intéressante, Leoncikas et al., 2016 ont publié une analyse bioinformatique portant sur 2000 tumeurs issues de la cohorte METABRIC dans laquelle les voies métaboliques ont été inférées et couplées aux analyses de survie des patientes. Leurs résultats montrent que le cluster de patientes de mauvais pronostic (comprenant une large proportion de tumeurs TN) est notamment associé à une production active de sérotonine (Leoncikas et al., 2016) suscitant l'intérêt et l'exploration du système sérotoninergique dans ces cancers réputés agressifs. Pai et al., 2009 avaient déjà abordé la capacité de synthèse de lignées de cancer du sein et observé une forte expression protéique de TPH1 dans la lignée triple négative MDA MB 231 en comparaison des lignées luminales MCF7 et T47D. Néanmoins l'étude du marquage par IHC de tumeurs du sein (TMA) avait conclu à une augmentation significative de la présence de TPH1 dans les tumeurs de type luminales. Les auteurs ont également constaté au cours de cette analyse histologique une association non linéaire entre le marquage TPH1 et la progression tumorale, avec de fortes expression au niveau des métastases mais une expression plus faible dans les formes localement invasives comparé aux cas non invasifs (Pai et al., 2009).

L'effet paradoxal observé entre les cellules normales et la survie cellulaire constatée dans les cellules cancéreuses voire la prolifération induite par la sérotonine dans certains modèles a poussé un certain nombre d'études à caractériser la machinerie sérotoninergique et son implication dans les cancers (Siddiqui et al., 2005 ; Sarrouilhe et al., 2015). Pai et al., 2009 ont été les premiers à investiguer la présence des transcrits différents récepteurs sérotoninergiques dans différents modèles cellulaires de sein cancéreux (lignée TN MDA-MB-231 et lignées luminales MCF7 et T47D) et normaux (lignée MCF10A, tissu primaire pHMEC) par PCR-quantitative (Figure 116). Cette cartographie permet d'observer la présence du récepteur HTR1D dans toutes les cellules testées mais permet aussi de détecter une sur-expression dans les lignées tumorales. Une sur-expression du récepteur HTR2B a aussi été relevée. Par ailleurs les autres récepteurs sont exprimés de façon plus ectopique (HTR1F dans les lignées luminales ou HTR7 pour les normales). Cependant, le faible nombre de modèles testés, ne permet pas de tirer de fortes conclusions. Par ailleurs, certaines incohérences peuvent être relevées comme par exemple l'absence d'expression du récepteur HTR2A dans la lignées MCF7 tandis que Sonier el al., 2006 ont rapporté sa présence dans ce modèle (Sonier et al., 2006). Gautam et al., 2016 ont eux analysé la responsabilité du récepteur HTR7 dans la signalisation sérotoninergique de la lignée

cellulaire triple négative MDA-MB-231 et démontré son rôle dans la capacité invasive (Gautam et al., 2016). De façon analogue, Bradford et al., 2008 démontrent quant à eux l'implication du récepteur HTR1B dans cette même lignée et n'ont pas permis, en utilisant pourtant le même antagoniste du récepteur HTR7 utilisé par l'équipe de Gautam et al., 2016, de montrer l'effet antiprolifératif observé par les auteurs.

Pai et al., 2009 ont aussi entrepris une revue de la littérature (études de la base de donnée de puce à expression Oncomine) afin d'identifier les relations existantes entre l'expression des récepteurs HTRs et les tumeurs du sein (Figure 117). Comme on peut le constater les résultats font souvent références aux récepteurs HTR2B, HTR7, HTR1F et HTR2C. HTR2B est ainsi identifié comme surexprimé dans les tissus cancéreux par rapport aux tissus normaux. Les récepteurs HTR2B, HTR2C et HTR7 ont été associés à un stade tumoral et un grade avancé. De même, HTR1F a pu être associé aux récidives ou encore HTR2C aux métastases. Pour les études sous-types spécifiques, la littérature mentionne une plus forte expression des récepteurs HTR1F, HTR2B, HTR4 et HTR7 dans les tumeurs RE^+ par rapport aux tumeurs RE^-.

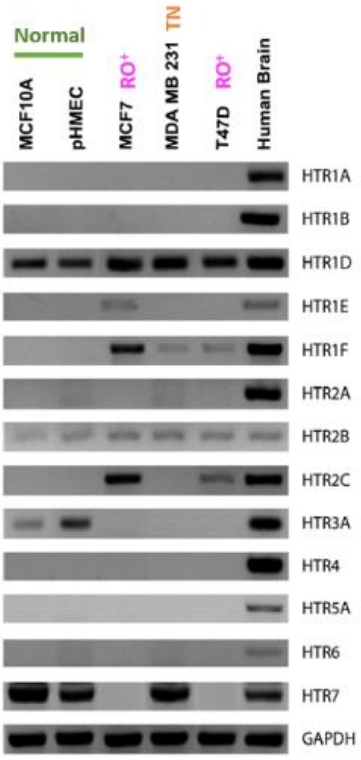


Figure 116. Cartographie des ARNm HTRs dans les modèles cellulaires de sein. Adapté de Pai et al., 2009.
Résultats de RT-PCR (transcrits ARNm) obtenus pour chacun des récepteurs à la 5-HT dans les lignées cellulaires considérées (Normales : MCF10A et pHMEC ; Luminales : MCF7 et T47D ; et TN : MDA-MB-231) et le cerveau humain.

Au niveau protéique, une analyse de la présence des récepteurs à la sérotonine HTR1A, HTR1B, HTR2B et HTR4 dans les cancers du sein a été effectuée par IHC afin d'evaluer leur utilité diagnostique et pronostique (Kopparapu et al., 2013). 102 tumeurs incluses en TMA ont été testées : un fort marquage du récepteur HTR1A à la membrane plasmique des cellules tumorales a été constaté tout comme dans le cytoplasme des cellules non tumorales. Les marquages HTR1B et HTR2B sont très variables, faibles à modérés et exprimés de façon prédominante dans le cytoplasme des cellules à la fois tumorales et non tumorales. Pour HTR4, une grande majorité des cas (60%) ne révèle pas de marquage et lorqu'un marquage est présent, il est constaté exclusivement dans le noyau des cellules tumorales et non tumorales. Aucune corrélation d'expression de ces récepteurs avec le grade n'a été montrée mais les

auteurs ont pu dévoiler une association significative forte entre le niveau d'expression du récepteur HTR4 et les niveaux d'expression des récepteurs RE et RP, et une faible association entre le récepteur HTR2B et RE.

Modification of 5-HT receptor expression with human breast cancer status - Oncomine study

Study Type	Receptor Type	Variable	Direction of Change	*P*-value (T-test)	Oncomine data source
Tumor grade/stage	HTR2B	Normal vs Breast Carcinoma	Higher in Cancer	0.002	Richardson *et. al.* [77]
		Tumor stage N0-N3	Increase with stage	0.006	Bittner *et. al.* [78]
	HTR2C	Tumor stage N0-N3	Increase with stage	0.009	Yu *et. al.* [79]
	HTR7	Grade I to III	Increase with grade	<0.0001	Ivshina *et. al.* [80]
				0.0001	Miller *et. al.* [81]
				<0.01	Ginestier C *et. al.* [82]
More aggressive vs Less aggressive breast cancers	HTR1F	5 yrs recurrence- vs 5 yrs recurrence+	Higher in recurring tumors	0.005	VantVeer *et. al.* [83]
	HTR2B	Lymph node- vs Lymph node+	Higher in lymph node +	0.006	Chin *et. al.* [84]
	HTR2C	Primary vs Metastatic tumors	Higher in metastatic	0.001	Bittner *et. al.* [78]
		Her2/neu- vs Her2/neu+	Higher in Her2/neu+	0.00057	Minn *et. al.* [85]
				0.002	Hess KR *et. al.* [86]
	HTR5A	P53-mutant vs p53-WT	Higher in p53-mutant	<0.0001	Miller *et. al.* [81]
	HTR7	P53-mutant vs p53-WT	Higher in p53-mutant	0.008	Miller *et. al.* [81]
Steroid receptor status	HTR1F	ER+ vs ER-	Higher in ER+	0.0001	Sotiriou *et. al.* [87]
	HTR2B	ER+ vs ER-	Higher in ER+	0.00014	Wang *et. al.* [88]
				0.0004	Sotitiou *et. al.* [87]
				0.00014	Desmedt *et. al.* [89]
		Luminal vs Basal Tumors	Lower in Basal (ER-)	<0.0001	Farmer *et. al.* [90]
	HTR4	ER+ vs ER-	Higher in ER+	0.001	Chi *et. al.* [84]
	HTR7	ER+ vs ER-	Higher in ER+	<0.0001	VanderVijer *et. al.* [91]
				0.00087	Bittner *et. al.* [78]
Human Mammary Cell lines	HTR2B	HMEC-Normal (GFP) vs c-Myc transformation	Higher in c-Myc transformed cells	0.001	Bild AH *et. al.* [92]
	HTR7	HMEC-Normal (GFP) vs activated H-Ras	Higher in H-Ras cells	0.00028	Bild AH *et. al.* [92]

Receptor mRNAs encoding 5-HT_{1F} (HTR1F), 5-HT_{2B} (HTR2B), 5-HT_{2C} (HTR2C), 5-HT_{4} (HTR4), 5-HT_{5A} (HTR5A) and 5-HT_{7} (HTR7) sorted as per tumor stage/grade, ER status, tumor aggressiveness and human mammary cell line transformation. Abbreviations: (ER+) - Estrogen Receptor Positive, (ER-) - Estrogen Receptor Negative. (HMEC) - human mammary epithelial cells.

Figure 117. Etude de l'implication de différents récepteurs sérotoninergiques dans les cancers du sein. D'après Pai et al., 2009. *Tableau synthétisant l'implication de différents récepteurs à la 5-HT selon différents critères biologiques et/ou cliniques. Le type de récepteur (HTR1F, HTR2B, HTR2C, HTR4, HTR5A, HTR7), la variable (stade, grade, rechute, statut mutationnel, atteinte axillaire, etc) et la significativé sont rapportés pour chaque étude.*

Le transporteur SERT a aussi fait l'objet d'un travail de recherche publié par Gwynne et al., 2017 dans lequel il est documenté une augmentation de l'expression du transcrit dans les tumeurs mammaires comparativement aux tissus normaux. De plus, l'analyse génomique de ces tumeurs a déterminé que le gène codant SERT (*SLC6A4*) était amplifié dans un fraction de cancers du sein. L'existence du transporteur a ensuite été validée par IHC : ce repérage indique une intensité de marquage hétérogène au sein des tumeurs et l'absence de profil sous-type spécifique (Gwynne et al., 2017). Baudry et al., 2010 ont mis en lumière que la régulation du transporteur à la sérotonine dans les neurones sérotoninergiques était assurée par le microARN miR-16. Curieusement, ce microARN a pu être renseigné par certaines publications dans les cancers du sein à l'égard de la résistance au traitement (concernant le tamoxifene et la doxoribicine) sans qu'un lien mécanistique avec SERT ne soit recherché (Chu et al., 2015 ; Patel et al., 2017).

A l'extrême certaines tumeurs neuroendocrines se caractérisent par une sécrétion de sérotonine. Lorsque ces cellules cancéreuses développent des métastases, notamment hépatiques, la sérotonine présente dans la circulation systémique est alors responsable de différents symptômes caractéristiques (nausées et vomissements, diarrhée, rougeur de la peau au niveau du visage et du cou, battements du cœur rapides ou irréguliers, baisse de la pression artérielle…). L'excrétion urinaire du métabolite issu de la dégradation de la sérotonine, le 5-HIAA, est ainsi le marqueur spécifique du diagnostic et du suivi des tumeurs neuroendocrines (De Herder et al., 2007).

De manière assez similaire, le niveau plasmatique en sérotonine est utilisé comme facteur pronostique dans les cancers urothéliaux (vessie, prostate et rein) (Jungwirth et al., 2008). Lee et al., 2000 ont comparé les concentrations sanguines en 5-HT et en 5-HIAA dans une cohorte de 165 sujets sains et 40 individus atteints de cancer hépatiques et intestinaux, et montré une nette augmentation des niveaux en 5-HT (0.62 *versus* 6.04 µg/ml, *p<0.05*) et en 5-HIAA (1.94 *versus* 8.87 µg/ml, *p<0.05*). Fröbe et al., 2014 se sont eux intéressés au lien entre le niveau de sérotonine plasmatique et les récidives de cancer du sein. Cette étude, quoique portée sur relativement peu de patientes (n=29 cancers RE+ et RP+ *versus* n=9 individus sains) a pu montrer des niveaux sanguins plus élevés chez les patientes dont les tumeurs ont présenté une évolution (*ie* localement avancées, n=15) en comparaison des tumeurs localisées (n=14 ; *p< 0.01* ; Figure 118).

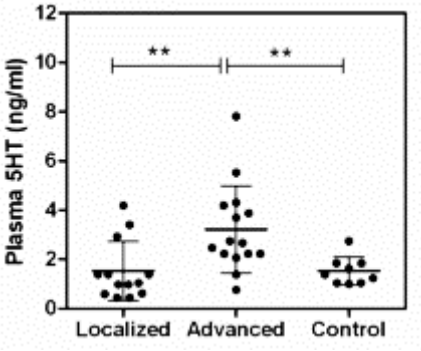


Figure 118. Etude des concentrations de sérotonine plasmatique dans les cancers du sein en tant que biomarqueur potentiel d'agressivité. D'après Frobe et al., 2014. *Dosages plasmatiques en sérotonine libre (exprimés en ng/ml) dans le plasma de patientes atteintes de cancer du sein selon leur stade d'avancement (« localisé » T1-2N0-M0 : n=14 ; « avancé » T1-2N1-M0-1 : n=15) et comparés aux niveaux obtenus chez des sujets sains contrôles (n=9). Les points représentent les valeurs individuelles et la barre horizontale les valeurs moyennes dans chacun des groupes.*

- Quels ADs selon les cancers

Une quantité importante d'articles scientifiques relatent les bienfaits potentiels de l'utilisation de molécules de type antidépresseurs pour le traitement des cancers. Comme nous avons pu le voir dans la partie dédiée auparavant, les données épidémiologiques sont parfois non évidentes à interpréter au regard des particularités biologiques et pharmacologiques du métabolisme de la sérotonine.

Néanmoins un grand nombre de preuves scientifiques tendent à démontrer un intérêt pour ce type de molécules. Comme synthétisé dans la revue de Radin et al., 2017, les ISRS sont documentés pour leurs propriétés à la fois onco-préventive et oncolytique, notamment sur leur potentiel envers les cellules souches cancéreuses (*ie* « initiatrices » tumorales, Hallett et al., 2016 ; Gwynne et al., 2017), la modulation de la transtition épithélio-mésenchymateuse (Satram-Maharaj et al., 2014), leur portée chimio-sensibilisante (Weiss et al., 2003 ; Peer et al., 2004 ; Peer et al., 2006 ; Driberg et al., 2014) et enfin via leurs effets sur l'influx calcique qu'ils provoquent et les ROS qu'ils génèrent (Serafeim et al., 2003 ; Leckovitz et al., 2005 ; Gil-Ad et al., 2008 ; Lee et al., 2009 ; Huang et al., 2011 ; Fang et al., 2012 ; Mun et al., 2013 ; Kannen et al., 2015 ; Cho et al., 2019).

La cytotoxicité des antidépresseurs est effectivement rapportée dans de nombreux cancers : Jahchan et al., 2013 ont ainsi mené un criblage à haut débit de molécules et identifié les antidépresseurs tricycliques comme inhibiteurs du cancer du poumon à petite cellules et des tumeurs de type neuroendocrines (Jahchan et al., 2013). Les ISRS sont aussi très bien représentés avec la découverte il y a plus de 20 ans de leurs effets antiprolifératifs et leur capacité à induire l'apoptose des cellules cancéreuses (Abdul et al., 1995 ; Xia et al., 1999 ; Nordenberg et al., 1999). Rosetti et al., 2006 ont

étudié la sélectivité de l'un de ces antidépresseurs, la paroxetine et conclu à la sélectivité de la molécule envers les tissus normaux, cependant ces résultats portant sur ces modèles d'espèces différentes (humaine et murine) et tissu-dépendant sont assez peu probants et n'ont pas été confirmés par d'autres études (Rosetti et al., 2006. Depuis, la preuve de concept de l'emploi de ces différentes molécules *in vivo* dans des modèles précliniques murins a pu être établie pour la sertraline ou la fluoxetine mais les schémas d'administration (dose, fréquence, type) différents selon les publications ne permettent pas de bonnes comparaisons. De plus, aucune validation thérapeutique n'a pu être effectuée sur modèle de type PDX (Patient-Derived Xenograft) considérés comme physiologiquement plus pertinents car plus proches de la réalité tissulaire des patientes (Figure 119). Plus récemment, Jose et al., 2017 ont également apporté la démonstration de l'activité antiproliférative de molécules analogues de la sérotonine dans des modèles cellulaires de cancer du sein lumineux et triple négatifs.

Cancer	Molécule	Dose et schéma d'administration	Modèle vivo utilisé	Résultat obtenu	Référence
Sein (Mm)	Sertraline	60 mg/kg; 5j/7	Syngenic HER2+ (MMTV-neu)	Effet de la Sertraline (TGI ~50%) et effet cumulé Sertraline+Docetaxel (TGI ~70%)	Hallett et al, 2016
				Suivi vivo à 16 jours	
Sein (Hs)	Vilazodone	60 mg/kg; 4j/7	lignée HCC1954 xenogreffée	Effet de la Vilazodone (TGI ~50%) et Régression complète pour la Vilazodone+Docetaxel	Gwynne et al, 2017
			(souris nude)	Suivi vivo à 20 jours	
Sein (Hs)	Fluoxetine	0,04mg/kg/jour dès	lignée MCF7 xenogreffée	Aucun effet de la Fluoxetine seule ni de la doxorubicine, mais Regression complète	Peer et al, 2004
		inoculation des cellules	(souris nude)	pour Fluoxetine+Docetaxel. Suivi vivo à 30 jours	
Ovaire	Sertraline	2 mg/kg; 7j/7	lignée NAR xenogreffée	Aucun effet de la Sertraline seule et effet cumulé Sertraline+doxorubibine (TGI ~50%)	Drinberg et al, 2014
			(souris nude)	Suivi vivo à 35 jours	
Colon	Sertraline	15 mg/kg; 3f/sem	lignée HT29 xenogreffée	Effet de la Sertraline (TGI ~50%)	Gil-Ad et al, 2008
	Paroxetine	15 mg/kg; 3f/sem	(souris nude)	Aucun effet de la Paroxetine	

Figure 119. Emploi des antidépresseurs comme agents anticancéreux chez l'animal. *Tableau de synthèse des études ayant évalué l'efficacité de molécules de type antidépresseurs sur l'effet antitumoral in vivo. Le type de cancer concerné, le modèle utilisé (syngénique ou xénogreffe), le composé, le schéma d'administration et les résultats obtenus sont renseignés. TGI « Tumor Growth Inhibition » : inhibition de la croissance tumorale (en %).*

A l'heure actuelle, la recherche des mots « Fluoxetine », « Paroxetine » et « Sertraline » appliqués au cancers sur le site https://clinicaltrials.gov/ n'a fait apparaitre aucun essai clinique concernant la paroxetine, à l'inverse deux essais sont en cours de recrutement concernant la sertraline dans le traitement du syndrome myélodysplasique (Phase I, fin : Juin 2019) et dans la leucémie aiguë myéloblastique récidivante ou réfractaire (en combinaison de la *cytarabine ;* Phase I, fin : Décembre 2020). Deux essai ont été entrepris concernant la fluoxetine en lien avec l'oncologie : l'un évaluant l'impact de la prise de fluoxetine sur le perte de poids induite par l'état cancéreux (phase I, fin : 2013) et l'autre appréciant l'impact de qualité de vie (diminution de la fatigue, anxiété et dépression) chez les malades atteint de cancer du poumon non à petite cellules recevant un traitement de chimiothérapie à base de cisplatine et gemcitabine (phase II, fin : 2003) ; cependant aucun résultat de ces essais n'ont été rapportés (de façon accessible au public) et n'avaient directement pour vocation d'étudier l'efficacité de cet ISRS sur le traitement antitumoral.

8e. Dépression et cancer : une relation bidirectionnelle.

La croyance qu'il existe un lien entre dépression et risque de cancer est très répandue. L'état de vulnérabilité psychologique et ses dérégulations physiopathologiques (axe HPA, variations des niveaux de cortisol et de mélatonine) et particulièrement de certains composants immunitaires affecterait la surveillance du cancer. Ce postulat fait l'objet de controverses scientifiques de fait de résultats contradictoires mais globalement, les dépressifs ne font pas plus de cancers que les autres**.** Si la dépression n'est donc pas un facteur de risque du cancer, en revanche il semblerait que les dépressifs

chroniques (*ie* dépression vécue sur plusieurs années) ont environ deux fois plus de risque d'avoir un cancer que les personnes non dépressives ou celles dont la dépression n'est que passagère.

Avoir un cancer peut être vécu comme un choc qui donne un sentiment d'impuissance et un état dépressif. Cancer et dépression sont donc inéluctablement reliés l'un a l'autre, d'autant qu'il est estimé que jusqu'à 50% des patients atteints de cancers expérimentent des désordres mentaux dont la dépression (Spiegel et al., 1996). Le risque de survenue d'une dépression serait de l'ordre de 10% pour un cancer du sein (Walker et al., 2014). En terme de pronostic, les travaux concordent à dire que les dépressifs atteints de cancer sont plus susceptibles de succomber à la maladie que ceux en bonne santé mentale (Satin et al., 2014). Ainsi, cancer et dépression vont dans le sens d'une progression tumorale. Le champ de la psycho-oncologie connait un essor relatif à ces questionnements : s'il semble bien y avoir un lien relation entre la dépression et la mortalité, la question est de savoir si les patients deviennent dépressifs parce qu'ils ont développé un cancer, ou si le cancer cause plus souvent la mort lorsqu'il y a dépression. Le fait que l'évolution tumorale affecte l'humeur complique les recherches tout comme le fait que certains symptômes du cancer et ses traitements miment une dépression (Spiegel et al., 2003). Néanmoins, certains travaux précliniques vont dans le sens d'une promotion métastatique : Zong et al., 2015 ont ainsi montré que lors d'une dépression, la sérotonine (issue en partie du système intestinal) induisait des métastases osseuses via l'expression de RUNX2 et de l'axe PTHrP/RANKL (Zong et al., 2015).

9. Les inter-relations entre la 5HT et les autres neuromédiateurs

Les systèmes monoaminergiques sont des systèmes imbriqués qui subissent tantôt des régulations des uns et contrôlent l'activité des autres. En effet, de par leurs homologies de séquence, de structure et leurs similitudes à la fois fonctionnelles et pharmacologiques, sans compter les relations anatomiques, des interactions croisées (cross-talks) s'opèrent entre les différents neurotransmetteurs, leurs récepteurs respectifs ainsi que leurs transporteurs (Blier et al., 2001; Ciranna et al., 2006 ; Shrivastava et al., 2011 ; Tritschler et al., 2018). Ainsi la sérotonine influence l'activité de neurones dopaminergiques au niveau électrique mais également au niveau de la libération de dopamine dans les terminaisons striatales (Besson et al., 1969 ; Nurse et al., 1988 ; Navailles et al., 2011). De même, la sérotonine peut exercer un effet sur la décharge de noradrénaline (Crespi et al., 1980 ; Reader et al., 1986). A l'inverse, l'inhibition de la synthèse de la noradrénaline produit une augmentation de la synthèse de sérotonine dans le raphé (Saavedra et al., 1976) suggérant un rôle inhibiteur de la noradrénaline sur les neurones sérotoninergiques.

De façon supplémentaire, la sérotonine est capable d'interagir avec certains récepteurs ionotropiques telles que les récepteurs à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), au glutamate et à l'acétylcholine (Arias et al., 1997; González-Maeso et al., 2008). Les récepteurs sérotoninergiques HTR1B et HTR1D ont par exemple été montrés moduler le relargage d'acétylcholine, de glutamate ou de dopamine (Sarhan et al., 1999 ; Guo et al., 2010 ; + Marcoli et al., 2006). Dougherty et al., 2009 ont pu aussi montrer une régulation croisée entre les récepteurs HTR3 et les récepteurs cholinergiques (de type nicotinic). De plus, les possibilités de dimerisation entre récepteurs sérotoninergiques et notamment dopaminergiques rajoutent un niveau de complexité à ces dialogues (Lukasiewicz et al., 2010).

S'il existe certains résultats conflictuels dans les différentes études menées de par la méthodologie expérimentale et l'emploi de molécules agonistes ou antagonistes (*ie* non sélectives et ne ciblant pas parfois de façon soigneuse les récepteurs à étudier), les effets directs ou indirects de ces interconnexions physiologiques ne facilitent pas une modulation simple de ces systèmes biologiques complexes.

Compte tenu de la grande hétérogénéité des cancers TN et de l'absence de solution thérapeutique réellement satisfaisante après échec des traitements standard de chimiothérapies et du fait de développement de résistances, nous avons choisi de nous intéresser à cette forme de cancer du sein.

L'objectif de ma thèse est d'identifier des composés présentant un potentiel anticancéreux dans les cancers du sein triple négatifs afin d'imaginer à terme de nouvelles solutions thérapeutiques et de couvrir un besoin médical.

Résultats

Devant le grand nombre de cancers du sein triple négatif résistants aux traitements et le manque de thérapies ciblées, il est primordial de découvrir de nouvelles molécules efficaces. Une stratégie intéressante consiste à identifier de nouvelles indications thérapeutiques pour un médicament existant c'est-à-dire « recycler » et utiliser des composés médicaux qui n'étaient initialement pas destinés au traitement d'une maladie donnée en s'inspirant d'activités biologiques observées. Cette démarche appelée « Repositionement de molécules » (Repurposing ou Repositioning en anglais) a pour avantage de profiter de l'effort de recherche et développement initial extrêmement couteux, de profiter des connaissances pharmacologiques déjà disponibles pour ces composés puisqu'elles ont passé les étapes critiques des tests liés à la toxicologie, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie ou encore la galénique dans le contexte d'une autre pathologie et de n'avoir ensuite qu'à transposer ce médicament vers une autre maladie (Ashburn et al., 2004 ; Barratt et al., 2012 ; Li et al., 2012 ; Novac et al., 2013 ; Chakraborty et al., 2015). Ainsi un traitement pour l'hypertension peut peut-être devenir un traitement contre une certaine forme de cancer. L'hypothèse de travail est qu'il existe dans la pharmacopée des molécules qui peuvent être efficaces dans d'autres indications et dont des patientes en situation d'échec thérapeutique pourraient bénéficier. Cette approche suscite beaucoup d'intérêt s'est notamment déjà illustrée en cancérologie (Bertolini et al., 2015). En ce qui concerne le cancer du sein plus spécifiquement, les exemples sont aussi nombreux rapportant l'efficacité de l'approche de repositionnement. Plusieurs molécules non-antitumorales ont été illustrées dans la littérature telles que la thioridazine, le verapamil, le sildenafil, la metformin, le clofazimine, la flunarizidine, etc (Belpomme et al., 2000 ; Yin et al., 2013 ; Yin et al., 2015 ; Greish et al., 2018 ; Zheng et al., 2018 ; Ahmed et al., 2019).

Le criblage à haut débit reste aujourd'hui la technique de référence pour identifier les molécules susceptibles de devenir les médicaments de demain. Cette technique consiste à réaliser un test biologique miniaturisé pour tester un grand nombre de molécules (présentes dans les chimiothèques) sur un grand nombre de modèles cellulaires, le plus souvent des lignées cellulaires établies in vitro. La robotisation utilisée pour ce type de criblages, permet en effet d'évaluer tester jusqu'à 10 000 fois plus de molécules qu'un opérateur manuel. Après une première étape d'évaluation de l'activité des composés, les molécules montrant une activité significative (appelées ici « *touches* » ou « *hits* ») sont testées à nouveau dans le cadre d'un criblage secondaire afin de reproduire les résultats observés. Elles seront ensuite étudiées de façon plus approfondie afin de caractériser leur action et d'affiner leur utilisation thérapeutique potentielle. De par l'automatisation des procédés, le criblage (screening en anglais) permet de réduire la quantité de matériel biologique et de réactifs utilisés pour les expérimentations, d'éviter les tâches répétitives et les erreurs humaines inhérentes et de réduire les délais. L'utilisation de plaques 384 puits ou 1536 puits est courante dans la pratique et permet dans un même temps d'étudier plusieurs molécules et de comparer leurs effets les unes par rapport entre elles, de tester différentes doses d'un composé donné ou encore d'observer plusieurs phénotypes à la fois. Les possibilités sont quasi infinies tout comme l'étude de combinaisons de molécules à haut potentiel biologique.

Comme synthétisé dans le tableau suivant, la plupart des données de criblage faisant intervenir des lignées de cancer du sein ont finalement été testées contre très peu de composés en accord avec l'objectif premier de ces études qui consistaient à identifier des biomarqueurs de réponse à ces traitements plus qu'à l'identification de nouvelles solutions thérapeutiques (Greshock et al., 2010 ; Heiser et al., 2012 ; Barettina et al., 2012 ; Garnett et al., 2012 ; Daemen et al., 2013).

Dataset	Omics data	Cancer Cell Lines	Breast Cancer Cell Lines	Drugs
Cancer Genome Project (Sanger)	- Gene Expression (GeneChip HG-U133A) - Copy Number(SNP6.0) - Mutations 64 commonly mutated cancer genes (Sequencing) - MSI	727 (29 tumor types)	39	130
Cancer Cell Line Encyclopedia (Broad)	- Gene Expression (HG-U133PLUS2) - Copy Number (SNP 6.0) - Mutations status of > 1.600 genes (Sequencing) - Mutations 33 known cancer genes (mass spectrometric genotyping)	1036 (24 tumor types)	59	24
GlaxoSmithKline	- Gene Expression (HG-U133PLUS2) - Copy Number (Affymetrix 500 K "SNP chip)	311 (24 tumor types)	19	19
Heiser et al 2011	- Copy Number (SNP 6.0) - Exon Array (Affymetrix GeneChip Human Gene 1.0 ST exon)	49 breast + 5 nonmalignant breast	49	77
Daemen et al 2013	- Gene Expression (U133A - 2006) - Copy Number (SNP6 - 2007 & 2009) - ExomeSeq, RNASeq (2013) - Exon Array (Exon1.0 ST array - 2010) - Methylation Array (Illumina Methylation27 BeadChip -2013) - RPPA (Reverse Protein Lysate Array - 2013)	84 (all breast)	84	138

Figure 120. Récapitulatif des principaux datasets pharmacogénomiques publiés et des données contenues.

Tandis que les programmes de screening publiés évaluent la sensibilité d'un nombre limité de molécules contre un grand nombre de lignées, j'ai choisi dans le cadre de la mise en place du projet de criblage du laboratoire RT2 de prendre l'approche inverse et de développer un programme de *drug discovery* en criblant spécifiquement 12 lignées cellulaires triple négatives différentes, choisies de sorte de couvrir la dramatique hétérogénéité de ce sous-groupe de cancers, contre un grand nombre de composés afin de maximiser l'identification de molécules « hits » candidates à une évaluation biologique ultérieure. Dans le but ultime de pouvoir proposer de nouvelles solutions thérapeutiques pour ces cancers le plus rapidement possible, j'ai orienté mon choix vers une banque de molécules commerciales contenant principalement des composés déjà indiqués pour une pathologie donnée afin d'orienter cela vers un repositionnent de drogue.

I. Méthodologie utilisée :

Hormis les criblages de molécules de grande envergure tels que ceux cités précédemment dans les études pharmaco-génomiques qui de par l'intention d'identifier des biomarqueurs de réponse ou de résistance à un traitement donné nécessitent une grande quantité d'informations génomiques et donc de matériel (*ie* lignées cellulaires) à comparer ; les criblages de composés chimiques à visée d'identification de molécules antitumorales concernent en général relativement peu de modèles cellulaires testés simultanément.

La problématique des cancers triple négatifs et notamment leur hétérogénéité nosologique complique la recherche de nouveaux médicaments. Pour circonvenir à cela, l'approche choisie dans ce travail de thèse a consisté à choisir 12 lignées triple négatives différentes disponibles au sein du département de recherche translationnelle de l'institut Curie (BT20, BT549, HCC38, HCC70, HCC1143, HCC1187, HCC1937, Hs578T, MDA-MB-157, MDA-MB-231, MDA-MB-436, MDA-MB-468). Nous avons également

défini en parallèle d'étudier le comportement d'une lignée cellulaire de sein non-tumorigène (MCF10A) tout comme la lignée de référence de référence RPE1, utilisée en quasi routine dans les criblages à haut-débit effectués par la plateforme de criblage de l'institut (Biophenics) qui permet quant à elle de monitorer le bon déroulement des expériences de criblage.

Le tableau suivant représente les caractéristiques des différentes lignées cellulaires TN testées :

Cell line	BT20	BT549	HCC38	HCC70	HCC1143	HCC1187	HCC1937	Hs578T	MDA MB 157	MDA MB 231	MDA MB 436	MDA MB 468
IHC subtype	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN
Molecular subtype (in 2D)	Basal A	Basal B (claudin low)	Basal B (claudin low)	Basal A	Basal A	Basal A	Basal A	Basal B (claudin low)	Basal B (claudin low)	Basal B (claudin low)	Basal B (claudin low)	Basal A
Lehmann subtype (in 2D)	Unclassified	Mesenchymal-like, **M**	Basal-like, **BL1**	Basal-like, **BL2**	Basal-like, **BL1**	Basal-like, **IM**	Basal-like, **BL1**	Mesenchymal-like, **MSL**	Mesenchymal-like, **MSL**	Mesenchymal-like, **MSL**	Mesenchymal-like, **MSL**	Basal-like, **BL1**
Mutations (COSMIC database)	*TP53 CDKN2A PIK3CA*	*TP53 RB1 PTEN*	*TP53 CDKN2A* Meth BRCA1	*TP53 PTEN*	*TP53*	*TP53*	*TP53 BRCA1*	*TP53 CDKN2A HRAS PIK3R1*	*TP53 NF1*	*TP53 CDKN2A BRAF KRAS NF2*	*BRCA1* RB1	*TP53* PTEN RB1 SMAD4 + EGFR Ampl.
EMT phenotype *Taube et al.* (in 2D)	Epithelial	Mesenchymal	Epithelial	Epithelial	Epithelial	Epithelial	Epithelial	Mesenchymal	Mesenchymal	Mesenchymal	Mesenchymal	Epithelial
Stem cell status (in 2D)	19% $CD24^{low}/CD44^{high}$	3% $CD24^{low}/CD44^{high}$	4% $CD24^{low}/CD44^{high}$	*0%* $CD24^{low}/CD44^{high}$	10% $CD24^{low}/CD44^{high}$	16% $CD24^{low}/CD44^{high}$	14% $CD24^{low}/CD44^{high}$	11% $CD24^{low}/CD44^{high}$	9% $CD24^{low}/CD44^{high}$	93% $CD24^{low}/CD44^{high}$	*97%* $CD24^{low}/CD44^{high}$	*0%* $CD24^{low}/CD44^{high}$
Origin	Primary tumor	Primary tumor	Primary tumor	Primary tumor	Primary tumor	Primary tumor (residual disease)	Primary tumor	Primary tumor	Metastasis, pleural effusion (residual disease)	Metastasis, pleural effusion (residual disease)	Metastasis, pleural effusion (residual disease)	Metastasis, pleural effusion (residual disease)
Tumorigenicity in immune compromised mouse models *(Nu/Nu)*	YES	YES	YES	YES	*Pending: NO*	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES

Figure 121. Carte d'identité des lignées TN utilisées dans le programme de criblage. *Les principales caractéristiques telles que leurs classifications moléculaires, leur statut mutationnel, leurs phénotypes EMT, leur composition « souche » $CD24^{low}/CD44^{high}$ et enfin leur tumorigenicité sont indiquées.*

Comme on peut le voir, ce choix éclectique de lignées couvre des particularités différentes de la physiopathologie des cancers TN que ce soit en termes d'origine des lignées (établies à partir de tumeurs primaires ou origine métastatique), de statut EMT, de classification de Lhemann, ou encore de profil mutationnel. De façon évidente, l'hétérogénéité de toutes ces lignées TN se manifeste également au niveau morphologique avec certaines lignées qui poussent tantôt sous forme de tapis cellulaire, tantôt en amas ou en semi-suspension et d'aspect varié (rondes, allongées de type fibroblastique, etc…) (Figure 122).

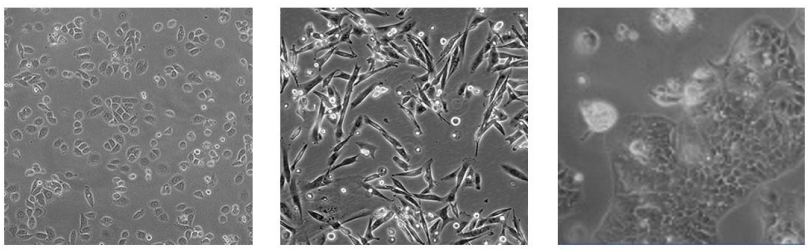


Figure 122. Diversité morphologique des lignées TN. *Visualisation au microscope des trois lignées cellulaires TN MDA-MB-468, MDA-MB-231 et HCC70 (10X).*

Le choix de la chimiothèque criblée sur nos modèles s'est tourné vers les librairies commerciales ENZO LifeSciences (http://www.enzolifesciences.com/) constituées de la banque *SCREEN WELL® FDA approved drug library V2* (molécules), *SCREEN WELL kinase inhibitor* (80 molécules), *SCREEN WELL phosphatase inhibitor* (33) et *SCREEN WELL protease inhibitor* (53). Du fait de certains doublons, 966 molécules ont ainsi été testée correspondant à 952 molécules uniques. Les chimiothérapies utilisées pour le traitement des cancers étant par ailleurs présentes, une comparaison des standards de traitements a été possible au travers de ces lignées

Lors de la mise en place du criblage de ces lignées, un certains nombres de paramètres ont nécessité une mise au point : parmi eux, la robotisation et l'automatisation des procédures exigé de procéder à une miniaturisation des cultures cellulaires en format de plaque 384 puits. Cette contrainte et notamment dans le cadre des lignées de cancer du sein dont les conditions d'expérimentations sont parfois délicates (mauvaise pousse en formats miniaturisés) a permis d'optimiser les procédés de culture de façon à obtenir des cultures à 80% de confluence au moment de mettre les drogues en contact des cellules. Le tableau qui suit résume pour chaque lignée les quantité d'ensemencement requises :

Cell line	Seeding condition
BT20	3500 cells
BT549	1250 cells
HCC38	1750 cells
HCC70	3000 cells
HCC1143	1500 cells
HCC1187	1500 cells
HCC1937	1250 cells
Hs578T	1750 cells
MDA-MB-157	1750 cells
MDA-MB-231	1250 cells
MDA-MB-436	2500 cells
MDA-MB-468	1500 cells
MCF10A	300 cells
RPE1	400 cells

Figure 123. Synthèse des quantités d'ensemencement utilisées au cours du criblage pour chacune des lignées cellulaires TN utilisées.

De même, la reprise des composés chimiques étant effectuée dans du DMSO (diméthylsulfoxyde), des tests de toxicité du DMSO lui-même envers les cellules a été effectué et la dose finale de 0.5% à pu être sélectionnée pour les étapes suivantes (Figure 124).

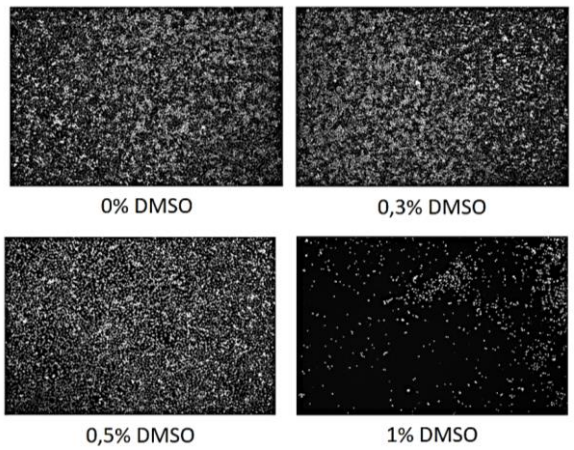


Figure 124. Exemple de test de toxicité au DMSO effectué pour la lignée MDA-MB-468. *Images indicatives représentant le tapis cellulaire (en blanc) selon les quantités de DMSO présentes dans le milieu de culture.*

Du fait de l'aide de robots pour la distribution automatique des composés, des tests d'arrachement de cellules ont été effectués afin de paramétrer les différentes options de délivrance des fluides (milieu de culture additionné de chacune des molécules chimiques à tester). Un exemple de décollement de tapis cellulaire est fourni dans la figure 125.

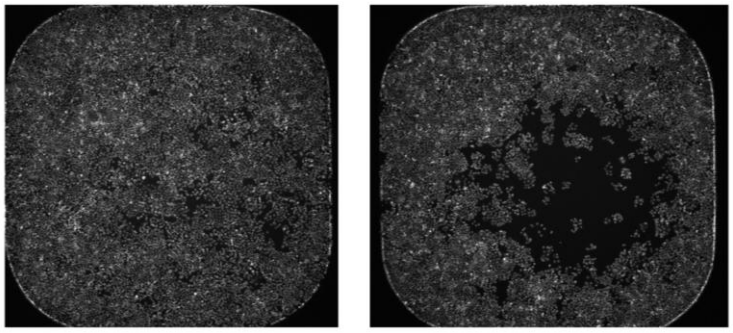


Figure 125. Exemple de détachement de cellules de la lignée MDA-MB-468 engendré par les procédés robotiques. *En blanc, le tapis cellulaire dénotant à droite un arrachement de cellules d'une région du puit.*

Afin de prendre en compte le temps de doublement des lignées et d'espérer pouvoir voir un impact en termes de capacité anti-proliférative des composés testés, le temps de contact des molécules a été estimé à 72h. Le test cellulaire (*readout*) utilisé pour cet essai a consisté à mesurer la viabilité des cellules en utilisant le réactif CTG (CellTiterGlo de chez Promega). Ce réactif, basé sur la conversion d'ATP en émission lumineuse, permet de détecter le nombre de cellules viables post-expérimentation. Ainsi, plus le nombre de cellules est important, plus l'ATP est présente dans la condition mesurée et plus la luminescence sera importante. La comparaison des mesures dans les différentes conditions (*ie* différentes molécules) rapportées à la condition contrôle (0.5% DMSO) permet de définir les pourcentages de viabilité comparées. Afin de distinguer des effets cytotoxiques ou cytostatiques des molécules, un second readout a été employé, le CTG (CellToxGreen de chez Promega) qui lui permet à l'inverse de discriminer le nombre de cellules mortes. Le principe repose sur la présence de cyanines asymétriques qui, une fois les membranes cellulaires altérées et rendues perméables du fait d'une induction d'apoptose, va pouvoir rencontrer l'ADN et emmètre de la fluorescence. L'avantage de cette

méthode est de permettre le multiplexage des tests phénotypiques, et d'effectuer ainsi les deux mesures (toxicité engendrée par mesure de la fluorescence et viabilité par mesure de la luminescence) pour un même composé l'un à la suite de l'autre et d'éviter les erreurs liées aux effets interplaques (Figure 126).

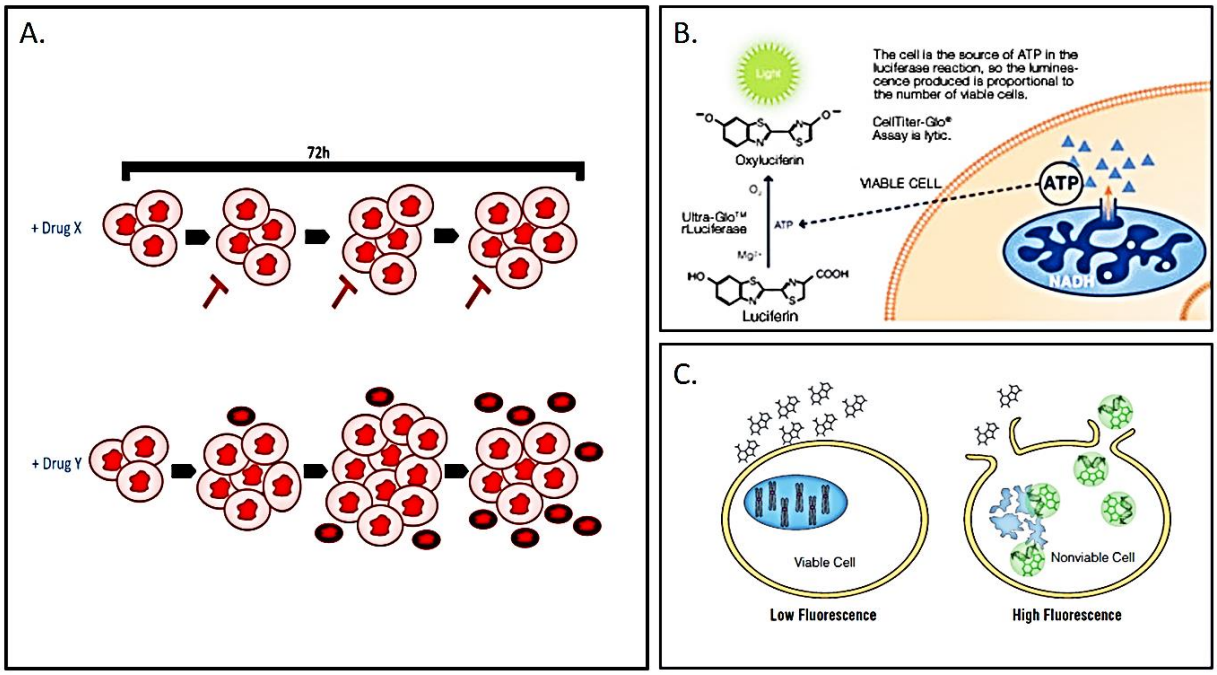


Figure 126. Principe et readouts utilisés pour le criblage à haut débit. *(A) Distinction entre les effets cytostatiques et cytotoxiques induits par les composés chimiques. (B) Principe de mesure de la viabilité cellulaire reposant sur le contenu en ATP des cellules vivantes. (C) Principe de mesure de la toxicité cellulaire reposant sur la perte d'intégrité des membranes.*

En raison du grand nombre de molécules testées et du nombre conséquent de lignées à réaliser en parallèle, j'ai choisi de procéder au filtrage des composés en définissant premièrement la sensibilité des différents composés à la dose unique de 10 µM, compromis pour observer l'activité des différentes molécules contre nos lignées cellulaires et dose considérée comme globalement forte dans la littérature (malgré quelques exceptions observées pour certaines molécules). Du fait de la robustesse des criblages chimiques réalisés sur la plateforme Biophenics, nous avons entreprit de réaliser deux réplicas indépendants (R1 et R2). Cette étape à permit de sélectionner les molécules dites *« Hit »* dont l'exposition, selon le seuil arbitraire que nous avons fixé, engendre moins de 10% de cellules viables dans au moins une lignée. Dans une seconde étape, un choix de 80 molécules hits a été opéré : ce nombre a été fixé ainsi pour des raisons logistiques inhérentes aux tests de viabilité doses-dépendants à effectuer ultérieurement). La détermination de la sensibilité de ces hits (*ie* calcul des valeurs IC50) dans chacune des lignées a ensuite été effectuée lors de triplicats biologiques indépendants.

II. Résultats :

-Etape 1 : test à 10 µM

Les valeurs de luminescence et de florescence obtenus au cours du criblage ont donné lieu à une normalisation des données (Caraus et al., 2015) avec correction des effets de plaque et des effets de bords rencontrés le cas échéant (Figure 127).

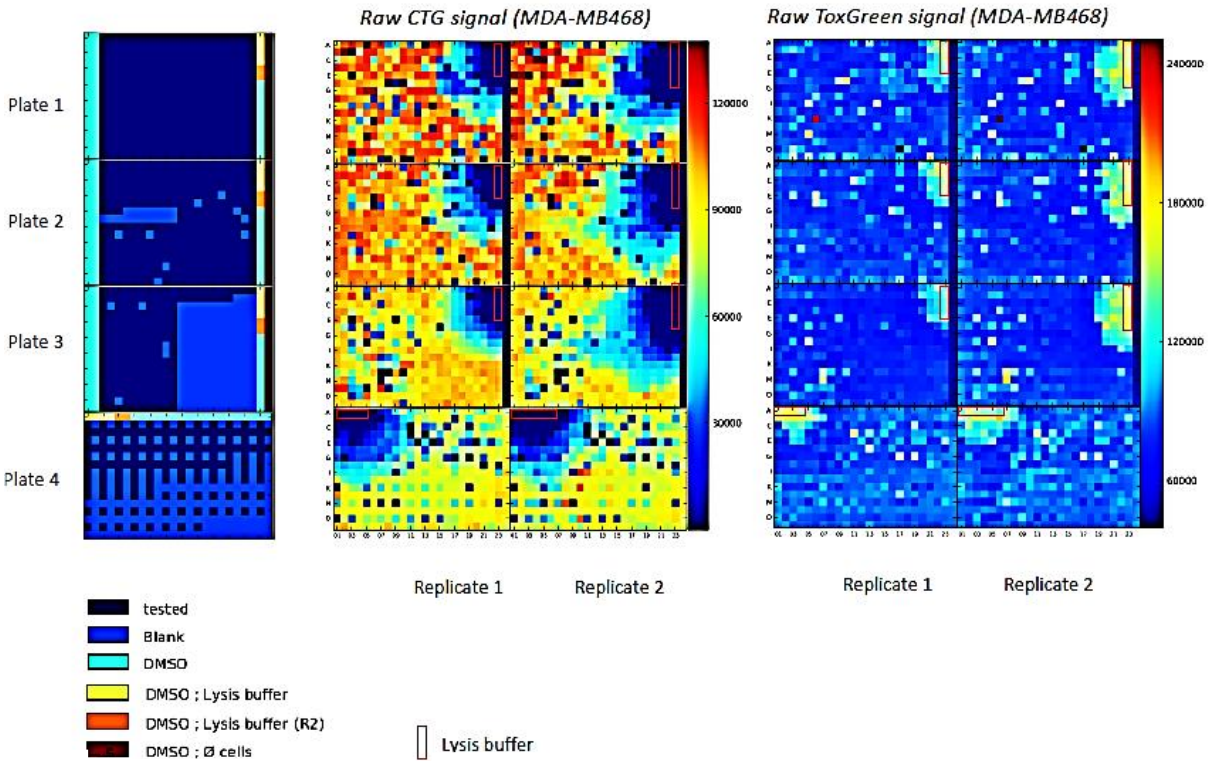


Figure 127. Heatmap des valeurs de viabilité et de toxicité générés pendant le criblage pour la lignée MDA-MB-468 pour chacun des réplicats. *Les plaques n°1, 2 et 3 comprennent les drogues de la banque ENZO FDA_V2, la plaque n°4 comprend les banques d'inhibiteurs de protéases, phosphatases et kinases.*

Brièvement, pour chaque réplicat de chaque lignée cellulaire, nous avons corrigé l'effet plaque en divisant chaque mesure par la médiane des puits annotés comme « échantillons » après une transformation en log. Les puits annotés « échantillons » sont ceux contenant des lignées et des drogues (sont exclus du calcul de la médiane les puits « Blank », « DMSO 0 cells », « DMSO » et « DMSO lysis buffer »). Ensuite, la moyenne des 2 réplicas a été calculée. Enfin, pour chaque lignée résumée (ie réplica corrigé puis moyenné), la moyenne de l'ensemble des puits DMSO pour CTG et DMSO+lysis buffer pour TXG, des 4 plaques, a été divisée à l'ensemble des mesures effectuées sur la lignée.

La qualité du criblage a ensuite été déterminée par la comparaison des réplicas réalisés : comme illustré dans la figure 128, on observe une très bonne reproductibilité dans les mesures obtenues pour les différents readouts réalisés ce qui permet d'avoir une bonne confiance dans les résultats engendrés.

En ce qui concerne l'analyse des résultats obtenus (Annexes 4 et 5), nous avons tout d'abord exploré les données en termes de co-occurrences et d'intensité d'inhibition de la viabilité cellulaire observés dans les différents modèles cellulaires. En effet, et de façon un peu surprenante, un grand nombre de

molécules ce sont avérées potentiellement efficaces, que ce soit dans certaines lignées en particulier ou de façon large dans la quasi-totalité de lignées.

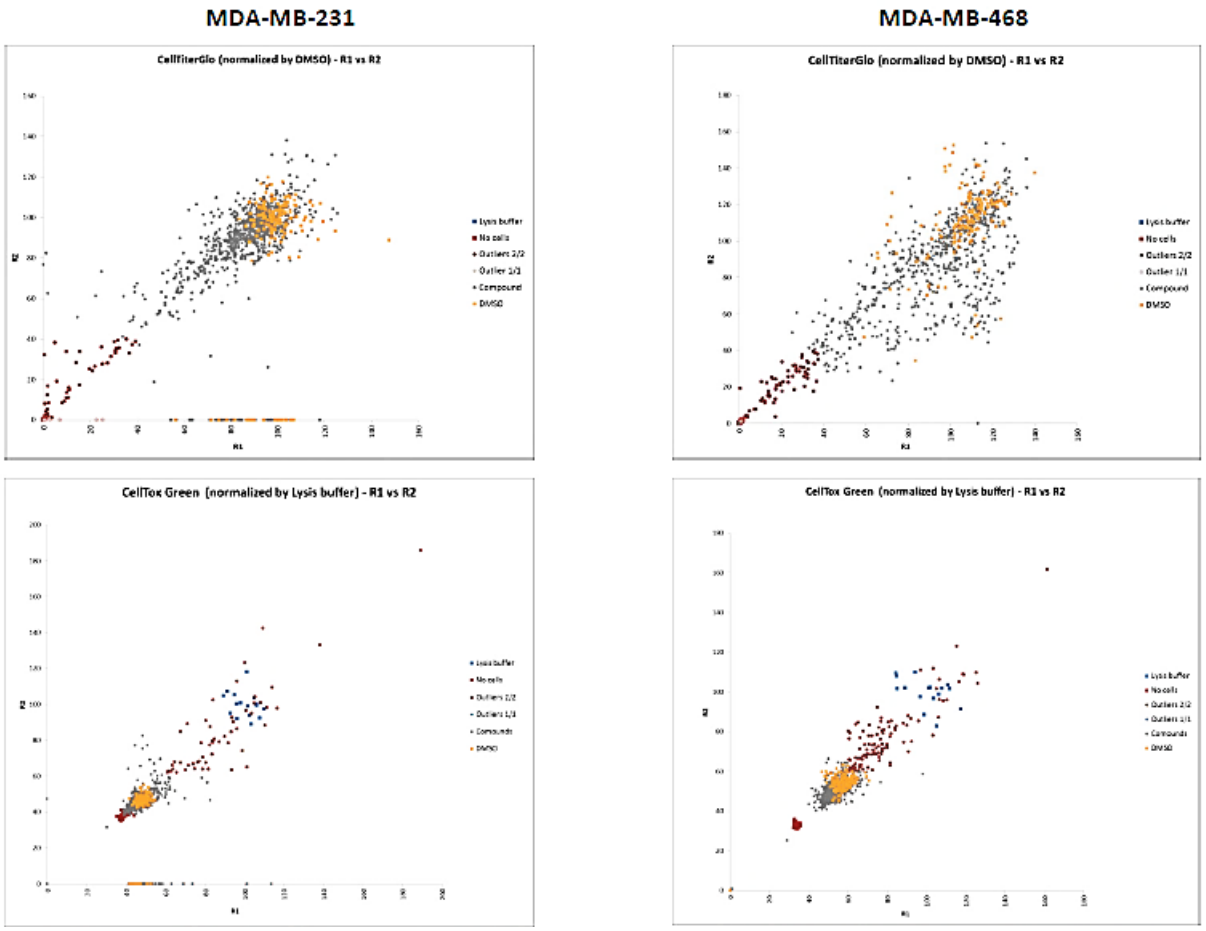


Figure 128, Corrélation des résultats de viabilité (CellTiterGlo) et de toxicité (CellToxGreen) entre les réplicats biologiques pour les lignées MDA-MB-231 et MDA-MB-468.

Comme présenté dans la figure 129 pour l'exemple de la lignée MDA-MB-468, on peut voir apparaitre pour certains composés un effet pro-prolifératéur (molécules situées à droite de la valeur 100% en abscisse). De façon beaucoup plus intéressante dans notre objectif de travail, de nombreux composés provoquent quant à eux une diminution de la viabilité (jusqu'à 0% de cellules vivantes) et avec induction d'un signal de toxicité indiquant la mort cellulaire des cellules en question. Il est important de remarquer ici les valeurs obtenues pour les taxanes (docetaxel et paclitaxel) qui permettent de reduire la viabilité des cellules de façon assez peu efficace avec 25 % à 30% de cellules résiduelles à 10µM. A l'inverse, les anthracyclines (doxorubibine et epirubicine) s'avèrent beaucoup plus efficace sur cette lignée mais ces résultats sont à nuancer du fait de l'utilisation de doses massives pour la doxorubicine dont la sensibilité est habituellement considérée de l'ordre du nM soit ici testées 1000 fois plus concentrée qu'à l'habitude.

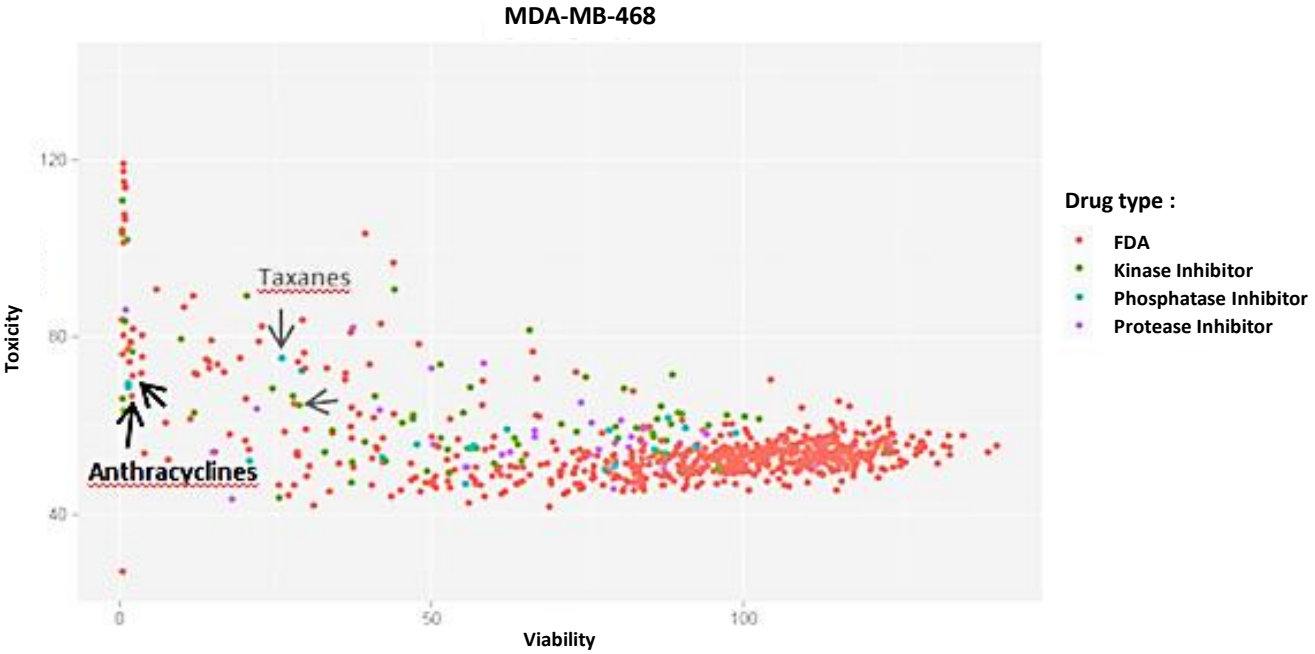


Figure 129. Représentation des résultats de sensibilité aux molécules exprimés en viabilité en en toxicité pour la lignée MDA-MB-468 selon les banques de molécules testées. *En rouge, les molécules de la banque FDA_V2, en vert les inhibiteurs de kinases, en bleu les inhibiteurs de phosphatases et en violet les inhibiteurs de protéases.*

Nous avons ainsi déterminé le nombre de molécules hits pour chacune des lignées cellulaires (*ie* moins de 10% de viabilité et au moins 90% de toxicité rencontrée post-traitement) et défini un total de 141 molécules hit « viabilité » et 119 molécules hit « toxicité » (existant dans au moins une des lignées) dont 94 molécules correspondent à des doubles hits (Figure 130).

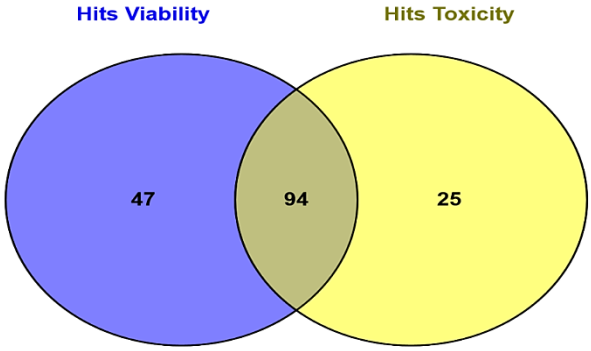


Figure 130. Diagramme de Venn représentant le nombre de molécules « *hit* » pat type de readout.

Afin de voir comment se répartissaient les molécules hits au sein des différentes lignées, les données de viabilité cellulaire ont été analysées de différentes façons : i) par simples comptages afin de savoir pour une lignée donnée combien de hits pouvait-on compter (Figure 131), ou pour combien de lignées une molécule était considérée comme hit (Figure 132 ; Annexes 6 et 7), et enfin ii) par clustering des données (figure 133).

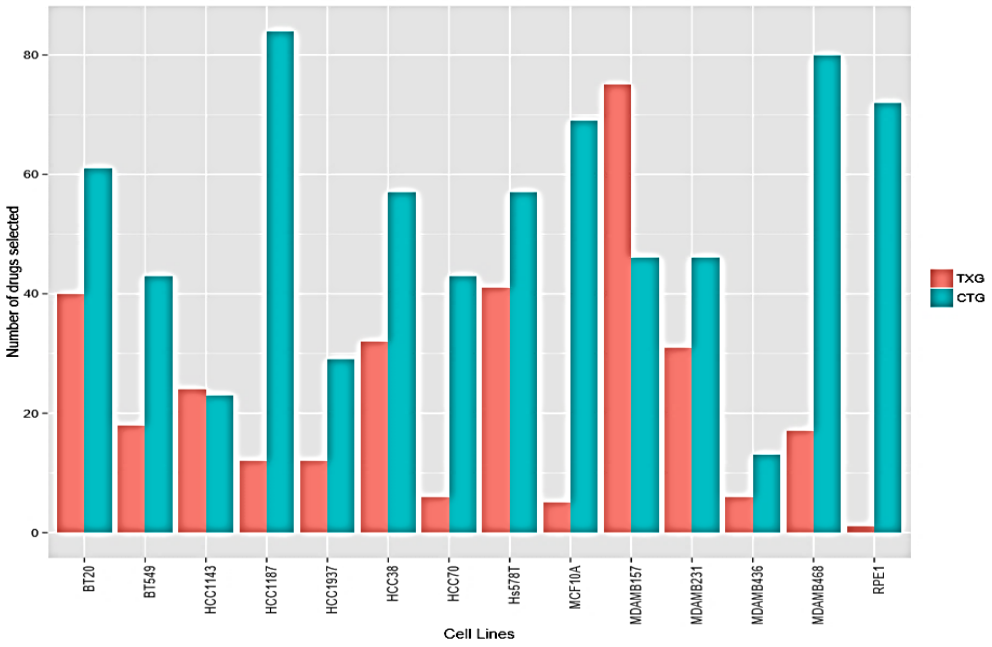


Figure 131. Histogramme représentant le nombre de molécules « *hits* » observés par lignée.
(TXG : CellTox Green, CTG : CellTiter Glo)

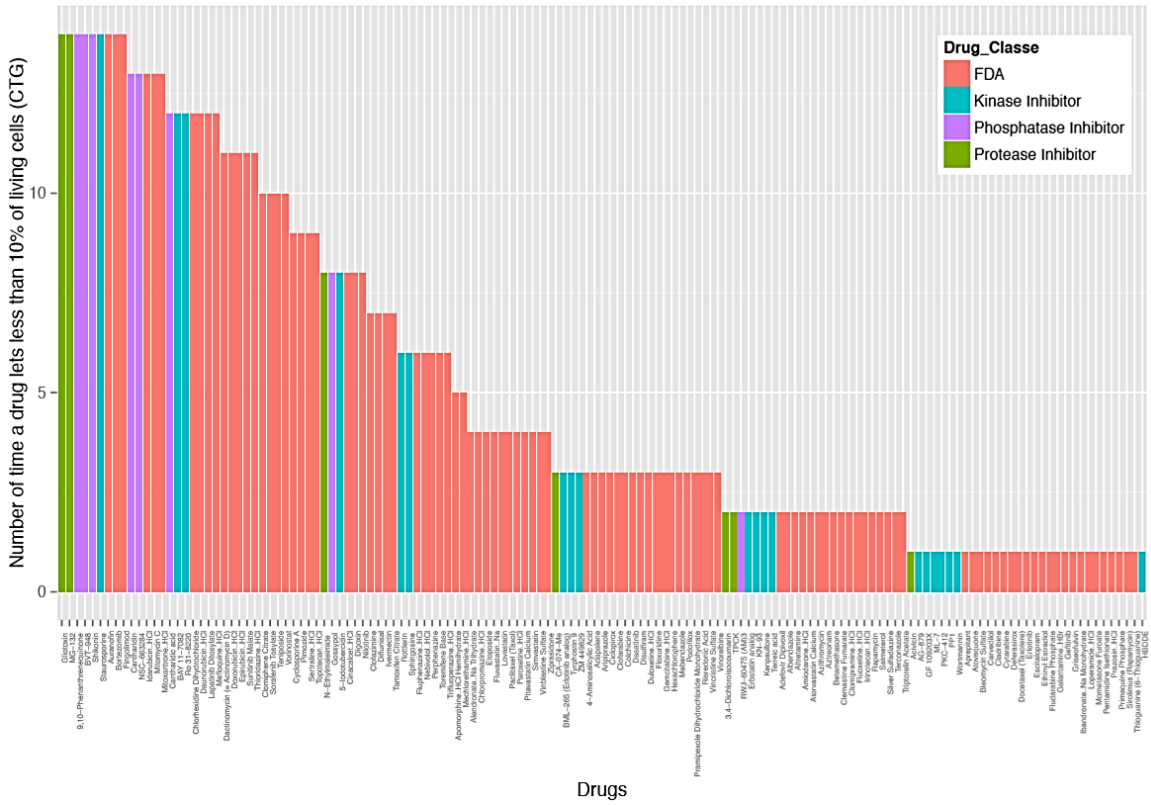


Figure 132. Histogramme représentant par molécule, le nombre de lignées où elle apparait comme un composé « *hit* ». *La couleur indique le type de banque pour les molécules considérées.*

Comme on peut le constater sur la figure 132, nb fois où les taxanes sont identifiées comme molécule hit est assez faible : 1 fois pour la lignée TN HCC1187 en ce qui concerne le docetaxel et 4 fois pour le paclitaxel (lignées TN HCC38, HCC1187, Hs578T et MDA-MB-468). Les anthracyclines sont retrouvées

un plus grand nombre de fois (11 fois pour l'epirubicine et la doxorubicine) mais avec le bémol cité précédemment concernant l'excès de dose utilisée ici concernant cette classe de molécules.

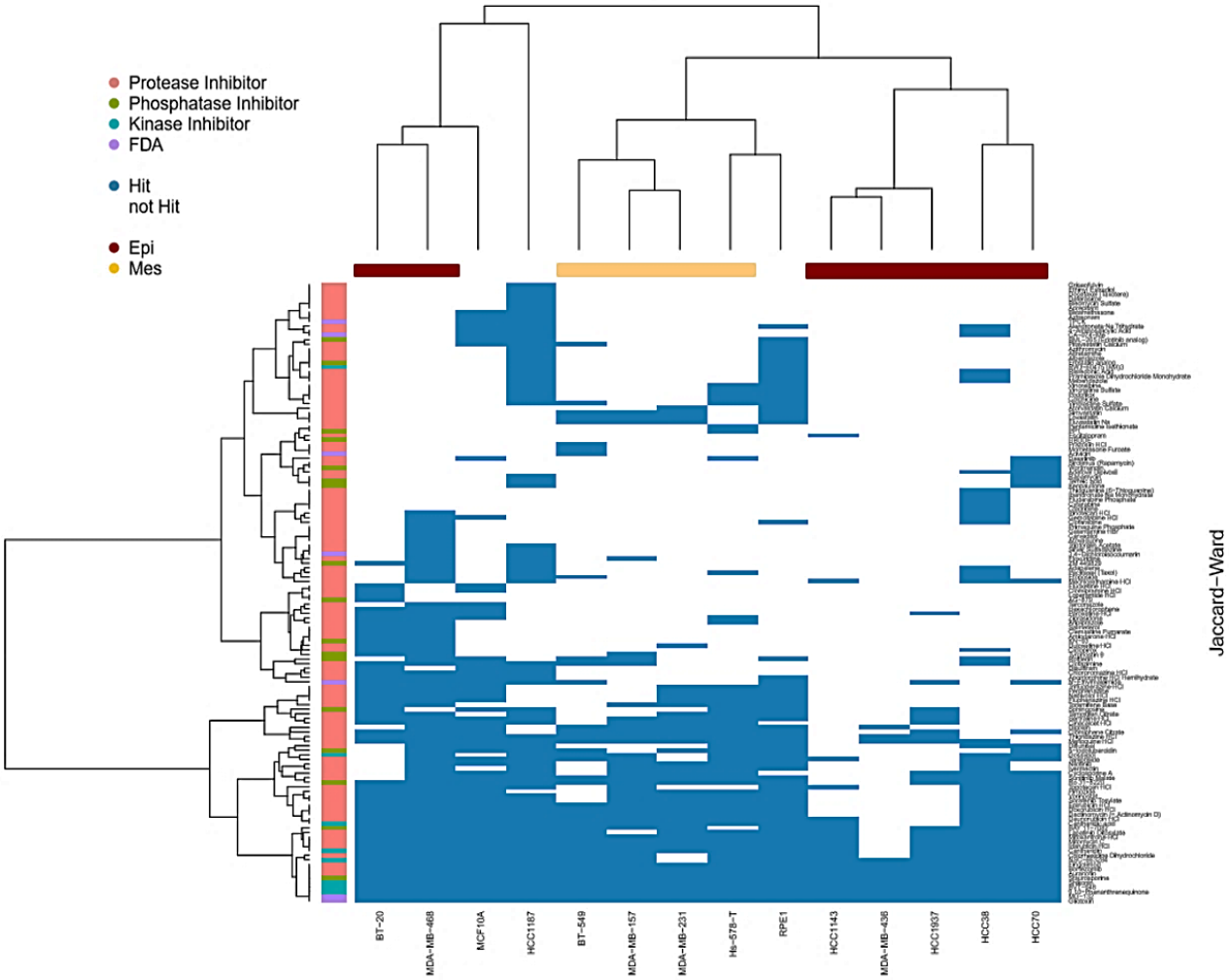


Figure 133. Clustering représentant les molécules « *hits viabilité* » de façon pan-lignée. *En bleu apparaissent les molécules (listées à droite de la figure) qui sont considérées comme « hit » selon chaque lignée.*

Cette représentation permet de faire apparaitre les molécules possédant une activité anti-prolifération dans la totalité des lignées cellulaires (Gliotoxin, MG−132, 9,10−Phenanthrenequinone, BVT−948, Shikonin, Staurosporine, Auranofin, Bortezomib, Fingolimod).

Afin de raffiner le choix des molécules hit candidates à de futures évaluations biologiques, j'ai choisi un set de 80 composés parmis les 94 indiqués dans le chevauchement des hits « viabilité » et « toxicité ». Ce choix s'est porté sur la cohérences des molécules identifiées, les doses physiologiquement cohérentes utilisées pour notre criblage selon les classes de composés représentés, les données de la littérature pour ces composés et notamment leur mécanisme d'action (la présence des cibles décrites de ces molécules a par exemple été investiguée dans nos modèles). L'éventualité de molécules peu spécifiques et retrouvées de façon systématiques dans les criblages (c'est-à-dire toxiques *per se*) a aussi fait l'objet d'attentions. Enfin, dans le cas de molécules approuvées par la FDA, les notions de concentrations sanguines décrites pour l'utilisation de ces médicaments ont aussi été regardées. Afin de pouvoir contenir physiquement ces molécules dans une plaque physique

de 384 puits pour la réalisation de l'étape 2 nous avons limité notre choix aux 80 molécules répertoriées dans l'annexe 8.

-Etape 2 : Courbes de Dose-Réponse :

La seconde étape de ce criblage a consisté à établir les profils de sensibilité des 14 lignées cellulaires. Pour cela, des dilutions en série des 80 molécules (allant de 4,5 nM à 10 µM) ont été effectuées après rachat des 80 composés : ce procédé permet en effet de s'affranchir d'erreurs éventuelles (inversion de composés, impureté des molécules, etc…) et permet d'être conforté sur l'activité antiproliférative des composés sélectionnés.

Toujours de façon automatisée, nous avons ainsi déterminé les courbes de dose-réponse disponibles en annexe 9.

III. Validation des molécules

L'analyse des différentes courbes de sensibilité des lignées TN a permis d'identifier 3 types de classes de molécules :

-Classe1 : Molecules ciblant le protéasome (MG-132 ; Bortezomib ; BAY 11-7082).

-Classe2 : Molécules induisant un stress oxydant via production de ROS (Auranofin ; BVT-948 ; 9,10 Phenanthrenequinone)

- Classe3 : Molécules psychoactives interagissant avec le métabolisme de la sérotonine (ie antidépresseurs : paroxetine, sertraline) ou de la dopamine (antipsychotiques : apomorphine, thioridazine)

➢ Les inhibiteurs du protéasome

Le bortezomib (PS-341, Velcade®) est utilisé comme anticancéreux dans le myélome multiple mais également dans d'autres cancers hématologiques tels que le lymphome à cellules du manteau (Field-Smith et al., 2006 ; Moreau et al., 2012 ; Rule et al., 2018). D'un point de mécanistique, l'action du bortezomib a notamment été démontrée comme empêchant la dégradation de la protéine IκB qui inhibe le facteur de transcription NF-κB (nuclear factor-kappa B) (Orlowski et al., 2002).

Il s'agit d'un inhibiteur réversible et sélectif du protéasome 26S et plus précisément de l'activité chymotrypsique de la sous-entité 20S du protéasome (figure 134). En effet, le système système ubiquitine/protéasome (Ubiquitin-Proteasome system ou UPS) joue un rôle intracellulaire important contrôlant à la fois la dégradation protéique (protéolyse) et l'élimination des protéines anormales ou surnuméraires, la maturation de précurseurs en protéines biologiquement actives, ou encore l'approvisionnement en peptides antigéniques des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ce système module ainsi l'activité de nombreuses protéines contrôlant des processus biologiques aussi importants que la prolifération, la différenciation, l'apoptose et la réponse aux stimuli extracellulaires (Ciechanover et al., 1998). De ce fait, la balance ente la synthèse protéique et la dégradation est finement régulée dans les cellules normales, et des

dysfonctionnements de ce système ont été rapportés dans de nombreuses pathologies y compris le cancer (Teicher et al., 1999). Plus spécifiquement, des études *in vitro* et précliniques ont démontré des effets antitumoraux dans des modèles de cancer du sein (Orlowski et al., 2003 ; Cardoso et al., 2004 ; Codony-Servat). Cependant, les essais cliniques de phase II en condition métastatique dans les cancers du sein n'ont pas permis de révéler un bénéfice thérapeutique (Yang et al., 2006 ; Engel et al., 2007). De façon contrastée avec les données d'essais cliniques conduits en monothérapie, les données d'essais cliniques en combinaison des chimiothérapies sont plus prometteuses (Awada et al., 2008 ; Schmid et al., 2008 ; Irvin et al., 2010).

De façon intéressante, Yang et al., 2006 ont soulevé le fait que l'action du bortezomib n'étais pas dépendante de son effet sur le protéasome. En effet, un nouveau mécanisme d'action a pu être mis en évidence quelques année plus tard, indiquant notamment dans les cancers triple négatifs, que le bortezomib inhibait la protéine CIP2A (*ie* inhibitrice de PP2A) ce qui induit une inhibition de l'activité Akt et une induction de mort par apoptose (Tseng et al., 2012). De façon particulièrement intéressante, l'expression de CIP2A a été précédemment rapportée comme associée à l'agressivité des cancers du sein (Côme et al., 2009).

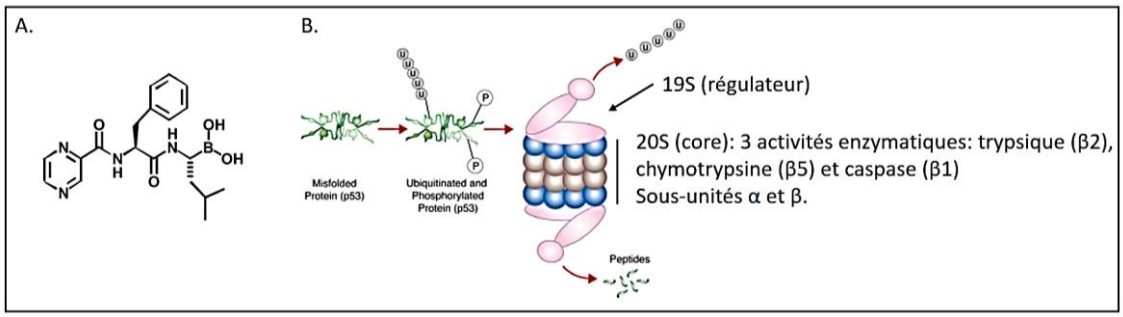


Figure 134. (A) Formule chimique du bortezomib et (B) illustration schématique du protéasome 26S.

Les courbes de dose-réponse obtenues montrent un effet anti-tumoral très fort dans l'ensemble de nos lignées cellulaires (Figure 135).

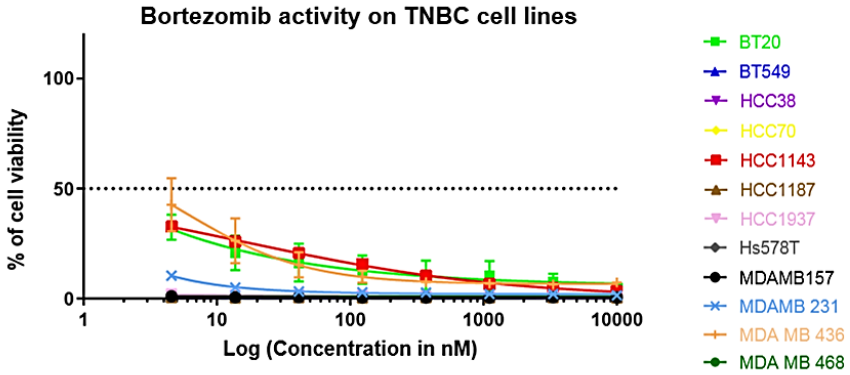


Figure 135. Courbes de dose-réponse obtenues pour le bortezomib dans les lignées TN.

En accord avec ces données très marquées en termes de viabilité, nous avons réalisé une série d'expérimentations *in vitro* utilisant des inhibiteurs du protéasome afin de vérifier la pertinence du ciblage du système UPS dans les cancers du sein TN. En effet, l'effet secondaire le plus gênant rapporté pour le bortezomib chez les patients est la survenue d'une neuropathie périphérique qui impose une réduction des doses chez les malades. A cet égard, des molécules de seconde génération ont été developpées telles que le carfilzomib, qui de plus s'avère plus efficace sur le plan thérapeutique que le bortezomib (Sidaway et al., 2016). Dans la même optique, des molécules de troisième génération (formes orales) ont aussi été investiguées (Ixazomib (MLN2238) et Oprozomib (ONX 0912)). Comme présenté dans la figure 136, l'ensemble des molécules présente des effets antiprolifératifs forts avec des valeurs d'IC50 situées entre 10nM et 100nM, cependant le bortezomib semble avoir des effets beaucoup plus prononcés avec une viabilité observée pour tous les modèles cellulaires inférieure à 50% dès la première dose testée de 4,5 nM. Ces résultats peuvent être en accord avec une double action du bortezomib (*ie* protéasome-dépendante et protéasome-indépendante) qui expliquerait sa relative supériorité du bortezomib, bien que la comparaison directe des valeurs IC50 entre molécules ne puisse pas être directement comparable.

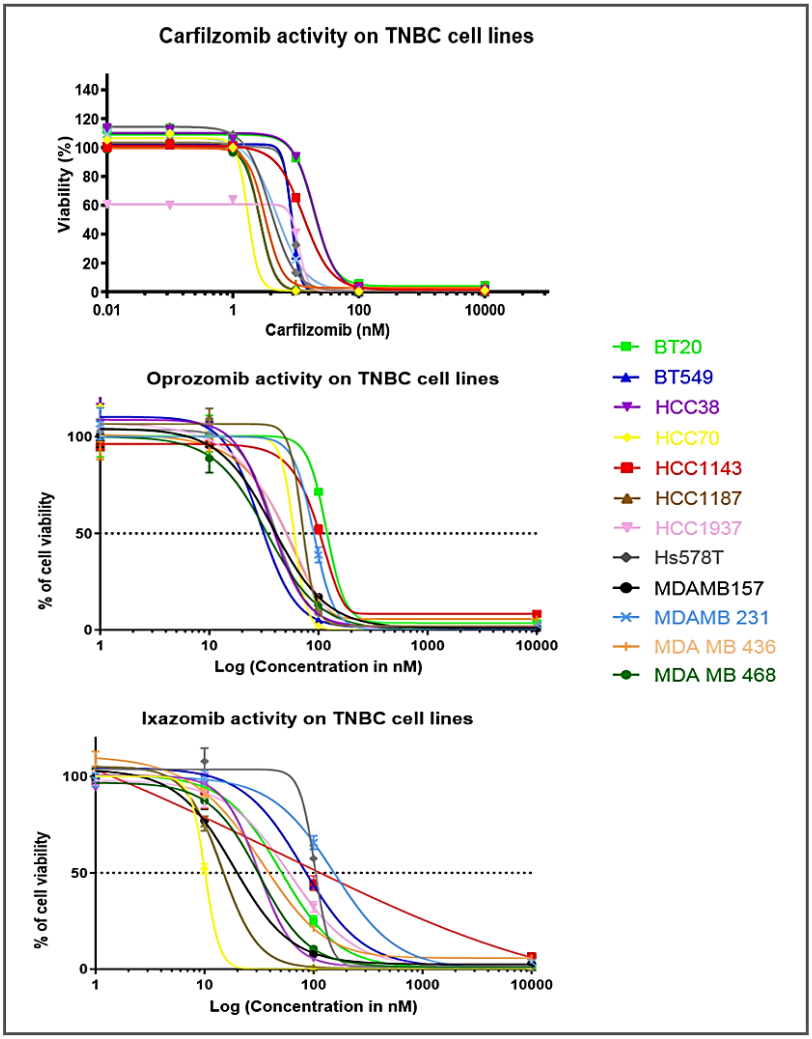


Figure 136. Courbes de dose-réponse obtenues pour le carfilzomib, l'ixazomib et l'oprozomib dans les lignées TN.

Il existe de plus dans la littérature une certaine controverse quant à l'efficacité du bortezomib dans certains modèles en regard de leur statut p53 y compris dans les cancers du sein (MacLaren et al., 2001 ; Pandit et al., 2010 ; Yerlikaya et al., 2012). De même, un lien bien établi entre le système UPS et la réparation de l'ADN est avancé, avec notamment l'induction d'un phénotype BRCA*ness* par le bortezomib dans le myélome multiple qui sensibilise ces cellules à une inhibition de PARP (Motegi et al., 2009 ; Neri et al., 2011). Au vu de ces données et de l'efficacité observée dans les cancers du sein triple négatifs où Meißner et al., 2017 ont pu démontrer chez une patiente TN métastatique une survie sans progression de 11 mois sous traitement avec le bortezomib en monothérapie, il est important de comprendre in vivo dans quel contexte le bortezomib pouvait se montrer efficient.

Nous avons donc réalisé une série d'expériences *in vivo* en utilisant 3 modèles de xénogreffes de patientes TN résistants aux chimiothérapies neoadjuvantes administrées (ie résidu tumoraux) : les modèles BC173 (*TP53* sauvage), BC1006 (*TP53* muté) et BC801 (*TP53* muté et présentant un phénotype BRCA*ness*) et réalisé nos traitements en utilisant du bortezomib (sous sa forme médicament) à la dose préclinique utilisée dans la littérature (1mg/kg) (Figure 137).

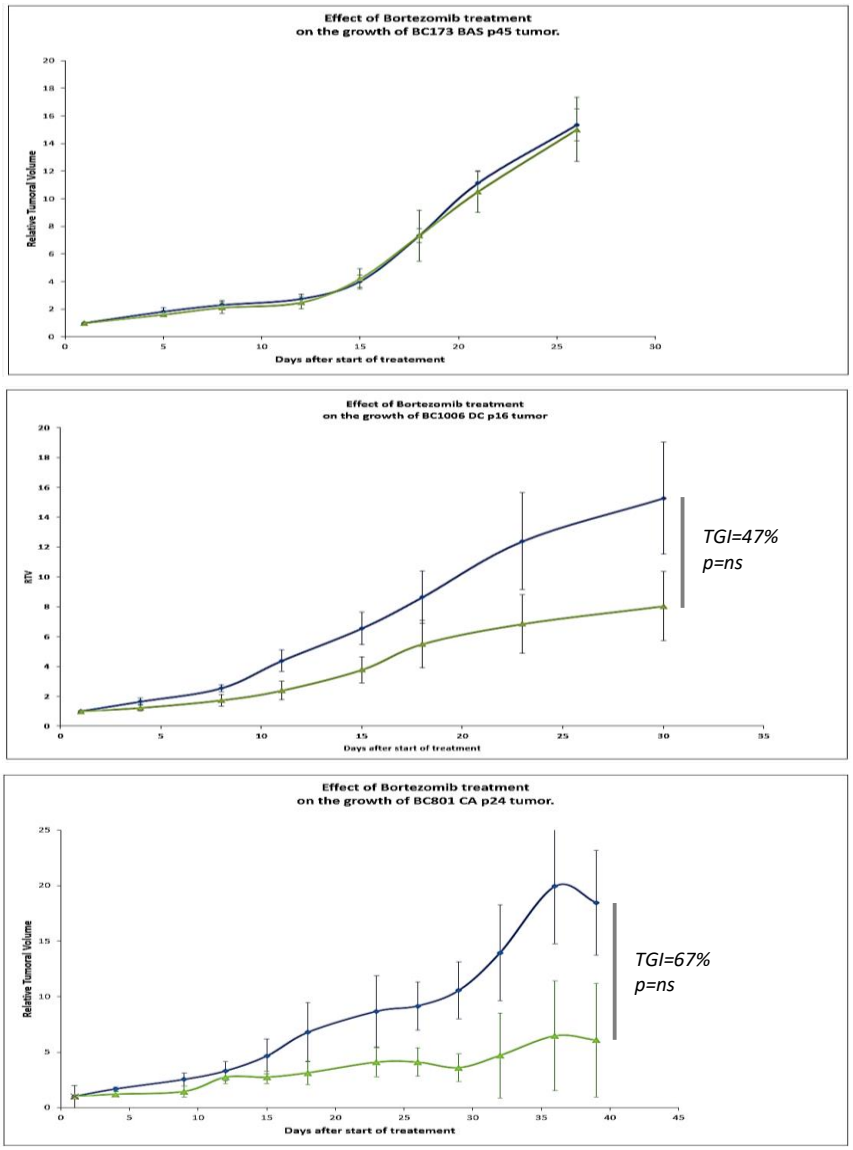


Figure 137. Evaluation préclinique du bortezomib dans 3 modèles PDX issus de tumeurs TN résistantes aux traitements néoadjuvants. *En bleu, le bras contrôle et en vert le bortezomib (1mg/kg). RTV : Volume Tumoral Relatif (Relative Tumor Volume en anglais).*

Turner et al., 2018 ont étudié de façon assez similaire le comportement de cultures cellulaires *ex vivo* issues de PDX de patientes TN soumises à diverses chimiothérapies dont le bortezomib et montré dans deux modèles (l'un muté BRCA1 et l'autre sauvage) que le bortezomib présentait un effet anti-tumoral dans les deux modèles cellulaires, mais ne montrait aucun effet *in vivo*. Comme on peut le voir dans nos résultats, et ce malgré le manque de significativité (du fait de l'utilisation d'un nombre restreint d'animaux par groupes de traitement-ici 5 souris- et de la propre hétérogénéité des modèles PDX), il semble y avoir un effet *in vivo* du bortezomib dans les modèles *TP53* mutés (TGI=47%)) et cet effet semble plus prononcé lorsque les modèles sont également mutés pour *BRCA1* (TGI=67%). Cependant tester un plus grand nombre de modèles s'avère nécessaire pour conclure.

Etant donné les premiers résultats encourageants sur le modèle BC801 (doublement muté *TP53* et *BRCA1*), nous avons poursuivi les expériences avec ce modèle défini comme résistant au docetaxel et au xeloda afin de voir si une combinaison de traitement avec le bortezomib pouvait aboutir à une augmentation de l'efficacité anti-tumorale (Figure 138).

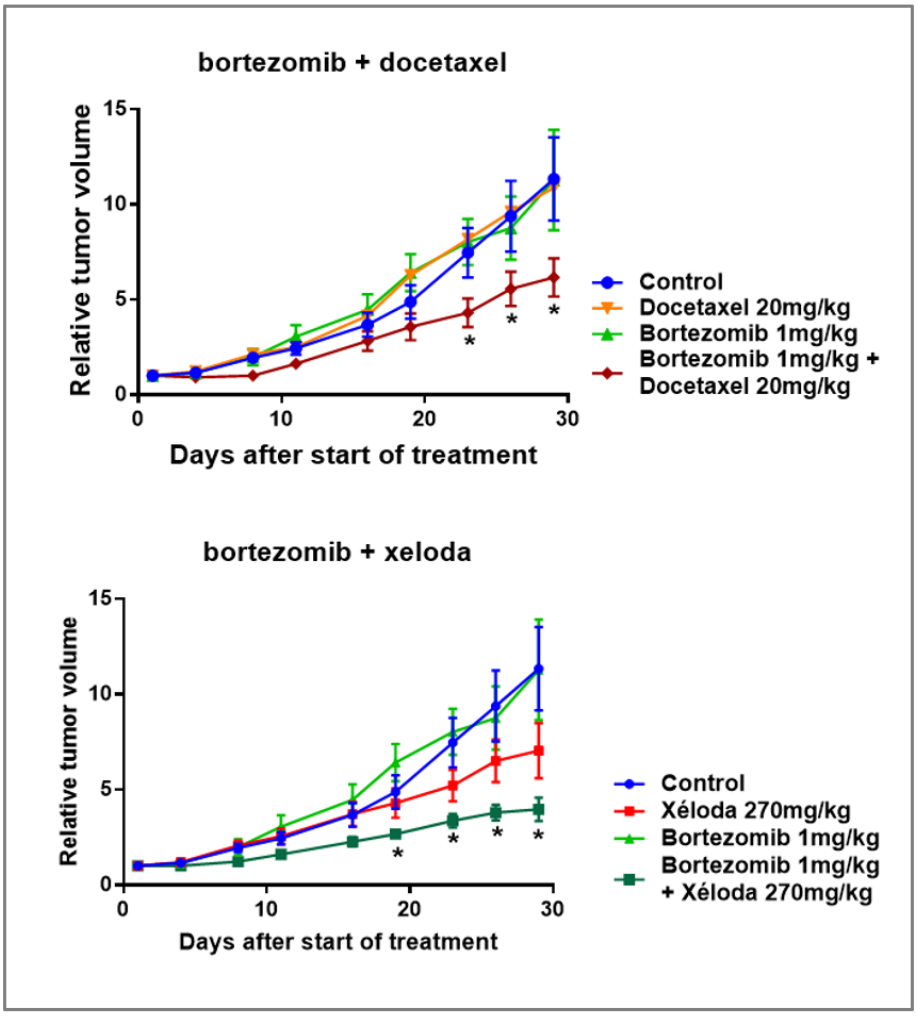


Figure 138. Evaluation préclinique de l'efficacité des combinaisons bortezomib+docetaxel et bortezomib+xeloda dans le modèle PDX BC801. *En bleu le bras contrôle, en orange le docetaxel, en rouge le xeloda, en vert clair le bortezomib (1mg/kg). En marron la combinaison bortezomib+docetaxel et en vert foncé, la combinaison bortezomib+xeloda.*

Comme attendu le docetaxel seul ne montre aucun effet dans ce modèle et le xeloda une légère diminution du volume tumoral (TGI=38%, *p=ns*). Il est à noter que ce modèle qui avait précédemment répondu au bortezomib ne présente pas d'efficacité antiproliférative lors de cette nouvelle expérience. Or, il faut préciser que ce modèle est particulièrement hétérogène dans sa réponse aux diverses chimiothérapies standard expérimentées au préalable par le laboratoire d'investigation préclinique de l'institut. Nous avons néanmoins pu observer de façon statistiquement significative un effet synergique de la combinaison bortezomib+docetaxel (TGI=52,2%)) et un effet additif du bortezomib+xeloda (TGI=66,7%).

L'ensemble ces résultats montrent donc une efficacité anti-tumorale du bortezomib dans les cancers triple négatifs de type *TP53* et *BRCA1* mutés, soit en monothérapie, soit en combinaison avec des chimiothérapies.

- Les modulateurs du stress oxydant

L'auranofin montre un bon profil de sensibilité dans les lignées triple négatives (Figure 139). Toutes les lignées atteignent 0% de viabilité à la dose de 10 µM, cependant des variations existent entre les différents modèles : la lignée MDA-MB-231 est la lignée la plus résistante (IC50=5.78 µM) tandis que le lignée HCC1187 est la plus sensible (IC50=2.12 nM).

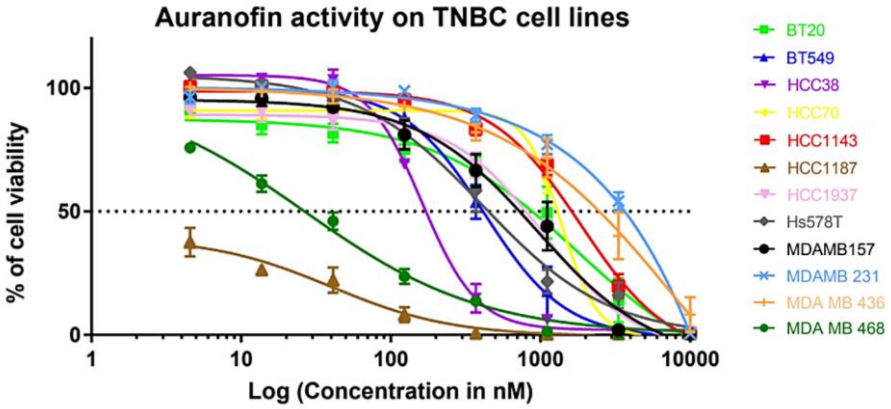


Figure 139. Courbes de dose-réponse obtenues pour l'Auranofin dans les lignées TN.

L'auranofin (Ridaura®) est utilisé comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde (approuvé en 1985). A niveau chimique, il s'agit d'un complexe d'or organique (Figure 140). Cette molécule dont le profil de toxicité et l'innocuité chez l'homme est bien connu et elle considérée candidate au repositionnement dans plusieurs pathologies telles que le cancer, les maladies dégénératives, le SIDA, les infections bactériennes et parasitaires (Figure 141, Roder et al., 2015). Le principal mécanisme d'action de l'auranofin concerne l'inhibition des enzymes du système redox, les selenoprotéines thioredoxin reductase (TrxR), dont l'action est essentielle au maintien des niveaux intracellulaires en espèces dérivées de l'oxygène (ROS) (Zhang et al., 2019). L'inhibition de ces enzymes conduit à un

stress oxydant qui aboutit à une mort cellulaire de type apoptotique induite par la voie intrinsèque (Marzano et al., 2007 ; Trachootham et al., 2009 ; Fan et al., 2014 ; Fiskus et al., 2014).

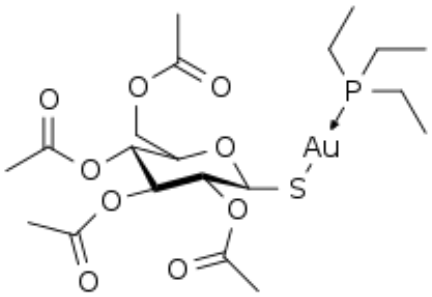


Figure 140. Structure chimique de l'Auranofin ([2,3,4,6-tetra-*o*-acetyl-L-thio-β-D-glycopyranp-sato-*S*-(triethyl-phosphine)-Au].

Table 1 Diseases for which auranofin is being investigated as a potential treatment

Disease	References
Cancer	
Leukaemia and lymphoma	[15, 25, 28, 29]
Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)	
Small lymphocytic lymphoma (SLL)	
Prolymphocytic lymphoma (PLL)	
Chronic myelogenous leukaemia (CML)	
Human ovarian cancer (cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant)	[16]
Gastrointestinal stromal tumour (GIST; imatinib-resistant)	[14]
Neurodegenerative disorders	
Alzheimer's and Parkinson's disease	[5, 9]
HIV/AIDS	[21, 31]
Parasitic infections	
Trypanosomatids	[17, 19, 33]
Trypanosoma spp.	
Leishmania spp.	
Platyhelminthes	[22, 34, 35]
Schistosoma spp.	
Echinococcus granulosus	
Giardia lamblia	[3, 18]
Enamoeba histolytica	[18]
Apicomplexa	[4, 36]
Toxoplasmosa gondii	
Plasmodium falciprum	
Bacterial infections	
Staphylococcus aureas	[42]
Clostridium difficile	[23]
Treponema denticola	[24]
Enterococcus faecalis	[43]

Figure 141. Tableau synthétisant les indications potentielles au repositionnement de l'auranofin. Tiré de Roder et al., 2015.

Chez l'homme, il existe 3 thioredoxin reductases : TrxR1, TrxR2 et TrxR3 codées par les gènes TXNRD1, TXNRD2 et TXNRD3. En raison de l'existence de ces cibles décrites, une première approche pour évaluer l'effet de l'auranofin sur nos cellules triple négatives a consisté à regarder le niveau d'expression des transcrits TrxR1, TrxR2 et TrxR3 (Figure 142). Comme on peut le constater, les niveaux d'expression des messagers de ces protéines ne peuvent expliquer à eux seuls les sensibilités à

l'auranofin que nous observons. Suite à ces résultats, nous avons décidé d'allier nos recherches sur l'auranofin avec l'equipe du Dr Meng-Er Huang et notamment le Dr Elie Hatem à l'institut Curie dont les travaux portent notamment sur l'étude du stress oxydant. Dans un travail collaboratif, nous avons pu déterminer que la sensibilité de l'auranofin n'était effectivement pas corrélée (du moins uniquement) aux niveaux d'expression protéiques de chacune des protéines TrxR1, TrxR2 et TrxR3, ni aux niveaux de stress oxydant de ces différentes lignées à l'état basal (mesure des ROS intracellulaires totaux par sondes DCFDA™ et mitochondriaux par marquage MitoSox™). L'équipe, a néanmoins pu identifier le stress oxydant comme un acteur de la réponse à l'auranofin dans la lignée cellulaire triple négative MDA-MB-231. En accord avec nos résultats où la lignée MDA-MB-231 a été identifiée dans notre criblage comme la lignée TN la plus résistante *in vitro* de tous nos modèles testés, l'administration in vivo d'auranofin (10mg/kg) chez des souris xénogreffées pour cette même lignée n'a montré aucun effet sur la pousse tumorale. Les auteurs ont cependant pu montrer un bel effet antitumoral de l'auranofin administré en combinaison de la vitamine C, provoquant cette fois une totale régression tumorale (Hatem et al., 2019).

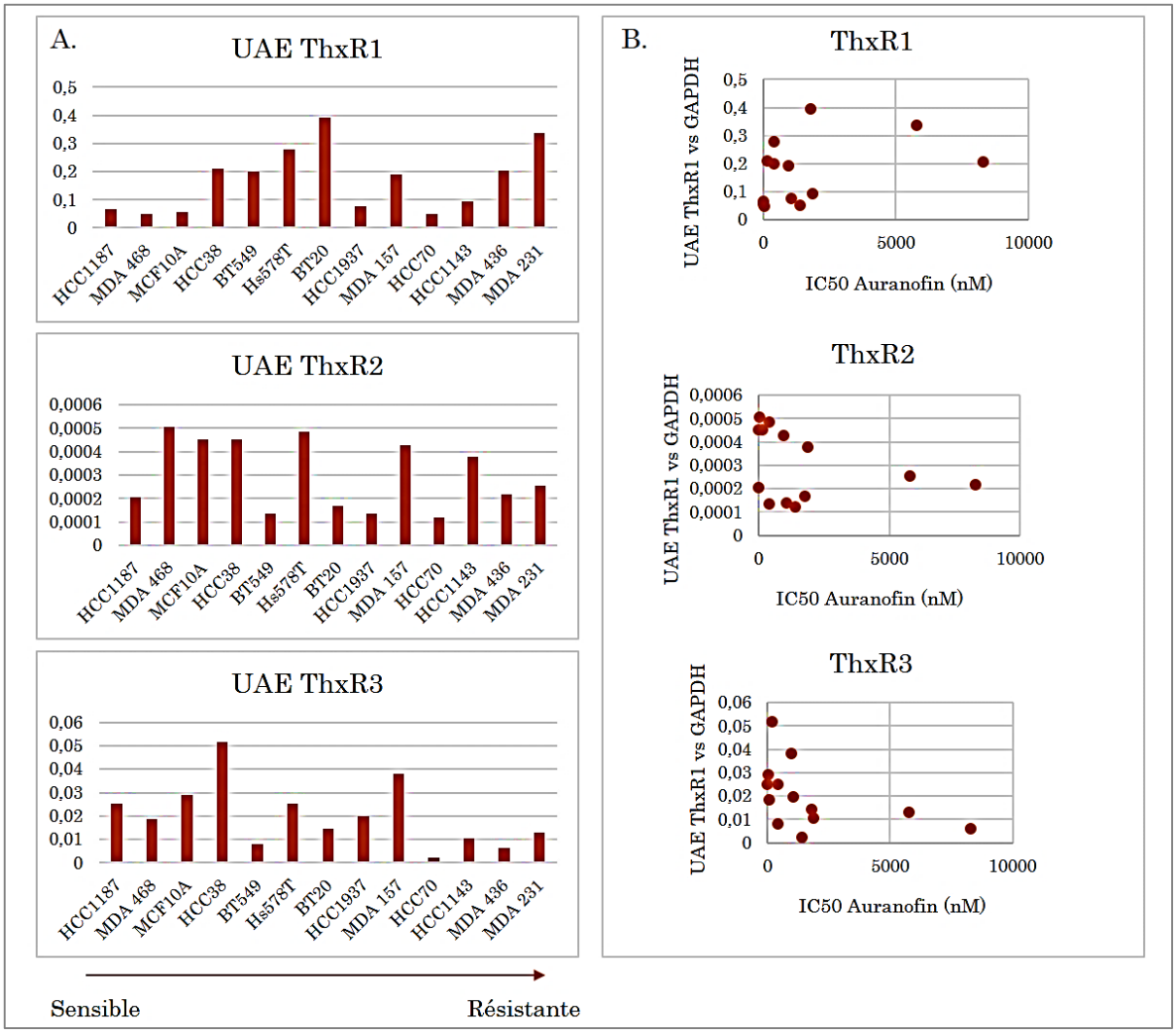


Figure 142. Quantification de l'expression des thioredoxin reductases par Q-PCR dans les lignées TN et corrélations des valeurs en regard des IC50 obtenus pour ces lignées testées pour l'auranofin.

De par nos résultats, tout un panel de lignée cellulaires TN s'avèrent plus sensibles in vitro à l'auranofin que la dite lignée MDA-MB-231 laissant espérer une réponse possible à l'auranofin in vivo pour certains modèles cellulaires et in fine pour certaines catégories de patientes TN. Dans cette optique, une évaluation de l'activité antitumorale *in vivo* a été réalisée avec le modèle TN HCC1187 (Figure 143). Nous avons effectivement pu constater dans ce modèle de xénogreffe une efficacité dose-dépendante de l'auranofin avec réduction du volume tumoral de 40% à 10 mg/kg (*p=0.046*) et de 65% à 15 mg/kg (*p=0.011*).

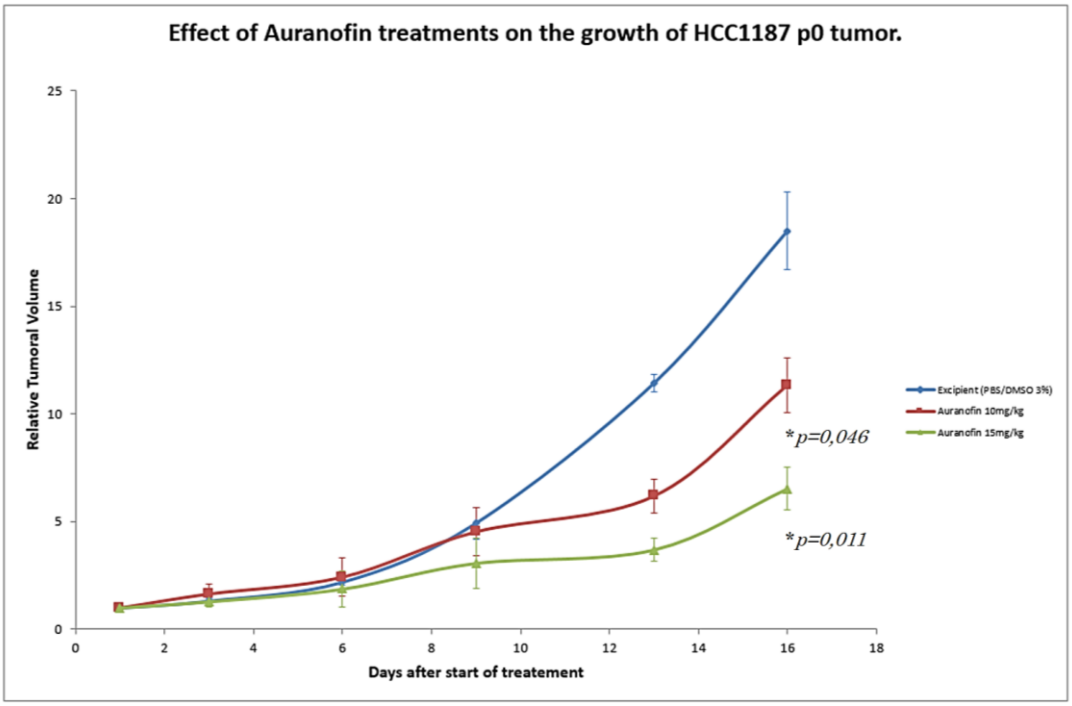


Figure 143. Evaluation préclinique de l'efficacité de l'auranofin dans la xénogreffe de lignée HCC1187. *En bleu le bras contrôle, en rouge l'auranofin (10 mg/kg) et en vert l'auranofin (15 mg/kg).*

Au-delà de l'activité de l'auranofin sur le système redox, d'autres publications pointent un rôle inhibiteur de cette molécule sur l'activité du protéasome et notamment sur l'activité des déubiquitinases UCHL5 et USP14 (Liu et al., 2014). Par ailleurs, un effet sur l'inhibition du facteur NFkb a aussi été démontré dans littérature (Kim et al., 2010) et particulièrement dans le cas de résistances tumorales au bortezomib dans le cas du myelome multiple (Raninga et al., 2016) ou encore dans les cancers de l'ovaire resistants aux cisplatine (Marzano et al., 2007). Dans ce dernier cas, Oommen et al., 2016-A ont d'ailleurs pu identifier la déficience en BRCA1 comme facteur sensibilisant de la réponse à l'auranofin montrant un effet sur le système de réparation des dommages à l'ADN (Oommen et al., 2016-A).

L'auranofin semble ainsi avoir des effets pleiotropes : Youn et al., 2009 a démontré dans l'arthrite rhumatoïde que l'auranofin empêchait l'homodimerisation du récepteur TLR4 provoquant son inhibition et empêchant l'activation du système pro-inflammatoire caractéristique de la pathologie rhumatismale. De façon intéressante, un effet de l'auranofin sur la fluidité membranaire des cellules ovariennes et sur la composition des rafts lipidiques a été constatée (Oommen et al., 2016-B), indiquant de possibles liens sur la rigidité de ces radeaux lipidiques impliqués dans l'activation de nombreuses voies de signalisation et dont l'importance en cancérologie est également démontrée (Murai et al., 2012 ; Mollinedo et al., 2015). Une piste sur la sensibilité de l'auranofin dans les lignées triple négatives est actuellement en cours d'étude en collaboration avec l'équipe des Dr Robert Weil

et Emmanuel Laplantine sur l'action de l'auranofin en tant qu'agent dépletant du cholesterol et la structure des rafts lipidiques (Simons et al., 2002 ; Li et al., 2006).

- Les psychotropes

En ce qui concerne les molécules de type psychotrope et notamment les antidépresseurs, ce groupe m'a particulièrement interpellé du fait de la publication de Leoncikas et al., 2016 qui montre que dans les patientes atteintes de cancer du sein ont un mauvais pronostic quand le métabolisme de la sérotonine, est augmenté. Afin de caractériser en détail le métabolisme de la sérotonine dans nos lignées, j'ai : 1) étudié leur réponse à la sérotonine, 2) sa synthèse et 3) les acteurs sérotoninergiques. Ces résultats sont la base du manuscrit de thèse en cours de finalisation pour envoi à publication (cf. article ci-après)

Ainsi ces résultats nous ont conforté dans le fait de voir une application clinique potentielle en terme de marqueurs pronostiques ou l'emploi d'agents modulateurs des récepteurs sérotoninergiques HTR1D/HTR1B dans les cancers du sein triple négatifs où les biomarqueurs et les molécules thérapeutiques font défaut.

Manuscrit *« En préparation »*

Title :

Assessment of serotonin metabolism in triple negative breast cancers reveals novel prognostic biomarkers and potentiel therapeutic interventions.

Authors :

Alice PINHEIRO[1,2], Mylène FEFEU[3], Sophie VACHER[4], Martial CALY[5], Maryse ROMAO[6,7], Pierre GESTRAUD[8], Jacques CALLEBERT[9], Rania EL-BOTTY[2,10], Aurianne LESCURE[2,11], Jean-Marie LAUNAY[9], Fariba NEMATI[2,10], Elaine DEL-NERY[2,11], Graça RAPOSO[7], Franck PEREZ[12], François LOKIEC[13], Keyvan REZAI[13], Elisabetta MARANGONI[2,10], Anne VINCENT-SALOMON[5], Ivan BIECHE[4], Raphael GAILLARD[14,15], Fabien REYAL[1,2,15,16] and Sergio ROMAN-ROMAN[2].

Affiliations

1. Residual Tumor & Response to Treatment Laboratory, RT2Lab, Translational Research Department, U932 Immunity and Cancer, Institut Curie, PSL Research University, Institut Curie, Paris, F-75248, France.
2. Translational Research Department, Institut Curie, PSL Research University, Institut Curie, Paris, F-75248, France.
3. Stem Cells and Development, Department of Developmental Biology, CNRS URA 2578, Institut Pasteur, Paris, F-75015, France.
4. Oncogenetic Laboratory, Institut Curie, Paris, F-75248, France.
5. Department of Pathology, Institut Curie, Paris, F-75248, France.
6. Electron microscopy platform, Institut Curie, Paris, F-75248, France.
7. Structure and Membrane Compartments, CNRS UMR144, Institut Curie, Paris, F-75248, France
8. Bioinformatics and Computational Systems Biology of Cancer, INSERM U900, Mines Paris Tech, PSL Research University, Institut Curie, Paris, F-75248, France.
9. Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Lariboisière Hospital, Paris, F-75019, France.
10. Preclinical investigation laboratory, Translational Research Department, Institut Curie, PSL Research University, Paris, F-75248, France.
11. Biophenics High-Content Screening Laboratory, Cell and Tissue Imaging Facility (PICTIBiSA), Institut Curie, Paris, F-75248, France.
12. Cell Biology and Cancer, CNRS UMR144, Institut Curie, PSL Research University, Paris, F-75248, France
13. Radiopharmacology Department, Institut Curie, Saint Cloud, F-92210, France
14. Centre Hôspitalier Saint Anne, Paris, F-75014, France.
15. Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité ; Paris, France.
16. Department of Surgery, Institut Curie, Paris, F-75248, France.

Running Title : Serotonin receptors HTR1D and HTR1B expression impact triple negative breast cancer outome.

Keywords : Triple Negative Breast Cancer, Serotonin, Biomarkers, Therapeutic Targets, SSRIs Repurposing.

Abbreviations

BC: Breast cancer; TNBC: Triple-negative breast cancer; 5-HT: 5-Hydroxytryptamine ; MFS: Metastasis-free survival; HR: Hormone receptors; ER: Estrogen receptor; RTV: Relative tumor volume; PDX: Patient-Derived Xenograft.

Additional information :

- Corresponding author (*) : Alice PINHEIRO (alice.pinheiro@curie.fr)

-**Declaration of Interests :** The authors declare no potential conflicts of interest.

Abstract. (136 words)

Triple negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype of breast cancer with high mortality and no specific treatment options. We found that antidepressants and related molecules affecting serotonin metabolism reduce cell viability and induce apoptosis in TNBC cells including *ex-vivo* cultures arising from chemoresistant patient-derived xenografts models. We conducted a comprehensive cartography of the serotonergic landscape in TNBC physiopathology to identify clinically translatable features. This approach led to the identification of biomarkers namely HTR1D and HTR1B receptors. We found that their expression levels were associated to poor prognosis in breast cancer, and notably in TNBC subtype with huge dichotomy observed in the outcome, allowing future stratification of TNBC patient management and selection for further targeted therapies. Moreover, these receptors would be of interest as potential therapeutic targets in the treatment of triple negative breast cancer.

Introduction

Serotonin, also known as 5-Hydroxytryptamine or 5-HT is commonly thought as the neuromediator found in the central nervous system where it plays a crucial role in cognitive and behavorial functions (Buhot et al, 1999 ; Carhart-Harris et al, 2017). In the periphery, 5-HTcoordinates many biological functions such as gut motility (Kendig et al, 2015 ; Yano et al, 2015), blood vessel vasoconstriction (Van Nueten et al, 1985) or immune modulation (Müller et al, 2009 ; Ahern et al, 2011 ; Arreola et al, 2015 ; Herr et al, 2017) and many diseases are associated to a dysregulation in the serotonergic system including cancer (Berger et al, 2009 ; Sarrouilhe et al, 2015). 5-HT regulates cell proliferaton and implication of serotonin metabolism has been linked to tumor growth and metastasis promotion in different cancers such as lung, prostate, bladder, pancreas or breast (Vicentini et al, 1996 ; Dizeyi et al, 2004 ; Siddiqui et al, 2006 ; Gurbuz et al, 2014 ; Pai et al, 2009). 5-HT exerts its pleiotropic actions through a repertoire of 17 serotonin receptors classified in seven discrete families (HTR1-HTR7) in humans (Gaddum et al, 1957 ; Hoyer et al, 1994 ; Hoyer et al, 2002). All except HTR3 subclass (which encodes a cationic ion channel) are G-protein coupled receptors (7 pass-transmembrane domain proteins) and some of them have been correlated with tumorigenicity (Julius et al, 1989 ; Julius et al, 1990 ; Launay et al, 1996) while others where linked to prognosis (Sui et al, 2015). Interestingly, 5-HT was found to play a role in mammary gland development and impairment of serotonin signals have been reported in breast cancer models (Sonier et al, 2006 ; Pai et al, 2009, Gautam et al, 2016). A recent bioinformatic study relying on the relationship of metabolic process signatures and the outcome of 2000 breast cancer patients revealed that 5-HT synthesis pathway was associated to poor prognosis inclusing a large proportion of triple negative breast cancers (Leoncikas et al, 2016).

TNBC, defined by lack of expression of estrogen, progesterone receptors and absence of amplification of HER2/neu, accounts for 10-20% of breast cancer and are a clinical challenge as they display the worst prognosis among BC subtype. No major improvements in survival have been done for TNBC apart from adjuvant/neoadjuvant chemotherapy which has reduced mortality by approximately 30%

(Denkert et al, 2017). Therefore, TNBC represent the most agressive BC subgroup with a high mortality rate and distant metastasis capacity. Chemotherapy remains the main treatment of TNBC given that these tumors do not respond to hormonal medicines or HER2-targeted therapies, but it comes out insufficient. Despite an often initial good response to the cytotoxic-based regimens (5-FU, anthracyclins, cyclophosphamide, taxans), more than a half of TNBC do not respond to treatment (*ie* 60-70 do not achieve a pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy), tumors develop resistance, relapse frequently and fast (Anders et al, 2016). Biomarkers improving the stratification of TNBC patients prognosis along with new treatment strategies are urgently needed for this dismal BC subtype.

Preliminary data obtained in our lab found that compounds interacting with 5-HT metabolism where highly effective in a large panel of TNBC cell lines. Since no complete evaluation of the serotonergic machinery is available in scientific reports with only partial description limited to some receptors in few cell lines. We conducted a comprehensive study of 5-HT metabolism and assessed the involvement of the serotonergic players in TNBC cell lines and tumor samples focusing on their potential clinical application.

Materials and Methods

Cell lines, cell authentication and cell culture

Breast cancer cell lines were purchased from the American Type Culture Collection (ATCC, LGC Promochem, Molsheim, France) except Cal51 purchased from DSMZ (Leibniz institute DSMZ, Germany). All cell lines used in this study were authenticated and validated (data available on request) in 2019 using the PowerPlex 16 System (Promega, Charbonnieres les bains, France) and regularly checked (*ie* for mycoplasma negativity) using MycoAlert PLUS mycoplasma detection kit (Lonza, Ozyme, Saint-Cyr-l'École, France). Briefly, genomic DNA was extracted from cell pellet using a Nucleospin kit (Macherey-Nagel, Hoerdt, France). An RNAse A step was added to the DNA extraction process. Genomic DNAs were controlled by a direct quantification method using a NanoDrop device (ND8000; Thermo, Courtaboeuf, France) to evaluate their purity and using an indirect method (Qubit; Thermo) to determine the concentration of double-stranded DNA. Then, 1 ng of genomic DNA was used to amplify the 16 short tandem repeats included in the Powerplex 16 system. Amplicons were detected and analyzed using an ABI PRISMR 3500XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Villebon-sur-Yvette, France; 24-capillaries, 50 cm length, matrix: pop7). The STR analysis matching was carried out using the DSMZ dedicated web page (http://www.dsmz.de/fp/cgi-bin/str.html).

BT549, Cal51, Hs578T, MDA-MB-157, MDA-MB-231, MDA-MB-436 and MDA-MB-468 cells were cultured in DMEM-Glutamax medium, supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS). BT20, HCC38, HCC70, HCC1143, HCC1187 and HCC1937 cells were cultured in RPMI 1640 medium supplemented with 10% FBS. MCF10A, MCF10-2A, MCF12A, and MCF12F cells were cultured in DMEM-F12 medium supplemented with 5% horse serum, 100 ng/ml cholera toxin, 20 ng/ml epidermal growth factor (EGF), 0.01 mg/ml insulin, and 500 ng/ml hydrocortisone. All of the growth factors were purchased from Sigma (Sigma, St Quentin Fallavier, France). Cells were maintained in culture, incubated under humidified conditions at 37 °C in 5% CO2 atmosphere.

RNA Isolation and Reverse Transcription.

Total RNA was isolated using the miRNeasy Mini kit (Qiagen, Courtaboeuf, France) following the manufacturer's instructions. Reverse transcription was performed with 2 µg of total RNA, with the High-Capacity cDNA reverse transcription kit (Thermo Fisher Scientific, Illkirch, France).

Q-PCR Analysis.

HTRs, SERT and GAPDH were amplified by PCR in a Roche LightCycler 480 real-time thermal cycler, with the Probe master mix (Roche Life Science, Meylan, France) and with the Hs00168362_m1, Hs01118162_m1, Hs00699392_g1, Hs00704511_s1 and Hs0419478_s1 assays on demand (encompassing primers and Taqman

probes) purchased from Applied Life Technologies or the different couples of primers and universal probes assay system provided in Supplementary Table S1 and designed from Roche Assay Design Center online software (https://www.lifescience.roche.com/en_fr/brands/universal-probe-library.html#assay-design-center). Relative gene expression quantification was measured using the ΔΔCT method.

Protein extracts and Western Blotting.

Cells were lysed in Laemmli buffer containing 50 mmol/L Tris pH 6.8, 2% sodium dodecyl sulfate (SDS), 5% glycerol, 2 mmol/L 1,4-dithio-dl-threitol (DTT), 2.5 mmol/L ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 2.5 mmol/L ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA), 2 mmol/L sodium orthovanadate, and 10 mmol/L sodium fluoride (Sigma-Aldrich), a cocktail of proteases (cOmplete™ Protease Inhibitor Cocktail, Roche) and phosphatases (PhosSTOP™, Roche) inhibitors, and then boiled at 100°C for 10 minutes. Protein concentrations were determined with the reducing agent-compatible version of the BCA Protein Assay kit (Thermo Fischer Scientific, Illkirch, France).

Samples (10µg) were resolved by SDS–PAGE under reducing conditions (4%-12% TGX gels, Bio-Rad, Marnes la Coquette, France) and blotted onto nitrocellulose membranes (Bio-Rad). After electrotransfer, the membranes were blocked with 5% milk in TBS containing 0.1% Tween 20 (TBS-T) and hybridized with the primary antibody of interest overnight at 4°C in TBS-T containing 5% milk. Membranes were washed in TBS-T and then hybridized with the secondary antibody for 1 hour at room temperature in TBS-T. Anti-mouse IgG, HRP-linked, and anti-rabbit IgG, HRP-linked antibody (Cell Signaling Technology) were used as secondary antibodies. The membranes were then washed with TBS-T, and immune complexes were revealed by enhanced chemiluminescence (Amersham ECL™ Western Blotting Reagent, , Sigma, St Quentin Fallavier, France) and exposed to film in a dark room. Primary antibodies directed against phospho AKT (Ser473), AKT, phospho GSK3β (Ser9), GSK3β, phospho mTOR (Ser2448), mTOR, phospho S6K (Thr389), S6K, phospho MEK1/2 (Ser217/221), MEK1/2, phospho ERK1/2 (Thr 202/Tyr204), ERK1/2 and GAPDH were purchased from Cell Signaling Technology Inc. (Ozyme, Saint-Cyr-l'École, France). Antibodies against HTR1A, HTR1D, HTR1F and HTR7 were purchased from Thermo Fisher Scientific (Illkirch, France). Anti-HTR2A, HTR4 and SERT antibodies were from Alomone Labs (Jerusalem, Israel). HTR1B, HTR1E, HTR3E were from Novus Biologicals (R&D Systems Ltd, Lille, France). HTR2C, HTR3B, HTR3D were from Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, USA). HTR2B, HTR3A, HTR3C, HTR5A, HTR6 and β-Actin antibody were purchased from Sigma (St Quentin Fallavier, France). TPH1 and TPH2 antibodies were obtained from Abcam (Paris, France). MAOA, MAOB and DDC were from Atlas antibodies (Prestige Antibodies®, Sigma, St Quentin Fallavier, France).

Cell growth assays

The seeding densities for primary cells were adjusted based on growth characteristics of each particular tumor type and initial feasibility studies (treatment effects at time points showing control untreated cells still growing in the exponential growth phase). Cell viability and cell proliferation were assessed at 72h after drug exposure using CellTiter-Glo™ reagent (Promega, Charbonnieres les bains, France) or BrDU cell proliferation assay kit (Cell signaling, Ozyme, Saint-Cyr-l'École, France), respectively. All assays were performed according to the manufacturers' instructions. Luminescence and absorbance (measured at 450 nm) signals were measured using the Infinite 200 spectrophotometer (Tecan, Lyon, France). Cell effects were estimated in comparison to vehicle used for each experiment and expressed as percentage of the control.

Cell death assay

Treatment effect was measured after 6 hours of incubation using Apoptosis assay (RealTime-Glo™ Annexin V Apoptosis assay, Promega, Charbonnieres les bains, France) according to the manufacturers' instructions. Luminescence was recorded as described before. Apoptosis induction was expressed as relative phosphatidylserine : annexin V binding compared to the vehicle control.

Drugs

All chemicals were of the purest grade available and were from usual commercial sources: sertraline and paroxetine were purchased from Lipomed, serotonin and paclitaxel from Sigma, BRL 15 572 from Selleckchem, GR127935 and Carbidopa from Bio-Techne.

Determination of cellular content of serotonin

The contents in serotonin were measured by HPLC combined to electrochemical detection as described in [Heidbreder et al, 2001; Mouillet-Richard et al, 2008]. Briefly, cells were homogenized in a solution containing 0.5M acetic acid, 0.5M sodium acetate, 0.4M NaClO4, and 4.7 lM guaiacol, used as an internal standard. Homogenization was performed in a Kontes ground glass Duall apparatus. Homogenates were centrifuged at 50,000g for 1 hour at 4 8C. Supernatants were filtered through low speed centrifugation on a 0.45 lm polyacetate filter (Bioanalytical systems, West Lafayette, IN, http://www.basinc.com). The levels of 5-HT were measured using HPLC with a coulometric electrode array (ESA Coultronics, ESA Laboratories, Chelsford, MA, http://ww2.esainc.com/). Quantifications were made by reference to calibration curves obtained with internal standards.

Electron Microscopy and 5-HT Immuno-EM

For electron microscopy, cells or fresh tumor samples were fixed in glutaraldehyde and postfixed in osmium tetroxide. Thin sections (60-70nm) of dehydrated cells, embedded in Epon, were stained with 4% aquous uranyl acetate for 10 minutes and lead citrate for 1minute. Electron micrographs were taken on a Tecnai Spirit G2 electron microscope (FEI, Eindhoven, The Netherlands) electron microscope equipped with a 4k CCD camera (Quemesa, Olympus, Münster, Germany).

For 5-HT immunostaining, cell samples were fixed in a mixture of 2% PFA and 0,125% glutaraldehyde in a 0,1M phosphate buffer pH7,4 during a week and processed for ultracryomicrotomy as described [Hurbain et al, 2017]. Ultrathin sections were prepared with an ultracryomicrotome Ultracut FCS (Leica) and underwent single immunogold labeling with protein A conjugated to gold particles 10 nm or 15 nm in diameter (Cell Microscopy Center, Department of Cell Biology, Utrecht University) binding to 1/150 diluted goat anti-serotonin antibody (ab66047, Abcam, Paris, France). Sections were captured as previously described.

siRNAs transfection

Cells were seeded 24h prior to transfection. 50 nM or 100 nM of siRNA (HTR1D or HTR1B-targetting and nontargeting pool siRNAs, ON-TARGETplus Human-SMARTpool, Dharmacon, GE Healthcare Europe GMBH, Velizy Villacoublay, France) were transfected into cells following the Dhermafect I transfection protocol and subsequent analysis were performed 120 hours later.

Transcriptomic data

Cell lines expression levels (GeneChip™ Human Exon 1.0 ST Array) were obtained from Easana interface (www.easana.com, GenoSplice Technology SARL, Paris, France).

Gene expression were verified in breast tumor samples with UALCAN web-tool selecting Breast invasive carcinoma (http://ualcan.path.uab.edu) on the basis of The Cancer Genome Atlas (TCGA) database [Chandrashekar et al, 2017].

Survival Analysis

Patients

Primary breast tumor samples were obtained from 526 women treated at Institut Curie - Hôpital René Huguenin (Saint-Cloud, France) between 1978 and 2008. All patients treated at Institut Curie before 2007 were informed that their tumor samples might be used for scientific purposes and had the opportunity to decline. Since 2007, patients treated at Institut Curie have given their approval by signing an informed consent. This study was approved by the local ethics committee (Breast Group of Institut Curie - René Huguenin Hospital). The samples were immediately stored in liquid nitrogen until RNA extraction. A tumor sample was considered suitable for this study if the proportion of tumor cells exceeded 70%. All patients (mean age 60.9 years, range 29 – 91 years) met the following criteria: primary unilateral non metastatic breast carcinoma for which complete clinicopathological data and follow-up were available; no radiotherapy or chemotherapy before surgery; and full follow-up at Institut Curie - Hôpital René Huguenin. Adjuvant therapy was administered to 367 patients, consisting of chemotherapy alone in 95, hormone therapy alone in 177, and both treatments in 95 patients. Estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (ERBB2) statuses were determined

at the protein level by biochemical methods (Dextran-coated charcoal method, enzyme immunoassay or immunohistochemistry) and confirmed by real-time quantitative RT-PCR [Bièche et al, 1999, Bièche et al, 2001A]. The population was divided into four groups according to HR (ER and PR) and ERBB2 statuses as follows: two luminal subtypes [HR+ (ERα+ or PR+)/ERBB2+ (n=58)] and [HR+ (ERα+ or PR+)/ERBB2- (n=294)]; an ERBB2+ subtype [HR- (ERα- and PR-)/ERBB2+ (n=73)] and a triple-negative subtype [HR- (ERα- and PR-)/ERBB2- (n=101)]. Within a median follow-up of 9.4 years (range 1 month to 33.2 years), 210 patients developed distant metastasis. Clinical, pathological and biological characteristics of the entire cohort and TN subgroup are described in Supplementary Table S2 and S3.

RNA extraction

Total RNA was extracted from breast tumor samples by using acid-phenol guanidium as previously described [Bièche et al, 2001B]. RNA quality was determined by electrophoresis through agarose gels, staining with ethidium bromide, and visualization of the 18S and 28S RNA bands under ultraviolet light.

Real-time RT-PCR

The conditions of cDNA synthesis and PCR have been described previously [Bièche et al, 1999]. Quantitative values were obtained from the cycle number (Ct value) at which the increase in the fluorescence signal associated with exponential growth of PCR products started to be detected by the laser detector of the ABI Prism 7900 Sequence Detection System (Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA), using PE Biosystems analysis software according to the manufacturer's manuals. The TBP gene (Genbank accession NM_003194) encoding the TATA box-binding protein (a component of the DNA-binding protein complex TFIID) was quantified as an endogenous RNA control, and each sample was normalized on the basis of its TBP content [Bièche et al, 1999]. Results, expressed as N-fold differences in target gene expression relative to the TBP gene and termed "Ntarget", were determined as Ntarget = 2ΔCtsample, where the ΔCt value of the sample was determined by subtracting the average Ct value of the target gene from the average Ct value of the TBP gene. The smallest amount of mRNA that was detectible (ΔCt=35) was used as a reference (basal mRNA level=1) to normalize the data. Primers' sequences are listed in Supplementary Table S1.

Immunohistochemistry

Patients

Samples of 64 primary breast tumors were surgically removed before any radiation, hormonal, or chemotherapy treatment at Institut Curie from 2005 to 2006. The series of invasive breast tumors for which acidified formal alcohol (AFA)-fixed paraffin-embedded samples were available comprised triple-negative and HER2 tumors and an equal number of Luminal A and Luminal B tumors from the same period following the same criteria. Molecular subtypes were defined as follows: Luminal A+B according to [Prat et al, 2013]. (Luminal A: ER ≥ 10%, PR ≥ 20%, Ki-67 < 14%; Luminal B: ER ≥ 10%, PR < 20%, Ki-67 ≥ 14%); ER-/PR-/HER2+: ER < 10%, PR < 10%, HER2 2+ amplified or 3+; ER-/PR-/HER2- (triple negative): ER < 10%, PR < 10%, HER2 0/1+ or 2+ non amplified according to American Society of Clinical Oncology guidelines [Wolff et al, 2007]). Tissue microarray (TMA) consisted of replicated 1 mm diameter tumor cores selected from whole tumor tissue sections in the most representative tumor areas of each tumor sample (high tumor-cell density) and a matched tissue core from adjacent non-tumoral breast epithelium. Analysis of human samples was performed in accordance with the French Bioethics Law 2004–800, the French National Institute of Cancer (INCa) Ethics Charter, and after approval by the Institut Curie review board and ethics committee (Comité de Pilotage du Groupe Sein) that waived the need for written informed consent from the participants. Women were informed of the research use of their tissues and did not declare any opposition for such research. Data were analyzed anonymously.

Staining protocol and scoring

Sections were prepared and mounted onto positively-charged glass slides. Immunostaining was performed with an automated immunostainer BOND III using BOND Polymer Refine Detection (Leica Microsystemes SA, Nanterre, France) and antibodies directed against HTR1D (Genetex, GTX78103) or HTR1B (OMICS, OM-A586).
HTR1D and HTR1B expression were evaluated by a senior pathologist (Department of Pathology, Institut Curie, Paris, France), who was blinded to the clinical features. Tumor samples were scored according to the fraction of stained cells at each intensity. The staining intensity of the cell membrane was scored within a scale ranging from 0–3 and divided into 4 categories as follows: No staining, 0; weak staining, 1+ (light brown staining); intermediate

staining, 2+; and strong staining, 3+ (dark brown staining). H-scores were defined as a continuous variable with a scale ranging from 0–300 and was calculated using the following formula: 1 × (percentage of weakly stained cells, 1+) + 2 × (percentage of moderately stained cells staining, 2+) + 3 × (percentage of strongly stained cells, 3+). Membranous H-score, cytoplasmic H-score and total H-score (ie membranous H-score + cytoplasmic H-score) were considered for both receptors.

MicroRNA prediction and survival analysis

In silico miRNA prediction was performed using TargetScan Human (http://www.targetscan.org/vert_72/ ; release 7.2 March 2018, [Agarwal et al, 2015]). KM Plotter data were obtained using the current release of Kaplan Meier Plotter (www.kmplot.com; [Lanczky et al, 2016]; 201 version), interrogating the database using ID "hsa-miR-599" and selecting molecular subtype ID "TNBC" for overall survival (no follow-up threshold). The best cutoff value was automatically selected.

miRNA extraction, quantification and transfection

MicroRNAs were isolated using the miRNeasy Mini kit (Qiagen, Courtaboeuf, France) as previously described. hsa-miR-599 expression was evaluated using TaqMan® Assays (ID479081_mir, Thermo Fisher Scientific, Illkirch, France) normalised to let-7a-5p expression levels (ID478575_mir, Thermo Fisher Scientific, Illkirch, France) after miRNA reverse transcription using Advanced miRNA cDNA synthesis kit (Thermo Fisher Scientific, Illkirch, France).

hsa-miR-599 mimic (Mission microRNA, 5'-GUUGUGUCAGUUUAUCAAAC-3') was purchased from Active Motif (La Hulpe, Belgium) as well as the non-targetting miRNA Mimic negative control (Mission microRNA,5'-UUGUACUACACAAAAGUACUG -3') designated for convenience as miR-599 and miR Control, respectively. Cell transfection was performed using lipofectamine RNAiMAX Reagent (Thermo Fisher Scientific, Illkirch, France) according to the manufacturer's protocols.

***Ex vivo* assay**

Short-term *ex-vivo* cultures of patient-derived xenografts were generated as previously described [Bruna et al, 2016]. Briefly, mice-bearing tumors were harvested and explants were dissociated by mechanical dissociation combined with specific proteolytic enzymes (such as collagenase, hyaluronidase, dispase and trypsin) and subjected to NH4Cl isotonic buffer to destroy red blood cells. Successfully dispersed primary tumor cells were then suspended in DMEM-Glutamax medium, supplemented with 10% FBS and the amount of viable cells determined using the Countess™ Automated Cell Counter (Thermo Fisher Scientific, Illkirch, France).

80 µL of cell suspension (consisting of 40 000 cells) were seeded per well into black optical 96-well plates with a dispenser and maintained overnight at 7.5 % CO2 and 37°C prior to drug adjunction.

***In vivo* experiments:**

Animal experiments were carried out in compliance with French and European laws and regulations. Institut Curie ethical committee and ethics board of French Ministère de la Recherche approved all mouse experiments (Agreement B75-05-18, France).

Dose-ranging study were performed using the PDX BC_8 xenograft model established from a triple-negative negative breast cancer as previously described [Marangoni et al, 2007]. The in vivo efficacy study was conducted by transplanting BC _8 tumor fragments into female 8-week-old Swiss nude mice that were randomly assigned to the control or treated groups (5-8 mice per group) when tumors reached a volume of 60 to 200 mm3. Paroxetine (Arrow Génériques) and GR127935 (Bio-Techne) were given orally 7 days/week until ethical sacrifice. Tumor growth was evaluated by measurement of two perpendicular diameters of tumors with a caliper twice per week. Individual tumor volumes were calculated as $V = (L \times W^2)/2$, W being the tumor width, and L tumor length. Mice were ethically sacrificed when the tumor volume reached 1500 mm3.

Statistical analysis

Assays were carried out three times except *ex vivo* experiment that was performed twice. Data are presented as mean ± SD. Statistical differences between test groups were assessed by using Student's t-tests (two-tailed) or Mann–Whitney U-tests. Pearson's correlation tests was carried out to evaluate the correlation between levels of hsa-miR-599 and HTR1D mRNA in TNBC cell lines. A *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. GraphPad Prism 7 was used for statistical analysis.

Acknowledgments

This work was supported by the French National Research Agency through the "SIRIC2" program (INCa-DGOS-Inserm_12554), the "Investments for the Future" program (France-BioImaging, ANR-10-INSB-04) and by the CelTisPhyBio Labex (N° ANR-10-LBX-0038) part of the IDEX PSL (N°ANR-10-IDEX-0001-02 PSL). For the use of all equipment present on the PICT-IBiSA, we acknowledge the PICT-IBiSA, member of the France-BioImaging national research infrastructure.

Results

Antidepressants affect the viability of TNBC cells

During a screen of FDA compounds with the objective of identifying drugs susceptible to be repurposed for TNBC tretment, we observed that a number of molecules affecting serotonin modulation and notably serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) efficiently reduced TNBC cell lines viability.

Our screen was conducted on 12 TNBC cell lines (BT20, BT549, HCC38, HCC70, HCC1143, HCC1187, HCC1937, Hs578T, MDA-MB-157, MDA-MB-231, MDA-MB-436, MDA-MB-468) reflecting the dramatic heterogeneity of the disease. From this drug discovery program, several interesting compounds were identified with significant anti-tumor potential against TNBC. Surprisingly, psychoactive compounds interacting with serotonin metabolism (*ie* antidepressant drugs and notably serotonin selective reuptake inhibitors-SSRIs) were found to be highly effective "*hits*" (Figure 1a). In particular, paroxetine and sertraline displays major effect with observed IC50 values below 10 nM to 3 µM or below 10 nM to 10 µM respectively [except for two cell lines which extrapolated IC values were estimated around 28 µM (BT20) and 38 µM (HCC70)]. Our data show a high sensitivity of TNBC cells to these compounds compared to previous published ones (Dizeyi et al, 2004; Peer et al, 2004; Rosetti et al, 2006; Gil-Ad et al, 2008). Nonetheless, some variation in the response could be observed in accordance with their assumed heterogeneity, MDA-MB-231 and Hs578T cell lines showing the highest sensitivity profiles and BT20 the lowest reactions (Figure 1b).

TNBC cell lines respond to 5-HT, synthetise and actively secrete 5-HT throught DCVs (Dense Core Vesicles)

Since Leoncikas et al (2016) noted that serotonin metabolism seems to correlate to aggressivity in breast cancer (Leoncikas et al, 2016), we decided to investigate the effect of serotonin on viability of our panel of TNBC cell lines. Considering the well documented non-linear effect of serotonin, we choose a broad range of concentrations (from 10 nM to 100 µM).

As shown in Figure 2, serotonin adjunction *in vitro* induces a mitogenic effect (Figure 2a) with up to 2-fold increase in cell proliferation (Figure 2b) for some cell lines. Nine out of 13 TNBC cell lines tested exhibited a growth stimulation and it is worth noting that that each of these cells has his own stimulatory range. At the opposite, we could not see any effect on non-tumorigenic breast cell line MCF10A and non-TNBC cell lines MCF7 and SKBr3 (Supplementary figure S4).

In order to explore if TNBC cells were able to synthetise serotonin for its precursor metabolite tryptophan (Trp), we looked at the expression of the tryptophane hydroxylase *TPH1*, the rate limiting enzyme controlling the serotonin biosynthetic capacity of the cells, and the monoamine oxydase MAOA which catabolizes 5-HT into 5-HIAA or 5-hydroxyindoleacetic acid (Figure3a). Transcriptomic analysis, shown that TNBC cell lines maintain levels of TPH1 similar to that of normal breast cells but display a significant downregulation of MAOA expression compared to their non-tumorogenic counterparts. These findings were confirmed at the protein level with all TNBC cell lines displaying TPH1 expression while MAOA could not be detected in our samples (Figure 3b), raising the possibility of potential serotonin accumulation in TNBC cells. To confirm that point, we quantified the serotonin content of those cells by high-performance liquid chromatography. As expected, TNBC cell lines showed a significant increase in intracellular serotonin levels (TNBC cells : 50,65 nM ± 4,62 ; Normal cells : 31,09 nM ± 4,3 nM, *p=0.01* ; Figure 3c).

To focus on the importance of local serotonin production, we examined the effect of carbidopa, a peripheral DOPA Decarboxylase (DDC) inhibitor which mediates the conversion of 5-hydroxytryptophan into 5-HT, on TNBC cell lines (Figure 4). A strong dose-dependant reduction in cell viability was achieved in all the cases at doses relevant for DDC inhibition doses (acellular IC50=30 µM).

In neuronal cells and some non-neuronal specialized cells (Dey et al, 1984 ; Klenchin et al, 1998 ; Scalettar et al, 2014; Baudry et al, 2015) neuropeptides and neurotransmitters are accumulated, transported and secreted by dense-core vesicles (DCVs) which regulates the calcium-dependant release of their cargo (Nurrish et al, 2014). To further examine if this kind of secretory vesicles are present in TNBC cells, we explored the subcellular structure of TN BT549 cell line using electron microscopy (Figure 5a). Surprisingly many DCVs were noticed with sizes comparable to that of neurones or even bigger (Persoon et al, 2018). Vesicular monoamine transporters VMAT1 and VMAT2, both found in DCVs membranes, serves to transfer the monoamines norepinephrine, epinephrine, dopamine, histamine, serotonin and trace amines from the cytosol into the lumen (Wimalasena et al, 2010). In an attempt to see if these DCVs were functionally active, we compared the expression of the VMAT1 and VMAT2) in BC tumors from the TCGA dataset (http://ualcan.path.uab.edu/). We found that VMA is significantly overexpressed in BC tumors, including luminal and TNBC whereas VMAT2 was significantly downregulated il all the subtypes compared to normal breast tissues (Supplementary figure S5). This observation is in agreement with other publications indicating that VMAT1 and VMAT2 are located in mutually exclusive cell types (Anlauf et al, 2003 ; Wimalasena et al, 2010).
5-HT immunogold staining coupled to electron microscopy demonstrated the existence of 5-HT within DCVs but also free serotonin in the cytoplasm and the nucleus (Figure 5c, 5d and 5e). To validate the physiopathological pertinence of this observation, we looked at the presence of DCVs in human breast tumors : microscopic visualization of tissue sections corroborate the results obtained with the cell lines and demonstrated DCVs presence in TNBC patient's samples (Figure 5b).

TNBC cell lines express mainly HTR1D and HTR1B receptors

5-HT binds to several receptors to mediate numerous cellular functions related to cell proliferation, and survival, migration or invasion in tumor cells (Sonier et al, 2006 ; Pai et al, 2009 ; Satram-Maharaj et al, 2014 ; Sarrouilhe et al, 2015 ; Liu et al, 2017). More precisely, HTR1 and HTR2 families are mostly known to be linked to carcinogenesis in several cancers (for review, Sarrouilhe et al, 2015). However, concerning breast cancer, and specifically TNBC, a complete cartography of the serotonergic receptors is still lacking as previous papers have not fully explored the different receptors subtypes and the use of few cell lines do not permit definite conclusions. In addition, authors focused mainly on transcripts

levels with some discordances and no systematic analysis between BC subtypes or at the protein level is available (Pai et al, 2009 ; Kopparapu et al, 2013 ; Chiba et al, 2015 ; Gautam et al, 2016). To address this issue, we considered mRNA expression of the 17 HTRs receptors in twelve TNBC cell lines by RT-QPCR (Figure6a) and compared the transcriptomic levels of these receptors in our cancer cell line cohort compared to non-tumorigenic breast cell lines (Figure6b). As observed in Figure 6a, TNBC cell lines predominantly express HTR1D receptor mRNA with the highest values across cell lines. The pan-cell line study highlights the presence of HTR1B mRNA in most of the cell lines. HTR2A signal was found exceptionally high in some cell lines (BT549, HCC38, Hs578t and mDA-MB-157).

We observed an overexpression of HTR1D mRNA in TNBC cell lines compared to non-tumorigenic breast ones (p=0.0353) and perceived a top-expression for HTR1B receptor compared to the others HTRs subclass, followed by HTR1D mRNA expression (Figure 6b). In contrast, some receptors where found to be completely downregulated (HTR7, p=0.0243) or around the limit of quantification due to array signal-to-noise detection. HTR3 family was also investigated and revealed HTR3A downregulation in TNBC cell lines compared to non-tumorigenic ones (p=0.0378, Supplementary figure S6). Western blotting experiment allowed to discriminate the relative protein levels of each HTR receptor in our TNBC cell lines and confirmed the presence of HTR1D and HTR1B in our models (Figure 6c).

All together, these results highlights that HTR1D and HTR1B are the predominant receptors expressed in TNBC subtype. Interestingly, the two receptors share a high amino acid sequence identity (ie 63%) and have similar ligand binding properties (Hoyer et al, 1989 ; Martin et al, 1994). In 1999, Xie et al, demonstrated that both receptor subtypes exist as monomers and homodimers when expressed alone and as monomers and heterodimers when co-expressed (Xie et al, 1999).

HTR1D and HTR1B are expressed in breast cancer tumors ad associated to poor prognosis

To validate the expression of the two receptors in BC tumors, we assessed the transcriptomic levels of *HTR1D* and *HTR1B* using the current release of Ualcan web-tool available at http://ualcan.path.uab.edu/ (Chandrashekar et al, 2017) and selecting the different tumors molecular subtypes when indicated (Figure 7). HTR1D overexpresion is significantly denoted in breast tumor samples compared to normal breast tissues (*p<1E-12*) and more specifically observed in luminal (*p<1E-12*), TN (*p=1.51E-05*) and HER2 (*p=1.39E-02*) in numerical order of magnitude enhancement. For TNBC tumors, subcategorization into Lhemann molecular subtypes revealed a statistical increase in BL1, M and UNS subgroups (*p=3.21E-02, p=4.19E-02, p=5.5E-03 respectively*) (Figure 7a). Interestingly, overexpression of *HTR1D* was also found associated with several cancer types : kidney, liver, lung, head and neck, cervix, uterine, pancreas, colon, rectum, bladder, thyroid, oesophageal and cholangiocarcinoma (Supplementary figure S7).

With respect to HTR1B, no differential expression could be seen in tumors or distinguished between BC subtypes. Only a slight increase can be discerned considering BL2, IM, M and UNS groups, even not significant maybe due to the small number of cases (Figure 7b).

To determine whether the expression of these receptors is associated with prognosis in breast cancers, we analyzed HTR1D and HTR1B mRNA levels by quantitative RT-PCR in a large series of 526 primary breast tumors with known clinical/pathological status and long-term outcome. Composition (101 HR-/ERBB2- (TNBC), 73 HR-/ ERBB2+, 294 HR+/ERBB2- and 58 HR+/ERBB2+ cases), clinical, pathological and biological characteristics of the entire cohort are described in Supplementary table S2. In this cohort, a high histological grade, high pathological size, lymph node status >3 and negative

progesterone receptor status were significantly associated with a lower metastasis-free survival (MFS) (Table 1). Analysis of this cohort allowed to demonstrate that a high level of HTR1D or HTR1B expression is associated with a statistically significant lower metastasis-free survival of breast cancer patient (ascertained with the log-rank test, *p= 0.00025 and p=0.019* respectively), (Figure 7c). Impressively, in triple negative breast cancer subtype, the expression levels of the two receptors is strongly associated with prognosis and allows the stratification of those patients according to the huge difference observed in the outcome (HTR1D: *p=0.0016*; HTR1B: *p=0.0023*; Figure 7d). Patients subpopulation with HTR1D high/HTR1B high profiles shows the poorest prognosis and patients subpopulation HTR1D low/HTR1B low the better outcome in both situations (BC: *p= 0.0014*; TNBC: *p=0.0027*).

Besides that, HTR1D expression is outstandingly associated with MFS of HR+/ERBB2 breast cancer patients (*p=0.00041*) and the same trend was observed for HTR1B even not significant, suggesting HTR1D and probably HTR1B implication in the physiopathology of luminal tumors too (Supplementary figure S8).

To figure out if HTR1D and HTR1B could be independent prognostic factors, we performed a multivariate analysis using the cox proportional hazards regression model in our BC population. We tested the influence of HTR1D and HTR1B mRNA levels on MFS, together with the histological grade, lymph-node status, pathological size, and progesterone receptor status. We found that lymph node invasion (*p=0,00000011*), high pathological size (*p=0,004*) and high HTR1D expression (*p=0,000065*) were significantly associated with a poorer prognosis in breast cancer (Table 1a). In the same way, that lymph node invasion (*p= 0,00000025*), high pathological size (*p=0.0026*) and high HTR1B expression (*p=0.011*) were also statistically associated (Table 1b). These results allow to conclude that HTR1D and HTR1B mRNA expression are independent prognostic factors of BC.

Kaplan-Meier curves illustrating the survival probability in different cancers based on transcriptomic levels of *HTR1D* or *HTR1B* were also obtained using the Ualcan web-tool, interrogating the database for the different tumors types. For gastric cancer, data were obtained using KMplot web-tool available at www.kmplot.com (Lanczky et al, 2016) using probe ID "207368_at". Lower expression level of *HTR1D* was found associated with a longer survival of patients for several cancer type (mesothelioma, lower grade glioma, gastric cancer, kidney, liver, lung, head and neck, pancreas, cervix). Lower expression level of *HTR1B* was found associated with a longer survival of mesothelioma patients. The results of the analysis of cancer patient's survival are illustrated in Supplementary table S9.

With the goal objective to confirm the presence of these potential biomarkers at the protein level in tumor samples, immunohistochemistry staining was also conducted in 64 breast tumor specimens. HTR1D protein expression was detected in 94% (60/64) of cases while HTR1B protein expression was detected in 94% (60/64). Importantly, only one tumor displayed negative staining for both receptors. HTR1D and HTR1B immunoreactivities were variable (considered as *« Low », « Medium » or « High »)* and regardless of tumor type (Figure 7e). Heterogeneous staining were visualized, both membranous and cytoplasmic. Sometimes spatially disparate staining were found within the tumor section area. The expression pattern of each protein was then explored and exhibited a significant positive correlation between membranous H-score staining for these receptors indicating co-expression between them and possible heterodimers (Figure 7f). Is is noteworthy that HTR1D expression (H-score total and membranous) was increased with SBR histological grade (grade I vs grade II : *p=0.0434* ; grade I vs grade III : *p=0.0277,* Figure 7g) once again providing prognostic interest for this receptor.

Collectively, these results show that HTR1D and HTR1B are expressed in breast cancer and their mRNA expression is an independent prognostic factor of BC. For TNBC subpopulation, the poorer prognosis

expressing high HTR1D and/or high HTR1B levels suggests that these receptors plays a role in the biology of TN breast tumors and could represent therapeutic targets for their treatment.

Hsa-miR-599 expression explains HTR1D overexpression

To tackle the issue of HTR1D and HTR1B ongogenic profile in BC and TNBC, we wonder if any microRNA could post-transcriptionally modulate their gene expression binding to 3' untranlated region (UTR) of the target mRNAs (Bartel et al, 2009). Indeed, it is well known that miRNAs are involved in multiples steps of carcinogenesis including proliferation, cell survival, migration, invasion, and tumor metastasis (Vasudevan et al, 2007 ; Shen et al, 2013). Furthermore, altered miRNAs are documented in breast cancer pathogenesis that subsequently affect tumor suppressor genes or ongogenes and downstream pathways (Asghari et al, 2016 ; Peng et al, 2016 ; Adhami et al, 2017).

To determine the potential miRNA able to target HTR1D or HTR1B mRNAs, we used TargetScan web-tool (http://www.targetscan.org/vert_72/). As no miRNA was predicted to bind HTR1B with parameters of conservation, we focused on HTR1D predictions : three miRNAs were potential candidates : hsa-miR-599, hsa-miR-379-5p and hsa-miR-3529-5p (ranked by their relative scores).

To decipher if one of these candidates could physiologically explain the expression levels of HTR1D, we compared the transcript levels of HTR1D messenger and the different microRNAs identified by our in-silico analysis. In TNBC cell lines, we found a linear negative correlation between hsa-miR-599 and HTR1D expression (figure 8a). To study the relevance of this observation, we examined the expression level of HTR1D after transfection of hsa-miR-599 mimic or control into BT549 cell line by western blotting. The expression of HTR1D was lower in the mimic condition than in the control (Figure 8b). We also investigated cell growth in this mimic experiment and forced HTR1D downregulation inhibited BT549 cell viability (Figure 8c).

Bearing in mind the prognostic value of the HTR1D receptor in TNBC, and to confirm the implication of HTR1D in tumors samples we assessed the relationship between hsa-miR-599 and TNBC survival using KMplot webtool. As a confirmation of our findings, hsa-miR-599 expression was significantly associated to patient overall survival (OS). Kaplan-Meier curves of two groups based on the microRNA level were notably different (log-rank *p=0.0054*) showing median survival of 95,13 months and 115,73 months at ten years for patients in high-risk and low-risk groups, respectively (Figure 8d).

Inhibition of HTR1D and HTR1B reduce TNBC cell viability and impairs Akt/mTOR signaling pathway

In order to further understand the role of HTR1D and HTR1B in the biology of TNBC, we took advantage of the existence of some inhibitors of these receptors. HTR1D selective antagonist (BRL15572) and HTR1D/HTR1B potent and dual antagonist (GR127935) markedly suppressed the viability of the different TNBC cell lines in a dose-dependant manner (Figure 9a). BRL15572 and GR127935 caused a 50–100% suppression of TNBC cell viability, and were less effective in MDA-MB-231 cells in case of mono-inhibition (Figure 9a).

Reduced cell viability can be due to decreased cell proliferation and/or increased apoptosis. BRL15572 and GR127935 treatment impairs BT549 cell proliferation as illustrated by BrdU incorporation inhibition (Figure 9b) and induces apoptotic cell death in a dose-dependant manner (Figure 9c).

HTR1A-HTR1F receptors are Gi/G0 coupled receptors that activates intracellular messenger cascade to produce an inhibition of adenylyl cyclase decreasing cellular levels of cAMP (Goadsby et al, 1998 ; Millan et al, 2008). In addition to their classic serotonin signalling pathways, there is increasing evidence that serotonin receptors can directly modulate the activity of other signalling pathways such as MAPK/ERK1/2, PI3K/Akt/mTor, Wnt/βCatenin, etc in both normal and transformed cells (Cowen et al, 2007 ; Yun et al, 2007 ; Liang et al, 2013 ; Gurbuz et al, 2014 ; Sui et al, 2015 ; Fatima et al, 2016 ; Gurbuz et al, 2016 ; Weidmann et al, 2018).

Interestingly, one hour incubation of BT549 cells with GR127935 sharply decreased phosphorylation of Akt (Ser473) together with reductions in the phosphorylation status and activity of mTor, S6K or GSK3β wilst no difference were distinguished for MEK1/2 or ERK1/2 (Figure 9d). Furthermore, treatment with 5-HT prevented GR127935-induced inhibition of Akt (Figure 9e).

Finally, silencing the expression of HTR1D or HTR1B in BT549 cells significantly compromised their viability. The silencing of both *HTR1D* and *HTR1B* lead to a stronger decrease of BT549 cell viability (Figure 9f).

These results suggest the potential use or 5-HTR1D inhibitors alone or in combination with 5-HTR1B inhibitors in the treatment of cancer, in particular breast cancer and in particular triple negative breast cancer.

Ex vivo cultures from chemoresistant TNBC PDX models are sensitive to 5-HT metabolism inhibition

The translational research department of Institut Curie owns a large collection of triple-negative breast cancer derived PDX models (Marangoni et al, 2007, Reyal et al, 2012, Coussy et al, 2019) that could be used as surrogates to represent individual patients in order to evaluate the antitumoral efficacy of given experimental treatments. Western blotting performed in 11 TNBC PDX models to ascertain the presence of HTR1D and HTR1B confirmed high expression of the protein in our models (Figure 10a). Four xenografts showing *in vivo* resistance to paclitaxel (PDX_BC1, PDX_BC4, PDX_BC8 and PDX_BC10) were first probed for their sensitivity to serotonin metabolism-related compounds (ie antidepressant paroxetine and 5-HT synthesis inhibitor carbidopa) as well as HTR1D/HTR1B antagonist GR127935 using *ex-vivo* cultures as described by Bruna et al (2016) with the aim to select relevant models for further *in vivo* experiments. As internal validation of this potential predictive approach, paclitaxel sensitivity was challenged *ex vivo* at the same time and confirmed the resistant profile of those models with a plateau perceived even at large doses (Figure 10b). An example of *in vivo* resistance observed with paclitaxel treatment in PDX_BC8 is provided as confirmation (Supplemental S10). Short-term culture isolated from all these PDX explants exposed to paroxetine or GR127935 treatments were remarkably affected with strong inhibition of cell viability (Figure 10b).

Preclinical evaluation of 5-HT modulation in TNBC PDX model BC8.

In confidence to our previous *ex vivo* experiments, we performed *in vivo* evaluation of paroxetine and GR127935 drugs in PDX_BC8 model. As no optimal antitumoral dose for these drugs were knwown in breast cancer, we conducted a dose-efficacy study with daily paroxetine administration (4 mg/kg, 8mg/kg and 12 mg/kg, Figure 11a). No statistical decrease could be observed for these doses in this model. In the same way, we tested 3 doses for the non-FDA drug GR127935 (0,1 mg/kg, 25 mg/kg and 100 mg/kg) and could'nt see any statistical reduction in tumor growth (figure 11b).

Discussion

TNBC is a very aggressive disease with limited therapeutic options and significant resistance to treatment. Preliminary data obtained in our laboratory during a high throughput drug screening identified antidepresssant compounds interacting with serotonin metabolism, notably two SSRIs (paroxetine and sertraline) as very efficient in reducing TNBC viability. Dysregulation of the serotonergic system has been reported in different cancers including breast cancer and recently, Leoncikas et al, (2016) showed that poor prognosis in breast cancers (ie including a large proportion of TNBC subtype) was associated with serotonin synthesis. Keeping in mind that TNBC is a highly heterogeneous BC subtype and aware of the scarce and conflicting data available in the literature, we decided to investigate serotonin metabolism in TNBC physiopathology by using a panel of TNBC cell lines encompassing the diversity of the disease. Consistent with the hypothesis that local production of serotonin in tumors could have a positive effect on tumour cell viability, we observed proliferative effects of serotonin in different TNBC cell line without major effects on controls. Interestingly, our data are similar to those reported by Leoncikas et al (2016) who did not find a significant effect on the triple negative MDA-MD-231, the luminal MCF7 or the HER2 amplified SKBr3 cell lines and by Gautam et al (2016) for the non-tumorigenic breast cell line MCF10A.

Serotonin synthesis capacity was assessed to demonstrate autocrine 5-HT stimulation. Transcriptomic and protein analysis showed that serotonin synthesis was supported by TPH1 expression while TPH2, the brain specific isoform could not be detected in all the samples tested. Of note, we identified a downregulation in the expression of the monamines oxydases which are responsible for the degradation of 5-HT into 5-HIAA leading to a significant increase in 5-HT intracellular content compared to non-tumorigenic breast cell lines. To go further, we demonstrated in this work that both TNBC cell lines and tumor samples contain many bioamine storage vesicles (DCVs), as evidenced by electron microscopy. We also observed a significant upregulation in vesicular transporter 1 (VMAT1) which assume the storage of 5-HT among others in these cells indicating an active transport into these vesicles. The presence of serotonin in the DCVs, was then confirmed by immunogold staining. Serotonin was also detected free in the cytoplasm or the nucleus. Interestingly, 5-HT can be posttranslationally attached to target proteins by transglutaminases in a process known as serotonylation (Griffin et al, 2002 ; Walther et al, 2003 ; Watts et al, 2009) or more recently identified as an epigenetic histone H3 mark (H3K5meQ4ser) controlling chromatin architecture and gene transcrition (Farrelly et al, 2019). This raises the possibility of epigenetics effects of 5-HT in TNBC. Finally, we examined the effect carbidopa, a peripheral inhibitor of DDC (DOPA Decarboxylase) enzymes to abrogate serotonin production in our cell lines. Carbidopa exposure promoted a strong reduction in cell viability in all the cell lines at doses corresponding to DDC inhibition and thus serotonin depletion.

Several serotonin receptors have been implicated in carcinogenesis and metastatic progression. In this work, for the first time we studied the involvement of the different serotonergic players in TNBC in an extensive way. We first used qRT-PCR to examine the expression of 17 HTR genes in a series of 12 TNBC cell lines which pinpointed two predominant receptors: HTR1D and HTR1B (Figure 6), with HTR1D being statistically upregulated in BC tumor samples including TNBC. Importantly, we could observe a major impact of the expression levels of these two receptors in TNBC prognosis allowing a clear stratification of TNBC based on patient's survival. HTR1D and HTR1B expression was also confirmed at the protein level in breast tumor samples by immunohistochemistry (figure 7). Staining analysis revealed a significant increase in HTR1D total and membranous H-score with histological grading, further confirming HTR1D potential implication in TNBC aggresiveness. Thus, we provide that HTR1D/HTR1B expression is a strong prognosis factor in TNBC and could be useful biomarkers to predict outcome in TNBC. Our *in vitro* results demonstrated for the first time that HTR1D and HTR1B could constitute therapeutic targets in TNBC. However, while *ex vivo* data were encouraging, we could not prove an antitumoral effect *in vivo* with the selected PDX model. As the GR127935 compound is

not a FDA appoved compound we did not have any indication on the right schedule and doses that will be suited to see any antitumor effect *in vivo*. Therefore, we arbitrary choose three doses of GR127935 as well as paroxetine to cover a large range of possible actions. Unfortunately, according to the specific pharmacological properties of the 5-HT metabolism (inverted U-shape), these concentrations may be not optimal in reducing tumor growth *in vivo.* Further examinations using several doses together with pharmacological investigations (biodisponibility studies, pharmacokinetics, etc) are needed. Another point could be the timepoint used for these experiments. Actually, TNBC PDX are fast growing models and it had been shown that antidepressant effects are not immediate, and take time to work (in general, 6 to 8 weeks). This delayed action is due to complex mechanisms including epigenetic remodeling and several weeks are required to reach equilibrium (Machado-Vieira et al, 2010). Therefore, so long-term treatment or pretreatment with the drugs may be needed to observe any *in vivo* efficacy.

As shown is this paper, serotonin can be synthetized by TNBC cells and fuels proliferation by autocrine stimulation but serotonin can also act as a non-cancer cell autonomous growth factor coming from the microenvironment (blood supply, immune cells, etc…). In this way, inhibiting serotonin metabolism with a single agent may be not sufficient to block serotonin pleiotropic actions in TNBC physiopathology. Combinations of therapies targeting HTR1D/HT1B receptors with antidepressants and/or abrogation of intracellular synthesis might be evaluated. In the same way, serotonin receptors others than HTR1D and HTR1B can exert redundant functions and mediate cellular rescues which is a common phenomenon for cancer cells in their resistance to treatment. We tested only one PDX preclinical model in this study to evaluate the potential therapeutic option for TNBC. It is noteworthy to mention that the selected model is derived from a TNBC patient who previously resisted to neoadjuvant chemotherapy reflecting very aggressive features for this tumor. As TNBC is a very heterogeneous subtype, the proof of concept must be pursued with more *in vivo* models to conclude.

All together, our results indicate that serotonin metabolism could be very important in TNBC physiopathology. Our data identifies potential prognostic biomarkers for TNBC and suggest then adequate serotonin modulation could be a potential therapeutic intervention in this dismal disease. However, the complexity of the serotonergic system makes it difficult to make a clear proof of concept for treatment. More efforts in the comprehension of the relationship between serotonin, HTR1D/HTR1B receptors and TNBC biology are needed to identify the best way of translating clinically our results.

References

Adhami M, Haghdoost AA, Sadeghi B, Malekpour Afshar R. Candidate miRNAs in human breast cancer biomarkers: a systematic review. Breast Cancer. 2018 Mar;25(2):198-205. doi: 10.1007/s12282-017-0814-8. Epub 2017 Nov 3. Review. PubMed PMID: 29101635.

Agarwal V, Bell GW, Nam J, Bartel DP. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *eLife, 4:e05005*, (2015)

Ahern GP. 5-HT and the immune system. Curr Opin Pharmacol. 2011 Feb;11(1):29-33. doi: 10.1016/j.coph.2011.02.004. Epub 2011 Mar 8. Review. PubMed PMID: 21393060; PubMed Central PMCID: PMC3144148.

Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. Am Soc Clin Oncol Educ Book.2016;35:34-42. doi: 10.14694/EDBK_159135. Review. PubMed PMID: 27249684.

Anlauf M, Eissele R, Schäfer MK, Eiden LE, Arnold R, Pauser U, Klöppel G, Weihe E. Expression of the two isoforms of the vesicular monoamine transporter (VMAT1 and VMAT2) in the endocrine pancreas and pancreatic endocrine tumors. J Histochem Cytochem. 2003 Aug;51(8):1027-40. PubMed PMID: 12871984.

Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Velasco-Velázquez MA, Garcés-Alvarez ME, Hurtado-Alvarado G, Quintero-Fabian S, Pavón L. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. J Immunol Res. 2015;2015:354957. doi: 10.1155/2015/354957. Epub 2015 Apr 19. Review. PubMed PMID: 25961058; PubMed Central PMCID: PMC4417587.

Asghari F, Haghnavaz N, Baradaran B, Hemmatzadeh M, Kazemi T. Tumor suppressor microRNAs: Targeted molecules and signaling pathways in breast cancer. Biomed Pharmacother. 2016 Jul;81:305-317. doi: 10.1016/j.biopha.2016.04.011. Epub 2016 Apr 23. Review. PubMed PMID: 27261608.

Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell. 2009 Jan 23;136(2):215-33. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002. Review. PubMed PMID:19167326; PubMed Central PMCID: PMC3794896.

Baudry A, Alleaume-Butaux A, Dimitrova-Nakov S, Goldberg M, Schneider B, Launay JM, Kellermann O. Essential Roles of Dopamine and Serotonin in Tooth Repair: Functional Interplay Between Odontogenic Stem Cells and Platelets. Stem Cells. 2015 Aug;33(8):2586-95. doi: 10.1002/stem.2037. Epub 2015 May 26. PubMed PMID: 25865138.

Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. Annu Rev Med. 2009;60:355-66. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802. Review. PubMed PMID: 19630576; PubMed Central PMCID: PMC5864293.

Bièche I, Onody P, Laurendeau I, Olivi M, Vidaud D, Lidereau R, Vidaud M. Real-time reverse transcription- PCR assay for future management of *ERBB2*-based clinical applications. Clin Chem. 1999; 45:1148–56.

Bièche I, Parfait B, Laurendeau I, Girault I, Vidaud M, Lidereau R. Quantification of estrogen receptor alpha and beta expression in sporadic breast cancer. Oncogene. 2001A; 20:8109–15. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204917.

Bieche I, Parfait B, Le Doussal V, Olivi M, Rio MC, Lidereau R, Vidaud M. Identification of cga as a novel estrogen receptor-responsive gene in breast cancer: an outstanding candidate marker to predict the response to endocrine therapy. Cancer Res. 2001B; 61:1652–8.

Bruna A, Rueda OM, Greenwood W, Batra AS, Callari M, Batra RN, Pogrebniak K, Sandoval J, Cassidy JW, Tufegdzic-Vidakovic A, Sammut SJ, Jones L, Provenzano E, Baird R, Eirew P, Hadfield J, Eldridge M, McLaren-Douglas A, Barthorpe A, Lightfoot H, O'Connor MJ, Gray J, Cortes J, Baselga J, Marangoni E, Welm AL, Aparicio S, Serra V, Garnett MJ, Caldas C. A Biobank of Breast Cancer Explants with Preserved Intra-tumor Heterogeneity to Screen Anticancer Compounds. Cell. 2016 Sep 22;167(1):260-274.e22. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.041. Epub 2016 Sep 15. PubMed PMID: 27641504; PubMed Central PMCID: PMC5037319.

Buhot MC, Malleret G, Segu L. Serotonin receptors and cognitive behaviour--an update. IDrugs. 1999 May;2(5):426-37. PubMed PMID: 16155845.

Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. J Psychopharmacol. 2017 Sep;31(9):1091-1120. doi: 10.1177/0269881117725915. Epub 2017 Aug 31. Review. PubMed PMID: 28858536; PubMed Central PMCID: PMC5606297.

Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, Creighton CJ, Ponce-Rodriguez I, Chakravarthi BVSK, Varambally S. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. Neoplasia. 2017 Aug;19(8):649-658. doi: 10.1016/j.neo.2017.05.002. Epub 2017 Jul 18. PubMed PMID: 28732212; PubMed Central PMCID: PMC5516091.

Chiba T, Kimura S, Takahashi K, Morimoto Y, Maeda T, Sanbe A, Ueda H, Kudo K. Serotonin regulates β-casein expression via 5-HT7 receptors in human mammary epithelial MCF-12A cells. Biol Pharm Bull. 2015;38(3):448-53. doi: 10.1248/bpb.b14-00723. PubMed PMID: 25757927.

Coussy F, de Koning L, Lavigne M, Bernard V, Ouine B, Boulai A, El Botty R, Dahmani A, Montaudon E, Assayag F, Morisset L, Huguet L, Sourd L, Painsec P, Callens C, Chateau-Joubert S, Servely JL, Larcher T, Reyes C, Girard E, Pierron G, Laurent C, Vacher S, Baulande S, Melaabi S, Vincent-Salomon A, Gentien D, Dieras V, Bieche I, Marangoni E. A large collection of integrated genomically characterized patient-derived xenografts highlighting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. Int J Cancer. 2019 Mar 12. doi: 10.1002/ijc.32266. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30859564.

Cowen DS. Serotonin and neuronal growth factors - a convergence of signaling pathways. J Neurochem. 2007 Jun;101(5):1161-71. Epub 2007 Jan 5. Review. PubMed PMID: 17286594.

Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. Lancet. 2017 Jun 17;389(10087):2430-2442. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32454-0. Epub 2016 Dec 7.Review. PubMed PMID: 27939063.

Dey RD, Hoffpauir J. Ultrastructural immunocytochemical localization of 5-hydroxytryptamine in gastric enterochromaffin cells. J Histochem Cytochem. 1984 Jun;32(6):661-6. PubMed PMID: 6373917.

Dizeyi N, Bjartell A, Nilsson E, Hansson J, Gadaleanu V, Cross N, Abrahamsson PA. Expression of serotonin receptors and role of serotonin in human prostate cancer tissue and cell lines. Prostate. 2004 May 15;59(3):328-36. PubMed PMID:15042609.

Farrelly LA, Thompson RE, Zhao S, Lepack AE, Lyu Y, Bhanu NV, Zhang B, Loh YE, Ramakrishnan A, Vadodaria KC, Heard KJ, Erikson G, Nakadai T, Bastle RM, Lukasak BJ, Zebroski H 3rd, Alenina N, Bader M, Berton O, Roeder RG, Molina H, Gage FH, Shen L, Garcia BA, Li H, Muir TW, Maze I. Histone serotonylation is a permissive modification that enhances TFIID binding to H3K4me3. Nature. 2019 Mar;567(7749):535-539. doi: 10.1038/s41586-019-1024-7. Epub 2019 Mar 13. PubMed PMID: 30867594; PubMed Central PMCID: PMC6557285.

Fatima S, Shi X, Lin Z, Chen GQ, Pan XH, Wu JC, Ho JW, Lee NP, Gao H, Zhang G, Lu A, Bian ZX. 5-Hydroxytryptamine promotes hepatocellular carcinoma proliferation by influencing β-catenin. Mol Oncol. 2016 Feb;10(2):195-212. doi: 10.1016/j.molonc.2015.09.008. Epub 2015 Sep 30. PubMed PMID: 26474915; PubMed Central PMCID: PMC5528951.

Gaddum JH, Picarelli ZP. Two kinds of tryptamine receptor. Br J Pharmacol Chemother. 1957 Sep;12(3):323-8. PubMed PMID: 13460238; PubMed Central PMCID:PMC1509685.

Gautam J, Banskota S, Regmi SC, Ahn S, Jeon YH, Jeong H, Kim SJ, Nam TG, Jeong BS, Kim JA. Tryptophan hydroxylase 1 and 5-HT(7) receptor preferentially expressed in triple-negative breast cancer promote cancer progression through autocrine serotonin signaling. Mol Cancer. 2016 Nov 21;15(1):75. PubMed PMID:27871326; PubMed Central PMCID: PMC5117586.

Gil-Ad I, Zolokov A, Lomnitski L, Taler M, Bar M, Luria D, Ram E, Weizman A. Evaluation of the potential anti-cancer activity of the antidepressant sertraline in human colon cancer cell lines and in colorectal cancer-xenografted mice. Int J Oncol. 2008 Aug;33(2):277-86. PubMed PMID: 18636148.

Goadsby, PJ; (1998) Serotonin 5-HT1B/1D receptor agonists in migraine - Comparative pharmacology and its therapeutic implications. CNS DRUGS, 10 (4) 271 - 286.

Griffin M, Casadio R, Bergamini CM. Transglutaminases: nature's biological glues. Biochem J. 2002 Dec 1;368(Pt 2):377-96. Review. PubMed PMID: 12366374; PubMed Central PMCID: PMC1223021.

Gurbuz N, Ashour AA, Alpay SN, Ozpolat B. Down-regulation of 5-HT1B and 5-HT1D receptors inhibits proliferation, clonogenicity and invasion of human pancreatic cancer cells. PLoS One. 2014 Sep 30;9(9):e110067.

doi: 10.1371/journal.pone.0110067. eCollection 2014. PubMed PMID: 25268648; PubMedCentral PMCID: PMC4182508.

Gurbuz N, Asoglu MR, Ashour AA, Salama S, Kilic GS, Ozpolat B. A selective serotonin 5-HT(1B) receptor inhibition suppresses cells proliferation and induces apoptosis in human uterine leiomyoma cells. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Nov;206:114-119. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.006. Epub 2016 Aug 10. PubMed PMID: 27669395.

Heidbreder CA, Lacroix L, Atkins AR et al. Development and application of a sensitive high performance ion-exchange chromatography method for the simultaneous measurement of dopamine, 5-hydroxytryptamine and norepinephrine in microdialysates from the rat brain. J Neurosci Methods 2001;112:135-144.

Herr N, Bode C, Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. Front Cardiovasc Med. 2017 Jul 20;4:48. doi: 10.3389/fcvm.2017.00048. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28775986; PubMed Central PMCID: PMC5517399.

Hoyer D, Middlemiss DN. Species differences in the pharmacology of terminal 5-HT autoreceptors in mammalian brain. Trends Pharmacol Sci. 1989 Apr;10(4):130-2. Review. PubMed PMID: 2665245.

Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). Pharmacol Rev. 1994 Jun;46(2):157-203. Review. PubMed PMID: 7938165.

Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav. 2002 Apr;71(4):533-54. Review. PubMed PMID: 11888546.

Hurbain I., Romao M., Bergam P., Heiligenstein X., Raposo G.(2017) Analyzing Lysosome-Related Organelles by Electron Microscopy. In: Öllinger K., Appelqvist H. (eds) Lysosomes. Methods in Molecular Biology, vol 1594. Humana Press, New York, NY

Julius D, Livelli TJ, Jessell TM, Axel R. Ectopic expression of the serotonin 1c receptor and the triggering of malignant transformation. Science. 1989 Jun 2;244(4908):1057-62. PubMed PMID: 2727693.

Julius D, Huang KN, Livelli TJ, Axel R, Jessell TM. The 5HT2 receptor defines a family of structurally distinct but functionally conserved serotonin receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Feb;87(3):928-32. PubMed PMID: 2300586; PubMed Central PMCID: PMC53382.

Kendig DM, Grider JR. Serotonin and colonic motility. Neurogastroenterol Motil. 2015 Jul;27(7):899-905. doi: 10.1111/nmo.12617. Review. PubMed PMID: 26095115; PubMed Central PMCID: PMC4477275.

Klenchin VA, Kowalchyk JA, Martin TF. Large dense-core vesicle exocytosis in PC12 cells. Methods. 1998 Oct;16(2):204-8. PubMed PMID: 9790867.

Kopparapu PK, Tinzl M, Anagnostaki L, Persson JL, Dizeyi N. Expression and localization of serotonin receptors in human breast cancer. Anticancer Res. 2013 Feb;33(2):363-70. PubMed PMID: 23393325.

Lanczky A, Nagy A, Bottai G, Munkacsy G, Paladini L, Szabo A, Santarpia L, Gyorffy B. miRpower: a web-tool to validate survival-associated miRNAs utilizing expression data from 2,178 breast cancer patients, Breast Cancer Res Treat. 2016;160(3):439-446.

Launay JM, Birraux G, Bondoux D, Callebert J, Choi DS, Loric S, Maroteaux L. Ras involvement in signal transduction by the serotonin 5-HT2B receptor. J Biol Chem. 1996 Feb 9;271(6):3141-7. PubMed PMID: 8621713.

Leoncikas V, Wu H, Ward LT, Kierzek AM, Plant NJ. Generation of 2,000 breast cancer metabolic landscapes reveals a poor prognosis group with active serotonin production. Sci Rep. 2016 Jan 27;6:19771. doi: 10.1038/srep19771. PubMed PMID:26813959; PubMed Central PMCID: PMC4728432.

Liang C, Chen W, Zhi X, Ma T, Xia X, Liu H, Zhang Q, Hu Q, Zhang Y, Bai X, Liang T. Serotonin promotes the proliferation of serum-deprived hepatocellular carcinoma cells via upregulation of FOXO3a. Mol Cancer. 2013 Feb 19;12:14. doi: 10.1186/1476-4598-12-14. PubMed PMID: 23418729; PubMed Central PMCID: PMC3601970.

Liu S, Miao R, Zhai M, Pang Q, Deng Y, Liu S, Qu K, Liu C, Zhang J. Effects and related mechanisms of serotonin on malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma via regulation of Yap. Oncotarget. 2017 Jul 18;8(29):47412-47424. doi: 10.18632/oncotarget.17658. PubMed PMID: 28537892; PubMed Central PMCID: PMC5564575.

Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, Latov D, Henter ID, Salvadore G, Zarate CA. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. Pharmaceuticals (Basel). 2010 Jan 6;3(1):19-41. Review. PubMed PMID: 27713241; PubMed Central PMCID: PMC3991019.

Marangoni E, Vincent-Salomon A, Auger N, Degeorges A, Assayag F, de Cremoux P, de Plater L, Guyader C, De Pinieux G, Judde J-G, Rebucci M, Tran-Perennou C, Sastre-Garau X, Sigal-Zafrani B, Delattre O, Diéras V, Poupon M-F. A new model of patient tumor-derived breast cancer xenografts for preclinical assays, Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 13, 3989–3998 (2007).

Martin GR, Humphrey PP. Receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature. Neuropharmacology. 1994 Mar-Apr;33(3-4):261-73. Review. PubMed PMID: 7984266.

Millan MJ, Marin P, Bockaert J, Mannoury la Cour C. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. Trends Pharmacol Sci. 2008 Sep;29(9):454-64. doi: 10.1016/j.tips.2008.06.007. Review. PubMed PMID: 18676031.

Mouillet-Richard S, Nishida N, Pradines E et al. Prions impair bioaminergic functions through serotonin- or catecholamine-derived neurotoxins in neuronal cells. J Biol Chem 2008;283:23782-23790.

Müller T, Dürk T, Blumenthal B, Grimm M, Cicko S, Panther E, Sorichter S,
Herouy Y, Di Virgilio F, Ferrari D, Norgauer J, Idzko M. 5-hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo. PLoS One. 2009 Jul 31;4(7):e6453. doi:10.1371/journal.pone.0006453. PubMed PMID: 19649285; PubMed Central PMCID:PMC2714071.

Nurrish S. Dense core vesicle release: controlling the where as well as the when. Genetics. 2014 Mar;196(3):601-4. doi: 10.1534/genetics.113.159905. PubMed PMID: 24653208; PubMed Central PMCID: PMC3948793.

Pai VP, Marshall AM, Hernandez LL, Buckley AR, Horseman ND. Altered serotonin physiology in human breast cancers favors paradoxical growth and cell survival. Breast Cancer Res. 2009;11(6):R81. doi: 10.1186/bcr2448. Epub 2009 Nov 10. PubMed PMID: 19903352; PubMed Central PMCID: PMC2815543.

Peer D, Dekel Y, Melikhov D, Margalit R. Fluoxetine inhibits multidrug
resistance extrusion pumps and enhances responses to chemotherapy in syngeneic and in human xenograft mouse tumor models. Cancer Res. 2004 Oct 15;64(20):7562-9.PubMed PMID: 15492283.

Prat A, Cheang MC, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, Tyldesley S, Gelmon K, Bernard PS, Nielsen TO, Perou CM. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. J Clin Oncol. 2013 Jan 10;31(2):203-9. doi:10.1200/JCO.2012.43.4134. Epub 2012 Dec 10. PubMed PMID: 23233704; PubMed Central PMCID: PMC3532392.

Peng F, Xiong L, Tang H, Peng C, Chen J. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through microRNAs: clinical and biological significance of microRNAs in breast cancer. Tumour Biol. 2016 Nov;37(11):14463-14477. Epub 2016 Sep 19. Review. PubMed PMID: 27644253.

Persoon CM, Moro A, Nassal JP, Farina M, Broeke JH, Arora S, Dominguez N, van Weering JR, Toonen RF, Verhage M. Pool size estimations for dense-core vesicles in mammalian CNS neurons. EMBO J. 2018 Oct 15;37(20). pii:

e99672. doi: 10.15252/embj.201899672. Epub 2018 Sep 5. PubMed PMID: 30185408; PubMed Central PMCID: PMC6187028.

Reyal F, Guyader C, Decraene C, Lucchesi C, Auger N, Assayag F, De Plater L, Gentien D, Poupon MF, Cottu P, De Cremoux P, Gestraud P, Vincent-Salomon A, Fontaine JJ, Roman-Roman S, Delattre O, Decaudin D, Marangoni E. Molecular profiling of patient-derived breast cancer xenografts. Breast Cancer Res. 2012 Jan 16;14(1):R11. PubMed PMID: 22247967; PubMed Central PMCID: PMC3496128.

Rosetti M, Frasnelli M, Tesei A, Zoli W, Conti M. Cytotoxicity of different selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) against cancer cells. J Exp Ther Oncol. 2006;6(1):23-9. PubMed PMID: 17228521.

Sarrouilhe D, Clarhaut J, Defamie N, Mesnil M. Serotonin and cancer: what is the link? Curr Mol Med. 2015;15(1):62-77. Review. PubMed PMID: 25601469.

Satram-Maharaj T, Nyarko JN, Kuski K, Fehr K, Pennington PR, Truitt L, Freywald A, Lukong KE, Anderson DH, Mousseau DD. The monoamine oxidase-A inhibitor clorgyline promotes a mesenchymal-to-epithelial transition in the MDA-MB-231 breast cancer cell line. Cell Signal. 2014 Dec;26(12):2621-32. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.08.005. Epub 2014 Aug 22. PubMed PMID: 25152370.

Scalettar BA, Shaver D, Kaech S, Lochner JE. Super-resolution imaging of neuronal dense-core vesicles. J Vis Exp. 2014 Jul 2;(89). doi: 10.3791/51394. PubMed PMID: 25046659; PubMed Central PMCID: PMC4211406.

Shen J, Stass SA, Jiang F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. Cancer Lett. 2013 Feb 28;329(2):125-36. doi:10.1016/j.canlet.2012.11.001. Epub 2012 Nov 27. Review. PubMed PMID: 23196059; PubMed Central PMCID: PMC3552101.

Siddiqui EJ, Shabbir MA, Mikhailidis DP, Mumtaz FH, Thompson CS. The effect of serotonin and serotonin antagonists on bladder cancer cell proliferation. BJUInt. 2006 Mar;97(3):634-9. PubMed PMID: 16469039.

Sonier B, Arseneault M, Lavigne C, Ouellette RJ, Vaillancourt C. The 5-HT2A serotoninergic receptor is expressed in the MCF-7 human breast cancer cell line and reveals a mitogenic effect of serotonin. Biochem Biophys Res Commun. 2006 May 19;343(4):1053-9. Epub 2006 Mar 24. PubMed PMID: 16580628.

Sui H, Xu H, Ji Q, Liu X, Zhou L, Song H, Zhou X, Xu Y, Chen Z, Cai J, Ji G,Li Q. 5-hydroxytryptamine receptor (5-HT1DR) promotes colorectal cancer metastasis by regulating Axin1/β-catenin/MMP-7 signaling pathway. Oncotarget.2015 Sep 22;6(28):25975-87. doi: 10.18632/oncotarget.4543. PubMed PMID: 26214021;PubMed Central PMCID: PMC4694879.

Van Nueten JM, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Serotonin and vascular reactivity. Pharmacol Res Commun. 1985 Jul;17(7):585-608. Review. PubMed PMID: 2931729.

Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. Science. 2007 Dec 21;318(5858):1931-4.Epub 2007 Nov 29. PubMed PMID: 18048652.

Vicentini LM, Cattaneo MG, Fesce R. Evidence for receptor subtype cross-talk in the mitogenic action of serotonin on human small-cell lung carcinoma cells. Eur J Pharmacol. 1996 Dec 30;318(2-3):497-504. PubMed PMID: 9016944.

Walther DJ, Peter JU, Winter S, Höltje M, Paulmann N, Grohmann M, Vowinckel J, Alamo-Bethencourt V, Wilhelm CS, Ahnert-Hilger G, Bader M. Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet alpha-granule release. Cell. 2003 Dec 26;115(7):851-62. PubMed PMID: 14697203.

Watts SW, Priestley JR, Thompson JM. Serotonylation of vascular proteins important to contraction. PLoS One. 2009 May 25;4(5):e5682. doi: 10.1371/journal.pone.0005682. PubMed PMID: 19479059; PubMed Central PMCID: PMC2682564.

Weidmann C, Bérubé J, Piquet L, de la Fouchardière A, Landreville S. Expression of the serotonin receptor 2B in uveal melanoma and effects of an antagonist on cell lines. Clin Exp Metastasis. 2018 Mar;35(3):123-134. doi: 10.1007/s10585-018-9894-x. Epub 2018 Apr 25. PubMed PMID: 29696577.

Wimalasena K. Vesicular monoamine transporters: structure-function, pharmacology, and medicinal chemistry. Med Res Rev. 2011 Jul;31(4):483-519. doi: 10.1002/med.20187. Epub 2010 Feb 4. Review. PubMed PMID: 20135628; PubMed Central PMCID: PMC3019297.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(1):118–145

Xie Z, Lee SP, O'Dowd BF, George SR. Serotonin 5-HT1B and 5-HT1D receptors form homodimers when expressed alone and heterodimers when co-expressed. FEBS Lett. 1999 Jul 30;456(1):63-7. PubMed PMID: 10452531.

Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2015 Apr 9;161(2):264-76. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047. Erratum in: Cell. 2015 Sep 24;163:258. PubMed PMID: 25860609; PubMed Central PMCID: PMC4393509.

Yun HM, Kim S, Kim HJ, Kostenis E, Kim JI, Seong JY, Baik JH, Rhim H. The novel cellular mechanism of human 5-HT6 receptor through an interaction with Fyn. J Biol Chem. 2007 Feb 23;282(8):5496-505. Epub 2006 Dec 22. PubMed PMID: 17189269.

Figure 1. Drugs interacting with serotonin metabolism identified durig a drug repositioning approach are efficient in reducing TNBC cell viability. (A) Representative survival assays of TNBC cells exposed to antidepressant drugs at 10 µM (n = 2 independent experiments). (B) Dose-response curves of TNBC cell lines tested for 72 hours with paroxetine and sertraline compounds (n = 3 independent experiments).

Figure 2. Effects of 5-HT on human TNBC cell lines. (A) BT549 cells were treated with increasing concentrations of 5-HT and assayed for cell viability by the Cell TiterGlo assay or (B) proliferation using BrDU incorporation assay at 72 hours as described in Materials and methods. (n = 3 independent experiments). Mitogenic effects of 5-HT and are expressed as the percentage of cell growth augmentation compared to control non-treated cells (at which growth is considered 100%). These results represent the mean (±SEM). *$p < 0.05$.

Figure 3. High 5-HT content in TNBC cells. (A) TNBC cell lines profiles reveals serotonin production and down regulation of serotonin catabolism using (A) transcriptome data and confirmed at the protein level (B) Human brain lysate is used as a reference sample for each antibody. (C) Intracellular serotonin concentrations measured by HPLC in TNBC cell lines compared to breast non tumorigenic cells. *$p < 0.05$.

Figure 4. Serotonin depletion affects TNBC cell viability *in vitro*. TNBC cell lines were exposed to varying concentrations of the DDC inhibitor carbidopa for 72 hours (n = 3 independent experiments). Viability effects of carbidopa are expressed as the percentage of cell growth diminution compared to control non-treated cells (*ie* considered 100%) and represented as means (±SEM). *$p < 0.05$.

Figure 5. Electron microscopy reveals neuron-like secretory vesicles in TNBC samples. (A) Epon embedded TNBC cell line BT549 or (B) TNBC tumor display dense core vesicules. Immunogold technique performed on BT549 cells shows serotonin-immunoreaction in dense core vesicules (C), free serotonin in the cytoplasm and the nucleus (D), or concentrated at the plasma membrane (E).

Figure 6. HTR1D and HTR1B are mainly expressed in TNBC cell lines. (A) Representative Q-PCR determination (mRNA transcripts) for indicated $HTR_{1\text{-}2\,;\,4\text{-}7}$ receptors (GPCR subtypes) in TNBC cell lines. (B) Transcriptome comparison between TNBC cells and breast non tumorigenic cells for indicated $HTR_{1\text{-}2\,;\,4\text{-}7}$ receptors. *$p < 0.05$. (C) Western blotting of TNBC cell line samples for $HTR_{1\text{-}7}$ receptors as indicated.

Figure 7. HTR1D and HTR1B expression are poor prognostic factors in breast cancer and notably in the TNBC subgroup. (A) HTR1D mRNA levels in 1097 primary breast tumors (TCGA dataset) and subdivided by corresponding molecular subtypes or Lhemann categorization. (B) HTR1B mRNA levels in 1097 primary breast tumors and subdivided by corresponding molecular subtypes or Lhemann categorization. (TCGA dataset). (C) Kaplan-Meier analysis of metastasis-free survival according to HTR1B and HTR1D mRNA expression in the entire breast cancer cohort (n=526). (D) Kaplan-Meier analysis of metastasis-free survival according to HTR1B and HTR1D mRNA expression in the TNBC cohort (n=101). (E) Immunohistochemical analysis of HTR1D and HTR1B protein expression in primary breast tumors showing high, medium or low levels. (F) Pearson's correlation betwenn membranous HTR1D and HTR1B H-score stainings. (G) Analysis of HTR1D stainings in relation to the SBG histological grade. *$p < 0.05$.

Figure 8. Hsa-miR-599 regulates HTR1D expression in TNBC cells. (A) Pearson's correlation illustrating the relationship between hsa-miR-599 and HTR1D mRNA levels in TNBC cell lines. (B) Western-blot showing the downregulation of HTR1D upon hsa-miR-599 transfection. (C) hsa-miR-599 overexpression with hsa-miR-599 mimics in the BT549 cell line affects cell viability. (D) Kaplan-Meier analysis of overall survival according to hsa-miR-599 expression in TNBC. *$p < 0.05$.

Figure 9. HTR1D and HTR1B inhibition affect TNBC cell viability. (A) Effect of pharmacological HTR1D (BRL 15572) and HTR1D/ HTR1B (GR127935) inhibitors on BT549 cell viability, (B) proliferation or (C) cell death. Results are expressed as a percentage of vehicle control ; each data point represents the mean of three independent experiments, with error bars representing the standard error of the mean (SEM). (D) Western blotting of indicated PI3K/Akt/mTor and MEK/ERK pathway components after one hour HTR1D/HTR1B dual inhibition using GR127935. (E) Akt phosphorylation status following 5-HT stimulation w/wo GR127935 inhibition. (F) Effect of siRNA-mediated knockdowns on BT549 cell line. Cells were transfected with non-targeting (Control SiRNA), HTR1D, HTR1B or HTR1D/HTR1B-targeting siRNAs. (G) Western-blot showing the efficiency of silencing. *$p < 0.05$.

Figure 10. Short-term cultures derived from chemoresistant PDX xenografts are highly sensitive to serotonin metabolism inhibition. (A) Western-blot analysis of HTR1D and HTR1B protein expression in eleven TN PDXs models. (B) Ex vivo effects of paroxetine, GR127935 and taxol treatments on four selected TN PDXs models (PDX_BC1, PDX_BC4, PDX_BC8, PDX_BC11).

Figure 11. *In vivo* antitumor activity *of* serotonin modulation against a TN chemoresistant PDX xenograft. (A) Tumor growth evaluation upon paroxetine treatment or (B) HTR1D/HTR1B antagonist GR127935 in the PDX_BC8 model compared to vehicle control. Treatments were given once daily *per os* at indicated doses for 25 consecutive days. In each group, five to eight nude mice were used.

Table 1. HTR1D and HTR1B are strong independant prognostic factors in breast cancer. (A) Multivariate Cox analysis of the influence of HTR1D or (B) HTR1B expression on metastasis-free survival in the entire breast cancer cohort (n=526). *$p < 0.05$.

Figures.

Figure 1a.

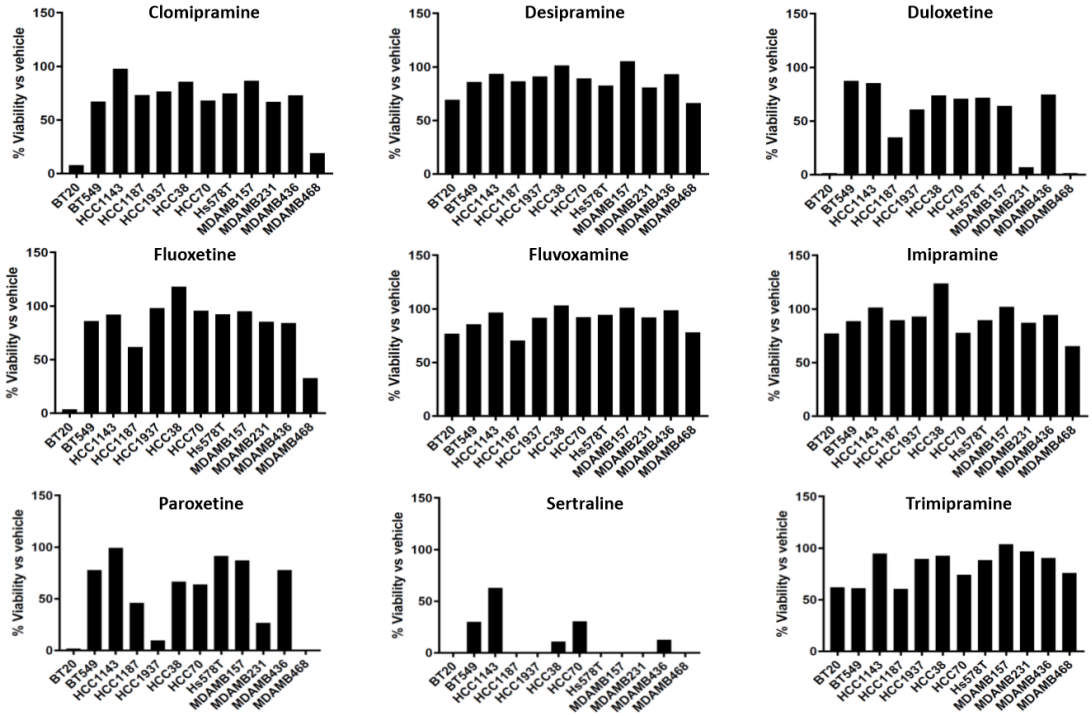


Figure 1b.

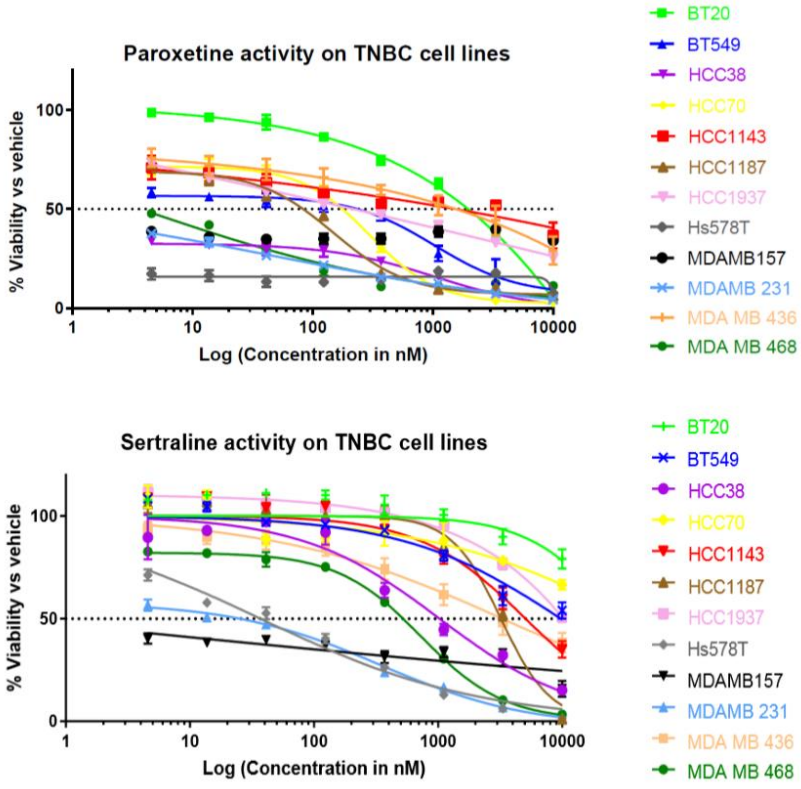


Figure 2a.

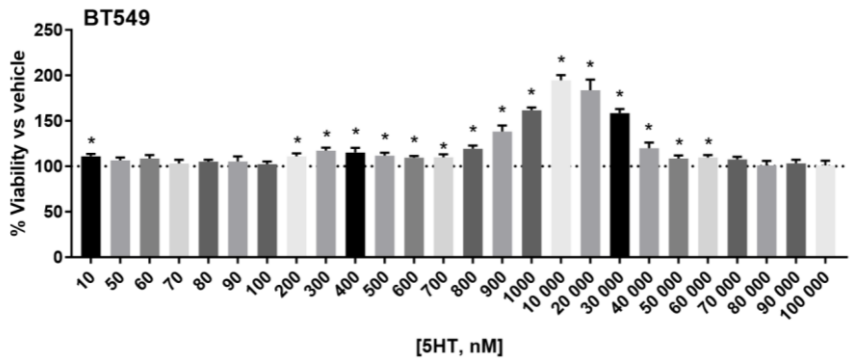


Figure 2b.

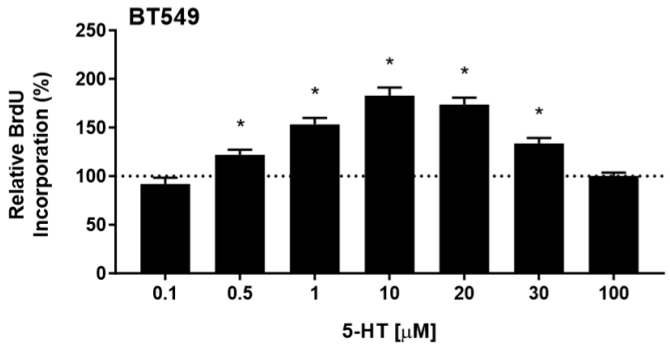


Figure 3a.

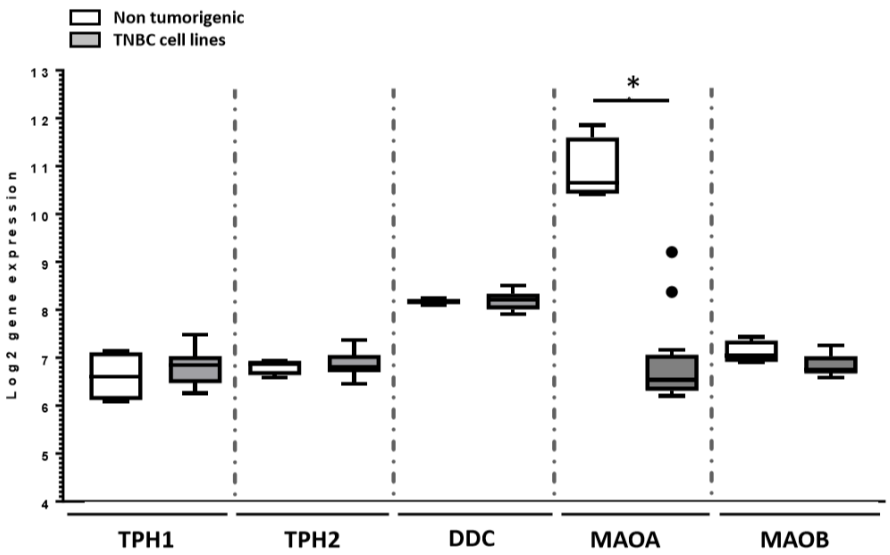


Figure 3b.

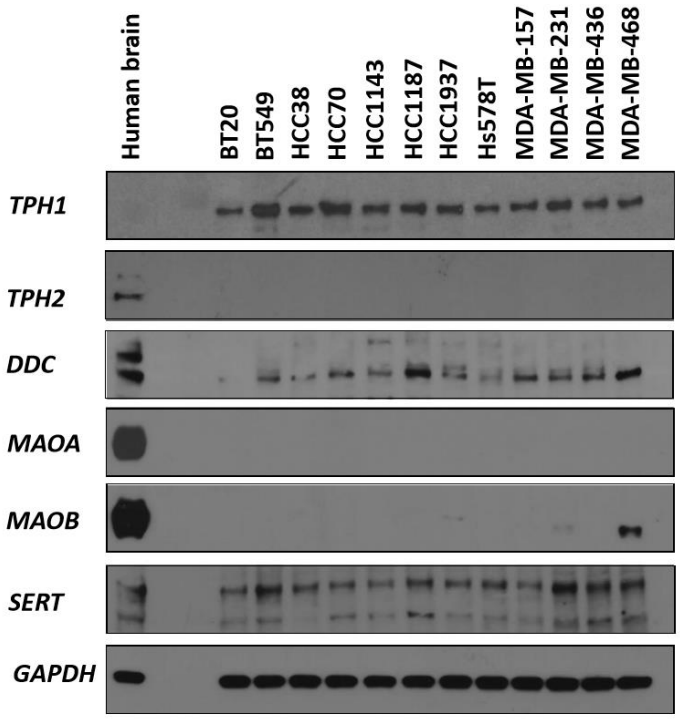


Figure 3c.

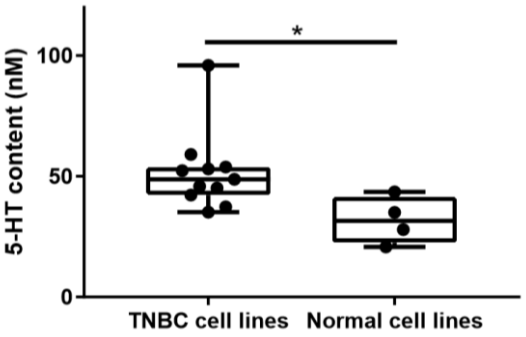


Figure 4.

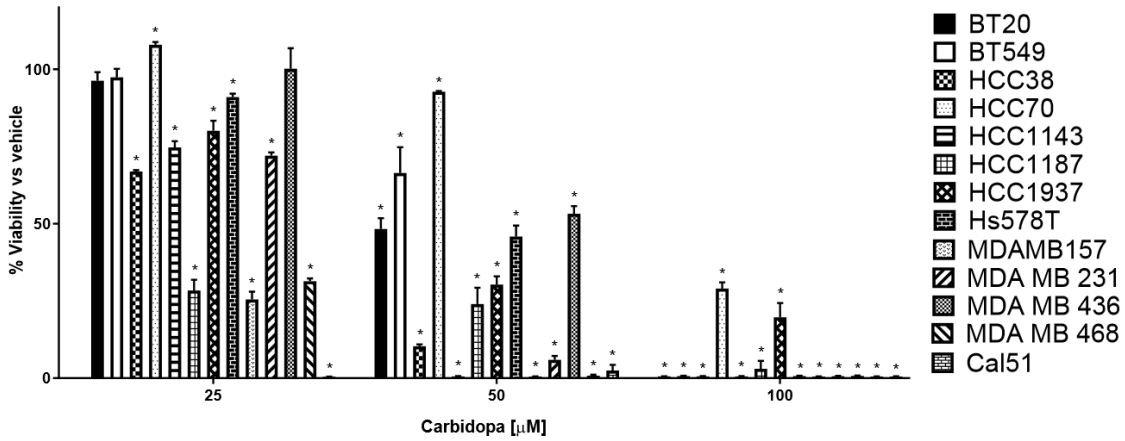


Figure 5.

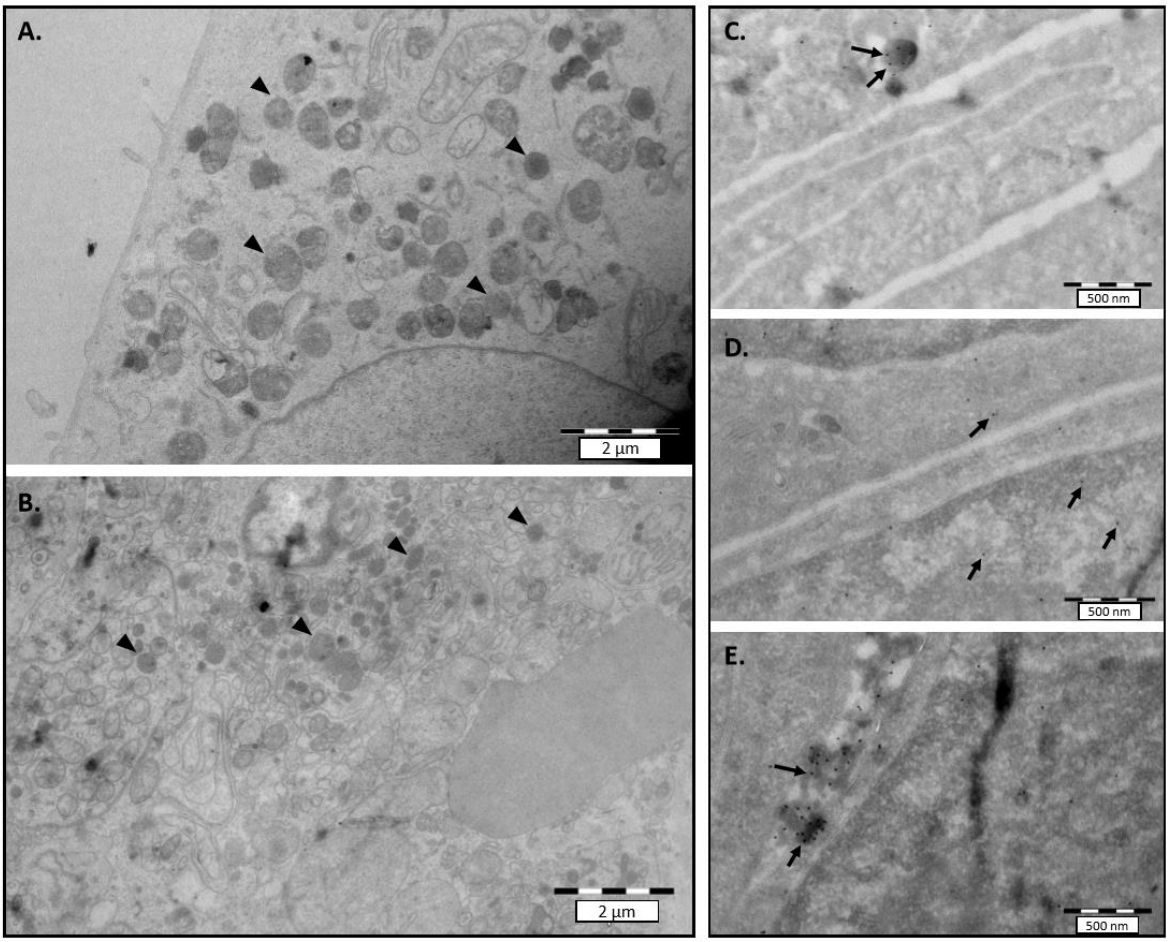


Figure 6a.

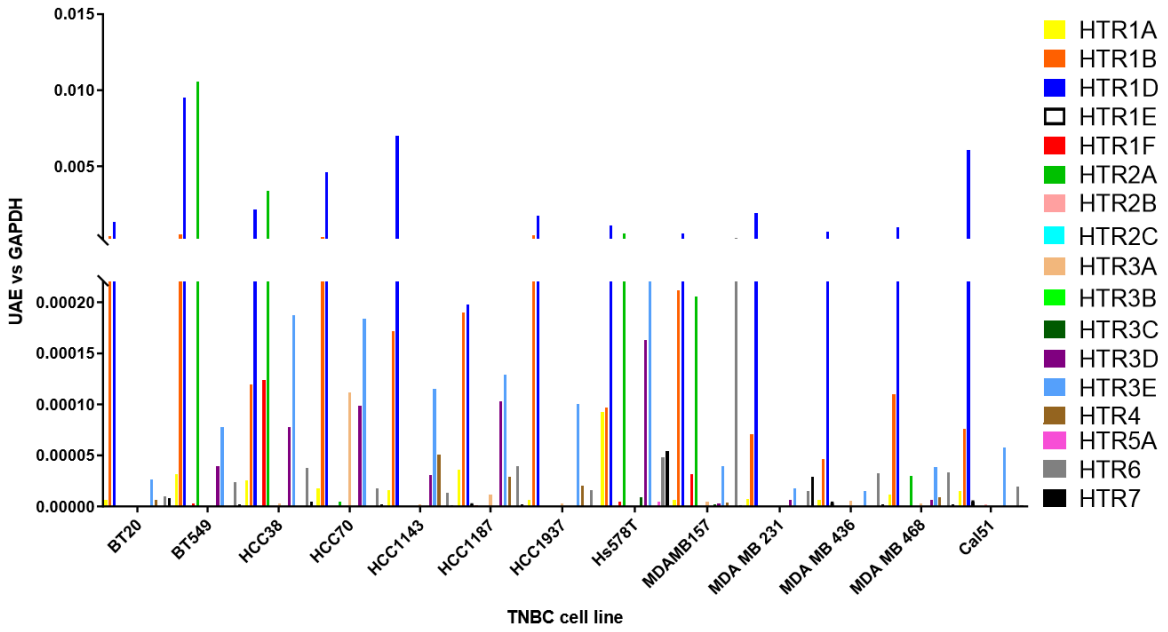


Figure 6b.

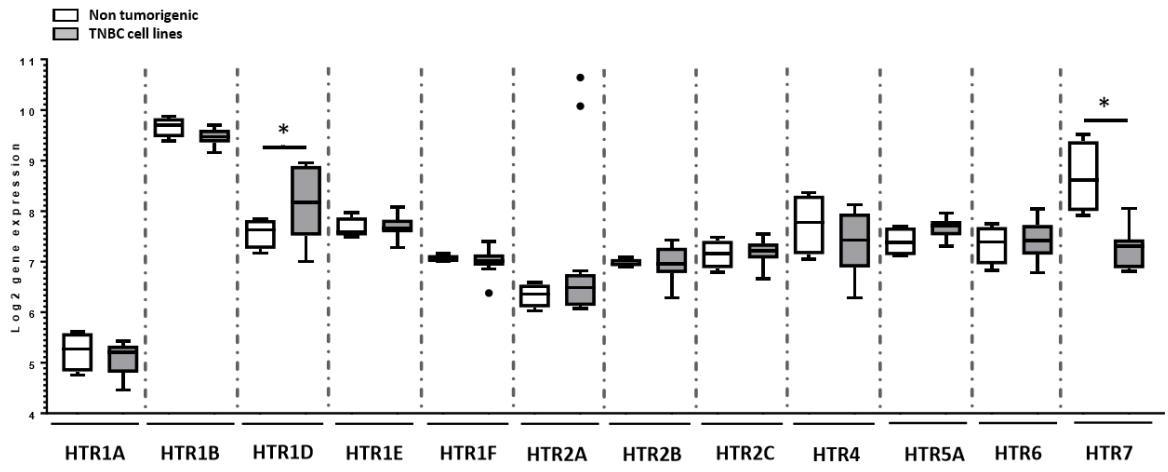


Figure 6c.

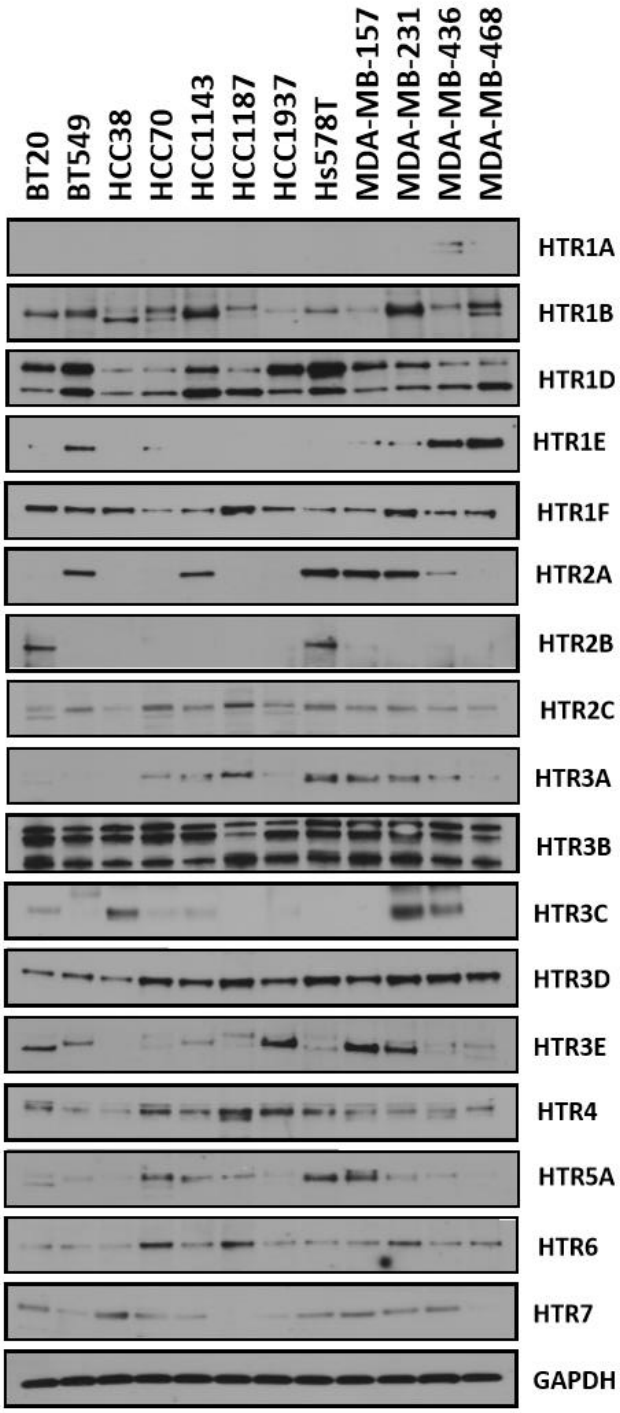
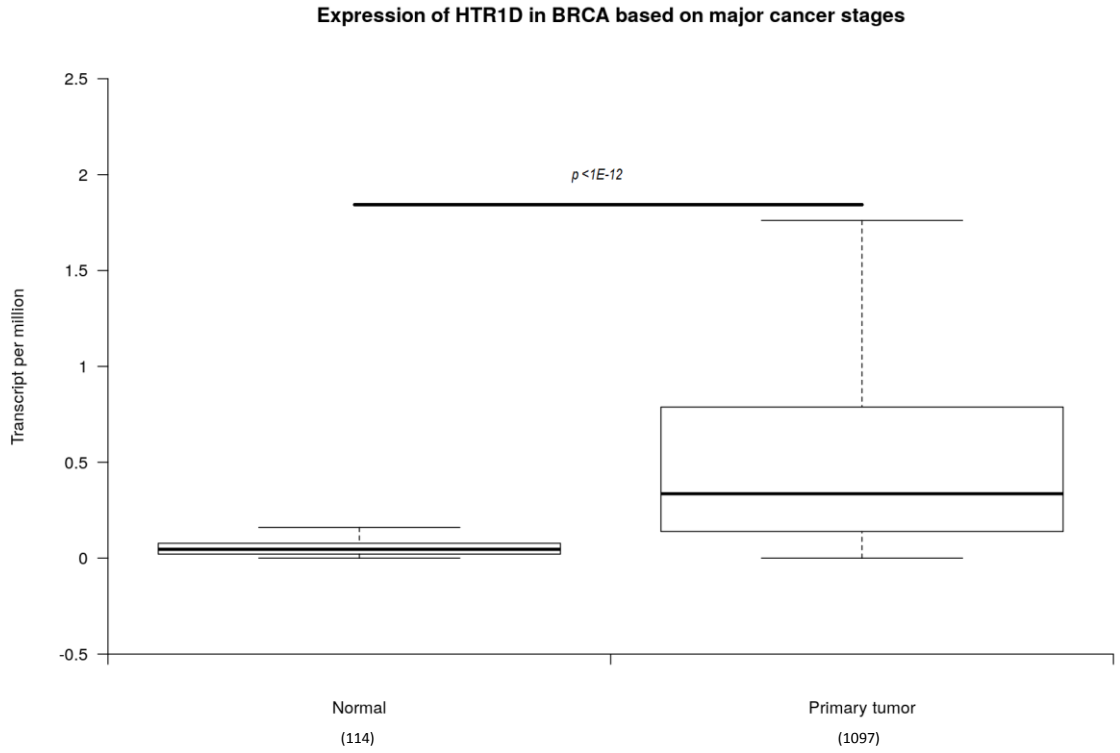
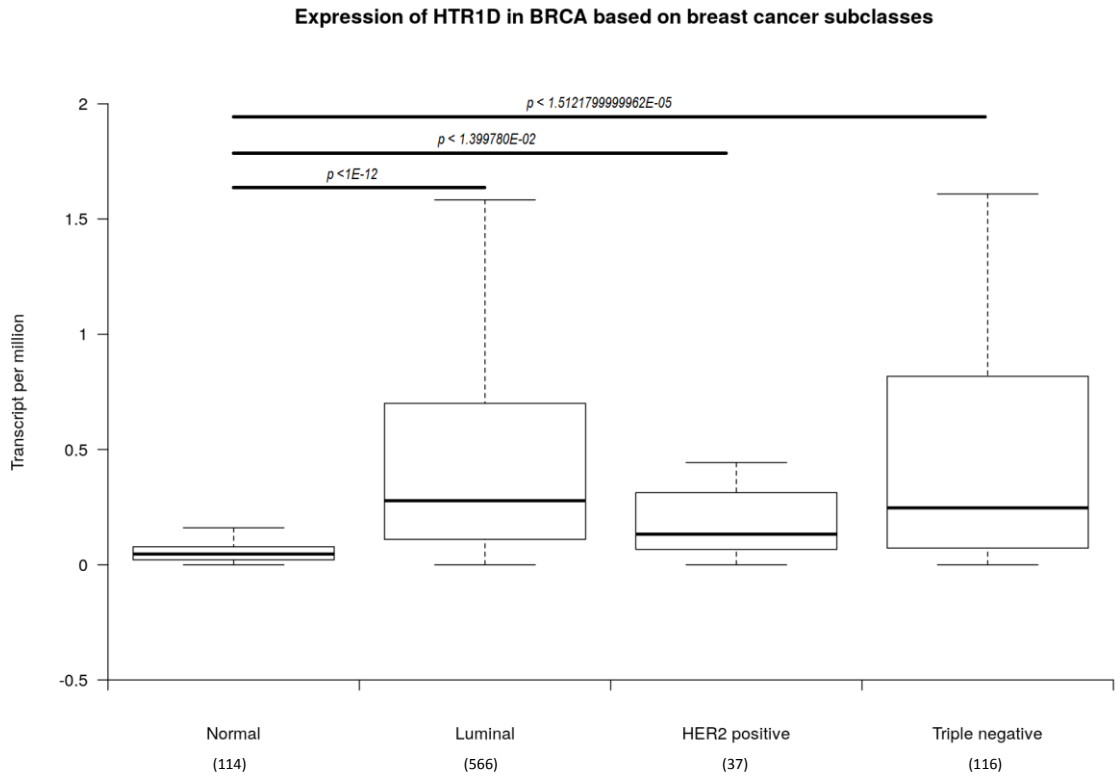

BT20
BT549
HCC38
HCC70
HCC1143
HCC1187
HCC1937
Hs578T
MDA-MB-157
MDA-MB-231
MDA-MB-436
MDA-MB-468
HTR1A
HTR1B
HTR1D
HTR1E
HTR1F
HTR2A
HTR2B
HTR2C
HTR3A
HTR3B
HTR3C
HTR3D
HTR3E
HTR4
HTR5A
HTR6
HTR7
GAPDH

Figure 7a.


Expression of HTR1D in BRCA based on major cancer stages
Transcript per million
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
p <1E-12
Normal
(114)
Primary tumor
(1097)


Expression of HTR1D in BRCA based on breast cancer subclasses
Transcript per million
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
p < 1.5121799999962E-05
p < 1.399780E-02
p <1E-12
Normal
(114)
Luminal
(566)
HER2 positive
(37)
Triple negative
(116)

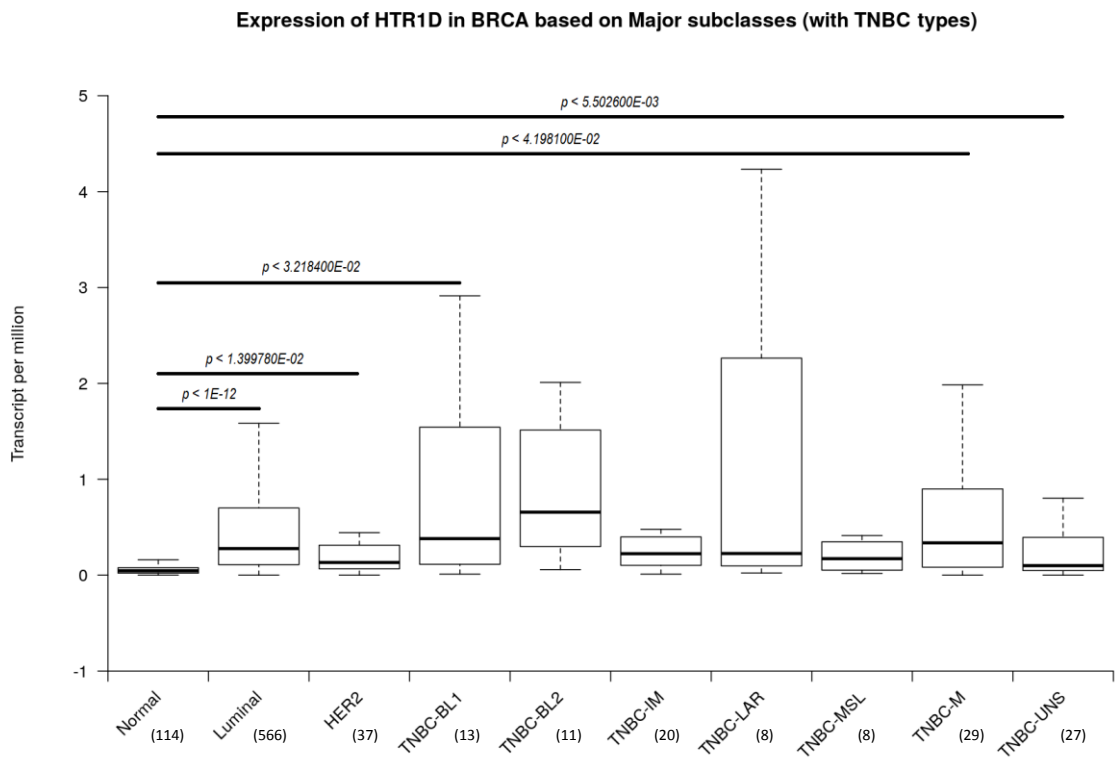
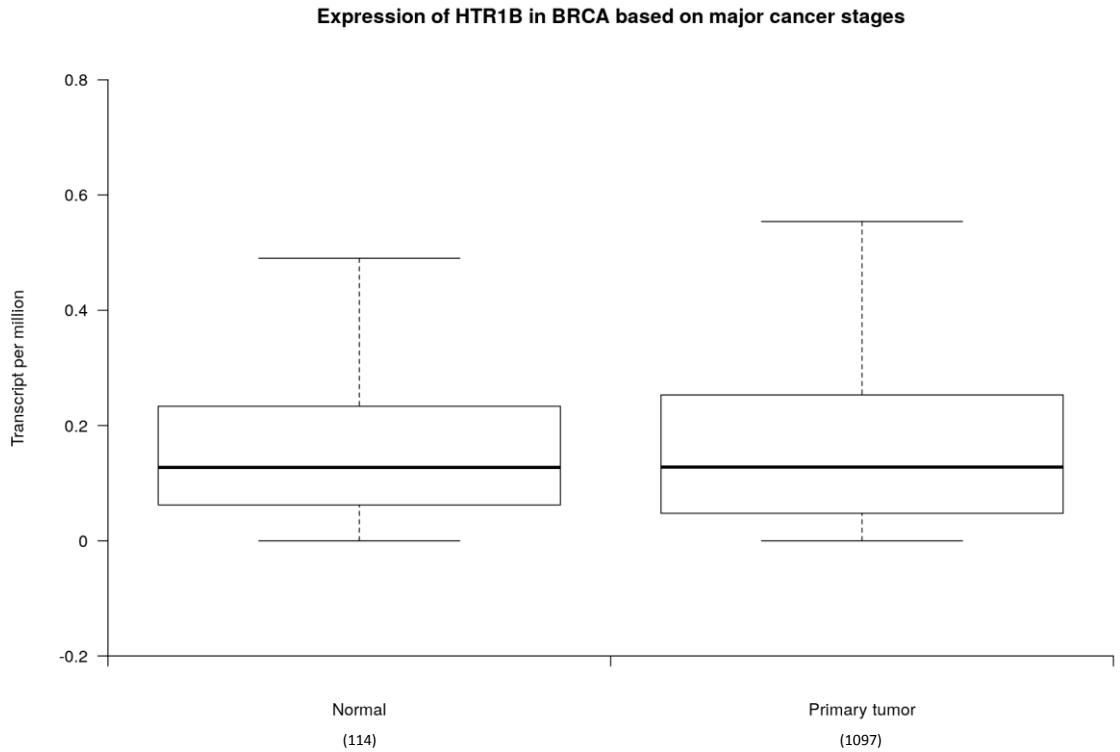
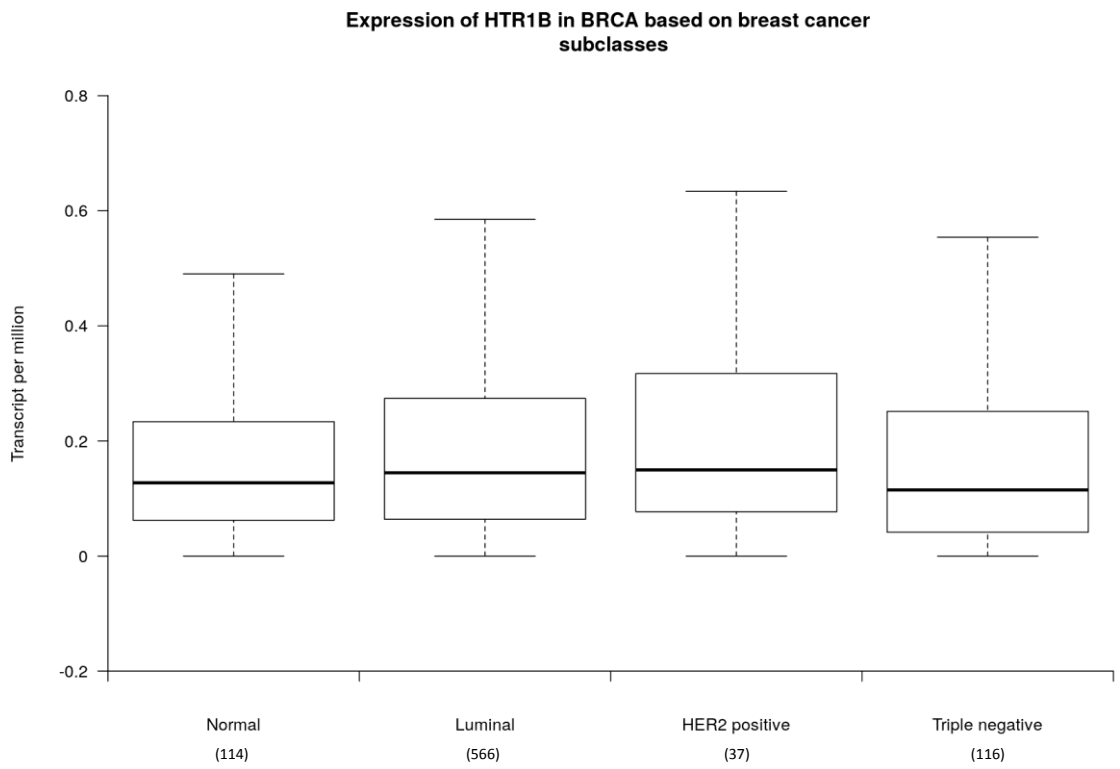
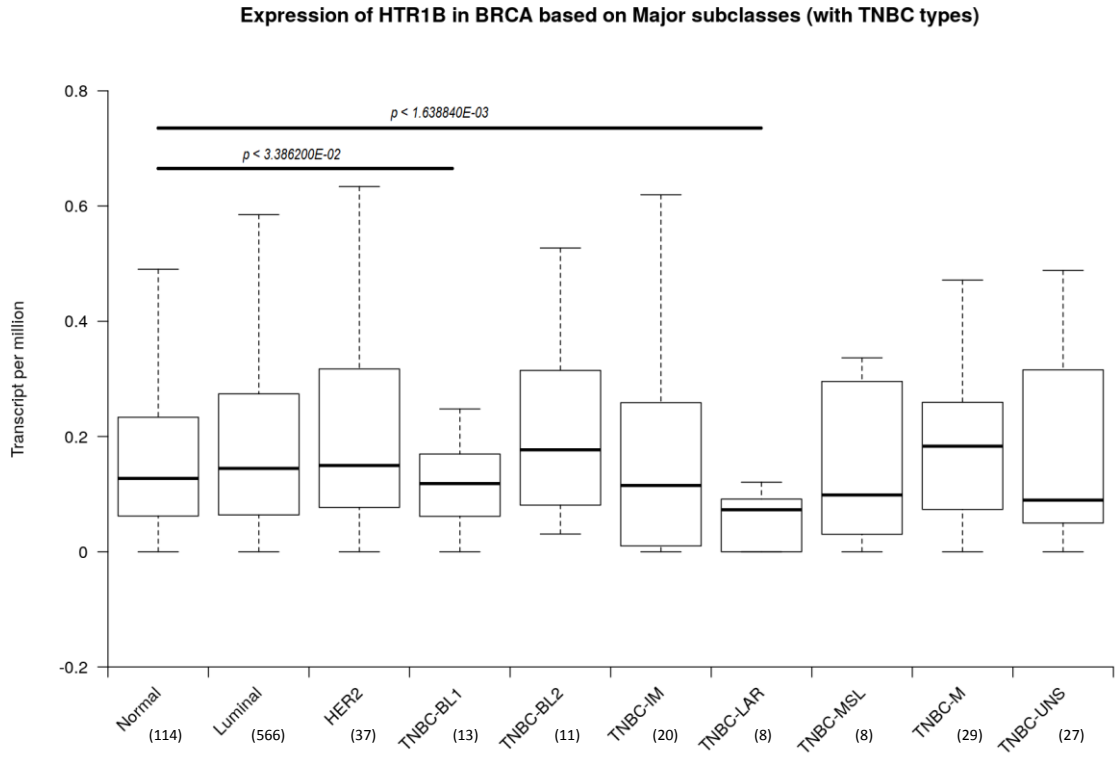

Expression of HTR1D in BRCA based on Major subclasses (with TNBC types)
p < 5.502600E-03
p < 4.198100E-02
p < 3.218400E-02
p < 1.399780E-02
p < 1E-12
Transcript per million
5
4
3
2
1
0
-1
Normal (114)
Luminal (566)
HER2 (37)
TNBC-BL1 (13)
TNBC-BL2 (11)
TNBC-IM (20)
TNBC-LAR (8)
TNBC-MSL (8)
TNBC-M (29)
TNBC-UNS (27)

Figure 7b.


Expression of HTR1B in BRCA based on major cancer stages
Transcript per million
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
Normal (114)
Primary tumor (1097)


Expression of HTR1B in BRCA based on breast cancer subclasses
Transcript per million
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
Normal
(114)
Luminal
(566)
HER2 positive
(37)
Triple negative
(116)


Expression of HTR1B in BRCA based on Major subclasses (with TNBC types)
p < 1.638840E-03
p < 3.386200E-02
Transcript per million
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
Normal (114)
Luminal (566)
HER2 (37)
TNBC-BL1 (13)
TNBC-BL2 (11)
TNBC-IM (20)
TNBC-LAR (8)
TNBC-MSL (8)
TNBC-M (29)
TNBC-UNS (27)

Figures 7c et 7d.

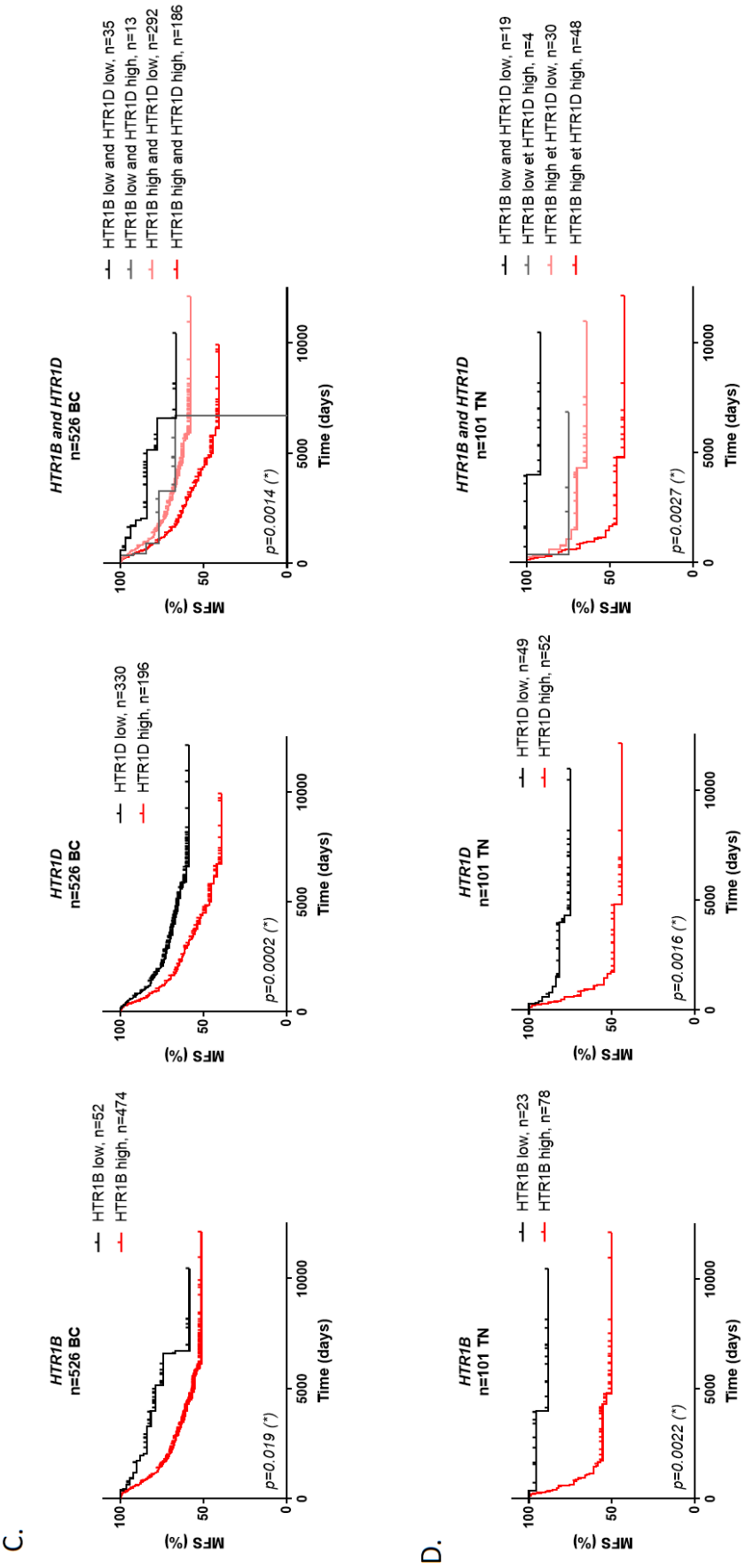


Figure 7e.

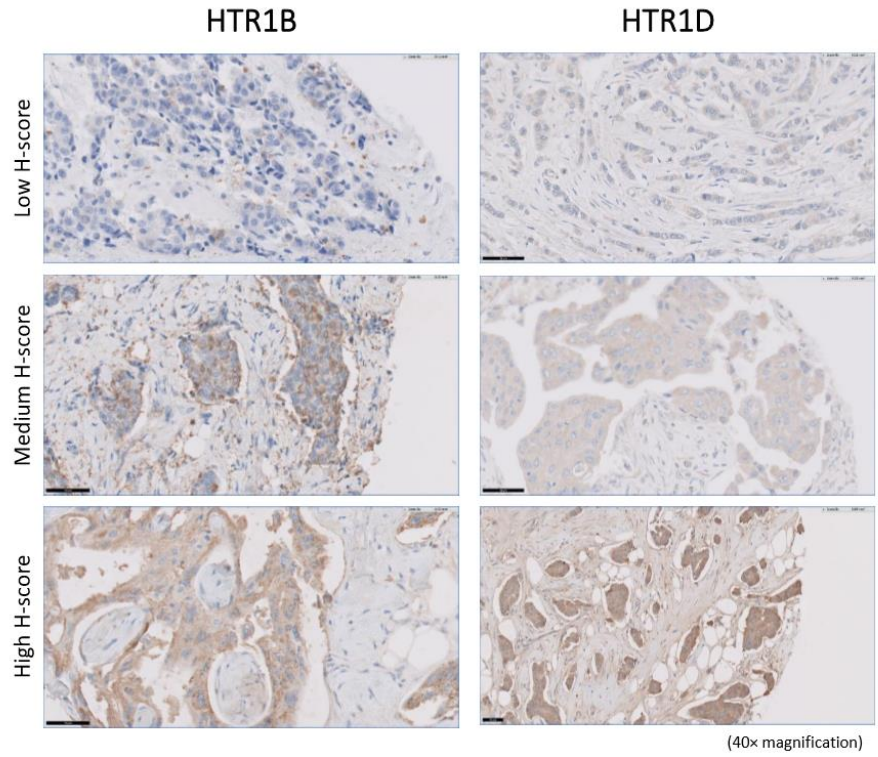


Figure 7f.

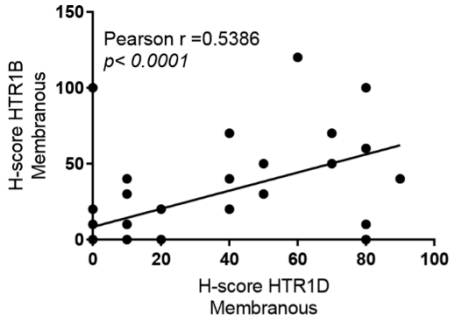


Figure 7g.

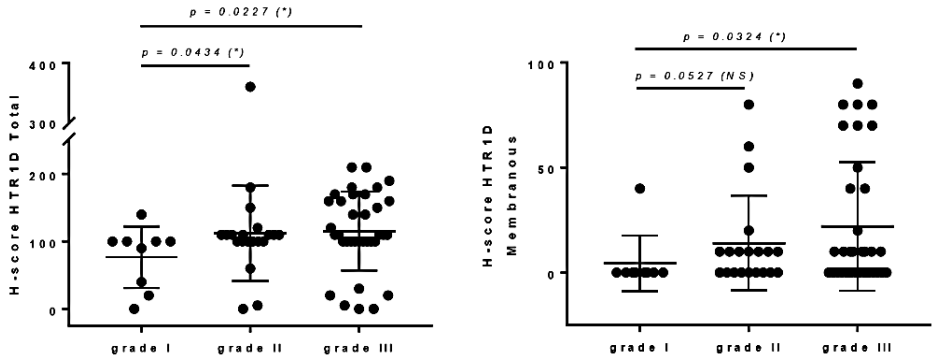


Figure 8a.

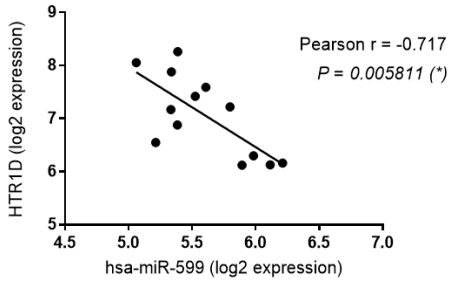


Figure 8b.

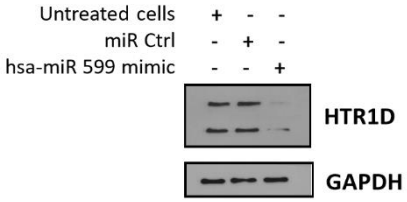


Figure 8c.

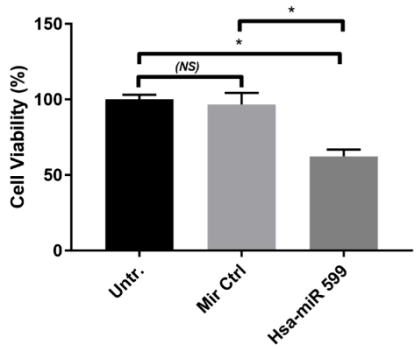


Figure 8d.

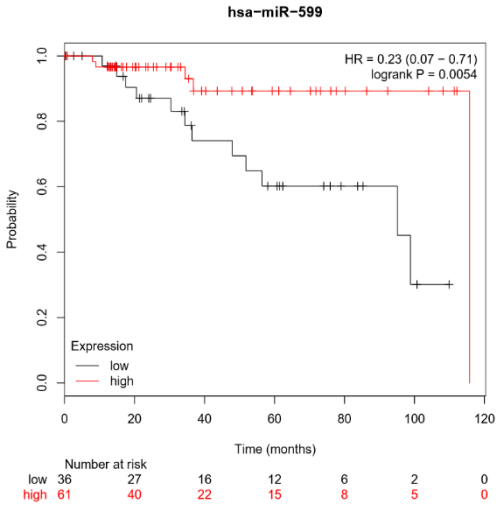


Figure 9a.

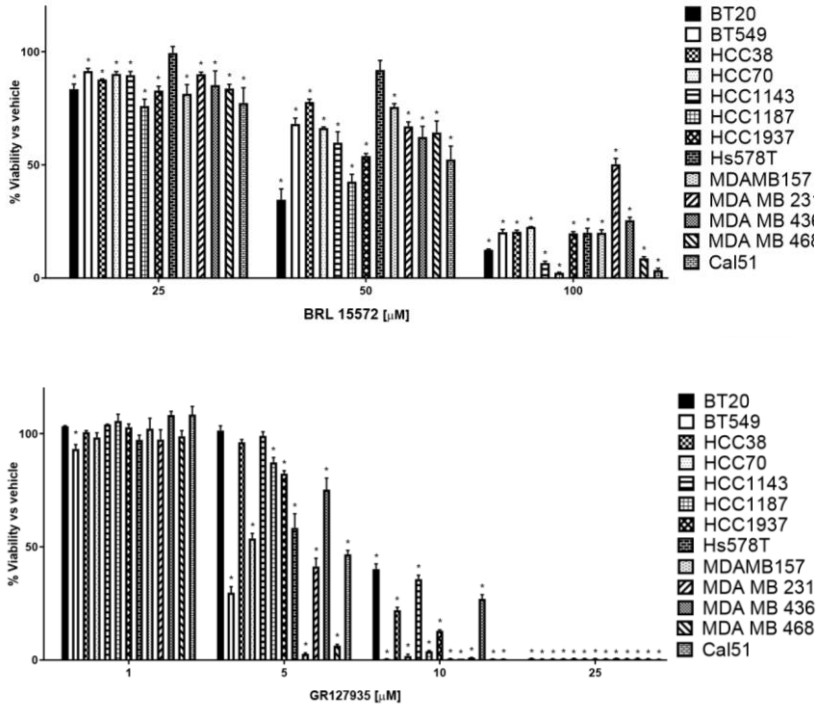


Figure 9b.

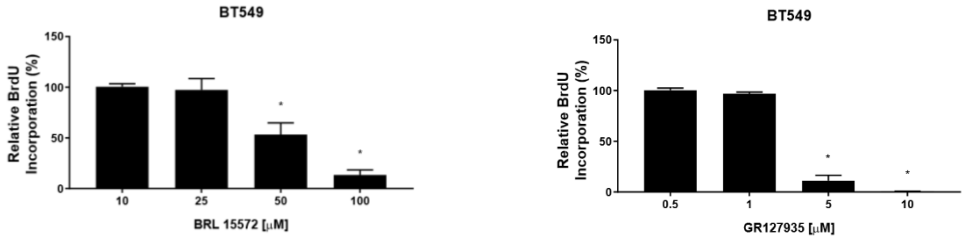


Figure 9c.

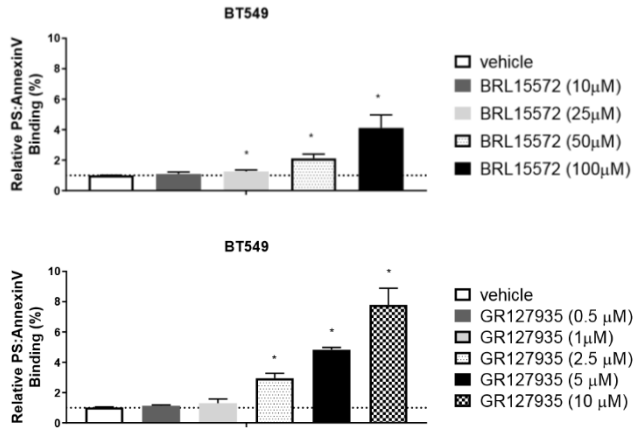


Figure 9d.

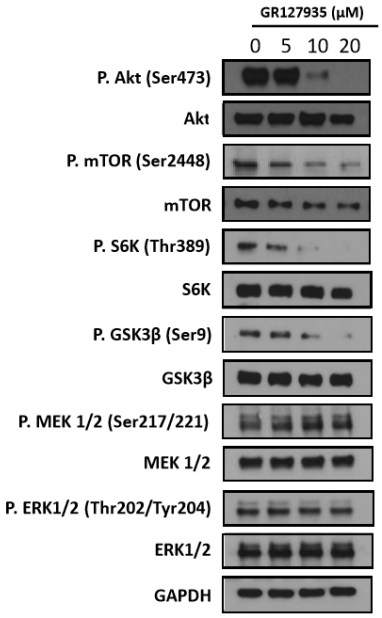


Figure 9e.

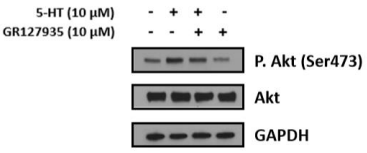
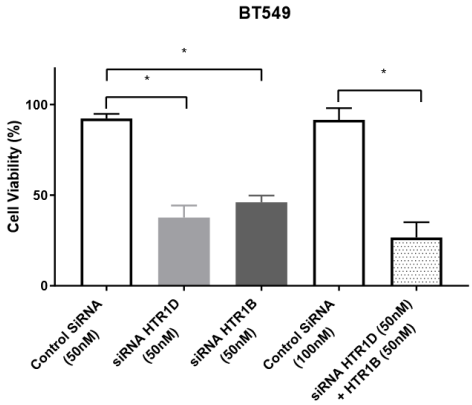


Figure 9f.



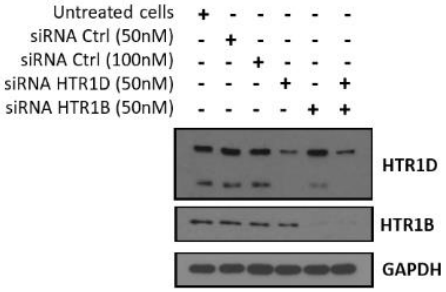


Figure 10a.

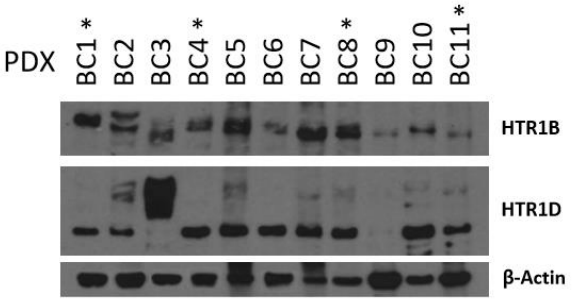


Figure 10b.

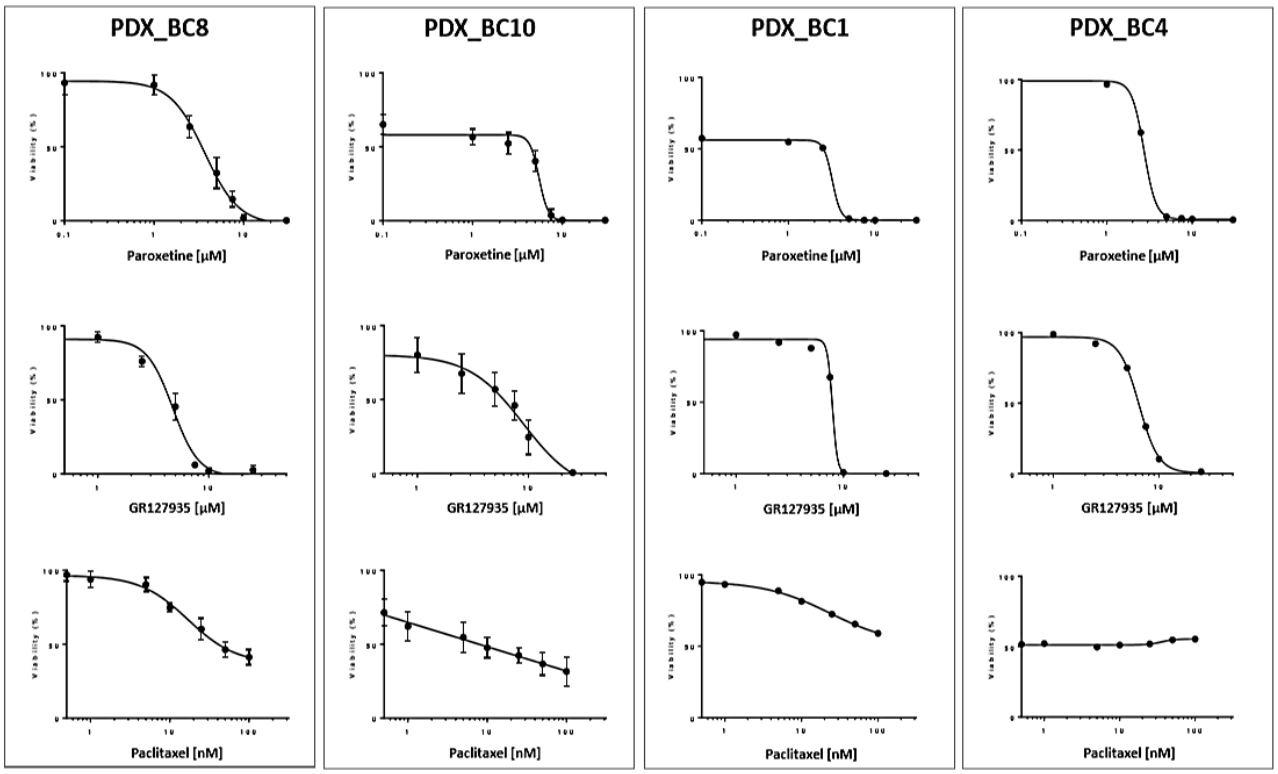


Figure 11a.

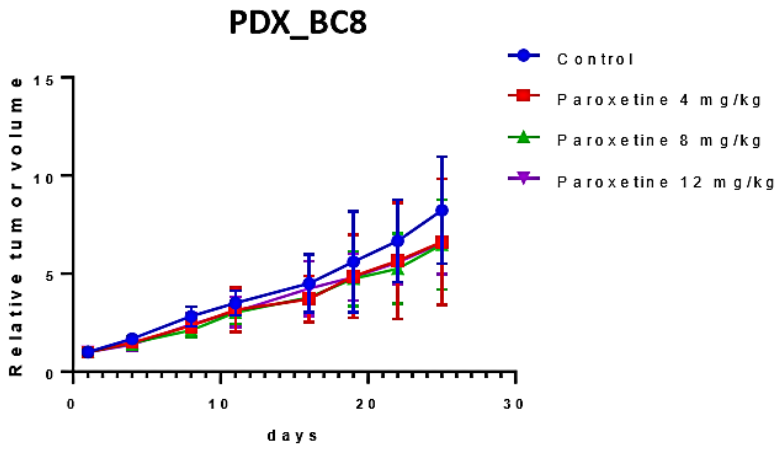


Figure 11b.

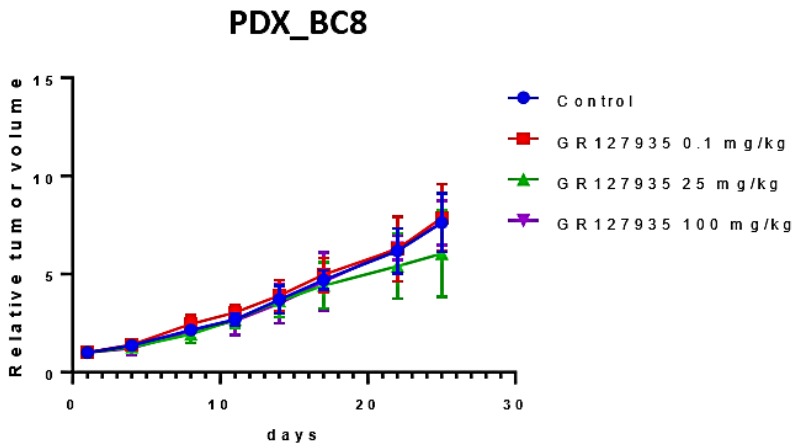


Table 1.

Table 1a: Multivariate COX analysis of MFS for HTR1D expression levels in the series of 526 breast cancer

Characteristics		HR [a]	95% CI [b]	*p-value* [c]
Lymph node status	0	1		**0,00000011**
	1-3	1,69	1,39-2,05	
	>3	2,85	1,94-4,19	
Macroscopic tumor size	≤25mm	1		**0,004**
	>25mm	1,54	1,15-2,06	
HTR1D	≤1,63	1		**0,000065**
	>1,63	1,75	1,33-2,29	
SBR histological grade	I	1		0,057 (NS)
	II	1,25	0,99-1,56	
	III	1,55	0,99-2,44	
PR	N	1		0,057 (NS)
	P	1,34	0,99-1,80	

Table 1b: Multivariate COX analysis of MFS for HTR1B expression levels in the series of 526 breast cancer

Characteristics		HR [a]	95% CI [b]	*p-value* [c]
Lymph node status	0	1		**0,00000025**
	1-3	1,68	1,38-2,05	
	>3	2,83	1,91-4,20	
Macroscopic tumor size	≤25mm	1		**0,0026**
	>25mm	1,57	1,17-2,11	
HTR1B	≤0,19	1		**0,011**
	>0,19	2,08	1,19-3,65	
SBR histological grade	I	1		0,072 (NS)
	II	1,23	0,98-1,54	
	III	1,51	0,96-2,37	
PR	P	1		0,077 (NS)
	N	1,31	0,97-1,75	

Supplemental informations.

Supplementary S1. Information about primers related to Q-PCR experiments. Primers and hydrolysis probes sequences (5'->3') or ready-to-use commercial assay references are provided.

Supplementary S2. Clinical information of breast tumor samples used in the retrospective study to originate metastasis-free survival curves. Characteristics of **breast tumor samples included in the analysis (n=526).**

Supplementary S3. Clinical information of TNBC tumor samples used in the retrospective study to originate metastasis-free survival curves. Characteristics of **TNBC tumor samples included in the analysis (n=101).**

Supplementary S4. Effect of 5-HT adjunction on a panel of human breast cell lines. Representative viability measurements of TNBC (BT20, BT549, Cal51, HCC38, HCC70, HCC1143, HCC1187, HCC1937, Hs578T, MDA-MB-157, MDA-MB-231, MDA-MB-436, MDA-MB-468) as well as non-TNBC (MCF7, SKBr3, MCF10A) cell lines are illustrated. *$p < 0.05$.

Supplementary S5. VMATs expression in breast tumor samples. VMAT1 (*SLC18A1*) or VMAT2 (*SLC18A2*) mRNA levels in 1097 primary breast tumors (A ; C) and subdivided by corresponding molecular subtypes (B ; D) are illustrated (TCGA dataset). *$p < 0.05$.

Supplementary S6. HTR3 expression in human breast cell lines. Transcriptome comparison between TNBC cells and breast non tumorigenic cells for indicated HTR_3 **familly** (ionotropic receptors). *$p < 0.05$.

Supplementary S7. HTR1D expression in other cancers. Statistically significant overexpression observed in different cancer cohorts from TCGA datasets. *$p < 0.05$.

Supplementary S8. HTR1D and HTR1B expression are poor prognostic factors in the luminal subgroup. Kaplan-Meier analysis of metastasis-free survival according to HTR1B and HTR1D mRNA expression in luminal breast cancer subtype (n=294).

Supplementary S9. HTR1D and HTR1B expression are poor prognostic factors in several cancers. Survival *p-values* (Logrank test) according to HTR1B and HTR1D mRNA expression in different cancers are provided. *$p < 0.05$.

Supplementary S10. *In vivo* effect of taxol treatment in PDX_BC8 model. Tumor growth evaluation upon taxol administration (20mg/kg/week) is given. Eight nude mice were used in each group.

Supplemental.

Supplementary table S1. List of the primers, universal probes and ready-to-use Taqman Assays used in the QPCR experiements.

A. Cell line experiments using probe-based assays.

	Primer 5'->3' sequence			
Gene	Forward	Reverse	# Universal Probe ID (Roche)	Taqman Assay (Applied Biosystems)
HTR1A	ctcacggcttgcagacct	gctgggtctcctttgcac	#4	-
HTR1B	tgcatgaaacttttatctgatagtcat	tgttagcacacaaggaatcaca	#12	-
HTR1D	attctgggggcctttatcat	agatggggaggaccagagac	#71	-
HTR1E	cgggttccgagtgagactt	agggccacagcatttcttc	#36	-
HTR1F	aacaggaacatgaggagacga	tgaatttaagaaatccattttctttgt	#9	-
HTR2A	tgatgtcacttgccatagctg	caggtaaatccagactgcacaa	#3	-
HTR2B	-	-	-	Hs00168362_m1
HTR2C	ccgagtccgtttctcgtcta	tcgcgggtgttagctgat	#27	-
HTR3A	gccaccaagactgatgactg	tcgggctcttctcgaagtc	#5	-
HTR3B	agtgtaatggctcccctgtg	tcctggggatgatgtgtatct	#83	-
HTR3C	-	-	-	Hs01118162_m1
HTR3D	-	-	-	Hs00699392_g1
HTR3E	-	-	-	Hs00704511_s1
HTR4	gaacctgctggtgatggtg	ccgcaaaagcaagagataca	#27	-
HTR5A	gtctcacccatatccgaagc	ggaccgtgaacaccatctg	#53	-
HTR6	agcaggaaggccctgaag	gagatgcagtcgcacacg	#3	-
HTR7	-	-	-	Hs0419478_s1
SCL6A4=SERT	tgtctgaggtggccaaaga	gttggctatcgcttctgcat	#75	-
GAPDH	agccacatcgctcagacac	gcccaatacgaccaaatcc	#60	-

B. Tumor samples from breast cancer patients using SYBR Green assays.

	Primer 5'->3' sequence	
Gene	Forward	Reverse
TBP	tgcacaggagccaagagtgaa	cacatcacagctccccacca
HTR1B	tgcaaagatgcctgctggttc	tggggttgatgagggagttgag
HTR1D	ccacctagcatgtccccactga	tcccaagcctctgaggtttctgt

Supplementary table S2: Characteristics of the 526 breast tumors

	Number of patients (%)	Number with metastases (%)	p-value[a]
Total	526 (100)	209 (39.7)	
Age			
≤50	125 (23.8)	52 (41.6)	0.51 (NS)
>50	401 (76.2)	157 (39.2)	
SBR histological grade [b,c]			
I	60 (11.7)	12 (20.0)	**0.0018**
II	241 (47.2)	100 (41.5)	
III	210 (41.1)	93 (44.3)	
Lymph node status [d]			
0	160 (30.7)	48 (30.0)	**<0.0001**
1-3	248 (47.6)	87 (35.1)	
>3	113 (21.7)	72 (63.7)	
Macroscopic tumor size e			
≤25mm	248 (48.1)	76 (30.6)	**<0.0001**
>25mm	268 (51.9)	132 (49.3)	
ERα status			
Negative	181 (34.4)	76 (42.0)	0.096 (NS)
Positive	345 (65.6)	133 (38.6)	
PR status			
Negative	254 (48.3)	109 (42.9)	**0.028**
Positive	272 (51.7)	100 (36.8)	
ERBB2 status			
Negative	395 (75.1)	152 (38.5)	0.19 (NS)
Positive	131 (24.9)	57 (43.5)	
Molecular subtypes			
HR- ERBB2-	101 (19.2)	38 (37.6)	0.072 (NS)
HR- ERBB2+	73 (13.9)	36 (49.3)	
HR+ ERBB2-	294 (55.9)	114 (38.8)	
HR+ ERBB2+	58 (11.0)	21 (36.2)	
PIK3CA mutation status f			
wild type	354 (68.1)	145 (41.0)	0.21 (NS)
mutated	166 (31.9)	61 (36.7)	

[a] Log-rank test. NS: not significant

[b] Scarff Bloom Richardson classification

[c] Information available for 511 patients

[d] Information available for 521 patients

[e] Information available for 516 patients

[f] Information available for 520 patients

Supplementary table S3: Characteristics of the 101 triple negative breast tumors

	Number of patients (%)	Number with metastases (%)	p-value[a]
Total	101 (100)		
Age			
≤50	39 (38.6)	15 (38.5)	0.99 (NS)
>50	62 (61.4)	23 (37.1)	
SBR histological grade [b,c]			
I	3 (3.2)	1 (33.3)	0.97 (NS)
II	18 (18.9)	8 (44.4)	
III	74 (77.9)	28 (37.8)	
Lymph node status [d]			
0	48 (48.0)	16 (33.3)	0.31 (NS)
1-3	38 (38.0)	14 (36.8)	
>3	14 (14.0)	8 (57.1)	
Macroscopic tumor size [d]			
≤25mm	40 (40.0)	12 (30.0)	0.15 (NS)
>25mm	60 (60.0)	26 (43.3)	
PIK3CA mutation status			
wild type	91 (90.1)	33 (36.3)	0.40 (NS)
mutated	10 (9.9)	5 (50.0)	

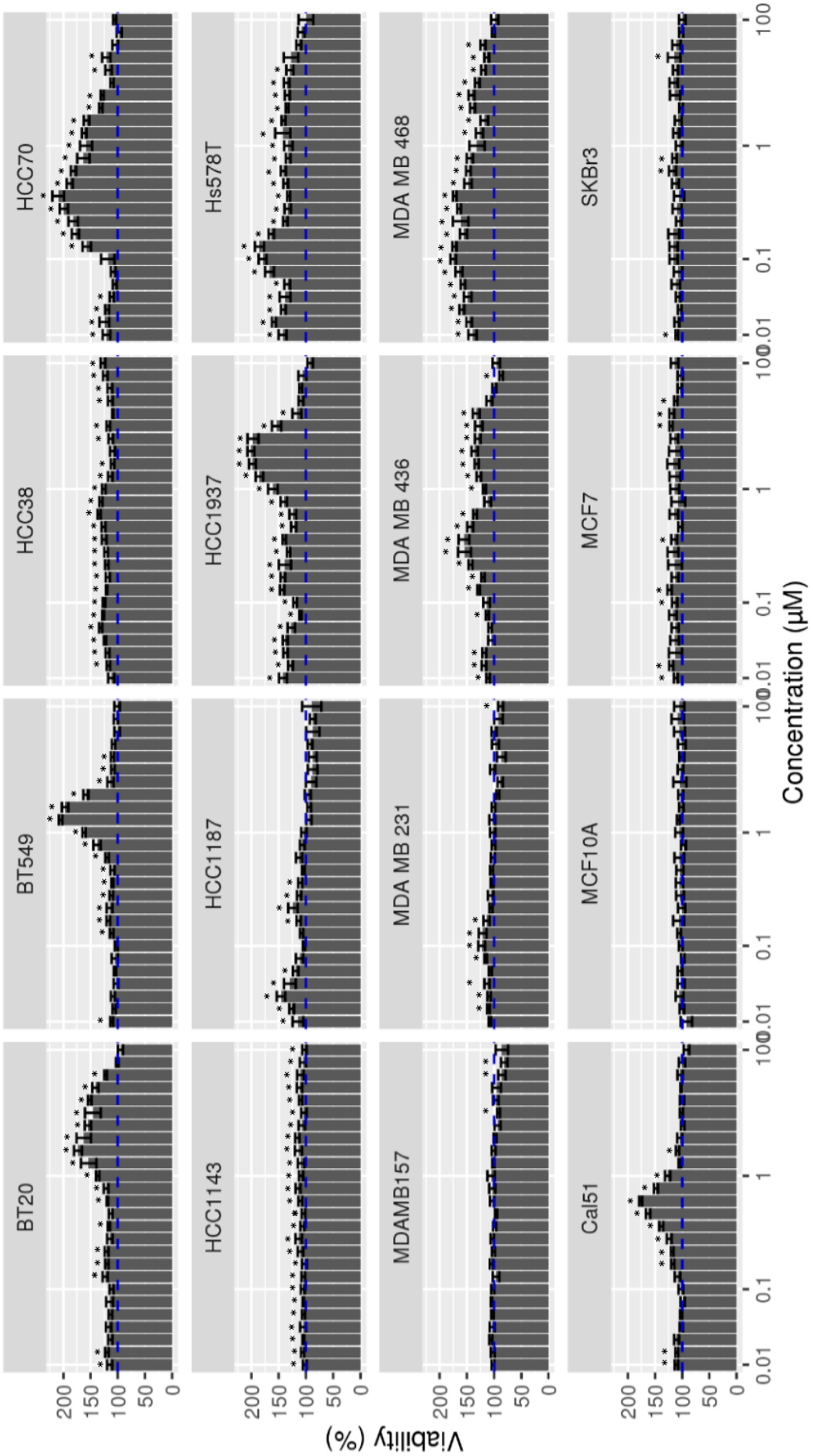
[a] Log-rank test. NS: not significant

[b] Scarff Bloom Richardson classification

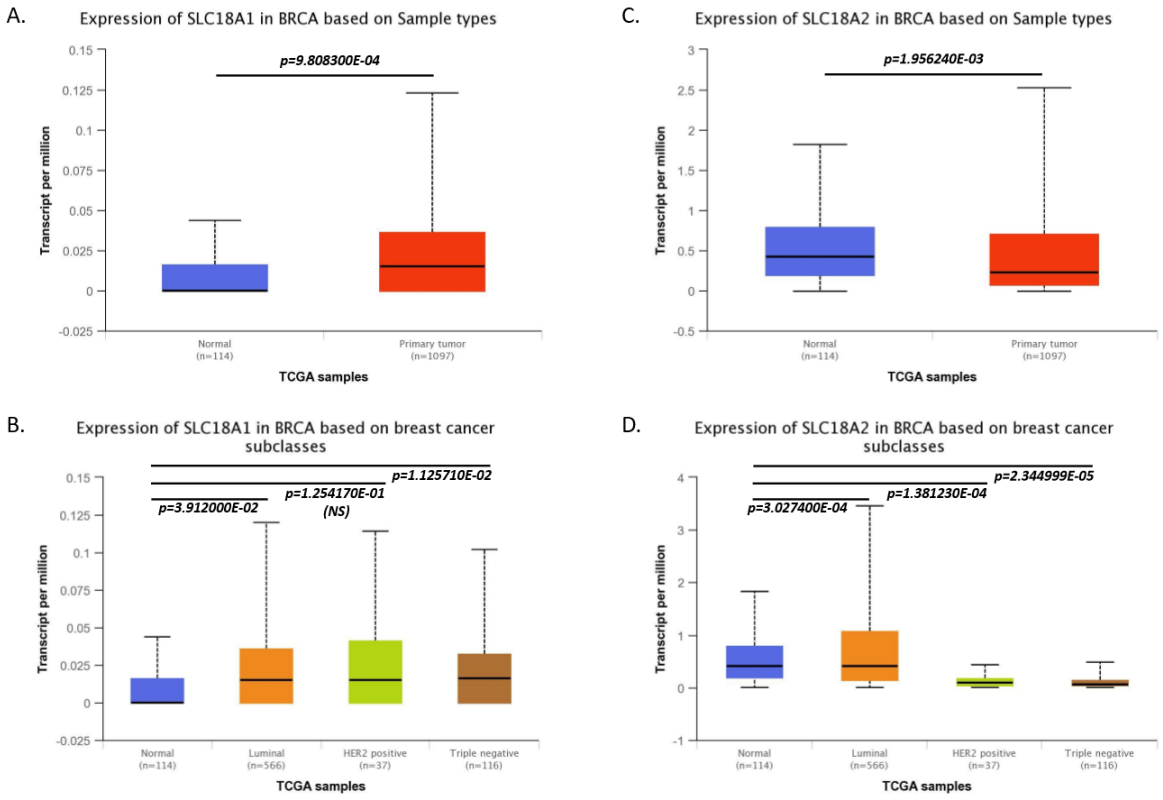
[c] Information available for 95 patients

[d] Information available for 100 patients

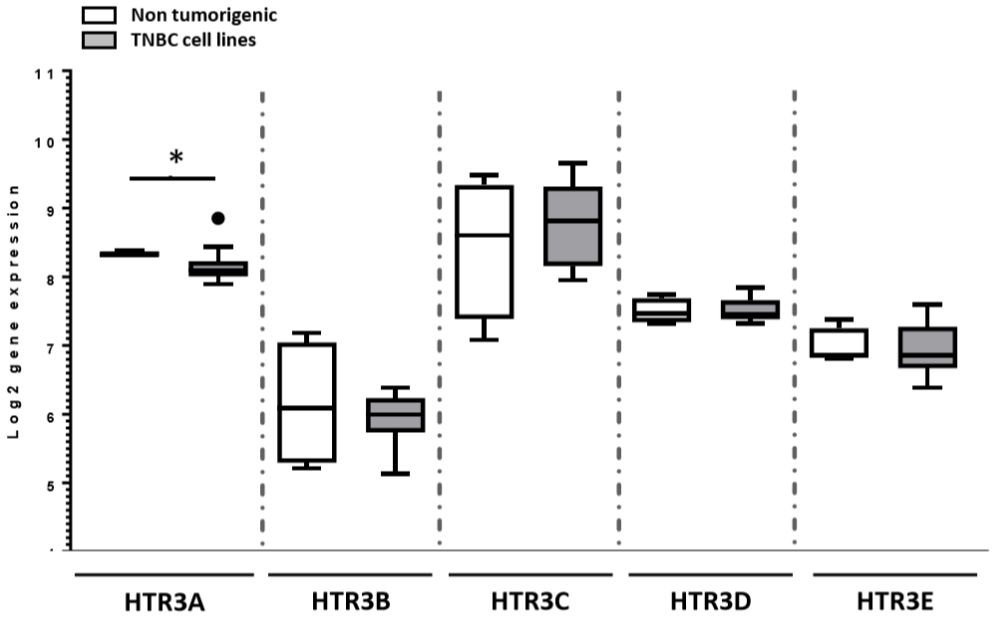
Supplementary S4.



Supplementary S5.



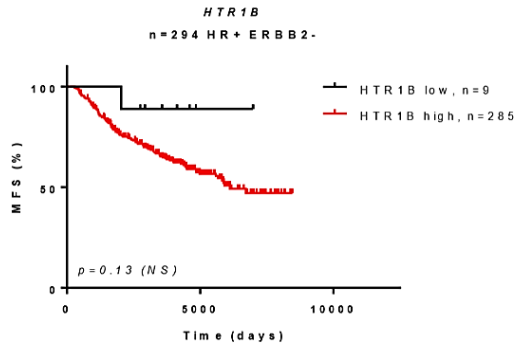
Supplementary S6.

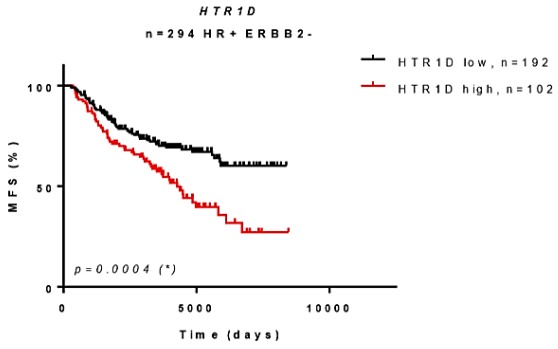


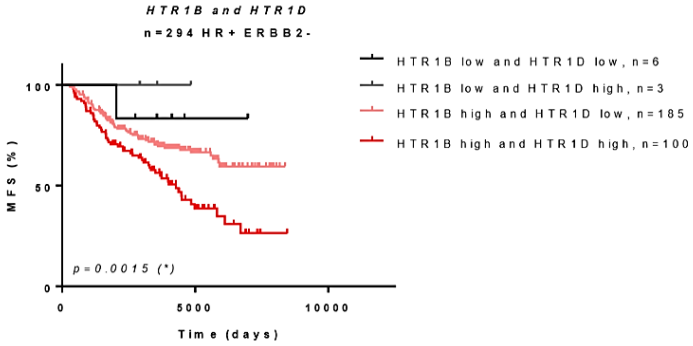
Supplementary S7.

Cancer type	HTR1D overexpression *p-value*
Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma (KIRP)	8.630500E-04
Liver Hepatocellular Carcinoma (LIHC)	5.51449999997011E-07
Lung Adenocarcinoma (LUAD)	1.62447832963153E-12
Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSC)	1.62436730732907E-12
Pancreatic adenocarcinoma (PAAD)	<1E-12
Cervical Squamous cell Carcinoma (CESC)	1.8972001747386E-10
Rectum adenocarcinoma (READ)	<1E-12
Colon adenocarcinoma (COAD)	4.05431244132615E-12
Cholangiocarcinoma (CHOL)	4.382300E-04
Esophageal (ESCA)	7.86249999999988E-05
Thyroid carcinoma (THCA)	6.69675426223648E-12
Uterine corpus endometrial carcinoma (UCEC)	3.808900E-04
Bladder urothelial carcinoma (BLCA)	5.863700E-03

Supplementary S8.



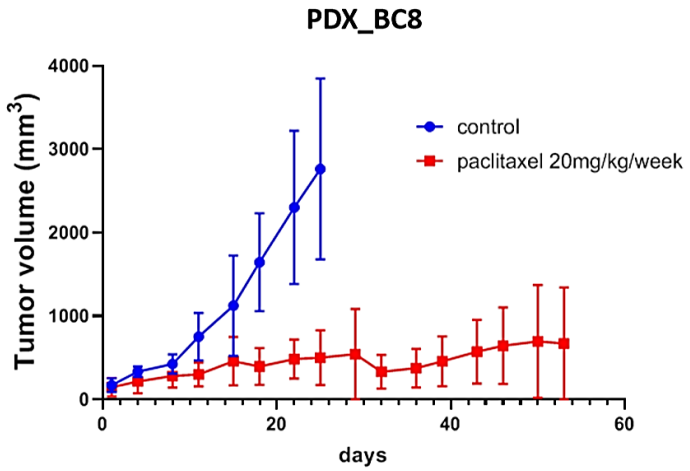




Supplementary S9.

Cancer type	Survival *p-value*
HTR1B	
Mesothelioma (MESO)	0.0032
HTR1D	
Mesothelioma (MESO)	0.0073
Lower Grade Glioma (LGG) – Brain	0.0018
gastric cancer	0.016
Kidney Chromophobe Renal Cell Carcinoma (KICH)	0.016
Kidney Renal Clear Cell Carcinoma (KIRC)	0.014
Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma (KIRP)	0.041
Liver Hepatocellular Carcinoma (LIHC)	0.0034
Lung Adenocarcinoma (LUAD)	0.00041
Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSC)	0.013
Pancreas	0.00053
Cervical Squamous cell Carcinoma (CESC)	0.045

Supplementary S10.



Discussion, Perspectives et Conclusion.

Les cancers du sein TN font face, cliniquement, à un manque de thérapies ciblées ainsi qu'à l'absence de biomarqueurs pronostiques robustes aidant à l'identification des patientes à risque d'évolution.

Dans ce travail de thèse, j'ai pu effectuer un criblage de composés chimiques déjà approuvés par les instances réglementaires (EMA, FDA) qui a permis d'identifier de nombreux composés montrant une activité significative dans de nombreux modèles cellulaires de cancers du sein triple négatifs. Ces résultats ouvrent la voie à de nombreuses explorations potentielles translationnelles (avec la possibilité d'investiguer biologiquement et précliniquement de potentielles molécules candidates au repositionnement de médicaments dans les cancers TN), mais également à des études de recherche fondamentale. En effet, la compréhension des mécanismes d'action de ces composés capables de réduire efficacement la viabilité des cellules TN peut permettre de mettre en lumière des aspects biologiques et fonctionnels de ces cancers particulièrement agressifs et hétérogènes. Ces données de sensibilité aux drogues à large échelle sont les seuls résultats disponibles à notre connaissance concernant un aussi grand nombre de lignées TN.

Ce criblage à haut débit, m'a notamment permis de faire ressortir trois classes de composés qui ont été étudiés pendant ces trois années de doctorat :

- Les inhibiteurs du protéasome avec en tête de file le bortezomib. Nous avons montré que ce composé réduit la croissance de tumeurs *in vivo* dans des modèles TN physiologiquement pertinents de type PDX, administré seul ou en combinaison avec des chimiothérapies. Ces données démontrent l'intérêt de ce type de composés dans le traitement des cancers du sein TN. Une étude plus poussée s'avère nécessaire afin d'identifier la population de patientes pouvant potentiellement bénéficier de cet éventuel traitement par ailleurs déjà approuvé en tant qu'agent antinéoplasique en hémato-oncologie (myélome multiple). Mon travail ainsi que les résultats d'autres études publiées suggèrent notamment le statut mutationnel *TP53* ainsi que le phénotype *BRCAness* comme des pistes de stratification de patientes.

- Les modulateurs du stress oxydant avec notamment l'auranofin. Le mécanisme d'action de cette molécule dans les cancers TN est actuellement en cours d'étude en collaboration avec les équipes des Dr Meng-Er Huang (UMR 3348, Institut Curie, Orsay) et Dr Emmanuel Laplantine (CIMI, Pitié-Salpêtrière, Paris) mais nous avons déjà pu établir *in vivo* la preuve de concept d'une action de ce composé en mono-administration dans un modèle de xénogreffe de lignée cellulaire TN.

- Les molécules psychoactives représentent la catégorie de molécules qui ont le plus attiré ma curiosité et auxquelles j'ai prêté beaucoup plus d'attention. Cette partie de mon travail apparaisse comme l'élément le plus innovateur et a donné lieu à une demande de brevet (voir annexe). L'étude du métabolisme de la sérotonine a été entreprise de façon la plus large possible afin de comprendre pourquoi des composés tels que les antidépresseurs ISRS pouvaient autant affecter la viabilité de nos différents modèles cellulaires. J'ai notamment voulu dans mon travail explorer plus spécifiquement les possibiltés translationnelles de ce projet en m'orientant vers des éléments à la fois pronostiques (découverte de potentiels biomarqueurs dans ces cancers du sein) mais également vers l'aspect thérapeutique qui fait encore l'objet d'études au laboratoire.

Les résultats de mon travail ont permis d'identifier la sérotonine comme un acteur important de la physiopathologie des cancers TN. En effet, j'ai pu montrer que la sérotonine augmente la prolifération des cellules TN. De façon très intéressante, mon travail montre que cet effet de la sérotonine semble spécifique pour le sous-type TN, ce qui n'avait pas pu être démontré précédemment par Leoncikas et al., 2016 qui n'avaient testés qu'une seule lignée TN (MDA-MB-231) non répondeuse à la stimulation en 5-HT. Nos données montrent, en effet, que cette lignée ne répond pas à la sérotonine. L'hypothèse soulevée par ces auteurs selon laquelle les cancers du sein de plus mauvais pronostic (et par voie de fait les TN) étaient associés à une synthèse de sérotonine n'a pas pu être démontrée formellement par ces auteurs. Consciente de mes données de sensibilité aux ISRS des lignées TN, j'ai voulu investiguer la capacité de synthèse de sérotonine dans les modèles cellulaires étudiés et j'ai pu montrer un contenu en sérotonine plus élevé dans les cellules TN comparées aux cellules de sein dites « normales ». Cela résulte d'une absence de dégradation de la sérotonine par les monoamines oxydases MAOA et MAOB. J'ai également pu observer que ces cellules TN produisent des vésicules spécifiques permettant le stockage des bioamines de appelées *Dense Core Vesicles* (DCVs). A ma connaissance, la présence de ce type de vésicules de sécrétion spécialisées n'a jamais été rapportée dans les cancers de sein TN. Ces vésicules ont été retrouvées dans un type de cancer du sein très peu fréquent (~1%), les cancers de type neuroendocrines (NETs), mais les divergences cliniques entre les maladies TN et NETs ne permet pas de connexions possibles entre ces maladies au premier abord. En effet, la première concerne des femmes plutôt jeunes, touchant les femmes d'origine afro-américaines tandis que la seconde concerne plutôt des femmes ménopausées et d'origine caucasienne. Le lien possible pourrait provenir de l'agressivité commune des deux maladies, et de leur capacité de synthèse de sérotonine : il a été suggéré que les NETs, qui contiennent beaucoup de vésicules DCVs, représenteraient un état ultime de différentiation.

Au-delà de l'effet mitogène, j'ai pu démontrer l'importance de la sérotonine dans la survie cellulaire des modèles TN puisqu'une déplétion intracellulaire en sérotonine par l'utilisation de la carbidopa entraine une forte réduction de viabilité dans tous les modèles testés. De façon intéressante, cet inhibiteur périphérique de l'enzyme DDC est déjà approuvé par la FDA et l'EMA pour le traitement de la maladie de Parkinson et pourraient potentiellement être indiqués pour le traitement du cancer si les preuves précliniques et cliniques étaient un jour établies pour ce composé. En effet, le composé ne traversant pas la barrière hémato-méningée, il représenterait un traitement de choix pour cibler des cancers situés au niveau périphérique sans que cette molécule n'aille affecter le fonctionnement du SNC.

Il est important de signaler que des dérégulations du métabolisme de la sérotonine ont été illustrées dans certains cancers (vessie, pancréas, colon, ovaire, etc…) y compris dans les cancers du sein (Pai et al., 2009 ; Kopparapu et al., 2013 ; Gautam et al., 2016 ; Gwynne et al., 2016). Cependant, le peu d'études disponibles dans la littérature, le faible nombre de lignées testées ou de récepteurs à la sérotonine investigués ou les différentes méthodologies utilisées (expression des transcrits par puces sur lignées cellulaires, analyse IHC de tumeurs, etc) ne permettaient pas de définir un impact cliniquement tangible.

Les résultats fournis dans cette thèse représentent l'analyse la plus exhaustive de l'expression à la fois transcriptomique et protéique des 17 récepteurs sérotoninergiques existant dans le génome humain, du transporteur SERT, et des enzymes impliqués dans la voie de biosynthèse de la sérotonine. J'ai ainsi pu identifier la présence majoritaire de deux récepteurs dans les cancers TN (HTR1D et HTR1B) et dont l'un (HTR1D) présente une surexpresssion significative par rapport aux tissus normaux. Il est judicieux de mentionner que cette surexpression est détectable lorsque l'on interroge des données d'expression

de type puces exons ou RNAseq, tandis qu'elle ne s'observa pas dans des « datasets » utilisant des puces standard (ex. Affymetrix u133 PLUs 2.0). Le fait que ces puces ont été largement employées dans les études publiquement disponibles cela pourrait expliquer que cette surexpression soit passée inaperçue (Pai et al., 2009 ; Kopparapu et al., 2013). Si l'expression d'HTR1B avait déjà été étudiée par Kopparapu et al., 2013 dans les cancers du sein de façon large, sans rien faire ressortir de particulier, dans notre analyse immunohistochimique, confirme à la fois la présence des récepteurs HTR1B et HTR1D dans les cancers du sein (avec seulement 4 patientes sur 64 négatives pour l'un des deux marqueurs), mais aussi montre une information clinique pertinente : à savoir une augmentation significative de la présence du récepteur HTR1D (*ie* marquage à la fois total et membranaire) corrélative au grade. Nous avions aussi montré une possible régulation commune et/ou interaction possible des deux récepteurs HTR1B et HTR1D comme suggéré par la corrélation positive retrouvée entre les valeurs de marquages membranaires (H-scores) renforçant ainsi l'hypothèse de leur implication réciproque dans la physiopathologie TN. Compte tenu du faible nombre de patientes incluses (64) notre étude par IHC ne nous a pas permis de trouver des différences de marquages significatifs entre les différents sous-types de cancers.

L'expression de ces récepteurs apparaissent comme de biomarqueurs pronostiques robustes pour les cancers du sein en général. En effet, l'analyse multivariée a permis de les identifier comme des facteurs indépendants de la survie des patientes. Ceci est particulièrement intéressant dans les cancers TN où une nette dichotomie est observée entre les patientes qui expriment peu ces récepteurs et qui ont une meilleure survie que celles qui les expriment de façon forte. Il s'agit là de tout nouveaux résultats puisque personne n'a publié auparavant d'effet de l'expression de ces deux récepteurs ni même d'aucun autre récepteur sérotoninergique dans les cancers du sein ou dans les cancers TN en particulier. Le seul effet en survie rapporté pour HTR1D en oncologie concerne le cancer du côlon où les auteurs ont observé, comme ici pour les TN, qu'une expression élevée de HTR1D dans les cancers colorectaux est associée à une plus mauvaise survie des malades (Sui et al., 2015). Du fait de mes résultats, j'ai notamment pu étudier l'effet en survie de la surexpression des récepteurs HTR1B et HTR1D dans de nombreux cancers : mes observations ont permis d'identifier de nombreux cancers où HTR1B et surtout HTR1D semblent également être fortement exprimés justifiant leur étude plus large en oncologie en tant que biomarqueurs pronostiques ainsi que comme potentielles cibles thérapeutiques. La disponibilité de biomarqueurs robustes faisant défaut dans les cancers TN qui nous intéressent ici, la validation de ces biomarqueurs à plus large échèle sur de plus grandes cohortes de patientes est nécessaire. Pouvoir ainsi stratifier ces patientes sur leur survie compte tenu de l'énorme hétérogénéité des cancers TN est un élément primordial.

Il est essentiel d'indiquer que Gautam est al., 2016 ont montré un rôle du récepteur HTR7 *in vitro* dans le modèle TN MDA-MB-231. Cette lignée est l'une des 3 seules lignées à ne pas répondre à la stimulation en sérotonine dans notre étude, tout comme dans l'article publié par Leoncikas et al., 2016. Par ailleurs, nos données montrent que les cellules TN sous-expriment de façon significative HTR7 par rapport aux cellules de sein « normales », et de très faibles quantités d'ARNm ont été retrouvées par Q-PCR dans l'ensemble des lignées TN que j'ai testé ce qui pose un potentiel souci d'interprétation. Les inhibiteurs utilisés dans leur étude ne semblent pas sélectifs de ce récepteur HTR7 et la preuve de concept de l'efficacité antitumorale observée *in vivo* dans leur modèle a utilisé un composé (*ie* BJ-1113) qui inhibe directement l'activation des voies PI3K/Akt et l'AC et non un antagoniste du récepteur HTR7. De plus, la signalisation médiée par HTR7 dans les cellules mammaires est plutôt rapportée dans des modèles non-tumorigènes au cours du développement normal de ces cellules (MCF10A et MCF12A) de façon cohérente avec les hauts niveaux d'expression observés dans ces lignées (Pai et al., 2008 ; Chiba et al., 2015).

Le travail compréhensif qui a été effectué a permis de montrer par exemple la surexpression du transporteur vésiculaire VMAT1 dans les cancers TN et aussi dans les cancers du sein. Ceci montre l'intérêt d'étudier non seulement les récepteurs à la sérotonine ou son transporteur membranaire mais tous les acteurs possibles du métabolisme sérotoninergique dans leur ensemble. Il serait intéressant d'inhiber par exemple le transport médié par VMAT1 en utilisant des molécules type réserpine ou fenfluramine. De façon plus large, l'étude de la dynamique des DVC pourrait être étudiée, puisque ces vésicules régulent et permettent la libération extracellulaire de leur contenu en bioamines, dont la sérotonine, vers l'espace extracellulaire. Gautam et al., 2016 ont par exemple montré en étudiant 3 lignées TN que celles-ci sécrètent plus de sérotonine que les 2 lignées luminales (T47D et MCF7) et normale (MCF10A) testées dans leur travail. Une expérience de type « pulse-chase » utilisant un ionophore telle que l'ionomycine permettrait de valider par exemple qu'il s'agit d'une sécrétion Ca^{2+} dépendante assurée par les DCVs dans ces lignées. Une quantification plus large et représentative de la sécrétion en sérotonine des cellules TN comparativement aux autres sous-types de cancer du sein et aux cellules normales est également nécessaire pour démontrer de façon plus fiable ce concept. La démonstration d'une libération accrue de sérotonine par les cellules TN permet d'illustrer l'effet autocrine tel que nous avons pu le voir lorsque l'on additionne de la sérotonine *in vitro* sur ces cellules, mais aussi de soulever un point concernant l'effet de la libération de la sérotonine vers le microenvironnement tumoral. On sait par exemple que la sérotonine est une substance immunomodulatrice. Il serait important d'étudier l'impact de la libération de cette sérotonine sur les cellules immunitaires et notamment la possible immunosuppression induite par les cellules cancéreuses.

Dans la même optique que l'identification du transporteur VMAT1, j'ai pu constater que si l'expression du transporteur SERT (*SLC6A4*) n'était pas significativement augmentée dans les tumeurs TN par rapport aux tissus normaux (la surexpression étant constatée dans les tumeurs luminales uniquement), l'expression du transporteur de faible affinité OCT1 (*SLC22A1*) est quant à elle augmentée de façon significative et pourrait assurer un moyen de transport supplémentaire de la sérotonine vers l'intérieur des cellules TN (figure ci-dessous).

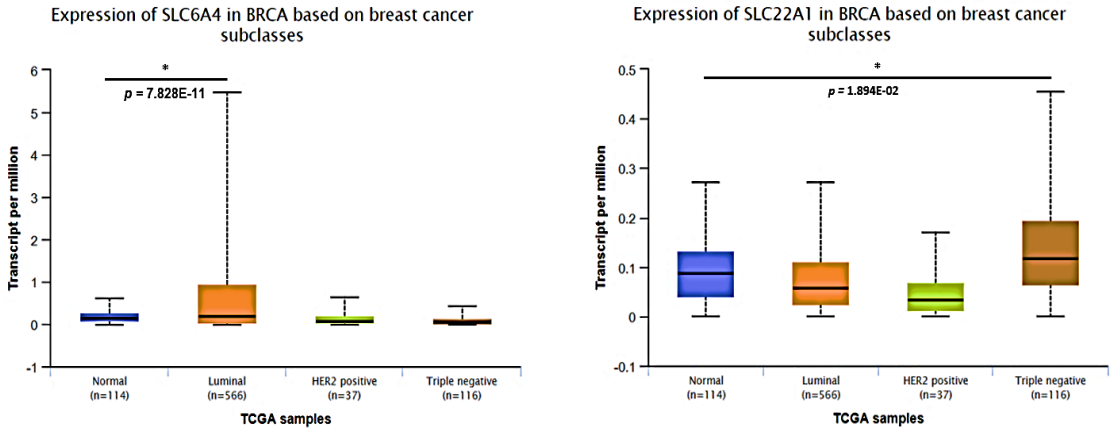


Figure 144. Illustration représentant l'expression respective des transporteurs SERT (SLC6A4) et OCT1 (SLC22A1) dans les cancers du sein par sous-types selon les données du TCGA. *Expression comparée selon le tissu mammaire non tumoral (en bleu), les tumeurs de type Luminal (en orange), HER2 (en vert) ou TN (en marron).*

Des recaptures hétérologues de sérotonine pouvant aussi avoir lieu par les transporteurs à la noradrénaline NET (*SLC6A2*) et à la dopamine DAT (*SLC6A3*). Un blocage de ces transporteurs par des composés de type cocaïne pourrait présenter un avantage potentiel à étudier dans notre contexte où celui-ci bloque à la fois les trois transporteurs SERT, NET et DAT et sont présents à la surface de nombreuses cellules TN comme illustré dans le western blot qui suit :

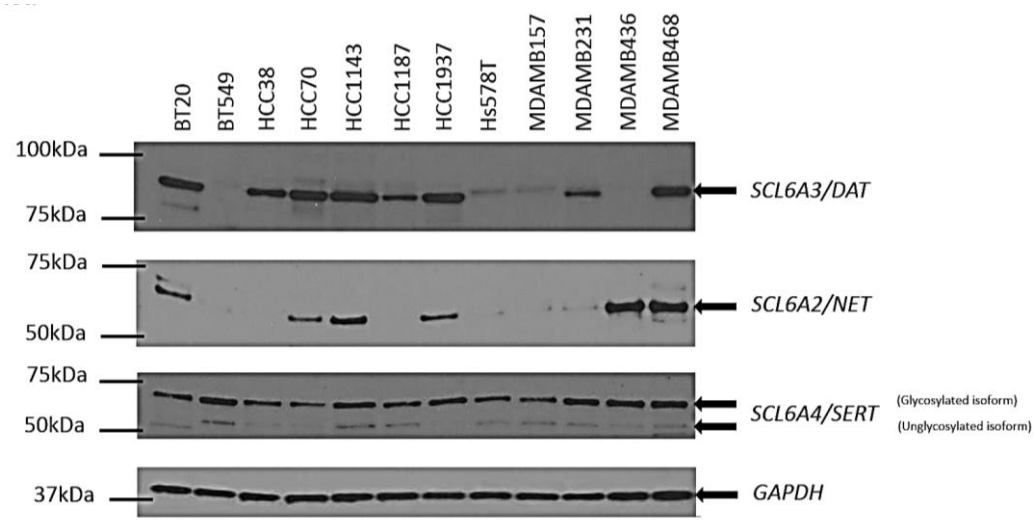


Figure 145. Western blot montrant l'expression protéique des transporteurs SERT, NET et DAT dans les différentes lignées triple négatives étudiées dans cette thèse.

Le marquage de la sérotonine dans les cellules TN indique la présence de sérotonine comme attendu dans les vésicules de sécrétion. Cette expérience a cependant aussi permis de mettre en avant l'existence de sérotonine sous sa forme libre dans le cytoplasme et le dans le noyau des cellules. Ces observations cruciales permettent d'imaginer de futures études portant sur le rôle fonctionnel de cette sérotonine présente en excès dans les cellules TN en termes de sérotonylation et de modulation de l'activité de ces protéines cibles dans ces cancers ou d'analyses épigénétiques plus globales puisque qu'il est rapporté également des effets chromatiniens de l'adjonction de sérotonine comme marque épigénétique d'histones.

J'ai pu mettre en évidence une régulation de l'expression du récepteur HTR1D par un microARN, le hsa-miR-599. Ainsi, une anti-corrélation entre l'expression de ce microARN et l'expression du transcrit HTR1D a pu être observée dans les lignées TN traduisant une régulation physiologique du récepteur dans ces modèles cellulaires. De façon intéressante, cette anti-corrélation du miR 599 n'est pas observée lorsque l'on étudie les niveaux d'expression d'HTR1D dans les lignées luminales ou HER2 alors que ces deux sous-types surexpriment également le gène HTR1D par rapport aux tissus normaux, et en particulier les tumeurs luminales. Une explication possible est que la régulation de l'expression d'HTR1D par le miR 599 soit spécifique des cancers TN. De façon cohérente avec ceci, j'ai pu observer un effet significatif de l'expression du miR 599 sur la survie des patientes TN, en miroir de l'expression d'HTR1D supposé. Ainsi de faibles niveaux de miR 599 (et donc de forts niveaux d'HTR1D) sont associés à un mauvais pronostic alors qu'à l'inverse, de forts niveaux de miR 599 (et HTR1D prétendument faible

dans ce cas) sont associés à un bon pronostic. Toujours de façon cohérente avec un possible effet sous-type spécifique de la régulation d'HTR1D par le miR 599 on constate dans les tumeurs luminales et HER2 la tendance opposée avec une association toujours significative des niveaux d'expression de miR 599 et la survie des patientes avec une forte expression du mir 599 associée à un mauvais pronostic. Si l'on considère les cancers du sein de façon globale, l'information étant biaisée par les tumeurs luminales largement majoritaires, on observe la même tendance. Les résultats de ces analyses sont présentés ci-dessous :

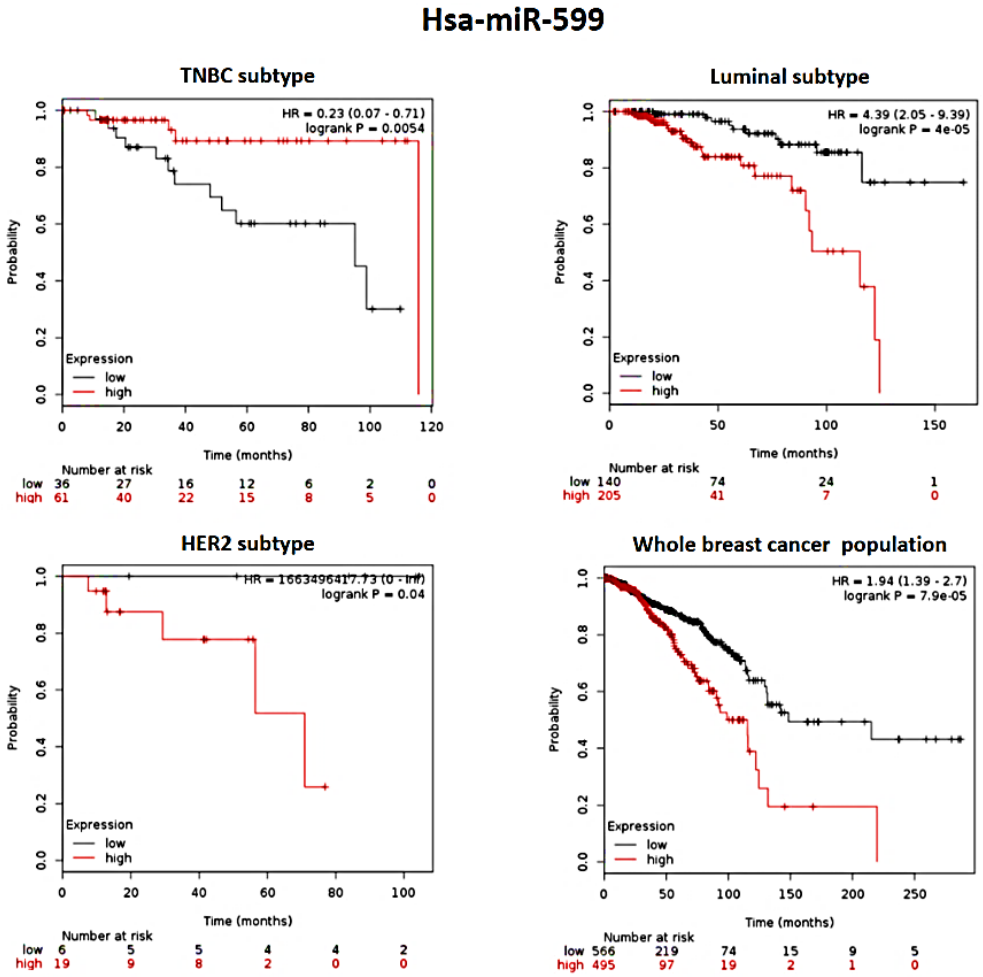


Figure 146. Données de survie globale observées dans les différentes sous-populations de cancer du sein pour le micro ARN miR 599. *En rouge, les populations exprimant fortement le miR 599 et en noir, celles qui l'expriment faiblement.*

Comme je l'ai observé pour ces différents sous-types, l'expression du miR 599 est parfois associé (comme ici pour les TN) à un bon pronostic dans le gliome (Zhu et al., 2018) mais tantôt associé à un mauvais pronostic comme par exemple dans le colon (Gu et al., 2017). J'ai par ailleurs pu identifier au cours de mes recherches un mauvais pronostic de ce micro ARN dans les cancers de la tête et du cou ou les cancers hépatiques :

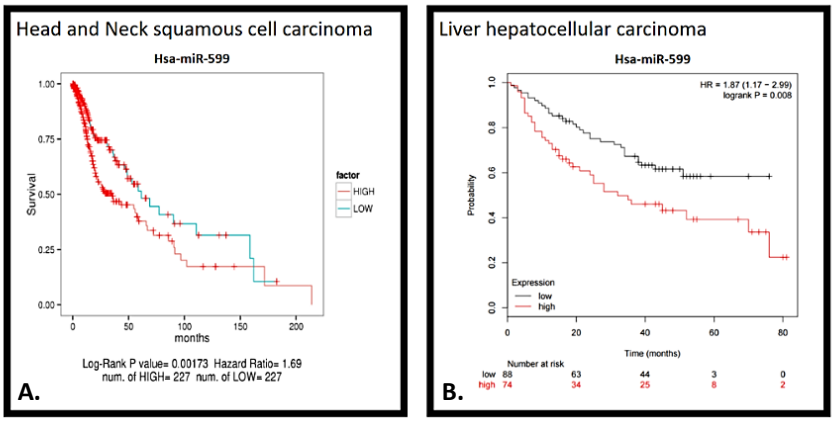


Figure 147. Données de survie globale observées dans les cancers de la tête et du cou et les cancers du foie pour le micro ARN miR 599. *En rouge, les populations exprimant fortement le miR 599 et en bleu (A) ou en noir (B), celles qui l'expriment faiblement.*

Une explication à cela réside dans le fait qu'un même micro ARN puisse avoir différents gènes cibles dont il contrôle l'expression tout comme un même gène cible puisse être ciblé par différents micro ARNS à la fois. Ainsi, selon le contexte et ici le type de cancers on peut assister à des effets différents sur la survie. Par exemple, le miR 599 a été montré comme inhibant l'expression du suppresseur de tumeur SATB2 dans le colon (Gu et al., 2017) tandis qu'il apparait réguler HTR1D qui lui possède plutôt un profil oncogènique. D'autres gènes cibles ont été rapportés dans la littérature pour ce micro ARN tel que MYC dans le cancer du foie (Tian et al., 2016), la périostine dans les gliomes et les cancers bronchiques (Zhu et al., 2018 ; Wang et al., 2017A) ou encore BRD4 dans les cancers du sein (Wang et al., 2017B). Consciente de ces données, j'ai parallèlement étudié l'expression de ces différents gènes cibles rapportés par les différents auteurs par rapport à l'expression du miR 599, à la fois dans les cellules TN tout comme dans les autres sous-types. Cette analyse a permis d'exclure une régulation physiologique possible du miR 599 pour ces gènes puisqu'aucune anti-corrélation n'a pu être observée pour ces gènes. A l'inverse, des tendances positives ont été constatées incompatibles avec un ciblage et donc une inhibition de l'expression de ces gènes cibles présumés.

Je me suis naturellement penchée un peu plus attentivement sur l'article publié par Wang et al., 2017B qui concerne l'implication du miR 599 dans les cancers du sein. Les auteurs rapportent une sous-expression du miR 599 dans les tumeurs mammaires comparées aux tissus sains adjacents. De façon cohérente avec mes données, ils montrent une expression du miR 599 la plus faible dans la seule lignée TN qu'ils testent (MDA-MB-231) comparé aux lignées luminales (T47D, MCF7), HER2 (BT474) et « *normale* » MCF10A. Dans ce travail, les auteurs s'attardent à démontrer que le gène BRD4 est un gène cible du miR 599 dans les cancers du sein. Cependant aucun résultat ne montre de corrélation linéaire négative entre l'expression du micro ARN et du gène cible supposé qui pourrait traduire une régulation physiologique effective. En effet, comme indiqué plus haut, je n'ai pas pu observer, ni dans les lignées TN ni dans les lignées luminales ou HER2 d'association significative pour le gène BRD4 dans ces modèles, avec à l'inverse une tendance à la co-expression positive des deux transcrits. Il pourrait s'agir d'un artefact d'expérimentation, en effet lors de la ré-introduction de microARNs de synthèse on « force » en quelque sorte le système et si de fortes concentration en micro ARN sont présents ils peuvent se lier de façon non spécifique à certains transcrits et induire une inhibition de ces gènes. Pour

corroborer cette hypothèse, j'ai pu vérifier que les prédictions *in silico* d'interaction du miR 599 ne font pas ressortir le gène BRD4 comme potentielle cible de ce micro ARN.

Une perspective intéressante à mes résultats consisterait à prouver qu'il existe bien une interaction directe entre le micro ARN 599 et la région 3'UTR du gène HTR1D dont la résultante est une inhibition de la traduction protéique du récepteur HTR1D dans les cellules TN. Pour cela, une expérience complémentaire utilisant une construction rapporteuse de type luciférase couplée à la région 3'UTR reconnue par le miR 599 pourrait être effectuée lors de la réintroduction de micro ARNs synthétiques « *mimics* ».

L'objectif premier de mon sujet de thèse étant d'identifier de possibles traitements pour les cancers du sein TN, je me suis attachée à démontrer que les récepteurs HTR1D et HTR1B pouvaient représenter de potentielles cibles thérapeutiques dans les cancers TN. J'ai pu démontrer *in vitro* que l'inhibition des récepteurs HTR1D et HTR1B conduisait à une réduction de la viabilité des cellules TN et à l'induction d'une mort par apoptose.

Dans le but ultime de traduire ces résultats en clinique, l'étude de l'efficacité d'une modulation potentielle de ces récepteurs tout comme l'emploi de molécules de type antidépresseurs a été envisagée dans des modèles précliniques issus de patientes TN traitées à l'institut Curie, dont certaines sont notamment dérivées de patientes ayant précédemment été traitées par des chimiothérapies en situation néoadjuvante. Ces xénogreffes représentant des modèles physiologiquement pertinents (avec le maintien d'une forme d'hétérogénéité et de résistances aux traitements), une transposition des résultats obtenus apparaissent translationnellement plus probants. Afin d'une part de réduire le cout des expérimentations et l'emploi d'animaux (règle des 3R), j'ai tout d'abord entreprit une évaluation de l'efficacité de mes composés (la paroxetine et l'antagoniste HTR1D/HTR1B GR 127935) dans un panel de cultures *ex vivo* issues de xénogreffes murines dont j'ai confirmé que les tumeurs exprimaient les récepteurs d'intérêt. De façon très prometteuse, les résultats ont montré dans ces cultures d'explants que l'emploi de ces deux molécules s'avérait efficace pour réduire totalement la viabilité des cellules issues de PDX, et ce de façon beaucoup plus puissante qu'un traitement par chimiothérapie à base de paclitaxel.

Confiants de ces premiers résultats, une évaluation préclinique in vivo a ensuite été entreprise pour l'un de ces modèles. Cette première tentative a consisté à tester différentes doses de paroxetine et de GR127935. Le choix des doses s'est porté de façon assez arbitraire puisqu'il n'existe aucun consensus sur les doses d'ISRS à utiliser in vivo, y compris pour une évaluation anti-tumorale, la littérature étant très disparate (dose, durée, fréquence et mode d'administration, type d'ISRS, mono-thérapie ou en combinaison, type de cancer, modèle préclinique, etc…). De surcroit, le composé GR 127935 étant non approuvé par la FDA, aucune indication de pharmacologie n'est disponible. De même, de par la relation effet-dose spéciale et caractéristique existant pour la sérotonine (en U inversé), balayer des gammes de doses très larges s'avère nécessaire pour identifier la bonne fenêtre de traitement. Le premier essai ne s'est pas avéré concluant pour observer un effet sur la croissance des tumeurs in vivo mais compte tenu des éléments que nous avons, cet échec relatif n'est absolument pas rédhibitoire. Il faut poursuivre les efforts afin d'être en mesure d'identifier les bons paramètres permettant d'observer un éventuel effet préclinique. Ainsi, d'autres doses peuvent être une option. Ainsi, il est bien connu que le maniement du composé GR127935 *in vivo*, lorsqu'il est utilisé à des fins de neurosciences, apparait comme particulièrement délicat. Ainsi, des effets totalement opposés sur la libération de sérotonine ont pu être documentés selon la dose utilisée, ce qui peut être dans notre cas quelque chose de foncièrement problématique pour notre démonstration thérapeutique éventuelle (Skingle et al.,

1994). Des études visant à identifier les doses optimales apparaissent nécessaires pour ces composés. Par ailleurs, des études pharmacologiques sont également envisagées. Une étude de la biodisponibilité du GR127935 est en cours afin d'évaluer le devenir de ce composé dans l'organisme des souris : atteint-il les tumeurs ? si oui à quelle dose ? En effet, il semblerait qu'au moins une partie du composé atteigne le SNC puisque nous avons pu constater que les souris étaient agitées sous traitement, en revanche nous n'avons pas d'idée sur ce qu'il se passe en périphérie dans l'organisme concernant une possible métabolisation différentielle. Des dosages cérébraux et tumoraux de l'antagoniste sont en cours de réalisation pour comparaison. D'éventuels biomarqueurs pharmacodynamiques seraient opportuns dans ce type d'étude.

Le second point, concerne le temps de traitement utilisé ici : environ 3 semaines uniquement conditionné par le fait que les modèle PDX TN ont une vitesse de pousse très forte. Or, il est important de (re)préciser que les effets des antidépresseurs et par extension de la modulation du système sérotoninergique n'apparaissent *in vivo* qu'à partir de 6 à 8 semaines de traitement. Ce délai d'action peut s'expliquer par le temps nécessaire à l'obtention d'un équilibre physiologique, à la balance de réactions successives médiées par des actions de type autorécepteur et hétérorécepteurs où les deux effets peuvent coexister *in vivo*. Classiquement on s'attend à un effet en 3 phases : blocage de type post-synaptique immédiat (diminution de la survie tumorale), blocage pré-synaptique avec augmentation secondaire de la sérotonine (augmentation de la survie), puis blocage partout (et diminution de la survie tumorale). Il s'agit d'un comportement classiquement observé en neuropharmacologie donc certes il faut balayer des posologies différentes, mais il y a aussi la question de la durée de traitement qui semble se poser. Une première alternative consisterait à faire des traitements sur de plus longues périodes, ce qui nécessiterait de regreffer des tumeurs en cours de traitement puisque les tailles éthiques de sacrifices apparaissent très rapidement (ou d'utiliser des éventuels modèles à la pousse plus retardée). L'autre alternative serait de pré-traiter les animaux ou de faire commencer les traitements dès que la greffe des tumeurs est effectuée et de voir l'effet sur leur développement chez la souris, sans attendre comme habituellement que les tumeurs aient atteint une certaine taille pour inclure les souris et démarrer le traitement. Cette dernière option rejoint le fait d'étudier des effets possibles de ces molécules autres qu'une réduction directe de tumeur déjà formée. Or en termes d'agressivité des tumeurs on pourrait imaginer que la modulation de la sérotonine agisse aussi sur des aspects tels que l'EMT, l'invasion et le processus métastatique, le caractère « souche » et la prise tumorale ou les récidives puisque ces deux effets ont également été rapportés *in vitro* dans des modèles de cancer du sein (Satram-Maharaj et al., 2014 ; Hallett et al., 2016 ; Gwynne et al., 2017).

Un paramètre à faire varier pourrait aussi concerner le choix du modèle préclinique utilisé, particulièrement résistant aux traitement. L'hétérogénéité des cancers TN suppose qu'on puisse tester d'autres modèles plus répondeurs de façon absolue et notamment à certains types de composés. En effet, un point apporté par l'expérience d'adjonction *in vitro* de sérotonine sur les lignées TN permet d'entrevoir des profils de réponse spécifiques à chaque modèle, très probablement basés sur la « carte d'identité » de chaque lignée correspondant à leur profils d'expression de récepteurs.

Il ne faut pas oublier que la sérotonine exerce des effets pléiotropes et que sont métabolisme est particulièrement complexe. Des adaptations peuvent avoir lieu. En effet, nous savons maintenant que la sérotonine endogène peut être présente au niveau intracellulaire et avoir des fonctions, tout comme la sérotonine présente de façon extracellulaire et qui lie à la fois les récepteurs HTR1B/HTR1D et qui interagit aussi au niveaux des transporteurs SERT. Ainsi, il est très probable que bloquer qu'un seul de ces 3 modes d'actions avec un composé unique s'avère inefficace. Des combinaisons de traitement

ciblant ces différentes voies seraient peut-être plus propices à l'observation d'effet anti-tumoraux *in vivo*. De même, nous ne pouvons pas exclure des sauvetages possiblement médiés par différents récepteurs sérotoninergiques autres qu'HTR1B/HTR1D dont les actions seraient redondantes. Un élément facile à étudier pour cela serait d'analyser la dynamique d'expression des différents récepteurs sous traitement ISRS ou antagoniste afin de voir comment se comportent ces autres récepteurs en cas d'inhibition d'un des acteurs du système.

Enfin, et même si l'on peut démontrer que la sérotonine peut agir sur la physiopathologie des TN de façon autocrine, nous ne pouvons cependant pas écarter le fait qu'il existe d'autres sources externes de sérotonine dans l'organisme capables d'influer le devenir des cellules cancéreuses in vivo. Ainsi les actions non cancer-autonome peuvent intervenir comme l'apport en sérotonine provenant de la circulation sanguine (plaquettes) ou encore la présence de sérotonine dans le microenvironnement avoisinant les tumeurs avec par exemple certaines cellules immunitaires qui synthétisent elles aussi cette sérotonine.

Le fait d'avoir identifié que les antidépresseurs étaient des molécules efficaces pour réduire la viabilité des cellules TN pose la question de l'impact potentiel de la prise de ces médicaments sur l'incidence des cancers du sein ou du devenir de la maladie sous traitement. Malheureusement il n'existe pas de registre adapté des malades traitées pour une dépression afin de regarder d'éventuelles apparitions de cancer. De plus, il s'avère que les malades atteintes de dépression sont moins bien suivies médicalement, prennent moins soin d'elles et ont une mauvaise observance thérapeutique c'est-à-dire que rien n'indique qu'elles prennent correctement leur traitement prescrit, d'une façon régulière et surtout à la bonne dose pour espérer voir un effet anti-tumoral. Il est intéressant de regarder parmi les femmes atteintes de cancers l'évolution de la maladie (survie, récidives, métastases, réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, …) en cas de prise concomitante d'antidépresseurs (*ie* comédications). Les analyses épidémiologiques de ce type sont assez nombreuses mais n'ont en globalité pas permis d'apporter une réponse claire sur un effet bénéfique. En effet, rien n'indique que les patientes suivent là aussi correctement leur traitement ; une prise régulière et journalière est nécessaire. La dose utilisée pour la dépression (action au niveau du CNS) est-elle la même que pour avoir un effet antitumoral périphérique ? Le médicament as-t-il été arrêté ? Depuis quand les patientes prennent-elles des antidépresseurs (avant, au moment ou après le diagnostic de cancer ? pendant les traitements de chimiothérapie ? quel est le risque/bénéfice de ces associations de molécules en termes d'interactions médicamenteuses ? Si un effet délétère est connu pour l'association ISRS-Tamoxifen, des effets sur l'efficacité des chimiothérapies sont aussi possibles. Ainsi, la précaution voudrait, si l'on imaginait un jour les antidépresseurs comme traitement du cancer, de ne pas prendre ces ISRS en combinaison des chimiothérapies par exemple. Les études épidémiologiques de type co-médication apparaissent inefficaces face à la complexité d'un système sérotoninergique non linéaire. Seules des études cliniques pourraient répondre à ces questions.

En termes de perspectives cliniques, une piste intéressante consisterait néanmoins à étudier la possibilité d'un dosage plasmatique de la sérotonine chez les patientes comme potentiels biomarqueurs comme cela est étudié dans les cancers urothéliaux. Ce concept a été investigué de façon préalable par Fröbe et al., 2014 dans les cancers du sein. Le point limitant de ce type d'analyse concerne la qualité du traitement des prélèvements sanguins. Il faut être précautionneux dans l'optique de ne pas provoquer de relargage de la sérotonine plaquettaire et d'induire des variations artéfactuelles et des biais d'interprétations.

Tout ceci pris simultanément indique que si nous n'avons pas, du moins pour le moment, permis de faire la démonstration *in vivo* de l'intérêt thérapeutique d'une modulation du métabolisme de la sérotonine dans les cancers TN, des études pour mieux comprendre ce qu'il se passe s'avèrent à la fois fondamental et capital avant d'être en mesure de traduire cela cliniquement.

Bibliographie

A

Abdouh et al., 2004. Abdouh M, Albert PR, Drobetsky E, Filep JG, Kouassi E. 5-HT1A-mediated promotion of mitogen-activated T and B cell survival and proliferation is associated with increased translocation of NF-kappaB to the nucleus. Brain Behav Immun. 2004 Jan;18(1):24-34. PubMed PMID: 14651944.

Abdul et al., 1995. Abdul M, Logothetis CJ, Hoosein NM. Growth-inhibitory effects of serotonin uptake inhibitors on human prostate carcinoma cell lines. J Urol. 1995 Jul;154(1):247-50. PubMed PMID: 7776439.

Adham et al., 1992. Adham N, Romanienko P, Hartig P, Weinshank RL, Branchek T. The rat 5-hydroxytryptamine1B receptor is the species homologue of the human 5-hydroxytryptamine1D beta receptor. Mol Pharmacol. 1992 Jan;41(1):1-7. PubMed PMID: 1732716.

Adham et al., 1994. Adham N, Tamm JA, Salon JA, Vaysse PJ, Weinshank RL, Branchek TA (1994) A single point mutation increases the affinity of serotonin 5-HT1Da, 5-HT1Db, 5-HT1E and 5-HT1F receptors for B-adrenergic antagonists. Neuropharmacology 33:387–391.

Ahern et al., 2011. Ahern GP. 5-HT and the immune system. Curr Opin Pharmacol. 2011 Feb;11(1):29-33. doi: 10.1016/j.coph.2011.02.004. Epub 2011 Mar 8. Review. PubMed PMID: 21393060; PubMed Central PMCID: PMC3144148.

Ahmed et al., 2008. Ahmed BA, Jeffus BC, Bukhari SI, Harney JT, Unal R, Lupashin VV, van der Sluijs P, Kilic F. Serotonin transamidates Rab4 and facilitates its binding to the C terminus of serotonin transporter. J Biol Chem. 2008 Apr 4;283(14):9388-98. doi: 10.1074/jbc.M706367200. Epub 2008 Jan 28. Retraction in: J Biol Chem. 2019 Jun 14;294(24):9658. PubMed PMID: 18227069.

Ahmed et al., 2009. Ahmed BA, Bukhari IA, Jeffus BC, Harney JT, Thyparambil S, Ziu E, Fraer M, Rusch NJ, Zimniak P, Lupashin V, Tang D, Kilic F. The cellular distribution of serotonin transporter is impeded on serotonin-altered vimentin network. PLoS One. 2009;4(3):e4730. doi: 10.1371/journal.pone.0004730. Epub 2009 Mar 9. Retraction in: PLoS One. 2019 Feb 1;14(2):e0211966. PubMed PMID: 19270731; PubMed Central PMCID: PMC2648896.

Ahmed et al., 2019. Ahmed K, Koval A, Xu J, Bodmer A, Katanaev VL. Towards the first targeted therapy for triple-negative breast cancer: Repositioning of clofazimine as a chemotherapy-compatible selective Wnt pathway inhibitor. Cancer Lett. 2019 May 1;449:45-55. doi: 10.1016/j.canlet.2019.02.018. Epub 2019 Feb 13. PubMed PMID:30771433.

Alexandrov et al., 2013. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Campbell PJ, Stratton MR. Deciphering signatures of mutational processes operative in human cancer. Cell Rep. 2013 Jan 31;3(1):246-59. doi: 10.1016/j.celrep.2012.12.008. Epub 2013 Jan 10. PubMed PMID: 23318258; PubMed Central PMCID: PMC3588146.

Allen et al., 2007. Allen JA, Halverson-Tamboli RA, Rasenick MM. Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling. Nat Rev Neurosci. 2007 Feb;8(2):128-40. Epub 2006 Dec 29. Review. PubMed PMID: 17195035.

Alli et al., 2009. Alli E, Sharma VB, Sunderesakumar P, Ford JM. Defective repair of oxidative dna damage in triple-negative breast cancer confers sensitivity to inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase. Cancer Res. 2009 Apr 15;69(8):3589-96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4016. Epub 2009 Apr 7. PubMed PMID: 19351835; PubMed Central PMCID: PMC2681413.

Alpini et al., 2008. Alpini G, Invernizzi P, Gaudio E, Venter J, Kopriva S, Bernuzzi F, Onori P, Franchitto A, Coufal M, Frampton G, Alvaro D, Lee SP, Marzioni M, Benedetti A, DeMorrow S. Serotonin metabolism is dysregulated in cholangiocarcinoma, which has implications for tumor growth. Cancer Res. 2008 Nov 15;68(22):9184-93. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2133. PubMed PMID: 19010890; PubMed Central PMCID: PMC2593938.

Amphoux et al., 2006. Amphoux A, Vialou V, Drescher E, Brüss M, Mannoury La Cour C, Rochat C, Millan MJ, Giros B, Bönisch H, Gautron S. Differential pharmacological in vitro properties of organic cation transporters and regional distribution in rat brain. Neuropharmacology. 2006 Jun;50(8):941-52. Epub 2006 Mar 31. PubMed PMID:16581093.

André et al., 2004. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, Kabbaj O, Spano JP, Marsiglia H, Rouzier R, Delaloge S, Spielmann M. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. J Clin Oncol. 2004 Aug 15;22(16):3302-8. PubMed PMID: 15310773.

Arias et al., 1997. Arias HR. Topology of ligand binding sites on the nicotinic acetylcholine receptor. Brain Res Brain Res Rev. 1997 Oct;25(2):133-91. Review. PubMed PMID: 9403137.

Arreola et al., 2015. Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Velasco-Velázquez MA, Garcés-Alvarez ME, Hurtado-Alvarado G, Quintero-Fabian S, Pavón L. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. J Immunol Res. 2015;2015:354957. doi: 10.1155/2015/354957. Epub 2015 Apr 19. Review. PubMed PMID: 25961058; PubMed Central PMCID: PMC4417587.

Artigas et al., 1994. Artigas F, Adell A, Celada P. Pindolol augmentation of antidepressant response. Curr Drug Targets. 2006 Feb;7(2):139-47. Review. PubMed PMID: 16475955.

Artigas et al., 2002. Artigas F, Nutt DJ, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. Psychopharmacol Bull. 2002 Summer;36 Suppl 2:123-32. Review. PubMed PMID: 12490828.

Ashburn et al., 2004. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. Nat Rev Drug Discov. 2004 Aug;3(8):673-83. Review. PubMed PMID: 15286734.

Ashbury et al., 2012. Ashbury JE, Lévesque LE, Beck PA, Aronson KJ. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Antidepressants, Prolactin and Breast Cancer. Front Oncol. 2012 Dec 5;2:177. doi: 10.3389/fonc.2012.00177. eCollection 2012. PubMed PMID: 23227451; PubMed Central PMCID: PMC3514533.

Ataee et al., 2010. Ataee R, Ajdary S, Zarrindast M, Rezayat M, Hayatbakhsh MR. Anti-mitogenic and apoptotic effects of 5-HT1B receptor antagonist on HT29 colorectal cancer cell line. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Oct;136(10):1461-9. doi: 10.1007/s00432-010-0801-3. Epub 2010 Mar 21. PubMed PMID: 20306273.

Awada et al., 2008. Awada A, Albanell J, Canney PA, Dirix LY, Gil T, Cardoso F, Gascon P, Piccart MJ, Baselga J. Bortezomib/docetaxel combination therapy in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer: a phase I/II dose-escalation study. Br J Cancer. 2008 May 6;98(9):1500-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604347. Epub 2008 Apr 29. PubMed PMID: 18454159; PubMed CentralPMCID: PMC2391111.

Awad et al., 2016. Awad KS, West JD, de Jesus Perez V, MacLean M. Novel signaling pathways in pulmonary arterial hypertension (2015 Grover Conference Series). Pulm Circ. 2016 Sep;6(3):285-94. doi: 10.1086/688034. Review. Erratum in: Pulm Circ. 2017 Apr-Jun;7(2):559. PubMed PMID: 27683605; PubMed Central PMCID: PMC5019081.

B

Baganz et al., 2008. Baganz NL, Horton RE, Calderon AS, Owens WA, Munn JL, Watts LT, Koldzic-Zivanovic N, Jeske NA, Koek W, Toney GM, Daws LC. Organic cation transporter 3: Keeping the brake on extracellular serotonin in serotonin-transporter-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Dec 2;105(48):18976-81. doi: 10.1073/pnas.0800466105. Epub 2008 Nov 24. PubMed PMID: 19033200; PubMed Central PMCID: PMC2596260.

Baldwin et al., 1995. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. Int Clin Psychopharmacol. 1995 Jan;9 Suppl 4:41-5. Review. PubMed PMID: 7622823.

Balko et al., 2014. Balko JM, Giltnane JM, Wang K, Schwarz LJ, Young CD, Cook RS, Owens P, Sanders ME, Kuba MG, Sánchez V, Kurupi R, Moore PD, Pinto JA, Doimi FD, Gómez H, Horiuchi D, Goga A, Lehmann BD, Bauer JA, Pietenpol JA, Ross JS, Palmer GA, Yelensky R, Cronin M, Miller VA, Stephens PJ, Arteaga CL. Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets. Cancer Discov. 2014 Feb;4(2):232-45. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0286. Epub 2013 Dec 19. PubMed PMID: 24356096; PubMed Central PMCID: PMC3946308.

Ballesteros et al., 2004. Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. J Affect Disord. 2004 Apr;79(1-3):137-47. PubMed PMID: 15023488.

Ballinger et al., 2016. Ballinger T, Kremer J, Miller K: Triple Negative Breast Cancer—Review of Current and Emerging Therapeutic Strategies. Oncol Hematol Rev. 2016; 12(2): 89–94.

Ballou et al., 2018. Ballou Y, Rivas A, Belmont A, Patel L, Amaya CN, Lipson S, Khayou T, Dickerson EB, Nahleh Z, Bryan BA. 5-HT serotonin receptors modulate mitogenic signaling and impact tumor cell viability. Mol Clin Oncol. 2018 Sep;9(3):243-254. doi: 10.3892/mco.2018.1681. Epub 2018 Jul 19. PubMed PMID: 30155245; PubMed Central PMCID: PMC6109681.

Bando et al., 2007. Bando H. Vascular endothelial growth factor and bevacitumab in breast cancer. Breast Cancer. 2007;14(2):163-73. Review. PubMed PMID: 17485901.

Banús-Mulet et al., 2018. Banús-Mulet A, Etxabe A, Cornet-Masana JM, Torrente MÁ, Lara-Castillo MC, Palomo L, Nomdedeu M, Díaz-Beyá M, Solé F, Nomdedeu B, Esteve J, Risueño RM. Serotonin receptor type 1B constitutes a therapeutic target for MDS and CMML. Sci Rep. 2018 Sep 17;8(1):13883. doi: 10.1038/s41598-018-32306-4. PubMed PMID:30224768; PubMed Central PMCID: PMC6141614.

Barettina et al., 2012. Barretina J, Caponigro G, Stransky N, Venkatesan K, Margolin AA, Kim S, Wilson CJ, Lehár J, Kryukov GV, Sonkin D, Reddy A, Liu M, Murray L, Berger MF, Monahan JE, Morais P, Meltzer J, Korejwa A, Jané-Valbuena J, Mapa FA, Thibault J, Bric-Furlong E, Raman P, Shipway A, Engels IH, Cheng J, Yu GK, Yu J, Aspesi P Jr, de Silva M, Jagtap K, Jones MD, Wang L, Hatton C, Palescandolo E, Gupta S, Mahan S, Sougnez C, Onofrio RC, Liefeld T, MacConaill L, Winckler W, Reich M, Li N, Mesirov JP, Gabriel SB, Getz G, Ardlie K, Chan V, Myer VE, Weber BL, Porter J, Warmuth M, Finan P, Harris JL, Meyerson M, Golub TR, Morrissey MP, Sellers WR, Schlegel R, Garraway LA. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity. Nature. 2012 Mar 28;483(7391):603-7. doi: 10.1038/nature11003. Erratum in: Nature. 2012 Dec 13;492(7428):290. Erratum in: Nature. 2019 Jan;565(7738):E5-E6. PubMed PMID: 22460905; PubMed Central PMCID: PMC3320027.

Barker et al., 1996. Barker EL, Blakely RD. Identification of a single amino acid, phenylalanine 586, that is responsible for high affinity interactions of tricyclic antidepressants with the human serotonin transporter. Mol Pharmacol. 1996 Oct;50(4):957-65. PubMed PMID: 8863842.

Barnes et al., 1999. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology. 1999 Aug;38(8):1083-152. Review. PubMed PMID: 10462127.

Barratt et al., 2012. *Drug repositioning : bringing new life to shelved assets and existing drugs.* John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. 2012.

Basho et al., 2017. Basho RK, Gilcrease M, Murthy RK, Helgason T, Karp DD, Meric-Bernstam F, Hess KR, Herbrich SM, Valero V, Albarracin C, Litton JK, Chavez-MacGregor M, Ibrahim NK, Murray JL 3rd, Koenig KB, Hong D, Subbiah V, Kurzrock R, Janku F, Moulder SL. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway for the Treatment of Mesenchymal Triple-Negative Breast Cancer: Evidence From a Phase 1 Trial of mTOR Inhibition in Combination With Liposomal Doxorubicin and Bevacizumab. JAMA Oncol. 2017 Apr 1;3(4):509-515. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5281. PubMed PMID: 27893038.

Baudry et al., 2010. Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay JM, Kellermann O. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. Science. 2010 Sep 17;329(5998):1537-41. doi: 10.1126/science.1193692. PubMed PMID: 20847275.

Baudry et al., 2015. Baudry A, Alleaume-Butaux A, Dimitrova-Nakov S, Goldberg M, Schneider B, Launay JM, Kellermann O. Essential Roles of Dopamine and Serotonin in Tooth Repair: Functional Interplay Between Odontogenic Stem Cells and Platelets. Stem Cells. 2015 Aug;33(8):2586-95. doi: 10.1002/stem.2037. Epub 2015 May 26. PubMed PMID: 25865138.

Baudry et al., 2019. Baudry A, Pietri M, Launay JM, Kellermann O, Schneider B. Multifaceted Regulations of the Serotonin Transporter: Impact on Antidepressant Response. Front Neurosci. 2019 Feb 12;13:91. doi: 10.3389/fnins.2019.00091. eCollection 2019. Review. PubMed PMID: 30809118; PubMed Central PMCID: PMC6379337.

Bauer et al., 2007. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer. 2007 May 1;109(9):1721-8. PubMed PMID: 17387718.

Beliveau et al., 2016. Beliveau V, Ganz M, Feng L, Ozenne B, Højgaard L, Fisher PM, Svarer C, Greve DN, Knudsen GM. A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. J Neurosci. 2017 Jan 4;37(1):120-128. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2830-16.2016. PubMed PMID: 28053035; PubMed Central PMCID: PMC5214625.

Belkina et al., 2012. Belkina AC, Denis GV. BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer. Nat Rev Cancer. 2012 Jun 22;12(7):465-77. doi: 10.1038/nrc3256. Review. PubMed PMID: 22722403; PubMed Central PMCID: PMC3934568.

Bell et al., 1998. Bell CJ, Nutt DJ. Serotonin and panic. British Journal of Psychiatry. Cambridge University Press ; 1998 ;172(6) :465-471.

Belpomme et al., 2000. Belpomme D, Gauthier S, Pujade-Lauraine E, Facchini T, Goudier MJ, Krakowski I, Netter-Pinon G, Frenay M, Gousset C, Marié FN, Benmiloud M, Sturtz F. Verapamil increases the survival of patients with anthracycline-resistant metastatic breast carcinoma. Ann Oncol. 2000 Nov;11(11):1471-6. PubMed PMID: 11142488.

Bertucci et al., 2008. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, Birnbaum D. How basal are triple-negative breast cancers? Int J Cancer. 2008 Jul 1;123(1):236-40. doi: 10.1002/ijc.23518. PubMed PMID: 18398844.

Berumen et al., 2012. Berumen LC, Rodríguez A, Miledi R, García-Alcocer G. Serotonin receptors in hippocampus. ScientificWorldJournal. 2012;2012:823493. doi: 10.1100/2012/823493. Epub 2012 May 2. Review. PubMed PMID: 22629209; PubMed Central PMCID: PMC3353568.

Besson et al., 1969. Besson MJ, Cheramy A, Feltz P, Glowinski J. Release of newly synthesized dopamine from dopamine-containing terminals in the striatum of the rat. Proc Natl Acad Sci U S A. 1969 Mar;62(3):741-8. PubMed PMID: 4389748; PubMed Central PMCID: PMC223661.

Bergen et al., 2003. Bergen AW, van den Bree MB, Yeager M, Welch R, Ganjei JK, Haque K, Bacanu S, Berrettini WH, Grice DE, Goldman D, Bulik CM, Klump K, Fichter M, Halmi K, Kaplan A, Strober M, Treasure J, Woodside B, Kaye WH. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. Mol Psychiatry. 2003 Apr;8(4):397-406. PubMed PMID: 12740597.

Berger et al., 2009. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. Annu Rev Med. 2009;60:355-66. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802. Review. PubMed PMID: 19630576; PubMed Central PMCID: PMC5864293.

Bertolini et al., 2015. Bertolini F, Sukhatme VP, Bouche G. Drug repurposing in oncology--patient and health systems opportunities. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Dec;12(12):732-42. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.169. Epub 2015 Oct 20. Review. PubMed PMID: 26483297.

Berumen et al., 2012. Berumen LC, Rodríguez A, Miledi R, García-Alcocer G. Serotonin receptors in hippocampus. ScientificWorldJournal. 2012;2012:823493. doi: 10.1100/2012/823493. Epub 2012 May 2. Review. PubMed PMID: 22629209; PubMed Central PMCID: PMC3353568.

Bidmon et al., 2001. Bidmon HJ, Schleicher A, Wicke K, Gross G, Zilles K. Localisation of mRNA for h5-HT1B and h5-HT1D receptors in human dorsal raphe. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2001 Mar;363(3):364-8. PubMed PMID: 11284452.

Blackburn et al., 2009. Blackburn T. P. Serotonin (5-Hydroxytryptamine; 5-HT): receptors. In: Squire L. R., editor. *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford, UK: Academic Press; 2009. pp. 8770–8783.

Blier et al., 2001. Blier P. Crosstalk between the norepinephrine and serotonin systems and its role in the antidepressant response. J Psychiatry Neurosci. 2001;26 Suppl:S3-10. Review. PubMed PMID: 11590967; PubMed Central PMCID: PMC2553259.

Boaventura 2007. Bôaventura CS, Guimarães AN, Soares GR, Fraga AM Barreto Ferreira, Neves F Branco Cerqueira Serra, & Pondé M Pereira. Risk of cancer associated with the use of antidepressants. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2007;*29*(1), 63-69.

Bockaert et al., 2006. Bockaert J, Claeysen S, Bécamel C, Dumuis A, Marin P. Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. Cell Tissue Res. 2006 Nov;326(2):553-72. Epub 2006 Aug 1. Review. PubMed PMID: 16896947.

Bonanventure et al., 1997. Bonaventure P, Voorn P, Luyten WH, Jurzak M, Schotte A, Leysen JE. Detailed mapping of serotonin 5-HT1B and 5-HT1D receptor messenger RNA and ligand binding sites in guinea-pig brain and trigeminal ganglion: clues for function. Neuroscience. 1998 Jan;82(2):469-84. PubMed PMID: 9466454.

Bonneto et al., 2007. Bonetto N, Santelli L, Battistin L, Cagnin A. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. Cephalalgia. 2007 Dec;27(12):1421-3. Epub 2007 Sep 14. PubMed PMID: 17868285.

Borges et al., 2006. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, Jin Y, Storniolo AM, Nikoloff DM, Wu L, Hillman G, Hayes DF, Stearns V, Flockhart DA. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. Clin Pharmacol Ther. 2006 Jul;80(1):61-74. PubMed PMID: 16815318.

Borsig et al., 2014. Borsig L, Wolf MJ, Roblek M, Lorentzen A, Heikenwalder M. Inflammatory chemokines and metastasis--tracing the accessory. Oncogene. 2014 Jun 19;33(25):3217-24. doi: 10.1038/onc.2013.272. Epub 2013 Jul 15. Review. PubMed PMID: 23851506.

Boshert et al., 1994. Boschert U, Amara DA, Segu L, Hen R. The mouse 5-hydroxytryptamine1B receptor is localized predominantly on axon terminals. Neuroscience. 1994 Jan;58(1):167-82. PubMed PMID: 8159291.

Bosin et al., 1978. Bosin TR . Serotonin Metabolism. In : Essman WB. Serotonin in health and disease. Spectrum Publ, New York, vol. I :181-300.

Bouwknecht et al., 2001. Bouwknecht JA, Hijzen TH, van der Gugten J, Maes RA, Hen R, Olivier B. Absence of 5-HT(1B) receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT(1B) knockout mice. Biol Psychiatry. 2001 Apr 1;49(7):557-68. PubMed PMID: 11297712.

Bouwman et al., 2012. Bouwman P, Jonkers J. The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance. Nat Rev Cancer. 2012 Sep;12(9):587-98. doi: 10.1038/nrc3342. Review. PubMed PMID: 22918414.

Brandes et al., 1992. Brandes LJ, Arron RJ, Bogdanovic RP, Tong J, Zaborniak CL, Hogg GR, Warrington RC, Fang W, LaBella FS. Stimulation of malignant growth in rodents by antidepressant drugs at clinically relevant doses. Cancer Res. 1992 Jul 1;52(13):3796-800. PubMed PMID: 1617649.

Brandes et al., 2005. Brandes LJ. Hormetic effects of hormones, antihormones, and antidepressants on cancer cell growth in culture: in vivo correlates. Crit Rev Toxicol. 2005 Jul;35(6):587-92. Review. PubMed PMID: 16422394.

Brouckaert et al., 2012. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. Int J Womens Health. 2012;4:511-20. doi: 10.2147/IJWH.S18541. Epub 2012 Sep 24. PubMed PMID: 23071421; PubMed Central PMCID: PMC3469230.

Brown et al., 2008. Brown CH. Overview of Drug–Drug Interactions with SSRIs. US Pharm. 2008;33(1):HS-3-HS-19.

Bruinvels et al., 1994. Bruinvels AT, Landwehrmeyer B, Probst A, Palacios JM, Hoyer D. A comparative autoradiographic study of 5-HT1D binding sites in human and guinea-pig brain using different radioligands. Brain Res Mol Brain Res. 1994 Jan;21(1-2):19-29. PubMed PMID: 8164519.

Brunner et al., 1997. Brunner D, Hen R. Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. Ann N Y Acad Sci. 1997 Dec 29;836:81-105. Review. PubMed PMID: 9616795.

Burns et al., 1997. Burns CM, Chu H, Rueter SM, Hutchinson LK, Canton H, Sanders-Bush E, Emeson RB. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. Nature. 1997 May 15;387(6630):303-8. PubMed PMID: 9153397.

Burstein et al., 2015. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, Savage MI, Osborne CK, Hilsenbeck SG, Chang JC, Mills GB, Lau CC, Brown PH. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2015 Apr 1;21(7):1688-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432. Epub 2014 Sep 10. PubMed PMID: 25208879; PubMed Central PMCID: PMC4362882.

Busby et al., 2018. Busby J, Mills K, Zhang SD, Liberante FG, Cardwell CR. Selective serotonin reuptake inhibitor use and breast cancer survival: a population-based cohort study. Breast Cancer Res. 2018 Jan 19;20(1):4. doi: 10.1186/s13058-017-0928-0. PubMed PMID: 29351761; PubMed Central PMCID: PMC5775583.

Butzlaff et al., 2016. Butzlaff M, Ponimaskin E. The role of Serotonin Receptors in Alzheimer's disease. Opera Medica et Physiologica. 2016 (1),91-100.

Byrski et al., 2010. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, Mierzwa T, Szwiec M, Wisniowski R, Siolek M, Dent R, Lubinski J, Narod S. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):375-9. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7019. Epub 2009 Dec 14. PubMed PMID: 20008645.

C

Calabrese et al., 2005. Calabrese EJ. Cancer biology and hormesis: human tumor cell lines commonly display hormetic (biphasic) dose responses. Crit Rev Toxicol. 2005 Jul;35(6):463-582. Review. PubMed PMID: 16422392.

Calas et al., 1974. Calas A, Alonso G, Arnauld E, Vincent JD. Demonstration of indolaminergic fibres in the media eminence of the duck, rat and monkey. Nature. 1974 Jul 19;250(463):241-3. PubMed PMID: 4211906.

Camilleri et al., 2009. Camilleri M. Serotonin in the gastrointestinal tract. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009 Feb;16(1):53-9. Review. PubMed PMID: 19115522; PubMed Central PMCID: PMC2694720.

Cannon et al., 2006. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, Klaver JM, Charney DS, Manji HK, Drevets WC. Serotonin transporter binding in bipolar disorder assessed using [11C]DASB and positron emission tomography. Biol Psychiatry. 2006 Aug 1;60(3):207-17. PubMed PMID: 16875929.

Capella et al., 1990. Capella C, Usellini L, Papotti M, Macrì L, Finzi G, Eusebi V, Bussolati G. Ultrastructural features of neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast. Ultrastruct Pathol. 1990 Jul-Aug;14(4):321-34. PubMed PMID: 2200185.

Caraus et al., 2015. Caraus I, Alsuwailem AA, Nadon R, Makarenkov V. Detecting and overcoming systematic bias in high-throughput screening technologies: a comprehensive review of practical issues and methodological solutions. Brief Bioinform. 2015 Nov;16(6):974-86. doi: 10.1093/bib/bbv004. Epub 2015 Mar 7. Review. PubMed PMID: 25750417.

Cardoso et al., 2012. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, Francis P, Gligorov J, Kyriakides S, Lin N, Pagani O, Senkus E, Thomssen C, Aapro M, Bergh J, Di Leo A, El Saghir N, Ganz PA, Gelmon K, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Leadbeater M, Mayer M, Rodger A, Rugo H, Sacchini V, Sledge G, van't Veer L, Viale G, Krop I, Winer E. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). Breast. 2012 Jun;21(3):242-52. doi: 10.1016/j.breast.2012.03.003. Epub 2012 Mar 16. PubMed PMID: 22425534.

Cardoso et al., 2004. Cardoso F, Ross JS, Picart MJ, Sotiriou C, Durbecq V. Targeting the ubiquitin-proteasome pathway in breast cancer. Clin Breast Cancer. 2004 Jun;5(2):148-57. Review. PubMed PMID: 15245620.

Carey et al., 2007. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res. 2007 Apr 15;13(8):2329-34. PubMed PMID: 17438091.

Carey et al., 2010. Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? Nat Rev Clin Oncol. 2010 Dec;7(12):683-92. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.154. Epub 2010 Sep 28. Review. PubMed PMID: 20877296.

Caspi et al., 2003. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science. 2003 Jul 18;301(5631):386-9. PubMed PMID: 12869766.

Cassel et al., 2006. Cassel S, Carouge D, Gensburger C, Anglard P, Burgun C, Dietrich JB, Aunis D, Zwiller J. Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain. Mol Pharmacol. 2006 Aug;70(2):487-92. Epub 2006 May 2. PubMed PMID: 16670375.

Caswell-Jin et al., 2018. Caswell-Jin JL, Gupta T, Hall E, Petrovchich IM, Mills MA, Kingham KE, Koff R, Chun NM, Levonian P, Lebensohn AP, Ford JM, Kurian AW. Racial/ethnic differences in multiple-gene sequencing results for hereditary cancer risk. Genet Med. 2018 Feb;20(2):234-239. doi: 10.1038/gim.2017.96. Epub 2017 Jul 27. PubMed PMID: 28749474.

Celleoni et al., 2016. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, Gianni L, Castiglione M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 2016 Mar 20;34(9):927-35. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3504. Epub 2016 Jan 19. PubMed PMID: 26786933; PubMed Central PMCID: PMC4933127.

Cervantes et al., 2019. Cervantes M, Sassone-Corsi P. Modification of histone proteins by serotonin in the nucleus. Nature. 2019 Mar;567(7749):464-465. doi: 10.1038/d41586-019-00532-z. PubMed PMID: 30911154.

Chabbi-Achengli et al., 2016. Chabbi-Achengli Y, Coman T, Collet C, Callebert J, Corcelli M, Lin H, Rignault R, Dy M, de Vernejoul MC, Côté F. Serotonin Is Involved in Autoimmune Arthritis through Th17 Immunity and Bone Resorption. Am J Pathol. 2016 Apr;186(4):927-37. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.018. Epub 2016 Mar 8. PubMed PMID: 26968113.

Chakraborty et al., 2015. Chakraborty A, Trivedi V. Streamlining the Drug Discovery Process through Repurposing of Clinically Approved Drugs. Austin J Biotechnol Bioeng. 2015;2(3): 1047.

Chang et al., 1996. Chang AS, Chang SM, Starnes DM, Schroeter S, Bauman AL, Blakely RD. Cloning and expression of the mouse serotonin transporter. Brain Res Mol Brain Res. 1996 Dec 31;43(1-2):185-92. PubMed PMID: 9037532.

Chang et al., 1998. Chang AS, Starnes DM, Chang SM. Possible existence of quaternary structure in the high-affinity serotonin transport complex. Biochem Biophys Res Commun. 1998 Aug 19;249(2):416-21. PubMed PMID: 9712711.

Charnay et al., 2010. Charnay Y, Léger L. Brain serotonergic circuitries. Dialogues Clin Neurosci. 2010;12(4):471-87. PubMed PMID: 21319493; PubMed Central PMCID: PMC3181988.

Chaudhry et al., 2008. Chaudhry FA, Edwards RH, Fonnum F. Vesicular neurotransmitter transporters as targets for endogenous and exogenous toxic substances. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:277-301. Review. PubMed PMID: 17883368.

Cheang et al 2009. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009 May 20;101(10):736-50. doi: 10.1093/jnci/djp082. Epub 2009 May 12. PubMed PMID: 19436038; PubMed Central PMCID: PMC2684553.

Chiba et al., 2014. Chiba T, Kimura S, Takahashi K, Morimoto Y, Sanbe A, Ueda H, Kudo K. Serotonin suppresses β-casein expression via inhibition of the signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) protein phosphorylation in human mammary epithelial cells MCF-12A. Biol Pharm Bull. 2014;37(8):1336-40. PubMed PMID: 25087955.

Chiba et al., 2015. Chiba T, Kimura S, Takahashi K, Morimoto Y, Maeda T, Sanbe A, Ueda H, Kudo K. Serotonin regulates β-casein expression via 5-HT7 receptors in human mammary epithelial MCF-12A cells. Biol Pharm Bull. 2015;38(3):448-53. doi: 10.1248/bpb.b14-00723. PubMed PMID: 25757927.

Chin et al., 2006. Chin K, DeVries S, Fridlyand J, Spellman PT, Roydasgupta R, Kuo WL, Lapuk A, Neve RM, Qian Z, Ryder T, Chen F, Feiler H, Tokuyasu T, Kingsley C, Dairkee S, Meng Z, Chew K, Pinkel D, Jain A, Ljung BM, Esserman L, Albertson DG, Waldman FM, Gray JW. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiologies. Cancer Cell. 2006 Dec;10(6):529-41. PubMed PMID: 17157792.

Cho et al., 2019. Cho YW, Kim EJ, Nyiramana MM, Shin EJ, Jin H, Ryu JH, Kang KR, Lee GW, Kim HJ, Han J, Kang D. Paroxetine Induces Apoptosis of Human Breast Cancer MCF-7 Cells through Ca(2+)-and p38 MAP Kinase-Dependent ROS Generation. Cancers (Basel). 2019 Jan 9;11(1). pii: E64. doi: 10.3390/cancers11010064. PubMed PMID: 30634506; PubMed Central PMCID: PMC6356564.

Chou et al., 2007. Chou CT, He S, Jan CR. Paroxetine-induced apoptosis in human osteosarcoma cells: activation of p38 MAP kinase and caspase-3 pathways without involvement of[Ca2+]i elevation. Toxicol Appl Pharmacol. 2007 Feb 1;218(3):265-73. Epub 2006 Nov 15. PubMed PMID: 17174998.

Chu et al., 2015. Chu J, Zhu Y, Liu Y, Sun L, Lv X, Wu Y, Hu P, Su F, Gong C, Song E, Liu B, Liu Q. E2F7 overexpression leads to tamoxifen resistance in breast cancer cells by competing with E2F1 at miR-15a/16 promoter. Oncotarget. 2015 Oct 13;6(31):31944-57. doi: 10.18632/oncotarget.5128. PubMed PMID: 26397135; PubMed Central PMCID: PMC4741652.

Chuback et al., 2016. Chubak J, Bowles EJ, Yu O, Buist DS, Fujii M, Boudreau DM. Breast cancer recurrence in relation to antidepressant use. Cancer Causes Control. 2016 Jan;27(1):125-36. doi: 10.1007/s10552-015-0689-y. Epub 2015 Oct 30. PubMed PMID: 26518198; PubMed Central PMCID: PMC4913547.

Chugani et al., 1997. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, da Silva EA, Chugani HT. Altered serotonin synthesis in the dentatothalamocortical pathway in autistic boys. Ann Neurol. 1997 Oct;42(4):666-9. PubMed PMID: 9382481.

Christensen et al., 2016. Christensen DK, Armaiz-Pena GN, Ramirez E, Matsuo K, Zimmerman B, Zand B, Shinn E, Goodheart MJ, Bender D, Thaker PH, Ahmed A, Penedo FJ, DeGeest K, Mendez L, Domann F, Sood AK, Lutgendorf SK. SSRI use and clinical outcomes in epithelial ovarian cancer. Oncotarget. 2016 May 31;7(22):33179-91. doi: 10.18632/oncotarget.8891. PubMed PMID: 27121207; PubMed Central PMCID: PMC5078084.

Ciechanover et al., 1998. Ciechanover A, Schwartz AL. The ubiquitin-proteasome pathway: the complexity and myriad functions of proteins death. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Mar 17;95(6):2727-30. PubMed PMID: 9501156; PubMed Central PMCID: PMC34259.

Ciranna et al., 2006. Ciranna L. Serotonin as a modulator of glutamate- and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology. Curr Neuropharmacol. 2006 Apr;4(2):101-14. PubMed PMID: 18615128; PubMed Central PMCID: PMC2430669.

Claeysen et al., 1999. Claeysen S, Sebben M, Becamel C, Bockaert J, Dumuis A. Novel brain-specific 5-HT4 receptor splice variants show marked constitutive activity: role of the C-terminal intracellular domain. Mol Pharmacol. 1999 May;55(5):910-20. PubMed PMID: 10220570.

Coates et al., 2015. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4. PubMed PMID: 25939896; PubMed Central PMCID: PMC4511219.

Codony-Servat et al., 2006. Codony-Servat J, Tapia MA, Bosch M, Oliva C, Domingo-Domenech J, Mellado B, Rolfe M, Ross JS, Gascon P, Rovira A, Albanell J. Differential cellular and molecular effects of bortezomib, a proteasome inhibitor, in human breast cancer cells. Mol Cancer Ther. 2006 Mar;5(3):665-75. Erratum in: Mol Cancer Ther. 2006 May;5(5):1383. PubMed PMID: 16546981.

Coogan et al., 2009. Coogan PF, Strom BL, Rosenberg L. Antidepressant use and colorectal cancer risk. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Nov;18(11):1111-4. doi: 10.1002/pds.1808. PubMed PMID: 19623565; PubMed Central PMCID: PMC2783290.

Cools et al., 2008. Cools R, Roberts AC, Robbins TW. Serotoninergic regulation of emotional and behavioural control processes. Trends Cogn Sci. 2008 Jan;12(1):31-40. Epub 2007 Dec 19. Review. PubMed PMID: 18069045.

Côme et al., 2009. Côme C, Laine A, Chanrion M, Edgren H, Mattila E, Liu X, Jonkers J, Ivaska J, Isola J, Darbon JM, Kallioniemi O, Thézenas S, Westermarck J. CIP2A is associated with human breast cancer aggressivity. Clin Cancer Res. 2009 Aug 15;15(16):5092-100. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3283. Epub 2009 Aug 11. PubMed PMID: 19671842.

Compan et al., 1998. Compan V, Segu L, Buhot MC, Daszuta A. Selective increases in serotonin 5-HT1B/1D and 5-HT2A/2C binding sites in adult rat basal ganglia following lesions of serotonergic neurons. Brain Res. 1998 May 18;793(1-2):103-11. PubMed PMID: 9630549.

Cortazar et al., 2014. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Review. Erratum in: Lancet. 2019 Mar 9;393(10175):986. PubMed PMID: 24529560.

Cosgrove et al., 2011. Cosgrove L, Shi L, Creasey DE, Anaya-McKivergan M, Myers JA, Huybrechts KF. Antidepressants and breast and ovarian cancer risk: a review of the literature and researchers' financial associations with industry. PLoS One. 2011 Apr 6;6(4):e18210. doi: 10.1371/journal.pone.0018210. Review. PubMed PMID: 21494667; PubMed Central PMCID: PMC3071810.

Cotterchio et al., 2000. Cotterchio M, Kreiger N, Darlington G, Steingart A. Antidepressant medication use and breast cancer risk. Am J Epidemiol. 2000 May 15;151(10):951-7. PubMed PMID: 10853633.

Coupar et al., 2007. Coupar IM, Desmond PV, Irving HR. Human 5-HT(4) and 5-HT(7) receptor splice variants: are they important? Curr Neuropharmacol. 2007 Dec;5(4):224-31. doi: 10.2174/157015907782793621. PubMed PMID: 19305739; PubMed Central PMCID: PMC2644495.

Cowen et al., 2007. Cowen DS. Serotonin and neuronal growth factors - a convergence of signaling pathways. J Neurochem. 2007 Jun;101(5):1161-71. Epub 2007 Jan 5. Review. PubMed PMID: 17286594.

Crespi et al., 1980. Crespi F, Buda M, McRae-Degueurce A, Pujol JF. Alteration of tyrosine hydroxylase activity in the locus coeruleus after administration of p-chlorophenylalanine. Brain Res. 1980 Jun 9;191(2):501-9. PubMed PMID: 6103735.

Cronier et al., 2009. Cronier L, Crespin S, Strale PO, Defamie N, Mesnil M. Gap junctions and cancer: new functions for an old story. Antioxid Redox Signal. 2009 Feb;11(2):323-38. doi: 10.1089/ars.2008.2153. Review. PubMed PMID: 18834328.

Crowell et al., 2004. Crowell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. Br J Pharmacol. 2004 Apr;141(8):1285-93. Review. PubMed PMID: 15100164; PubMed Central PMCID: PMC1574906.

Csoka et al., 2009. Csoka AB, Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. Med Hypotheses. 2009 Nov;73(5):770-80. doi: 10.1016/j.mehy.2008.10.039. Epub 2009 Jun 5. PubMed PMID: 19501473.

Curtis et al., 2012. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, Speed D, Lynch AG, Samarajiwa S, Yuan Y, Gräf S, Ha G, Haffari G, Bashashati A, Russell R, McKinney S; METABRIC Group, Langerød A, Green A, Provenzano E, Wishart G, Pinder S, Watson P, Markowetz F, Murphy L, Ellis I, Purushotham A, Børresen-Dale AL, Brenton JD, Tavaré S, Caldas C, Aparicio S. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature. 2012 Apr 18;486(7403):346-52. doi: 10.1038/nature10983. PubMed PMID: 22522925; PubMed Central PMCID: PMC3440846.

Cutrer et al., 1999. Cutrer FM, Yu XJ, Ayata G, Moskowitz MA, Waeber C. Effects of PNU-109,291, a selective 5-HT1D receptor agonist, on electrically induced dural plasma extravasation and capsaicin-evoked c-fos immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis. Neuropharmacology. 1999 Jul;38(7):1043-53. PubMed PMID: 10428423.

Cyr et al., 2016. Cyr DG, Devine PJ, Plante I . Immunohistochemistry and Female Reproductive Toxicology: The Ovary and Mammary Glands. In: Technical Aspects of Toxicological Immunohistochemistry. 2016.

D

Daemen et al., 2013. Daemen A, Griffith OL, Heiser LM, Wang NJ, Enache OM, Sanborn Z, Pepin F, Durinck S, Korkola JE, Griffith M, Hur JS, Huh N, Chung J, Cope L, Fackler MJ, Umbricht C, Sukumar S, Seth P, Sukhatme VP, Jakkula LR, Lu Y, Mills GB, Cho RJ, Collisson EA, van't Veer

LJ, Spellman PT, Gray JW. Modeling precision treatment of breast cancer. Genome Biol. 2013;14(10):R110. Erratum in: Genome Biol. 2015;16:95. PubMed PMID: 24176112; PubMed Central PMCID: PMC3937590.

Dai et al., 2015. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. Am J Cancer Res. 2015 Sep 15;5(10):2929-43. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26693050; PubMed Central PMCID: PMC4656721.

Dahlstrom et al., 1964. Dahlström A, Fuxe K. Localization of monoamines in the lower brain stem. Experientia. 1964 Jul 15;20(7):398-9. PubMed PMID: 5856530.

Daws et al., 2009. Daws LC. Unfaithful neurotransmitter transporters: focus on serotonin uptake and implications for antidepressant efficacy. Pharmacol Ther. 2009 Jan;121(1):89-99. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.004. Epub 2008 Oct 29. Review. PubMed PMID: 19022290; PubMed Central PMCID: PMC2739988.

Daws et al., 2013. Daws LC, Koek W, Mitchell NC. Revisiting serotonin reuptake inhibitors and the therapeutic potential of "uptake-2" in psychiatric disorders. ACS Chem Neurosci. 2013 Jan 16;4(1):16-21. doi: 10.1021/cn3001872. PubMed PMID: 23336039; PubMed Central PMCID: PMC3547475.

Dedeurwaerder et al., 2011. Dedeurwaerder S, Desmedt C, Calonne E. Largest ever DNA methylation dataset for breast cancer completed. Expert Rev Mol Diagn. 2011 Jun;11(5):470. PubMed PMID: 21842555.

De Herder et al., 2007. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;21(1):33-41. Review. PubMed PMID: 17382264.

Demirkiran et al., 1996. Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. Clin Neuropharmacol. 1996 Apr;19(2):157-64. Review. PubMed PMID: 8777769.

Dent et al., 2007. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429-34. PubMed PMID: 17671126.

Derangeon et al., 2010. Derangeon M, Bozon V, Defamie N, Peineau N, Bourmeyster N, Sarrouilhe D, Argibay JA, Hervé JC. 5-HT4 and 5-HT2 receptors antagonistically influence gap junctional coupling between rat auricular myocytes. J Mol Cell Cardiol. 2010 Jan;48(1):220-9. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.07.005. Epub 2009 Jul 15. PubMed PMID: 19615378.

Derkach et al., 1989. Derkach V, Surprenant A, North RA. 5-HT3 receptors are membrane ion channels. Nature. 1989 Jun 29;339(6227):706-9. PubMed PMID: 2472553.

Descarries et al., 1991. Descarries L, Séguéla P, Watkins KC. Nonjunctional relationships of monoamine axon terminals in the cerebral cortex of adult rat. In: Fuxe K, Agnati LF, editors. Advances in neuroscience, Vol 1, Volume transmission in the brain: novel mechanism for neural transmission. New York: Raven; 1991. pp. 53–62.

De Vernejoul et al., 2012. de Vernejoul MC, Collet C, Chabbi-Achengli Y. Serotonin: good or bad for bone. Bonekey Rep. 2012 Jul 4;1:120. doi: 10.1038/bonekey.2012.120. eCollection 2012. PubMed PMID: 23951501; PubMed Central PMCID: PMC3727814.

Dizeyi et al., 2004. Dizeyi N, Bjartell A, Nilsson E, Hansson J, Gadaleanu V, Cross N, Abrahamsson PA. Expression of serotonin receptors and role of serotonin in human prostate cancer tissue and cell lines. Prostate. 2004 May 15;59(3):328-36. PubMed PMID: 15042609.

Dizeyi et al., 2005. Dizeyi N, Bjartell A, Hedlund P, Taskén KA, Gadaleanu V, Abrahamsson PA. Expression of serotonin receptors 2B and 4 in human prostate cancer tissue and effects of their antagonists on prostate cancer cell lines. Eur Urol. 2005 Jun;47(6):895-900. Epub 2005 Mar 3. PubMed PMID: 15925089.

Doane et al 2006. Doane AS, Danso M, Lal P, Donaton M, Zhang L, Hudis C, Gerald WL. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. Oncogene. 2006 Jun 29;25(28):3994-4008. Epub 2006 Feb 20. PubMed PMID: 16491124.

Dougherty et al., 2009. Dougherty JJ, Nichols RA. Cross-regulation between colocalized nicotinic acetylcholine and 5-HT3 serotonin receptors on presynaptic nerve terminals. Acta Pharmacol Sin. 2009 Jun;30(6):788-94. doi: 10.1038/aps.2009.62. PubMed PMID: 19498419; PubMed Central PMCID: PMC4002366.

Drinberg et al., 2014. Drinberg V, Bitcover R, Rajchenbach W, Peer D. Modulating cancer multidrug resistance by sertraline in combination with a nanomedicine. Cancer Lett. 2014 Nov 28;354(2):290-8. doi: 10.1016/j.canlet.2014.08.026. Epub 2014 Aug 27. PubMed PMID: 25173796.

Duan et al., 2010. Duan H, Wang J. Selective transport of monoamine neurotransmitters by human plasma membrane monoamine transporter and organic cation transporter 3. J Pharmacol Exp Ther. 2010 Dec;335(3):743-53. doi: 10.1124/jpet.110.170142. Epub 2010 Sep 21. PubMed PMID: 20858707; PubMed Central PMCID: PMC2993547.

Duke et al., 2013. Duke AA, Bègue L, Bell R, Eisenlohr-Moul T. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. Psychol Bull. 2013 Sep;139(5):1148-72. doi: 10.1037/a0031544. Epub 2013 Feb 4. Review. PubMed PMID: 23379963; PubMed Central PMCID: PMC3718863.

Duman et al., 2018. Duman RS. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. F1000Res. 2018 May 24;7. pii: F1000 Faculty Rev-659. doi: 10.12688/f1000research.14344.1. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29899972; PubMed Central PMCID: PMC5968361.

E

EBCTCG, 2011. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Epub 2011 Oct 19. Review. PubMed PMID: 22019144; PubMed Central PMCID: PMC3254252.

Ebrahimkhani et al., 2011. Ebrahimkhani MR, Oakley F, Murphy LB, Mann J, Moles A, Perugorria MJ, Ellis E, Lakey AF, Burt AD, Douglass A, Wright MC, White SA, Jaffré F, Maroteaux L, Mann DA. Stimulating healthy tissue regeneration by targeting the 5-HT_2B receptor in chronic liver disease. Nat Med. 2011 Nov 27;17(12):1668-73. doi: 10.1038/nm.2490. PubMed PMID: 22120177; PubMed Central PMCID: PMC3428919.

Eiden et al., 2000. Eiden LE. The vesicular neurotransmitter transporters: current perspectives and future prospects. FASEB J. 2000 Dec;14(15):2396-400. Review. PubMed PMID: 11099457.

Eiden et al., 2002. Eiden LE, Schütz B, Analu M, Depboylu C, Schäfer MK-H, Weihe E. The Vesicular Monoamine Transporters (VMATs) : Role in the Chemical Coding of Neuronal Transmission and Monoamine Storage in Amine-Handling Immune and Inflammatory Cells. In: Catecholamine Research- From Molecular Insights to Clinical Medicine, Part of the Advances in Behaviourial Biology. Book series (ABBI, volume 53).

Eiden et al., 2003. Eiden LE, Schäfer MK, Weihe E, Schütz B. The vesicular amine transporter family (SLC18): amine/proton antiporters required for vesicular accumulation and regulated exocytotic secretion of monoamines and acetylcholine. Pflugers Arch. 2004 Feb;447(5):636-40. Epub 2003 Jun 24. Review. PubMed PMID: 12827358.

Ein-Dor et al., 2006. Ein-Dor L, Zuk O, Domany E. Thousands of samples are needed to generate a robust gene list for predicting outcome in cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Apr 11;103(15):5923-8. Epub 2006 Apr 3. PubMed PMID: 16585533; PubMed Central PMCID: PMC1458674.

El Ela et al., 2004. El Ela AA, Härtter S, Schmitt U, Hiemke C, Spahn-Langguth H, Langguth P. Identification of P-glycoprotein substrates and inhibitors among psychoactive compounds--implications for pharmacokinetics of selected substrates. J Pharm Pharmacol. 2004 Aug;56(8):967-75. PubMed PMID: 15285840.

Engel et al., 1986. Engel G, Göthert M, Hoyer D, Schlicker E, Hillenbrand K. Identity of inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine (5-HT) autoreceptors in the rat brain cortex with 5-HT1B binding sites. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1986 Jan;332(1):1-7. PubMed PMID: 2936965.

Engel et al., 2004. Engel K, Zhou M, Wang J. Identification and characterization of a novel monoamine transporter in the human brain. J Biol Chem. 2004 Nov 26;279(48):50042-9. Epub 2004 Sep 23. PubMed PMID: 15448143.

Engel et al., 2005. Engel K, Wang J. Interaction of organic cations with a newly identified plasma membrane monoamine transporter. Mol Pharmacol. 2005 Nov;68(5):1397-407. Epub 2005 Aug 11. PubMed PMID: 16099839.

Engel et al., 2007. Engel RH, Brown JA, Von Roenn JH, O'Regan RM, Bergan R, Badve S, Rademaker A, Gradishar WJ. A phase II study of single agent bortezomib in patients with metastatic breast cancer: a single institution experience. Cancer Invest. 2007 Dec;25(8):733-7. Epub 2007 Oct 18. PubMed PMID: 17952740.

Eom et al., 2012. Eom CS, Park SM, Cho KH. Use of antidepressants and the risk of breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec;136(3):635-45. doi: 10.1007/s10549-012-2307-y. Epub 2012 Nov 9. PubMed PMID: 23139055.

Erikson et al., 1992. Erickson JD, Eiden LE, Hoffman BJ. Expression cloning of a reserpine-sensitive vesicular monoamine transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Nov 15;89(22):10993-7. PubMed PMID: 1438304; PubMed Central PMCID: PMC50469.

Erikson et al., 1993. Erickson JD, Eiden LE. Functional identification and molecular cloning of a human brain vesicle monoamine transporter. J Neurochem. 1993 Dec;61(6):2314-7. PubMed PMID: 8245983.

Erikson et al., 1996. Erickson JD, Schafer MK, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E. Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 May 14;93(10):5166-71. PubMed PMID: 8643547; PubMed Central PMCID: PMC39426.

Erspamer et al., 1952. ERSPAMER V, ASERO B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. Nature. 1952 May 10;169(4306):800-1. PubMed PMID: 14941051.

Etxabe et al., 2017. Etxabe A, Lara-Castillo MC, Cornet-Masana JM, Banús-Mulet A, Nomdedeu M, Torrente MA, Pratcorona M, Díaz-Beyá M, Esteve J, Risueño RM. Inhibition of serotonin receptor type 1 in acute myeloid leukemia impairs leukemia stem cell functionality: a promising novel therapeutic target. Leukemia. 2017 Nov;31(11):2288-2302. doi: 10.1038/leu.2017.52. Epub 2017 Feb 14. PubMed PMID: 28193998.

Evans et al., 2007. Evans RW. The FDA alert on serotonin syndrome with combined use of SSRIs or SNRIs and Triptans: an analysis of the 29 case reports. MedGenMed. 2007 Sep 5;9(3):48. PubMed PMID: 18092054; PubMed Central PMCID: PMC2100123.

Evans et al., 2010. Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE, Sun-Edelstein C, Tietjen GE. The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. Headache. 2010 Jun;50(6):1089-99. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01691.x. PubMed PMID: 20618823.

F

Fallowfield et al., 2010. Fallowfield L, Osborne S, Langridge C, Monson K, Kilkerr J, Jenkins V. Implications of subcutaneous or intravenous delivery of trastuzumab; further insight from patient interviews in the PrefHer study. Breast. 2015 Apr;24(2):166-70. doi: 10.1016/j.breast.2015.01.002. Epub 2015 Jan 24. PubMed PMID: 25623753.

Fan et al., 2006. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, van't Veer LJ, Perou CM. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. N Engl J Med. 2006 Aug 10;355(6):560-9. PubMed PMID: 16899776.

Fan et al., 2014. Fan C, Zheng W, Fu X, Li X, Wong YS, Chen T. Enhancement of auranofin-induced lung cancer cell apoptosis by selenocystine, a natural inhibitor of TrxR1 in vitro and in vivo. Cell Death Dis. 2014 Apr 24;5:e1191. doi: 10.1038/cddis.2014.132. PubMed PMID: 24763048; PubMed Central PMCID: PMC4001298.

Fanburg et al., 1997. Fanburg BL, Lee SL. A new role for an old molecule: serotonin as a mitogen. Am J Physiol. 1997 May;272(5 Pt 1):L795-806. Review. PubMed PMID: 9176241.

Fang et al., 2012. Fang YC, Chou CT, Pan CC, Hsieh YD, Liang WZ, Chao D, Tsai JY, Liao WC, Kuo DH, Shieh P, Kuo CC, Jan CR, Shaw CF. Paroxetine-induced Ca2+ movement and death in OC2 human oral cancer cells. Chin J Physiol. 2011 Oct 31;54(5):310-7. PubMed PMID: 22135909.

Farmer et al., 2005. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, Macgrogan G, Bergh J, Cameron D, Goldstein D, Duss S, Nicoulaz AL, Brisken C, Fiche M, Delorenzi M, Iggo R. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. Oncogene. 2005 Jul 7;24(29):4660-71. PubMed PMID: 15897907.

Farrelly et al., 2019. Farrelly LA, Thompson RE, Zhao S, Lepack AE, Lyu Y, Bhanu NV, Zhang B, Loh YE, Ramakrishnan A, Vadodaria KC, Heard KJ, Erikson G, Nakadai T, Bastle RM, Lukasak BJ, Zebroski H 3rd, Alenina N, Bader M, Berton O, Roeder RG, Molina H, Gage FH, Shen L, Garcia BA, Li H, Muir TW, Maze I. Histone serotonylation is a permissive modification that enhances TFIID binding to H3K4me3. Nature. 2019 Mar;567(7749):535-539. doi: 10.1038/s41586-019-1024-7. Epub 2019 Mar 13. PubMed PMID: 30867594; PubMed Central PMCID: PMC6557285.

Fatima et al., 2016. Fatima S, Shi X, Lin Z, Chen GQ, Pan XH, Wu JC, Ho JW, Lee NP, Gao H, Zhang G, Lu A, Bian ZX. 5-Hydroxytryptamine promotes hepatocellular carcinoma proliferation by influencing β-catenin. Mol Oncol. 2016 Feb;10(2):195-212. doi: 10.1016/j.molonc.2015.09.008. Epub 2015 Sep 30. PubMed PMID: 26474915; PubMed Central PMCID: PMC5528951.

Fava et al., 1996. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatr Clin North Am. 1996 Jun;19(2):179-200. Review. PubMed PMID: 8827185.

Fava et al., 2003. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2003 Apr 15;53(8):649-59. Review. PubMed PMID: 12706951.

Field-Smith et al., 2006. Field-Smith A, Morgan GJ, Davies FE. Bortezomib (Velcadetrade mark) in the Treatment of Multiple Myeloma. Ther Clin Risk Manag. 2006 Sep;2(3):271-9. PubMed PMID: 18360602; PubMed Central PMCID: PMC1936263.

Fisher et al., 1998. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2672-85. PubMed PMID: 9704717.

Fiskus et al., 2014. Fiskus W, Saba N, Shen M, Ghias M, Liu J, Gupta SD, Chauhan L, Rao R, Gunewardena S, Schorno K, Austin CP, Maddocks K, Byrd J, Melnick A, Huang P, Wiestner A, Bhalla KN. Auranofin induces lethal oxidative and endoplasmic reticulum stress and exerts potent preclinical activity against chronic lymphocytic leukemia. Cancer Res. 2014 May 1;74(9):2520-32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2033. Epub 2014 Mar 5. PubMed PMID: 24599128; PubMed Central PMCID: PMC4172421.

Fitzerald et al., 1999. Fitzgerald LW, Iyer G, Conklin DS, Krause CM, Marshall A, Patterson JP, Tran DP, Jonak GJ, Hartig PR. Messenger RNA editing of the human serotonin 5-HT2C receptor. Neuropsychopharmacology. 1999 Aug;21(2 Suppl):82S-90S. PubMed PMID: 10432493.

Flamand et al., 2010. Flamand V, Zhao H, Peehl DM. Targeting monoamine oxidase A in advanced prostate cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2010 Nov;136(11):1761-71. doi: 10.1007/s00432-010-0835-6. Epub 2010 Mar 4. PubMed PMID: 20204405; PubMed Central PMCID: PMC2945406.

Fon et al., 1997. Fon EA, Pothos EN, Sun BC, Killeen N, Sulzer D, Edwards RH. Vesicular transport regulates monoamine storage and release but is not essential for amphetamine action. Neuron. 1997 Dec;19(6):1271-83. PubMed PMID: 9427250.

Fouad et al., 2015. Fouad TM, Kogawa T, Liu DD, Shen Y, Masuda H, El-Zein R, Woodward WA, Chavez-MacGregor M, Alvarez RH, Arun B, Lucci A, Krishnamurthy S, Babiera G, Buchholz TA, Valero V, Ueno NT. Overall survival differences between patients with inflammatory and noninflammatory breast cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. Breast Cancer Res Treat. 2015 Jul;152(2):407-16. doi: 10.1007/s10549-015-3436-x. Epub 2015 May 29. Erratum in: Breast Cancer Res Treat. 2015 Jul;152(2):417. PubMed PMID: 26017070; PubMed Central PMCID: PMC4492876.

Foulkes et al., 2003. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, Trudel M, Akslen LA. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2003 Oct 1;95(19):1482-5. PubMed PMID: 14519755.

Foulkes et al., 2004. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Bégin LR, Hamel N, Goffin JR, Wong N, Trudel M, Kapusta L, Porter P, Akslen LA. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. Cancer Res. 2004 Feb 1;64(3):830-5. PubMed PMID: 14871808.

Foulkes et al., 2010. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2010 Nov 11;363(20):1938-48. doi: 10.1056/NEJMra1001389. Review. PubMed PMID: 21067385.

Frank et al., 2008. Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. Can Fam Physician. 2008 Jul;54(7):988-92. PubMed PMID: 18625822; PubMed Central PMCID: PMC2464814.

Frères et al., 2010. Freres P, Collignon J, Gennigens C, Scagnol I, Rorive A, Barbeaux A, Coucke PA, Jérusalem G. ["Triple negative" breast cancer]. Rev Med Liege. 2010 Mar;65(3):120-6. French. PubMed PMID: 20411815.

Frishman et al., 2000. Frishman WH, Grewall P. Serotonin and the heart. Ann Med. 2000 Apr;32(3):195-209. Review. PubMed PMID: 10821327.

Fröbe et al., 2014. Fröbe A, Čičin-Šain L, Jones G, Soldič Ž, Lukač J, Bolanča A, Kusič Z. Plasma free serotonin as a marker for early detection of breast cancer recurrence. Anticancer Res. 2014 Mar;34(3):1167-9. PubMed PMID: 24596355.

Fujimoto et al., 2007. Fujimoto Y, Yagyu R, Murase K, Kawajiri H, Ohtani H, Arimoto Y, Yamamura T, Inoue T, Moritani S. A case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast in a 40-year-old woman. Breast Cancer. 2007;14(2):250-3. PubMed PMID: 17485914.

Fulton-Kehoe 2006. Fulton-Kehoe D, Rossing MA, Rutter C, Mandelson MT, Weiss NS. Use of antidepressant medications in relation to the incidence of breast cancer. Br J Cancer. 2006 Apr 10;94(7):1071-8. PubMed PMID: 16523201; PubMed Central PMCID: PMC2361224.

G

Gaddum et al., 1957. GADDUM JH, PICARELLI ZP. Two kinds of tryptamine receptor. Br J Pharmacol Chemother. 1957 Sep;12(3):323-8. PubMed PMID: 13460238; PubMed Central PMCID: PMC1509685.

Galecki et al., 2017. Gałecki P, Mossakowska-Wójcik J, Talarowska M. The anti-inflammatory mechanism of antidepressants - SSRIs, SNRIs. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Jan 3;80(Pt C):291-294. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.03.016. Epub 2017 Mar 22. Review. PubMed PMID: 28342944.

Gamez-Pozo et al., 2013. Gámez-Pozo A, Ferrer NI, Ciruelos E, López-Vacas R, Martínez FG, Espinosa E, Vara JÁ. Shotgun proteomics of archival triple-negative breast cancer samples. Proteomics Clin Appl. 2013 Apr;7(3-4):283-91. doi: 10.1002/prca.201200048. Epub 2013 Mar 6. PubMed PMID: 23436753.

Gamez-Pozo et al., 2017. Gámez-Pozo A, Trilla-Fuertes L, Prado-Vázquez G, Chiva C, López-Vacas R, Nanni P, Berges-Soria J, Grossmann J, Díaz-Almirón M, Ciruelos E, Sabidó E, Espinosa E, Fresno Vara JÁ. Prediction of adjuvant chemotherapy response in triple negative breast cancer with discovery and targeted proteomics. PLoS One. 2017 Jun 8;12(6):e0178296. doi: 10.1371/journal.pone.0178296. eCollection 2017. PubMed PMID: 28594844; PubMed Central PMCID: PMC5464546.

Gardier et al., 1996. Gardier AM, Malagié I, Trillat AC, Jacquot C, Artigas F. Role of 5-HT1A autoreceptors in the mechanism of action of serotoninergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. Fundam Clin Pharmacol. 1996;10(1):16-27. Review. PubMed PMID: 8900496.

Garmpis et al., 2017. Garmpis N, Damaskos C, Garmpi A, Kalampokas E, Kalampokas T, Spartalis E, Daskalopoulou A, Valsami S, Kontos M, Nonni A, Kontzoglou K, Perrea D, Nikiteas N, Dimitroulis D. Histone Deacetylases as New Therapeutic Targets in Triple-negative Breast Cancer: Progress and Promises. Cancer Genomics Proteomics. 2017 Sep-Oct;14(5):299-313. Review. PubMed PMID: 28870998; PubMed Central PMCID: PMC5611517.

Garnett et al., 2012. Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, Greenman CD, Dastur A, Lau KW, Greninger P, Thompson IR, Luo X, Soares J, Liu Q, Iorio F, Surdez D, Chen L, Milano RJ, Bignell GR, Tam AT, Davies H, Stevenson JA, Barthorpe S, Lutz SR, Kogera F, Lawrence K, McLaren-Douglas A, Mitropoulos X, Mironenko T, Thi H, Richardson L, Zhou W, Jewitt F, Zhang T, O'Brien P, Boisvert JL, Price S, Hur W, Yang W, Deng X, Butler A, Choi HG, Chang JW, Baselga J, Stamenkovic I, Engelman JA, Sharma SV, Delattre O, Saez-Rodriguez J, Gray NS, Settleman J, Futreal PA, Haber DA, Stratton MR, Ramaswamy S, McDermott U, Benes CH. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. Nature. 2012 Mar 28;483(7391):570-5. doi: 10.1038/nature11005. PubMed PMID: 22460902; PubMed Central PMCID: PMC3349233.

Garrido-Castro et al., 2019. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. Cancer Discov. 2019 Feb;9(2):176-198. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1177. Epub 2019 Jan 24. Review. PubMed PMID: 30679171; PubMed Central PMCID: PMC6387871.

Gassen et al., 2015. Gassen NC, Fries GR, Zannas AS, Hartmann J, Zschocke J, Hafner K, Carrillo-Roa T, Steinbacher J, Preißinger SN, Hoeijmakers L, Knop M, Weber F, Kloiber S, Lucae S, Chrousos GP, Carell T, Ising M, Binder EB, Schmidt MV, Rüegg J, Rein T. Chaperoning epigenetics: FKBP51 decreases the activity of DNMT1 and mediates epigenetic effects of the antidepressant paroxetine. Sci Signal. 2015 Nov 24;8(404):ra119. doi: 10.1126/scisignal.aac7695. PubMed PMID: 26602018.

Gautam et al., 2016. Gautam J, Banskota S, Regmi SC, Ahn S, Jeon YH, Jeong H, Kim SJ, Nam TG, Jeong BS, Kim JA. Tryptophan hydroxylase 1 and 5-HT(7) receptor preferentially expressed in triple-negative breast cancer promote cancer progression through autocrine serotonin signaling. Mol Cancer. 2016 Nov 21;15(1):75. PubMed PMID: 27871326; PubMed Central PMCID: PMC5117586.

Georgin-Lavialle et al., 2016. Georgin-Lavialle S, Moura DS, Salvador A, Chauvet-Gelinier JC, Launay JM, Damaj G, Côté F, Soucié E, Chandesris MO, Barète S, Grandpeix-Guyodo C, Bachmeyer C, Alyanakian MA, Aouba A, Lortholary O, Dubreuil P, Teyssier JR, Trojak B, Haffen E, Vandel P, Bonin B; French Mast Cell Study Group, Hermine O, Gaillard R. Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. Mol Psychiatry. 2016 Nov;21(11):1511-1516. doi: 10.1038/mp.2015.216. Epub 2016 Jan 26. PubMed PMID: 26809839.

Gerald et al., 1995. Gerald C, Adham N, Kao HT, Olsen MA, Laz TM, Schechter LE, Bard JA, Vaysse PJ, Hartig PR, Branchek TA, et al. The 5-HT4 receptor: molecular cloning and pharmacological characterization of two splice variants. EMBO J. 1995 Jun 15;14(12):2806-15. PubMed PMID: 7796807; PubMed Central PMCID: PMC398399.

Gerratana et al., 2018. Gerratana L, Basile D, Buono G, De Placido S, Giuliano M, Minichillo S, Coinu A, Martorana F, De Santo I, Del Mastro L, De Laurentiis M, Puglisi F, Arpino G. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. Cancer Treat Rev. 2018 Jul;68:102-110. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.005. Epub 2018 Jun 11. Review. PubMed PMID: 29940524.

Gether et al., 2006. Gether U, Andersen PH, Larsson OM, Schousboe A. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. Trends Pharmacol Sci. 2006 Jul;27(7):375-83. Epub 2006 Jun 9. Review. PubMed PMID: 16762425.

Geyer et al., 2008. Geyer MA, Vollenweider FX. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. Trends Pharmacol Sci. 2008 Sep;29(9):445-53. doi: 10.1016/j.tips.2008.06.006. Review. PubMed PMID: 19086254.

Gil-Ad et al., 2008. Gil-Ad I, Zolokov A, Lomnitski L, Taler M, Bar M, Luria D, Ram E, Weizman A. Evaluation of the potential anti-cancer activity of the antidepressant sertraline in human colon cancer cell lines and in colorectal cancer-xenografted mice. Int J Oncol. 2008 Aug;33(2):277-86. PubMed PMID: 18636148.

Gill et al., 2013. Gill RK, Kumar A, Malhotra P, Maher D, Singh V, Dudeja PK, Alrefai W, Saksena S. Regulation of intestinal serotonin transporter expression via epigenetic mechanisms: role of HDAC2. Am J Physiol Cell Physiol. 2013 Feb 15;304(4):C334-41. doi: 10.1152/ajpcell.00361.2012. Epub 2012 Nov 28. PubMed PMID: 23195070; PubMed Central PMCID: PMC3566538.

Gillman et al., 2010. Gillman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. Headache. 2010 Feb;50(2):264-72. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01575.x. Epub 2009 Nov 17. Review. PubMed PMID: 19925619.

Glatt et al., 2001. Glatt CE, DeYoung JA, Delgado S, Service SK, Giacomini KM, Edwards RH, Risch N, Freimer NB. Screening a large reference sample to identify very low frequency sequence variants: comparisons between two genes. Nat Genet. 2001 Apr;27(4):435-8. PubMed PMID: 11279528.

Glenn et al., 2011. Glenn AL. The other allele: exploring the long allele of the serotonin transporter gene as a potential risk factor for psychopathy: a review of the parallels in findings. Neurosci Biobehav Rev. 2011 Jan;35(3):612-20. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.005. Epub 2010 Jul 30. PubMed PMID: 20674598; PubMed Central PMCID: PMC3006062.

Gobin et al., 2014. Gobin V, Van Steendam K, Denys D, Deforce D. Selective serotonin reuptake inhibitors as a novel class of immunosuppressants. Int Immunopharmacol. 2014 May;20(1):148-56. doi: 10.1016/j.intimp.2014.02.030. Epub 2014 Mar 6. Review. PubMed PMID: 24613205.

Goetz et al., 2007. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Weinshilboum RM, Fritcher EG, Nibbe AM, Desta Z, Nguyen A, Flockhart DA, Perez EA, Ingle JN. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. 2007 Jan;101(1):113-21. Epub 2006 Nov 18. PubMed PMID: 17115111.

González-Maeso et al., 2008. González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López-Giménez JF, Zhou M, Okawa Y, Callado LF, Milligan G, Gingrich JA, Filizola M, Meana JJ, Sealfon SC. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis.

Nature. 2008 Mar 6;452(7183):93-7. doi: 10.1038/nature06612. Epub 2008 Feb 24. PubMed PMID: 18297054; PubMed Central PMCID: PMC2743172.

Gradishar et al., 2018. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Isakoff SJ, Lyons J, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Moran MS, O'Regan RM, Patel SA, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Telli ML, Ward JH, Kumar R, Shead DA. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Mar;16(3):310-320. doi: 10.6004/jnccn.2018.0012. PubMed PMID: 29523670.

Graudins et al., 1998. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. J Emerg Med. 1998 Jul-Aug;16(4):615-9. PubMed PMID: 9696181.

Greene et al., 2002. Greene FL. The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging. Bull Am Coll Surg. 2002 Jul;87(7):13-5. PubMed PMID: 17387902.

Greenberg et al., 1999. Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. Am J Med Genet. 1999 Feb 5;88(1):83-7. PubMed PMID : 10050973.

Greish et al., 2018. Greish K, Fateel M, Abdelghany S, Rachel N, Alimoradi H, Bakhiet M, Alsaie A. Sildenafil citrate improves the delivery and anticancer activity of doxorubicin formulations in a mouse model of breast cancer. J Drug Target. 2018 Aug;26(7):610-615. doi: 10.1080/1061186X.2017.1405427. Epub 2017 Nov 21. PubMed PMID: 29148852.

Greshock et al., 2010. Greshock J, Bachman KE, Degenhardt YY, Jing J, Wen YH, Eastman S, McNeil E, Moy C, Wegrzyn R, Auger K, Hardwicke MA, Wooster R. Molecular target class is predictive of in vitro response profile. Cancer Res. 2010 May 1;70(9):3677-86. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3788. Epub 2010 Apr 20. PubMed PMID: 20406975.

Griffin et al., 2002. Griffin M, Casadio R, Bergamini CM. Transglutaminases: nature's biological glues. Biochem J. 2002 Dec 1;368(Pt 2):377-96. Review. PubMed PMID: 12366374; PubMed Central PMCID: PMC1223021.

Grimaldi et al., 2000. Grimaldi B, Fillion G. 5-HT-moduline controls serotonergic activity: implication in neuroimmune reciprocal regulation mechanisms. Prog Neurobiol. 2000 Jan;60(1):1-12. Review. PubMed PMID: 10622374.

Gruver et al., 2011. Gruver AM, Portier BP, Tubbs RR. Molecular pathology of breast cancer: the journey from traditional practice toward embracing the complexity of a molecular classification. Arch Pathol Lab Med. 2011 May;135(5):544-57. doi: 10.1043/2010-0734-RAIR.1. Review. PubMed PMID: 21526953.

Gu et al., 2017. Gu J, Wang GQ, Gao Y, Dai Y. Overexpression of miR-599 is associated with metastasis in colorectal cancer via inhibition of SATB2. Int J Clin Exp Pathol 2017;10(6):6701-6709.

Guiard et al., 2009. Guiard BP, El Mansari M, Blier P. Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. Curr Drug Targets. 2009 Nov;10(11):1069-84. Review. PubMed PMID: 19702555.

Gundlah et al., 2005. Gundlah C, Alves SE, Clark JA, Pai LY, Schaeffer JM, Rohrer SP. Estrogen receptor-beta regulates tryptophan hydroxylase-1 expression in the murine midbrain raphe. Biol Psychiatry. 2005 Apr 15;57(8):938-42. PubMed PMID: 15820717.

Guo et al., 2010. Guo JD, Rainnie DG. Presynaptic 5-HT(1B) receptor-mediated serotonergic inhibition of glutamate transmission in the bed nucleus of the stria terminalis. Neuroscience. 2010 Feb 17;165(4):1390-401. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.11.071. Epub 2009 Dec 3. PubMed PMID: 19963045; PubMed Central PMCID: PMC2815192.

Gurbuz et al., 2014. Gurbuz N, Ashour AA, Alpay SN, Ozpolat B. Down-regulation of 5-HT1B and 5-HT1D receptors inhibits proliferation, clonogenicity and invasion of human pancreatic cancer cells. PLoS One. 2014 Aug 29;9(8):e105245. doi: 10.1371/journal.pone.0105245. eCollection 2014. PubMed PMID: 25170871; PubMed Central PMCID: PMC4149367.

Gurbuz et al., 2016. Gurbuz N, Asoglu MR, Ashour AA, Salama S, Kilic GS, Ozpolat B. A selective serotonin 5-HT(1B) receptor inhibition suppresses cells proliferation and induces apoptosis in human uterine leiomyoma cells. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Nov;206:114-119. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.006. Epub 2016 Aug 10. PubMed PMID: 27669395.

Gwynne et al., 2017. Gwynne WD, Hallett RM, Girgis-Gabardo A, Bojovic B, Dvorkin-Gheva A, Aarts C, Dias K, Bane A, Hassell JA. Serotonergic system antagonists target breast tumor initiating cells and synergize with chemotherapy to shrink human breast tumor xenografts. Oncotarget. 2017 May 9;8(19):32101-32116. doi: 10.18632/oncotarget.16646. PubMed PMID: 28404880; PubMed Central PMCID: PMC5458271.

H

Haddad et al., 1998. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. J Psychopharmacol. 1998;12(3):305-13. Review. PubMed PMID: 10958258.

Hallett et al., 2016. Hallett RM, Girgis-Gabardo A, Gwynne WD, Giacomelli AO, Bisson JN, Jensen JE, Dvorkin-Gheva A, Hassell JA. Serotonin transporter antagonists target tumor-initiating cells in a transgenic mouse model of breast cancer. Oncotarget. 2016 Aug 16;7(33):53137-53152. doi: 10.18632/oncotarget.10614. PubMed PMID: 27447971; PubMed Central PMCID: PMC5288174.

Hamblin et al., 1991. Hamblin MW, Metcalf MA. Primary structure and functional characterization of a human 5-HT1D-type serotonin receptor. Mol Pharmacol. 1991 Aug;40(2):143-8. PubMed PMID: 1652050.

Hamblin et al., 1992. Hamblin MW, McGuffin RW, Metcalf MA, Dorsa DM, Merchant KM. Distinct 5-HT(1B) and 5-HT(1D) serotonin receptors in rat: Structural and pharmacological comparison of the two cloned receptors. Mol Cell Neurosci. 1992 Dec;3(6):578-87. PubMed PMID: 19912901.

Hamblin et al., 1992. Hamblin MW, Metcalf MA, McGuffin RW, Karpells S. Molecular cloning and functional characterization of a human 5-HT1B serotonin receptor: a homologue of the rat 5-HT1B receptor with 5-HT1D-like pharmacological specificity. Biochem Biophys Res Commun. 1992 Apr 30;184(2):752-9. PubMed PMID: 1315531.

Hamel et al., 2007. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. Cephalalgia. 2007 Nov;27(11):1293-300. Review. PubMed PMID: 17970989.

Hamon et al., 1993. Hamon M, Gozlan H. *Les récepteurs centraux de la sérotonine. (Synthèse).* Médecine sciences 1993 ; 9 : 21-30.

Hansson et al., 1998. Hansson SR, Mezey E, Hoffman BJ. Ontogeny of vesicular monoamine transporter mRNAs VMAT1 and VMAT2. II. Expression in neural crest derivatives and their target sites in the rat. Brain Res Dev Brain Res. 1998 Sep 10;110(1):159-74. PubMed PMID: 9733958.

Haque et al., 2018. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2018 Aug;170(3):559-567. doi: 10.1007/s10549-018-4801-3. Epub 2018 Apr 24. PubMed PMID: 29693228.

Harlow et al., 1995. Harlow BL, Cramer DW. Self-reported use of antidepressants or benzodiazepine tranquilizers and risk of epithelial ovarian cancer: evidence from two combined case-control studies (Massachusetts, United States). Cancer Causes Control. 1995 Mar;6(2):130-4. PubMed PMID: 7749052.

Harris et al., 1993. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Lippincott: Philadelphia; 1993. pp. 1264–1332.

Hartig et al., 1992. Hartig PR, Branchek TA, Weinshank RL. A subfamily of 5-HT1D receptor genes. Trends Pharmacol Sci. 1992 Apr;13(4):152-9. Review. PubMed PMID: 1589909.

Hasegawa et al., 2002. Hasegawa Y, Higuchi S, Matsushita S, Miyaoka H. Association of a polymorphism of the serotonin 1B receptor gene and alcohol dependence with inactive aldehyde dehydrogenase-2. J Neural Transm (Vienna). 2002 Apr;109(4):513-21. PubMed PMID: 11956970.

Hatem et al., 2019. Hatem E, Azzi S, El Banna N, He T, Heneman-Masurel A, Vernis L, Baïlle D, Masson V, Dingli F, Loew D, Azzarone B, Eid P, Baldacci G, Huang ME. Auranofin/Vitamin C: A Novel Drug Combination Targeting Triple-Negative Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 2018 Nov 20. doi: 10.1093/ije/djy149. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30462268.

Hawi et al., 2002. Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, Asherson P, Curran S, Gould A, Richards S, Lawson D, Pay H, Turic D, Langley K, Owen M, O'Donovan M, Thapar A, Fitzgerald M, Gill M. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. Mol Psychiatry. 2002;7(7):718-25. PubMed PMID: 12192616.

Hayashi et al., 2016. Hayashi K, Michiue H, Yamada H, Takata K, Nakayama H, Wei FY, Fujimura A, Tazawa H, Asai A, Ogo N, Miyachi H, Nishiki T, Tomizawa K, Takei K, Matsui H. Fluvoxamine, an anti-depressant, inhibits human glioblastoma invasion by disrupting actin polymerization. Sci Rep. 2016 Mar 18;6:23372. doi: 10.1038/srep23372. PubMed PMID: 26988603; PubMed Central PMCID: PMC4796892.

He et al., 2015. He W, Sun Z, Liu Z. Silencing of TGM2 reverses epithelial to mesenchymal transition and modulates the chemosensitivity of breast cancer to docetaxel. Exp Ther Med. 2015 Oct;10(4):1413-1418. Epub 2015 Aug 12. PubMed PMID: 26622499 ; PubMed Central PMCID: PMC4577978.

Heiser et al., 2012. Heiser LM, Sadanandam A, Kuo WL, Benz SC, Goldstein TC, Ng S, Gibb WJ, Wang NJ, Ziyad S, Tong F, Bayani N, Hu Z, Billig JI, Dueregger A, Lewis S, Jakkula L, Korkola JE, Durinck S, Pepin F, Guan Y, Purdom E, Neuvial P, Bengtsson H, Wood KW, Smith PG, Vassilev LT, Hennessy BT, Greshock J, Bachman KE, Hardwicke MA, Park JW, Marton LJ, Wolf DM, Collisson EA, Neve RM, Mills GB, Speed TP, Feiler HS, Wooster RF, Haussler D, Stuart JM, Gray JW, Spellman PT. Subtype and pathway specific responses to anticancer compounds in breast cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Feb 21;109(8):2724-9. doi: 10.1073/pnas.1018854108. Epub 2011 Oct 14.
PubMed PMID: 22003129; PubMed Central PMCID: PMC3286973.

Hellstrand et al., 1990. Hellstrand K, Hermodsson S. Enhancement of human natural killer cell cytotoxicity by serotonin: role of non-T/CD16+ NK cells, accessory monocytes, and 5-HT1A receptors. Cell Immunol. 1990 Apr 15;127(1):199-214. PubMed PMID: 2138518.

Hellstrand et al., 1993. Hellstrand K, Czerkinsky C, Ricksten A, Jansson B, Asea A, Kylefjord H, Hermodsson S. Role of serotonin in the regulation of interferon-gamma production by human natural killer cells. J Interferon Res. 1993 Feb;13(1):33-8. PubMed PMID: 8454908.

Hemeryck et al., 2002. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. Curr Drug Metab. 2002 Feb;3(1):13-37. Review. PubMed PMID: 11876575.

Hennessy et al., 2009. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Gilcrease MZ, Krishnamurthy S, Lee JS, Fridlyand J, Sahin A, Agarwal R, Joy C, Liu W, Stivers D, Baggerly K, Carey M, Lluch A, Monteagudo C, He X, Weigman V, Fan C, Palazzo J, Hortobagyi GN, Nolden LK, Wang NJ, Valero V, Gray JW, Perou CM, Mills GB. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. Cancer Res. 2009 May 15;69(10):4116-24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3441. Epub 2009 May 12. PubMed PMID: 19435916; PubMed Central PMCID: PMC2737191.

Henriksen et al., 2012. Henriksen R, Dizeyi N, Abrahamsson PA. Expression of serotonin receptors 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2B and 5-HT4 in ovary and in ovarian tumours. Anticancer Res. 2012 Apr;32(4):1361-6. PubMed PMID: 22493371.

Henry et al., 1994. Henry JP, Botton D, Sagne C, Isambert MF, Desnos C, Blanchard V, Raisman-Vozari R, Krejci E, Massoulie J, Gasnier B. Biochemistry and molecular biology of the vesicular monoamine transporter from chromaffin granules. J Exp Biol. 1994 Nov;196:251-62. Review. PubMed PMID: 7823026.

Hernandez et al., 2008. Hernandez LL, Stiening CM, Wheelock JB, Baumgard LH, Parkhurst AM, Collier RJ. Evaluation of serotonin as a feedback inhibitor of lactation in the bovine. J Dairy Sci. 2008 May;91(5):1834-44. doi: 10.3168/jds.2007-0766. PubMed PMID: 18420614.

Herr et al., 2017. Herr N, Bode C, Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. Front Cardiovasc Med. 2017 Jul 20;4:48. doi: 10.3389/fcvm.2017.00048. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28775986; PubMed Central PMCID: PMC5517399.

Herrick-Davis et al., 2013. Herrick-Davis K. Functional significance of serotonin receptor dimerization. Exp Brain Res. 2013 Oct;230(4):375-86. doi: 10.1007/s00221-013-3622-1. Epub 2013 Jun 29. Review. PubMed PMID: 23811735; PubMed Central PMCID: PMC3788847.

Herschkowitz et al., 2007. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, Rasmussen KE, Jones LP, Assefnia S, Chandrasekharan S, Backlund MG, Yin Y, Khramtsov AI, Bastein R, Quackenbush J, Glazer RI, Brown PH, Green JE, Kopelovich L, Furth PA, Palazzo JP, Olopade OI, Bernard PS, Churchill GA, Van Dyke T, Perou CM. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. Genome Biol. 2007;8(5):R76. PubMed PMID: 17493263; PubMed Central PMCID: PMC1929138.

Hesse et al., 2005. Hesse S, Müller U, Lincke T, Barthel H, Villmann T, Angermeyer MC, Sabri O, Stengler-Wenzke K. Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res. 2005 Oct 30;140(1):63-72. Epub 2005 Oct 6. PubMed PMID: 16213689.

Hilakivi-Clarke et al., 1993. Hilakivi-Clarke L, Wright A, Lippman ME. Neonatal antidepressant treatment promotes DMBA-induced mammary tumor growth. (Abstract). Proc Am Assoc Cancer Res 1993;34:184.

Hillhouse et al., 2015. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. Exp Clin Psychopharmacol. 2015 Feb;23(1):1-21. doi: 10.1037/a0038550. Review. PubMed PMID: 25643025; PubMed Central PMCID: PMC4428540.

Holbro et al., 2003. Holbro T, Beerli RR, Maurer F, Koziczak M, Barbas CF 3rd, Hynes NE. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 22;100(15):8933-8. Epub 2003 Jul 9. PubMed PMID: 12853564; PubMed Central PMCID: PMC166416.

Holdaway et al., 1983. Holdaway IM, Bowditch JV. Variation in receptor status between primary and metastatic breast cancer. Cancer. 1983 Aug 1;52(3):479-85. PubMed PMID: 6861087.

Holohan et al., 2013. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. Nat Rev Cancer. 2013 Oct;13(10):714-26. doi: 10.1038/nrc3599. Review. PubMed PMID: 24060863.

Holloway et al., 2015. Holloway T, González-Maeso J. Epigenetic Mechanisms of Serotonin Signaling. ACS Chem Neurosci. 2015 Jul 15;6(7):1099-109. doi: 10.1021/acschemneuro.5b00033. Epub 2015 Mar 10. Review. PubMed PMID: 25734378; PubMed Central PMCID: PMC4838281.

Hopp et al., 2004. Hopp TA, Weiss HL, Hilsenbeck SG, Cui Y, Allred DC, Horwitz KB, Fuqua SA. Breast cancer patients with progesterone receptor PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates. Clin Cancer Res. 2004 Apr 15;10(8):2751-60. PubMed PMID: 15102680.

Hoyer et al., 1989. Hoyer D, Middlemiss DN. Species differences in the pharmacology of terminal 5-HT autoreceptors in mammalian brain. Trends Pharmacol Sci. 1989 Apr;10(4):130-2. Review. PubMed PMID: 2665245.

Hoyer et al., 1994. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). Pharmacol Rev. 1994 Jun;46(2):157-203. Review. PubMed PMID: 7938165.

Hoyer et al., 2002. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. Pharmacol Biochem Behav. 2002 Apr;71(4):533-54. Review. PubMed PMID: 11888546.

Hu et al., 2006. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, Livasy C, Carey LA, Reynolds E, Dressler L, Nobel A, Parker J, Ewend MG, Sawyer LR, Wu J, Liu Y, Nanda R, Tretiakova M, Ruiz Orrico A, Dreher D, Palazzo JP, Perreard L, Nelson E, Mone M, Hansen H, Mullins M, Quackenbush JF, Ellis MJ, Olopade OI, Bernard PS, Perou CM. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics. 2006 Apr 27;7:96. PubMed PMID: 16643655; PubMed Central PMCID: PMC1468408.

Huang et al., 2003. Huang YY, Oquendo MA, Friedman JM, Greenhill LL, Brodsky B, Malone KM, Khait V, Mann JJ. Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. Neuropsychopharmacology. 2003 Jan;28(1):163-9. PubMed PMID: 12496953.

Huang et al., 2011. Huang JK, Chang HT, Chou CT, Shu SS, Kuo CC, Tsai JY, Liao WC, Wang JL, Lin KL, Lu YC, Chen IS, Liu SI, Ho CM, Jan CR. The mechanism of sertraline-induced [Ca(2+)](i) rise in human PC3 prostate cancer cells. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011 Aug;109(2):103-10. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00690.x. Epub 2011 Mar 28. PubMed PMID: 21371263.

Huang et al., 2015. Huang L, Xu AM, Liu W. Transglutaminase 2 in cancer. Am J Cancer Res. 2015 Aug 15;5(9):2756-76. eCollection 2015. PubMed PMID: 26609482; PubMed Central PMCID: PMC4633903.

Hubaleck et al., 2017. Hubalek M, Czech T, Müller H. Biological Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer. Breast Care (Basel). 2017 Mar;12(1):8-14. doi: 10.1159/000455820. Epub 2017 Feb 20. Review. PubMed PMID: 28611535; PubMed Central PMCID: PMC5465739.

Hugues et al., 1959. HUGHES FB, BRODIE BB. The mechanism of serotonin and catecholamine uptake by platelets. J Pharmacol Exp Ther. 1959 Oct;127:96-102. PubMed PMID: 14403856.

Huhnt et al., 1995. Huhnt W, Lübbe AS. Growth, microvessel density and tumor cell invasion of human colon adenocarcinoma under repeated treatment with hyperthermia and serotonin. J Cancer Res Clin Oncol. 1995;121(7):423-8. PubMed PMID: 7635873.

Huo et al., 2018. Huo YL, Qiao JM, Gao S. Association between antidepressant medication use and epithelial ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Br J Clin Pharmacol. 2018 Apr;84(4):649-658. doi: 10.1111/bcp.13498. Epub 2018 Feb 5. PubMed PMID: 29292523; PubMed Central PMCID: PMC5867152.

Hyman et al., 2006. Hyman SE. Even chromatin gets the blues. Nat Neurosci. 2006 Apr;9(4):465-6. PubMed PMID: 16568101.

I

IARC WHO Classification of Tumours, 2003. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Editors Tavassoli FA, Devilee P.

Iken et al., 1995. Iken K, Chheng S, Fargin A, Goulet AC, Kouassi E. Serotonin upregulates mitogen-stimulated B lymphocyte proliferation through 5-HT1A receptors. Cell Immunol. 1995 Jun;163(1):1-9. PubMed PMID: 7758118.

Iqbal et al., 1995. Iqbal N, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 1995;5 Suppl:11-23. Review. PubMed PMID: 8775754.

Irvin et al., 2010. Irvin WJ Jr, Orlowski RZ, Chiu WK, Carey LA, Collichio FA, Bernard PS, Stijleman IJ, Perou C, Ivanova A, Dees EC. Phase II study of bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2010 Dec 1;10(6):465-70. doi: 10.3816/CBC.2010.n.061. PubMed PMID: 21147690; PubMed Central PMCID: PMC5830095.

Isbister et al 2004. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. Med J Aust. 2007 Sep 17;187(6):361-5. Review. PubMed PMID: 17874986.

J

Jahchan et al., 2013. Jahchan NS, Dudley JT, Mazur PK, Flores N, Yang D, Palmerton A, Zmoos AF, Vaka D, Tran KQ, Zhou M, Krasinska K, Riess JW, Neal JW, Khatri P, Park KS, Butte AJ, Sage J. A drug repositioning approach identifies tricyclic antidepressants as inhibitors of small cell lung cancer and other neuroendocrine tumors. Cancer Discov. 2013 Dec;3(12):1364-77. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0183. Epub 2013 Sep 26. PubMed PMID: 24078773; PubMed Central PMCID: PMC3864571.

Jain et al., 2001. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. Nat Med. 2001 Sep;7(9):987-9. Review. PubMed PMID: 11533692.

Jensen et al., 2009. Jensen KP, Covault J, Conner TS, Tennen H, Kranzler HR, Furneaux HM. A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. Mol Psychiatry. 2009 Apr;14(4):381-9. doi: 10.1038/mp.2008.15. Epub 2008 Feb 19. PubMed PMID: 18283276; PubMed Central PMCID: PMC3162374.

Jezequel et al., 2015. Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C, Campion L, Vanier A, Gouraud W, Lasla H, Guette C, Valo I, Verrièle V, Campone M. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. Breast Cancer Res. 2015 Mar 20;17:43. doi: 10.1186/s13058-015-0550-y. PubMed PMID: 25887482; PubMed Central PMCID: PMC4389408.

Jiang et al., 2016. Jiang T, Shi W, Wali VB, Pongor LS, Li C, Lau R, Győrffy B, Lifton RP, Symmans WF, Pusztai L, Hatzis C. Predictors of Chemosensitivity in Triple Negative Breast Cancer: An Integrated Genomic Analysis. PLoS Med. 2016 Dec 13;13(12):e1002193. doi: 10.1371/journal.pmed.1002193. eCollection 2016 Dec. PubMed PMID: 27959926; PubMed Central PMCID: PMC5154510.

Jin et al., 1992. Jin H, Oksenberg D, Ashkenazi A, Peroutka SJ, Duncan AM, Rozmahel R, Yang Y, Mengod G, Palacios JM, O'Dowd BF. Characterization of the human 5-hydroxytryptamine1B receptor. J Biol Chem. 1992 Mar 25;267(9):5735-8. PubMed PMID: 1348246.

Johnson et al., 1997. Johnson KW, Schaus JM, Durkin MM, Audia JE, Kaldor SW, Flaugh ME, Adham N, Zgombick JM, Cohen ML, Branchek TA, Phebus LA. 5-HT1F receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs. Neuroreport. 1997 Jul 7;8(9-10):2237-40. PubMed PMID: 9243618.

Jose et al., 2017. Jose J, Tavares CDJ, Ebelt ND, Lodi A, Edupuganti R, Xie X, Devkota AK, Kaoud TS, Van Den Berg CL, Anslyn EV, Tiziani S, Bartholomeusz C, Dalby KN. Serotonin Analogues as Inhibitors of Breast Cancer Cell Growth. ACS Med Chem Lett. 2017 Sep 14;8(10):1072-1076. doi: 10.1021/acsmedchemlett.7b00282. eCollection 2017 Oct 12. PubMed PMID: 29057053; PubMed Central PMCID: PMC5641961.

Judes et al., 2016. Judes G, Rifaï K, Daures M, Dubois L, Bignon YJ, Penault-Llorca F, Bernard-Gallon D. High-throughput «Omics» technologies: New tools for the study of triple-negative breast cancer. Cancer Lett. 2016 Nov 1;382(1):77-85. doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.001. Epub 2016 Mar 7. Review. PubMed PMID: 26965997.

Julius et al., 1989. Julius D, Livelli TJ, Jessell TM, Axel R. Ectopic expression of the serotonin 1c receptor and the triggering of malignant transformation. Science. 1989 Jun 2;244(4908):1057-62. PubMed PMID: 2727693.

Julius et al., 1990. Julius D, Huang KN, Livelli TJ, Axel R, Jessell TM. The 5HT2 receptor defines a family of structurally distinct but functionally conserved serotonin receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Feb;87(3):928-32. PubMed PMID: 2300586; PubMed Central PMCID: PMC53382.

Jungwirth et al., 2008. Jungwirth N, Haeberle L, Schrott KM, Wullich B, Krause FS. Serotonin used as prognostic marker of urological tumors. World J Urol. 2008 Oct;26(5):499-504. doi: 10.1007/s00345-008-0285-9. Epub 2008 Jun 26. PubMed PMID: 18581119.

K

Kagara et al., 2002. Kagara N, Huynh KT, Kuo C, Okano H, Sim MS, Elashoff D, Chong K, Giuliano AE, Hoon DS. Epigenetic regulation of cancer stem cell genes in triple-negative breast cancer. Am J Pathol. 2012 Jul;181(1):257-67. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.03.019. Epub 2012 May 21. PubMed PMID: 22626806.

Kannen et al., 2015. Kannen V, Garcia SB, Silva WA Jr, Gasser M, Mönch R, Alho EJ, Heinsen H, Scholz CJ, Friedrich M, Heinze KG, Waaga-Gasser AM, Stopper H. Oncostatic effects of fluoxetine in experimental colon cancer models. Cell Signal. 2015 Sep;27(9):1781-8. doi: 10.1016/j.cellsig.2015.05.008. Epub 2015 May 22. PubMed PMID: 26004136.

Kapur et al., 1996. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am J Psychiatry. 1996 Apr;153(4):466-76. Review. PubMed PMID: 8599393.

Karg et al., 2011. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. Arch Gen Psychiatry. 2011 May;68(5):444-54. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.189. Epub 2011 Jan 3. PubMed PMID: 21199959; PubMed Central PMCID: PMC3740203.

Karsli-Ceppioglu et al., 2017. Karsli-Ceppioglu S, Dagdemir A, Judes G, Lebert A, Penault-Llorca F, Bignon YJ, Bernard-Gallon D. The Epigenetic Landscape of Promoter Genome-wide Analysis in Breast Cancer. Sci Rep. 2017 Jul 26;7(1):6597. doi: 10.1038/s41598-017-06790-z. PubMed PMID: 28747748; PubMed Central PMCID: PMC5529370.

Kato et al., 2010. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. Mol Psychiatry. 2010 May;15(5):473-500. doi: 10.1038/mp.2008.116. Epub 2008 Nov 4. Review. PubMed PMID: 18982004.

Keam et al., 2007. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Chie EK, Han W, Kim DW, Moon WK, Kim TY, Park IA, Noh DY, Heo DS, Ha SW, Bang YJ. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. BMC Cancer. 2007 Nov 1;7:203. PubMed PMID: 17976237; PubMed Central PMCID: PMC2217558.

Kely et al., 2010. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, Paszat LF. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ. 2010 Feb 8;340:c693.doi: 10.1136/bmj.c693. PubMed PMID: 20142325; PubMed Central PMCID: PMC2817754.

Kennecke et al., 2010. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3271-7. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820. Epub 2010 May 24. PubMed PMID: 20498394.

Kilic et al., 2003. Kilic F, Murphy DL, Rudnick G. A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity. Mol Pharmacol. 2003 Aug;64(2):440-6. PubMed PMID: 12869649.

Kaumann et al., 2006. Kaumann AJ, Levy FO. 5-hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. Pharmacol Ther. 2006 Sep;111(3):674-706. Review. PubMed PMID: 16960982.

Kelly et al., 1998. Kelly JP, Rosenberg L, Rao RS, et al. Is use of antidepressants associated with the occurrence of breast cancer? (Abstract). Am J Epidemiol 1998;147(suppl):S69.

Kelly et al., 1999. Kelly JP, Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Strom BL, Stolley PD, Zauber AG, Shapiro S. Risk of breast cancer according to use of antidepressants, phenothiazines, and antihistamines. Am J Epidemiol. 1999 Oct 15;150(8):861-8. PubMed PMID: 10522657.

Kent et al., 2002. Kent JM, Coplan JD, Lombardo I, Hwang DR, Huang Y, Mawlawi O, Van Heertum RL, Slifstein M, Abi-Dargham A, Gorman JM, Laruelle M. Occupancy of brain serotonin transporters during treatment with paroxetine in patients with social phobia: a positron emission tomography study with 11C McN 5652. Psychopharmacology (Berl). 2002 Dec;164(4):341-8. Epub 2002 Sep 11. PubMed PMID: 12457263.

Kim et al., 2010. Kim NH, Park HJ, Kim IS. Auranofin Downregulates Nuclear Factor-κB Activation via Nrf2-Independent Mechanism. Journal of Life Science 2010 Vol. 20. No. 12. 1772~1776.

Kopparapu et al., 2013. Kopparapu PK, Tinzl M, Anagnostaki L, Persson JL, Dizeyi N. Expression and localization of serotonin receptors in human breast cancer. Anticancer Res. 2013 Feb;33(2):363-70. PubMed PMID: 23393325.

Kreike et al., 2007. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. Breast Cancer Res. 2007;9(5):R65.PubMed PMID: 17910759; PubMed Central PMCID: PMC2242660.

Kuerer et al., 1999. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, Theriault RL, Singh G, Binkley SM, Sneige N, Buchholz TA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 1999 Feb;17(2):460-9. PubMed PMID: 10080586.

Kushnir-Sukhov et al., 2007. Kushnir-Sukhov NM, Brown JM, Wu Y, Kirshenbaum A, Metcalfe DD. Human mast cells are capable of serotonin synthesis and release. J Allergy Clin Immunol. 2007 Feb;119(2):498-9. Epub 2006 Oct 13. PubMed PMID: 17291861.

L

Lamy et al., 2010. Lamy P-J, Romieu G, Jacot W. uPA/PAI-1 : un outil d'individualisation de la prise en charge des cancers du sein. Biologie, implications cliniques et méthodes de dosage. Bull Cancer. 2010 Mar 1;97(3):341-348.

Largillier et et al., 2008. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, Courdi A, Hannoun-Levi JM, Ettore F, Birtwisle-Peyrottes I, Balu-Maestro C, Marcy PY, Raoust I, Lallement M, Chamorey E. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2008 Dec;19(12):2012-9. doi: 10.1093/annonc/mdn424. Epub 2008 Jul 17. PubMed PMID: 18641006; PubMed Central PMCID: PMC2733115.

Larsen et al., 2006. Larsen MB, Fjorback AW, Wiborg O. The C-terminus is critical for the functional expression of the human serotonin transporter. Biochemistry. 2006 Jan 31;45(4):1331-7. PubMed PMID: 16430230.

Lash et al., 2000. Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Rosenberg CL, Lunetta KL, Silliman RA, Hamilton-Dutoit S, Garne JP, Ewertz M, Sørensen HT, Pedersen L. Breast cancer recurrence risk related to concurrent use of SSRI antidepressants and tamoxifen. Acta Oncol. 2010 Apr;49(3):305-12. doi: 10.3109/02841860903575273. PubMed PMID: 20156115; PubMed Central PMCID: PMC2892037.

Lau et al., 2008. Lau T, Horschitz S, Berger S, Bartsch D, Schloss P. Antidepressant-induced internalization of the serotonin transporter in serotonergic neurons. FASEB J. 2008 Jun;22(6):1702-14. doi: 10.1096/fj.07-095471. Epub 2008 Jan 23. PubMed PMID: 18216289.

Lau et al., 2012. Lau T and Schloss P. Differential regulation of serotonin transporter cell surface expressionWIREs Membr Transp Signal 2012, 1:259–268.

Launay et al., 1992. Launay JM, Geoffroy C, Mutel V, Buckle M, Cesura A, Alouf JE, Da Prada M. One-step purification of the serotonin transporter located at the human platelet plasma membrane. J Biol Chem. 1992 Jun 5;267(16):11344-51. PubMed PMID: 1534559.

Launay et al., 1996. Launay JM, Birraux G, Bondoux D, Callebert J, Choi DS, Loric S, Maroteaux L. Ras involvement in signal transduction by the serotonin 5-HT2B receptor. J Biol Chem. 1996 Feb 9;271(6):3141-7. PubMed PMID: 8621713.

Lavoie et al., 2017. Lavoie B, Lian JB, Mawe GM. Regulation of Bone Metabolism by Serotonin. Adv Exp Med Biol. 2017;1033:35-46. doi: 10.1007/978-3-319-66653-2_3. PubMed PMID: 29101650.

Lauwrence et al., 2015. Lawrence RT, Perez EM, Hernández D, Miller CP, Haas KM, Irie HY, Lee SI, Blau CA, Villén J. The proteomic landscape of triple-negative breast cancer. Cell Rep. 2015 Apr 28;11(4):630-44. doi: 10.1016/j.celrep.2015.03.050. Epub 2015 Apr 16. Erratum in: Cell Rep. 2015 May 12;11(6):990. PubMed PMID: 25892236; PubMed Central PMCID: PMC4425736.

Leckovitz et al., 2005. Levkovitz Y, Gil-Ad I, Zeldich E, Dayag M, Weizman A. Differential induction of apoptosis by antidepressants in glioma and neuroblastoma cell lines: evidence for p-c-Jun, cytochrome c, and caspase-3 involvement. J Mol Neurosci. 2005;27(1):29-42. PubMed PMID: 16055945.

Le Du et al., 2015. Le Du F, Eckhardt BL, Lim B, Litton JK, Moulder S, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM, Ueno NT. Is the future of personalized therapy in triple-negative breast cancer based on molecular subtype? Oncotarget. 2015 May 30;6(15):12890-908. Review. PubMed PMID: 25973541; PubMed Central PMCID: PMC4536987.

Lee et al., 1983. Lee YT. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. J Surg Oncol. 1983 Jul;23(3):175-80. Review. PubMed PMID: 6345937.

Lee et al., 2000. Lee SP, Xie Z, Varghese G, Nguyen T, O'Dowd BF, George SR. Oligomerization of dopamine and serotonin receptors. Neuropsychopharmacology. 2000 Oct;23(4 Suppl):S32-40. Review. PubMed PMID: 11008065.

Lee et al., 2000. Lee MS, Cheng FC, Yeh HZ, Liou TY, Liu JH. Determination of plasma serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in healthy subjects and cancer patients. Clin Chem. 2000 Mar;46(3):422-3. PubMed PMID: 10702533.

Lee et al., 2009. Lee CS, Kim YJ, Jang ER, Kim W, Myung SC. Fluoxetine induces apoptosis in ovarian carcinoma cell line OVCAR-3 through reactive oxygen species-dependent activation of nuclear factor-kappaB. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010 Jun;106(6):446-53. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00509.x. Epub 2009 Dec 29. PubMed PMID: 20050848.

Lee et al., 2010. Lee CA, Cook JA, Reyner EL, Smith DA. P-glycoprotein related drug interactions: clinical importance and a consideration of disease states. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010 May;6(5):603-19. doi: 10.1517/17425251003610640. Review. PubMed PMID: 20397967.

Lhemann et al., 2011. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011 Jul;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014. PubMed PMID: 21633166; PubMed Central PMCID: PMC3127435.

Lhemann et al., 2016. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, Moses HL, Sanders ME, Pietenpol JA. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. PLoS One. 2016 Jun 16;11(6):e0157368. doi: 10.1371/journal.pone.0157368. eCollection 2016. PubMed PMID: 27310713; PubMed Central PMCID: PMC4911051.

Leoncikas et al., 2016. Leoncikas V, Wu H, Ward LT, Kierzek AM, Plant NJ. Generation of 2,000 breast cancer metabolic landscapes reveals a poor prognosis group with active serotonin production. Sci Rep. 2016 Jan 27;6:19771. doi: 10.1038/srep19771. PubMed PMID: 26813959; PubMed Central PMCID: PMC4728432.

Lesage et al., 1998. Lesage AS, Wouters R, Van Gompel P, Heylen L, Vanhoenacker P, Haegeman G, Luyten WH, Leysen JE. Agonistic properties of alniditan, sumatriptan and dihydroergotamine on human 5-HT1B and 5-HT1D receptors expressed in various mammalian cell lines. Br J Pharmacol. 1998 Apr;123(8):1655-65. PubMed PMID: 9605573; PubMed Central PMCID: PMC1565323.

Lesch et al., 1993. Lesch KP, Wolozin BL, Estler HC, Murphy DL, Riederer P. Isolation of a cDNA encoding the human brain serotonin transporter. J Neural Transm Gen Sect. 1993;91(1):67-72. PubMed PMID: 8452685.

Lesch et al., 1996. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science. 1996 Nov 29;274(5292):1527-31. PubMed PMID: 8929413.

Lewis-Smith et al., 2015. Lewis-Smith H. *Physical and psychological scars : the impact of breast cancer on women's body image.* Journal of Aesthetic Nursing**.** 2015. Vol. 4, No. 2**.**

Li et al., 2004. Li Y, Fu L, Wong AM, Fan YH, Li MX, Bei JX, Jia WH, Zeng YX, Chan D, Cheung KM, Sham P, Chua D, Guan XY, Song YQ. Identification of genes with allelic imbalance on 6p associated with nasopharyngeal carcinoma in southern Chinese. PLoS One. 2011 Jan 20;6(1):e14562. doi: 10.1371/journal.pone.0014562. PubMed PMID: 21283797; PubMed Central PMCID: PMC3024318.

Li et al., 2006. Li J, Zhang X, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B, Faraone SV. The serotonin 5-HT1D receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder in Chinese Han subjects. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006 Dec 5;141B(8):874-6. PubMed PMID: 17099886.

Li et al., 2006. Li YC, Park MJ, Ye SK, Kim CW, Kim YN. Elevated levels of cholesterol-rich lipid rafts in cancer cells are correlated with apoptosis sensitivity induced by cholesterol-depleting agents. Am J Pathol. 2006 Apr;168(4):1107-18; quiz 1404-5. PubMed PMID: 16565487; PubMed Central PMCID: PMC1606567.

Li et al., 2012. Li YY, Jones SJ. Drug repositioning for personalized medicine. Genome Med. 2012 Mar 30;4(3):27. doi: 10.1186/gm326. eCollection 2012. Review. PubMed PMID: 22494857; PubMed Central PMCID: PMC3446277.

Li et al., 2018. Li Z, Qiu Y, Lu W, Jiang Y, Wang J. Immunotherapeutic interventions of Triple Negative Breast Cancer. J Transl Med. 2018 May 30;16(1):147. doi: 10.1186/s12967-018-1514-7. Review. PubMed PMID: 29848327; PubMed Central PMCID: PMC5977468.

Liang et al., 2013. Liang C, Chen W, Zhi X, Ma T, Xia X, Liu H, Zhang Q, Hu Q, Zhang Y, Bai X, Liang T. Serotonin promotes the proliferation of serum-deprived hepatocellular carcinoma cells via upregulation of FOXO3a. Mol Cancer. 2013 Feb 19;12:14. doi: 10.1186/1476-4598-12-14. PubMed PMID: 23418729; PubMed Central PMCID: PMC3601970.

Liedtke et al., 2008. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Mar 10;26(8):1275-81. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147. Epub 2008 Feb 4. PubMed PMID: 18250347.

Liedtke et al., 2009. Liedtke C, Hatzis C, Symmans WF, Desmedt C, Haibe-Kains B, Valero V, Kuerer H, Hortobagyi GN, Piccart-Gebhart M, Sotiriou C, Pusztai L. Genomic grade index is associated with response to chemotherapy in patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3185-91. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5934. Epub 2009 Apr 13. PubMed PMID: 19364972; PubMed Central PMCID: PMC2716940.

Lin et al., 2002. Lin SL, Setya S, Johnson-Farley NN, Cowen DS. Differential coupling of 5-HT(1)receptors to G proteins of the G(i) family. Br J Pharmacol. 2002 Aug;136(7):1072-8. PubMed PMID: 12145108; PubMed Central PMCID: PMC1573437.

Lin et al., 2010. Lin H, Dai T, Xiong H, Zhao X, Chen X, Yu C, Li J, Wang X, Song L. Unregulated miR-96 induces cell proliferation in human breast cancer by downregulating transcriptional factor FOXO3a. PLoS One. 2010 Dec 23;5(12):e15797. doi: 10.1371/journal.pone.0015797. PubMed PMID: 21203424; PubMed Central PMCID: PMC3009749.

Lin et al., 2014. Lin SH, Lee LT, Yang YK. Serotonin and mental disorders: a concise review on molecular neuroimaging evidence. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2014 Dec;12(3):196-202. doi: 10.9758/cpn.2014.12.3.196. Epub 2014 Dec 26. Review. PubMed PMID: 25598822; PubMed Central PMCID: PMC4293164.

Linderholm et al., 2009. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, Elmberger G, Skoog L, Lehtiö J, Lewensohn R. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor(VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2009 Oct;20(10):1639-46. doi: 10.1093/annonc/mdp062. Epub 2009 Jun 23. PubMed PMID: 19549711.

Liu et al., 1992. Liu Y, Peter D, Roghani A, Schuldiner S, Privé GG, Eisenberg D, Brecha N, Edwards RH. A cDNA that suppresses MPP+ toxicity encodes a vesicular amine transporter. Cell. 1992 Aug 21;70(4):539-51. PubMed PMID: 1505023.

Liu et al., 2006. Liu CJ, Lin SC, Chen YJ, Chang KM, Chang KW. Array-comparative genomic hybridization to detect genomewide changes in microdissected primary and metastatic oral squamous cell carcinomas. Mol Carcinog. 2006 Oct;45(10):721-31. PubMed PMID: 16676365.

Liu et al., 2011. Liu Y, Wei L, Laskin DL, Fanburg BL. Role of protein transamidation in serotonin-induced proliferation and migration of pulmonary artery smooth muscle cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2011 Apr;44(4):548-55. doi: 10.1165/rcmb.2010-0078OC. Epub 2010 Jun 17. PubMed PMID: 20558776; PubMed Central PMCID: PMC3095926.

Liu et al., 2013. Liu M, Mo QG, Wei CY, Qin QH, Huang Z, He J. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. Oncol Lett. 2013 Mar;5(3):983-991. Epub 2012 Dec 28. PubMed PMID: 23426861; PubMed Central PMCID: PMC3576281.

Liu et al., 2014. Liu N, Li X, Huang H, Zhao C, Liao S, Yang C, Liu S, Song W, Lu X, Lan X, Chen X, Yi S, Xu L, Jiang L, Zhao C, Dong X, Zhou P, Li S, Wang S, Shi X, Dou PQ, Wang X, Liu J. Clinically used antirheumatic agent auranofin is a proteasomal deubiquitinase inhibitor and inhibits tumor growth. Oncotarget. 2014 Jul 30;5(14):5453-71. PubMed PMID: 24977961; PubMed Central PMCID: PMC4170648.

Livasy et al., 2006. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, Perou CM. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol. 2006 Feb;19(2):264-71. PubMed PMID: 16341146.

Lizcano et al., 1991. Lizcano JM, Escrich E, Ribalta T, Muntané J, Unzeta M. Amine oxidase activities in rat breast cancer induced experimentally with 7,12-dimethylbenz(alpha)anthracene. Biochem Pharmacol. 1991 Jul 5;42(2):263-9. PubMed PMID: 1907142.

Lobbezoo et al 2013. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, van de Wouw AJ, Peters FP, van Riel JM, Peters NA, de Boer M, Peer PG, Tjan-Heijnen VC. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? Br J Cancer. 2015 Apr 28;112(9):1445-51. doi: 10.1038/bjc.2015.127. Epub 2015 Apr 16. PubMed PMID: 25880008; PubMed Central PMCID: PMC4453676.

Longley et al., 2005. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. J Pathol. 2005 Jan;205(2):275-92. Review. PubMed PMID: 15641020.

Longmore et al., 2000. Longmore J, Maguire JJ, MacLeod A, Street L, Schofield WN, Hill RG. Comparison of the vasoconstrictor effects of the selective 5-HT1D-receptor agonist L-775,606 with the mixed 5-HT1B/1D-receptor agonist sumatriptan and 5-HT in human isolated coronary artery. Br J Clin Pharmacol. 2000 Feb;49(2):126-31. PubMed PMID: 10671906; PubMed Central PMCID: PMC2014896.

Lopez-Bonet et al., 2008. López-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G, Vazquez-Martin A, Bernadó L, Menendez JA. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. Oncol Rep. 2008 Dec;20(6):1369-74. PubMed PMID: 19020716.

López-Figueroa et al., 2004. López-Figueroa AL, Norton CS, López-Figueroa MO, Armellini-Dodel D, Burke S, Akil H, López JF, Watson SJ. Serotonin 5-HT1A, 5-HT1B, and 5-HT2A receptor mRNA expression in subjects with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia. Biol Psychiatry. 2004 Feb 1;55(3):225-33. Erratum in: Biol Psychiatry. 2004 Mar 15;55(6):660. PubMed PMID: 14744462.

Lübbe et al., 1994. Lübbe AS, Huhnt W. Microvessel diameters of human colon adenocarcinoma during acute treatment with serotonin. Int J Microcirc Clin Exp. 1994 Jul-Aug;14(4):218-25. PubMed PMID: 7852030.

Lukasiewicz et al., 2010. Lukasiewicz S, Polit A, Kędracka-Krok S, Wędzony K, Maćkowiak M, Dziedzicka-Wasylewska M. Hetero-dimerization of serotonin 5-HT(2A) and dopamine D(2) receptors. Biochim Biophys Acta. 2010 Dec;1803(12):1347-58. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.08.010. Epub 2010 Sep 8. PubMed PMID: 20831885.

M

Machado-Vieira et al., 2010. Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, Latov D, Henter ID, Salvadore G, Zarate CA. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. Pharmaceuticals (Basel). 2010 Jan 6;3(1):19-41. Review. PubMed PMID: 27713241; PubMed Central PMCID: PMC3991019.

Mackay et al., 1999. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. Br J Gen Pract. 1999 Nov;49(448):871-4. PubMed PMID: 10818650; PubMed Central PMCID: PMC1313555.

MacLaren et al., 2001. MacLaren AP, Chapman RS, Wyllie AH, Watson CJ. p53-dependent apoptosis induced by proteasome inhibition in mammary epithelial cells. Cell Death Differ. 2001 Mar;8(3):210-8. PubMed PMID: 11319603.

MacLean et al., 2018. MacLean MMR. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series). Pulm Circ. 2018 Apr-Jun;8(2):2045894018759125. doi: 10.1177/2045894018759125. PubMed PMID: 29468941; PubMed Central PMCID: PMC5826007.

Maeng et al., 2007. Maeng S, Zarate CA Jr, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G, Manji HK. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. Biol Psychiatry. 2008 Feb 15;63(4):349-52. Epub 2007 Jul 23. PubMed PMID: 17643398.

Mallon et al.,2000. Mallon E, Osin P, Nasiri N, Blain I, Howard B, Gusterson B. The basic pathology of human breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000 Apr;5(2):139-63. Review. PubMed PMID: 11149570.

Mamouch et al., 2018. Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, El Khanoussi B, Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. World J Oncol. 2018 Nov;9(5-6):129-135. doi: 10.14740/wjon1161. Epub 2018 Nov 23. Review. PubMed PMID: 30524636; PubMed Central PMCID: PMC6279456.

Mann et al., 1990. Mann JJ, Arango V, Underwood MD. Serotonin and suicidal behavior. Ann N Y Acad Sci. 1990;600:476-84; discussion 484-5. Review. PubMed PMID: 2252327.

Manrique et al., 1993. Manrique C, Segu L, Héry F, Héry M, Faudon M, François-Bellan AM. Increase of central 5-HT1B binding sites following 5,7-dihydroxytryptamine axotomy in the adult rat. Brain Res. 1993 Oct 1;623(2):345-8. PubMed PMID: 8221120.

Marcinkiewcz, et al., 2016. Marcinkiewcz CA, Mazzone CM, D'Agostino G, Halladay LR, Hardaway JA, DiBerto JF, Navarro M, Burnham N, Cristiano C, Dorrier CE, Tipton GJ, Ramakrishnan C, Kozicz T, Deisseroth K, Thiele TE, McElligott ZA, Holmes A, Heisler LK, Kash TL. Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. Nature. 2016 Sep 1;537(7618):97-101. doi: 10.1038/nature19318. Epub 2016 Aug 24. PubMed PMID: 27556938; PubMed Central PMCID: PMC5124365.

Marcoli et al., 2006. Marcoli M, Cervetto C, Paluzzi P, Guarnieri S, Raiteri M, Maura G. Nitric oxide-evoked glutamate release and cGMP production in cerebellar slices: control by presynaptic 5-HT1D receptors. Neurochem Int. 2006 Jul;49(1):12-9. Epub 2006 Feb 13. PubMed PMID: 16469416.

Maroteaux et al., 1992. Maroteaux L, Saudou F, Amlaiky N, Boschert U, Plassat JL, Hen R. Mouse 5HT1B serotonin receptor: cloning, functional expression, and localization in motor control centers. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Apr 1;89(7):3020-4. PubMed PMID: 1557407; PubMed Central PMCID: PMC48795.

Marzano et al., 2007. Marzano C, Gandin V, Folda A, Scutari G, Bindoli A, Rigobello MP. Inhibition of thioredoxin reductase by auranofin induces apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells. Free Radic Biol Med. 2007 Mar 15;42(6):872-81. Epub 2006 Dec 22. PubMed PMID: 17320769.

Masuda et al., 2013. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, Valero V, Lehmann BD, Pietenpol JA, Hortobagyi GN, Symmans WF, Ueno NT. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. Clin Cancer Res. 2013 Oct 1;19(19):5533-40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799. Epub 2013 Aug 15. PubMed PMID: 23948975; PubMed Central PMCID: PMC3813597.

Matros et al., 2005. Matros E, Wang ZC, Lodeiro G, Miron A, Iglehart JD, Richardson AL. BRCA1 promoter methylation in sporadic breast tumors: relationship to gene expression profiles. Breast Cancer Res Treat. 2005 May;91(2):179-86. PubMed PMID: 15868446.

Matsuda et al., 2004. Matsuda M, Imaoka T, Vomachka AJ, Gudelsky GA, Hou Z, Mistry M, Bailey JP, Nieport KM, Walther DJ, Bader M, Horseman ND. Serotonin regulates mammary gland development via an autocrine-paracrine loop. Dev Cell. 2004 Feb;6(2):193-203. PubMed PMID: 14960274.

Maura et al., 1986. Maura G, Roccatagliata E, Raiteri M. Serotonin autoreceptor in rat hippocampus: pharmacological characterization as a subtype of the 5-HT1 receptor. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1986 Dec;334(4):323-6. PubMed PMID: 3821924.

Maura et al., 1993. Maura G, Thellung S, Andrioli GC, Ruelle A, Raiteri M. Release-regulating serotonin 5-HT1D autoreceptors in human cerebral cortex. J Neurochem. 1993 Mar;60(3):1179-82. PubMed PMID: 8382263.

Maura et al., 1996. Maura G, Raiteri M. Serotonin 5-HT1D and 5-HT1A receptors respectively mediate inhibition of glutamate release and inhibition of cyclic GMP production in rat cerebellum in vitro. J Neurochem. 1996 Jan;66(1):203-9. PubMed PMID: 8522955.

Mayer et al., 2014. Mayer IA, Abramson VG, Lehmann BD, Pietenpol JA. New strategies for triple-negative breast cancer--deciphering the heterogeneity. Clin Cancer Res. 2014 Feb 15;20(4):782-90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0583. Review. PubMed PMID: 24536073; PubMed Central PMCID: PMC3962777.

McMillin et al., 2013. McMillin DW, Negri JM, Mitsiades CS. The role of tumour-stromal interactions in modifying drug response: challenges and opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2013 Mar;12(3):217-28. doi: 10.1038/nrd3870. Review. PubMed PMID: 23449307.

Meißner et al., 2017. Meißner T, Mark A, Williams C, Berdel WE, Wiebe S, Kerkhoff A, Wardelmann E, Gaiser T, Müller-Tidow C, Rosenstiel P, Arnold N, Leyland-Jones B, Franke A, Stanulla M, Forster M. Metastatic triple-negative breast cancer patient with TP53 tumor mutation experienced 11 months progression-free survival on bortezomib monotherapy without adverse events after ending standard treatments with grade 3 adverse events. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2017 Jul 5;3(4). pii: a001677. doi: 10.1101/mcs.a001677. Print 2017 Jul. PubMed PMID: 28679691; PubMed Central PMCID: PMC5495034.

Ménard et al., 2007. Ménard G, Turmel V, Bissonnette EY. Serotonin modulates the cytokine network in the lung: involvement of prostaglandin E2. Clin Exp Immunol. 2007 Nov;150(2):340-8. Epub 2007 Sep 5. PubMed PMID: 17822443; PubMed Central PMCID: PMC2219342.

Meneses et al., 2007. Meneses A. Do serotonin(1-7) receptors modulate short and long-term memory? Neurobiol Learn Mem. 2007 May;87(4):561-72. Epub 2007 Jan 16. PubMed PMID: 17224282.

Meneses et al., 2007. Meneses A. Stimulation of 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A/2C, 5-HT3 and 5-HT4 receptors or 5-HT uptake inhibition: short- and long-term memory. Behav Brain Res. 2007 Nov 22;184(1):81-90. Epub 2007 Jul 6. PubMed PMID: 17692935.

Meng et al., 2016. Meng X, Song S, Jiang ZF, Sun B, Wang T, Zhang Sh, Wu Sh. Receptor conversion in metastatic breast cancer: a prognosticator of survival. Oncotarget. 2016 Nov 1;7(44):71887-71903. doi: 10.18632/oncotarget.12114. PubMed PMID: 27655689; PubMed Central PMCID: PMC5342130.

Mengod et al., 1996. Mengod G, Vilaró MT, Raurich A, López-Giménez JF, Cortés R, Palacios JM. 5-HT receptors in mammalian brain: receptor autoradiography and in situ hybridization studies of new ligands and newly identified receptors. Histochem J. 1996 Nov;28(11):747-58. PubMed PMID: 8968727.

Menke et al., 2014. Menke A, Binder EB. Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. Dialogues Clin Neurosci. 2014 Sep;16(3):395-404. Review. PubMed PMID: 25364288; PubMed Central PMCID: PMC4214180.

Menna et al., 2008. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. Chem Res Toxicol. 2008 May;21(5):978-89. doi: 10.1021/tx800002r. Epub 2008 Apr 1. PubMed PMID: 18376852.

Merzac et al., 1996. Merzak A, Koochekpour S, Fillion MP, Fillion G, Pilkington GJ. Expression of serotonin receptors in human fetal astrocytes and glioma cell lines: a possible role in glioma cell proliferation and migration. Brain Res Mol Brain Res. 1996 Sep 5;41(1-2):1-7. PubMed PMID: 8883928.

Michelson et al., 2000. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Londborg P, Tamura R, Tepner RG. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. Br J Psychiatry. 2000 Apr;176:363-8. PubMed PMID: 10827885.

Middlemiss et al., 1999. Middlemiss DN, Göthert M, Schlicker E, Scott CM, Selkirk JV, Watson J, Gaster LM, Wyman P, Riley G, Price GW. SB-236057, a selective 5-HT1B receptor inverse agonist, blocks the 5-HT human terminal autoreceptor. Eur J Pharmacol. 1999 Jun 30;375(1-3):359-65. PubMed PMID: 10443589.

Mikosz et al., 2001. Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. J Biol Chem. 2001 May 18;276(20):16649-54. Epub 2001 Feb 13. PubMed PMID: 11278764.

Milikian et al., 2008. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, Smith LV, Labbok MH, Geradts J, Bensen JT, Jackson S, Nyante S, Livasy C, Carey L, Earp HS, Perou CM. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008 May;109(1):123-39. Epub 2007 Jun 20. Erratum in: Breast Cancer Res Treat. 2008 May;109(1):141. Dressler, Lynn G [added]. PubMed PMID: 17578664; PubMed Central PMCID: PMC2443103.

Milioli et al., 2017. Milioli HH, Tishchenko I, Riveros C, Berretta R, Moscato P. Basal-like breast cancer: molecular profiles, clinical features and survival outcomes. BMC Med Genomics. 2017 Mar 28;10(1):19. doi: 10.1186/s12920-017-0250-9. PubMed PMID: 28351365; PubMed Central PMCID: PMC5370447.

Miller et al., 2007. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007 Dec 27;357(26):2666-76. PubMed PMID: 18160686.

Min et al., 2018. Min A, Kim YJ, Hang H, Lim JM, Kim S, Kim SH, Suh KJ, Lee K-H, Kim T-Y, Im S-A. *Palbociclib, a CDK4/6 inhibitor, suppresses proliferation of triple negative breast cancer.* Cancer Research 2018. 78(13 Supplement):2318-2318.

Minotti et al., 2004. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev. 2004 Jun;56(2):185-229. Review. PubMed PMID: 15169927.

Mitsikostas et al., 1999. Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M, Moskowitz MA, Waeber C. Both 5-HT1B and 5-HT1F receptors modulate c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis. Eur J Pharmacol. 1999 Mar 26;369(3):271-7. PubMed PMID: 10225363.

Mohammad-Zadeh et al., 2008. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. J Vet Pharmacol Ther. 2008 Jun;31(3):187-99. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x.Review. PubMed PMID: 18471139.

Mollinedo et al., 2015. Mollinedo F, Gajate C. Lipid rafts as major platforms for signaling regulation in cancer. Adv Biol Regul. 2015 Jan;57:130-46. doi: 10.1016/j.jbior.2014.10.003. Epub 2014 Oct 27. Review. PubMed PMID: 25465296.

Moorman et al., 2005. Moorman PG, Berchuck A, Calingaert B, Halabi S, Schildkraut JM. Antidepressant medication use [corrected] and risk of ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2005 Apr;105(4):725-30. Erratum in: Obstet Gynecol. 2005 Jun;105(6):1495. PubMed PMID: 15802397.

Moreau et al., 2012. Moreau P, Richardson PG, Cavo M, Orlowski RZ, San Miguel JF, Palumbo A, Harousseau JL. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. Blood. 2012 Aug 2;120(5):947-59. doi: 10.1182/blood-2012-04-403733. Epub 2012 May 29. Review. PubMed PMID: 22645181; PubMed Central PMCID: PMC4123429.

Morecroft et al., 2005. Morecroft I, Loughlin L, Nilsen M, Colston J, Dempsie Y, Sheward J, Harmar A, MacLean MR. Functional interactions between 5-hydroxytryptamine receptors and the serotonin transporter in pulmonary arteries. J Pharmacol Exp Ther. 2005 May;313(2):539-48. Epub 2005 Jan 19. PubMed PMID: 15659538.

Motegi et al., 2009. Motegi A, Murakawa Y, Takeda S. The vital link between the ubiquitin-proteasome pathway and DNA repair: impact on cancer therapy. Cancer Lett. 2009 Sep 28;283(1):1-9. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.030. Epub 2009 Feb 6. Review. PubMed PMID: 19201084.

Mousseau et al., 2012. Mousseau DD, Baker GB. Recent developments in the regulation of monoamine oxidase form and function: is the current model restricting our understanding of the breadth of contribution of monoamine oxidase to brain [dys]function? Curr Top Med Chem. 2012;12(20):2163-76. Review. PubMed PMID: 23231394.

Mullan et al., 2006. Mullan PB, Quinn JE, Harkin DP. The role of BRCA1 in transcriptional regulation and cell cycle control. Oncogene. 2006 Sep 25;25(43):5854-63. Review. PubMed PMID: 16998500.

Muller et al., 2001. Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature. 2001 Mar 1;410(6824):50-6. PubMed PMID: 11242036.

Müller et al., 2009. Müller T, Dürk T, Blumenthal B, Grimm M, Cicko S, Panther E, Sorichter S, Herouy Y, Di Virgilio F, Ferrari D, Norgauer J, Idzko M. 5-hydroxytryptamine modulates migration, cytokine and chemokine release and T-cell priming capacity of dendritic cells in vitro and in vivo. PLoS One. 2009 Jul 31;4(7):e6453. doi: 10.1371/journal.pone.0006453. PubMed PMID: 19649285; PubMed Central PMCID: PMC2714071.

Mun et al., 2013. Mun AR, Lee SJ, Kim GB, Kang HS, Kim JS, Kim SJ. Fluoxetine-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. Anticancer Res. 2013 Sep;33(9):3691-7. PubMed PMID: 24023297.

Nordenberg et al., 1999. Nordenberg J, Fenig E, Landau M, Weizman R, Weizman A. Effects of psychotropic drugs on cell proliferation and differentiation. Biochem Pharmacol. 1999 Oct 15;58(8):1229-36. PubMed PMID: 10487524.

Muma et al., 2015. Muma NA, Mi Z. Serotonylation and Transamidation of Other Monoamines. ACS Chem Neurosci. 2015 Jul 15;6(7):961-9. doi: 10.1021/cn500329r. Epub 2015 Feb 5.Review. PubMed PMID: 25615632.

Murai et al., 2012. Murai T. The role of lipid rafts in cancer cell adhesion and migration. Int J Cell Biol. 2012;2012:763283. doi: 10.1155/2012/763283. Epub 2011 Dec 29. PubMed PMID: 22253629; PubMed Central PMCID: PMC3255102.

Murphy et al., 2006. Murphy DG, Daly E, Schmitz N, Toal F, Murphy K, Curran S, Erlandsson K, Eersels J, Kerwin R, Ell P, Travis M. Cortical serotonin 5-HT2A receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study. Am J Psychiatry. 2006 May;163(5):934-6. PubMed PMID: 16648340.

N

Nathan et al., 2002. Nathan JD, Liddle RA. Neurohormonal control of pancreatic exocrine secretion. Curr Opin Gastroenterol. 2002 Sep;18(5):536-44. PubMed PMID: 17033330.

Navailles et al., 2011. Navailles S, De Deurwaerdère P. Presynaptic control of serotonin on striatal dopamine function. Psychopharmacology (Berl). 2011 Feb;213(2-3):213-42. doi: 10.1007/s00213-010-2029-y. Epub 2010 Oct 16. Review. PubMed PMID: 20953589.

Neeb et al., 2010. Neeb L, Meents J, Reuter U. 5-HT(1F) Receptor agonists: a new treatment option for migraine attacks? Neurotherapeutics. 2010 Apr;7(2):176-82. doi: 10.1016/j.nurt.2010.03.003. Review. PubMed PMID: 20430316; PubMed Central PMCID: PMC5084098.

Neri et al., 2011. Neri P, Ren L, Gratton K, Stebner E, Johnson J, Klimowicz A, Duggan P, Tassone P, Mansoor A, Stewart DA, Lonial S, Boise LH, Bahlis NJ. Bortezomib-induced "BRCAness" sensitizes multiple myeloma cells to PARP inhibitors. Blood. 2011 Dec 8;118(24):6368-79. doi: 10.1182/blood-2011-06-363911. Epub 2011 Sep 13. PubMed PMID: 21917757; PubMed Central PMCID: PMC4348156.

Neumann et al., 2017. Neumann J, Hofmann B, Gergs U (2017) Production and function of serotonin in cardiac cells. "Serotonin - A Chemical Messenger Between All Types of Living Cells", Chapter 13; 271-305 ISBN 978-953-51-3361-2 Kaneez Fatima Shad (ed.)

Newton et al., 2006. Newton SS, Duman RS. Chromatin remodeling: a novel mechanism of psychotropic drug action. Mol Pharmacol. 2006 Aug;70(2):440-3. Epub 2006 May 25. PubMed PMID: 16728645.

Ni et al., 2008. Ni W, Geddes TJ, Priestley JR, Szasz T, Kuhn DM, Watts SW. The existence of a local 5-hydroxytryptaminergic system in peripheral arteries. Br J Pharmacol. 2008 Jun;154(3):663-74. doi: 10.1038/bjp.2008.111. Epub 2008 Apr 14. PubMed PMID: 18414394; PubMed Central PMCID: PMC2439511.

Nik-Zainal, et al., 2012. Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, Van Loo P, Greenman CD, Raine K, Jones D, Hinton J, Marshall J, Stebbings LA, Menzies A, Martin S, Leung K, Chen L, Leroy C, Ramakrishna M, Rance R, Lau KW, Mudie LJ, Varela I, McBride DJ, Bignell GR, Cooke SL, Shlien A, Gamble J, Whitmore I, Maddison M, Tarpey PS, Davies HR, Papaemmanuil E, Stephens PJ, McLaren S, Butler AP, Teague JW, Jönsson G, Garber JE, Silver D, Miron P, Fatima A, Boyault S, Langerød A, Tutt A, Martens JW, Aparicio SA, Borg Å, Salomon AV, Thomas G, Børresen-Dale AL, Richardson AL, Neuberger MS, Futreal PA, Campbell PJ, Stratton MR; Breast Cancer Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. Cell. 2012 May 25;149(5):979-93. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.024. Epub 2012 May 17. PubMed PMID: 22608084; PubMed Central PMCID: PMC3414841.

Nik-Zainal, et al., 2016. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, Martincorena I, Alexandrov LB, Martin S, Wedge DC, Van Loo P, Ju YS, Smid M, Brinkman AB, Morganella S, Aure MR, Lingjærde OC, Langerød A, Ringnér M, Ahn SM, Boyault S, Brock JE, Broeks A, Butler A, Desmedt C, Dirix L, Dronov S, Fatima A, Foekens JA, Gerstung M, Hooijer GK, Jang SJ, Jones DR, Kim HY, King TA, Krishnamurthy S, Lee HJ, Lee JY, Li Y, McLaren S, Menzies A, Mustonen V, O'Meara S, Pauporté I, Pivot X, Purdie CA, Raine K, Ramakrishnan K, Rodríguez-González FG, Romieu G, Sieuwerts AM, Simpson PT, Shepherd R, Stebbings L, Stefansson OA, Teague J, Tommasi S, Treilleux I, Van den Eynden GG, Vermeulen P, Vincent-Salomon A, Yates L, Caldas C, van't Veer L, Tutt A, Knappskog S, Tan BK, Jonkers J, Borg Å, Ueno NT, Sotiriou C, Viari A, Futreal PA, Campbell PJ, Span PN, Van Laere S, Lakhani SR, Eyfjord JE, Thompson AM, Birney E, Stunnenberg HG, van de Vijver MJ, Martens JW, Børresen-Dale AL, Richardson AL, Kong G, Thomas G, Stratton MR. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. Nature. 2016 Jun 2;534(7605):47-54. doi: 10.1038/nature17676. Epub 2016 May 2. Erratum in: Nature. 2019 Feb;566(7742):E1. PubMed PMID: 27135926; PubMed Central PMCID: PMC4910866.

Nilsson et al., 1999. Nilsson T, Longmore J, Shaw D, Olesen IJ, Edvinsson L. Contractile 5-HT1B receptors in human cerebral arteries: pharmacological characterization and localization with immunocytochemistry. Br J Pharmacol. 1999 Nov;128(6):1133-40. PubMed PMID: 10578124; PubMed Central PMCID: PMC1571736.

NIMH PDSP, 2009. National Institute of Mental Health's Psychoactive Drug Screening Program. 2009. Contract # HHSN-271-2008-00025-C. *PDSP K_i Database :* **http://pdsp.med.unc.edu/kidb.php**

Nobukuni et al., 2009. Nobukuni M, Mochizuki H, Okada S, Kameyama N, Tanaka A, Yamamoto H, Amano T, Seki T, Sakai N. The C-terminal region of serotonin transporter is important for its trafficking and glycosylation. J Pharmacol Sci. 2009 Dec;111(4):392-404. Epub 2009 Nov 28. PubMed PMID: 19946177.

Nocito et al., 2008. Nocito A, Dahm F, Jochum W, Jang JH, Georgiev P, Bader M, Graf R, Clavien PA. Serotonin regulates macrophage-mediated angiogenesis in a mouse model of colon cancer allografts. Cancer Res. 2008 Jul 1;68(13):5152-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0202. PubMed PMID: 18593914.

Noone et al., 2017. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Apr;26(4):632-641. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520. Epub 2016 Dec 12. PubMed PMID: 27956436; PubMed Central PMCID: PMC5380602.

Nordlind et al., 1992. Nordlind K, Sundström E, Bondesson L. Inhibiting effects of serotonin antagonists on the proliferation of mercuric chloride stimulated human peripheral blood T lymphocytes. Int Arch Allergy Immunol. 1992;97(2):105-8. PubMed PMID: 1582705.

Novac et al., 2013. Novac N. Challenges and opportunities of drug repositioning. Trends Pharmacol Sci. 2013 May;34(5):267-72. doi: 10.1016/j.tips.2013.03.004. Epub 2013 Apr 12. PubMed PMID: 23582281.

Nurse et al., 1988. Nurse B, Russell VA, Taljaard JJ. Characterization of the effects of serotonin on the release of [3H]dopamine from rat nucleus accumbens and striatal slices. Neurochem Res. 1988 May;13(5):403-7. PubMed PMID: 3165497.

O

Oades et al., 2008. Oades RD. Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Prog Brain Res. 2008;172:543-65. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00926-6. Review. PubMed PMID: 18772050.

Oakman et al., 2010. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. Breast. 2010 Oct;19(5):312-21. doi: 10.1016/j.breast.2010.03.026. Epub 2010 Apr 10. Review. PubMed PMID: 20382530.

Obiorah et al., 2011. Obiorah I, Jordan VC. Progress in endocrine approaches to the treatment and prevention of breast cancer. Maturitas. 2011 Dec;70(4):315-21. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.09.006. Epub 2011 Oct 5. Review. PubMed PMID: 21982237; PubMed Central PMCID: PMC3518840.

Obradović et al., 2019. Obradović MMS, Hamelin B, Manevski N, Couto JP, Sethi A, Coissieux MM, Münst S, Okamoto R, Kohler H, Schmidt A, Bentires-Alj M. Glucocorticoids promote breast cancer metastasis. Nature. 2019 Mar;567(7749):540-544. doi: 10.1038/s41586-019-1019-4. Epub 2019 Mar 13. PubMed PMID: 30867597.

Ocaña et al., 2017. Ocaña A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A. BET inhibitors as novel therapeutic agents in breast cancer. Oncotarget. 2017 Aug 1;8(41):71285-71291. doi: 10.18632/oncotarget.19744. eCollection 2017 Sep 19. Review. PubMed PMID: 29050361; PubMed Central PMCID: PMC5642636.

Oommen et al., 2016-A. Oommen D, Yiannakis D, Jha AN. BRCA1 deficiency increases the sensitivity of ovarian cancer cells to auranofin. Mutat Res. 2016 Feb-Mar;784-785:8-15. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.11.002. Epub 2015 Nov 28. PubMed PMID: 26731315.

Oommen et al., 2016-B. Oommen D, Dodd NJ, Yiannakis D, Moyeed R, Jha AN. Linking genotoxicity and cytotoxicity with membrane fluidity: A comparative study in ovarian cancer cell lines following exposure to auranofin. Mutat Res. 2016 Oct;809:43-49. doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.09.003. Epub 2016 Sep 4. PubMed PMID: 27692298.

O'reilly et al., 2015. O'Reilly EA, Gubbins L, Sharma S, Tully R, Guang MH, Weiner-Gorzel K, McCaffrey J, Harrison M, Furlong F, Kell M, McCann A. The fate of chemoresistance in triple negative breast cancer (TNBC). BBA Clin. 2015 Mar 12;3:257-75. doi: 10.1016/j.bbacli.2015.03.003. eCollection 2015 Jun. Review. PubMed PMID: 26676166; PubMed Central PMCID: PMC4661576.

Orlowski et al., 2002. Orlowski RZ, Baldwin AS Jr. NF-kappaB as a therapeutic target in cancer.Trends Mol Med. 2002 Aug;8(8):385-9. Review. PubMed PMID: 12127724.

Orlowski et al., 2003. Orlowski RZ, Dees EC. The role of the ubiquitination-proteasome pathway in breast cancer: applying drugs that affect the ubiquitin-proteasome pathway to the therapy of breast cancer. Breast Cancer Res. 2003;5(1):1-7. Epub 2002 Aug 14. Review. PubMed PMID: 12559038; PubMed Central PMCID: PMC154126.

O'Sullivan et al., 2014. O'Sullivan CC, Connolly RM. Pertuzumab and its accelerated approval: evolving treatment paradigms and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer. Oncology (Williston Park). 2014 Mar;28(3):186-94, 196. Review. PubMed PMID: 24855725.

Owens et al., 2001. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. Biol Psychiatry. 2001 Sep 1;50(5):345-50. PubMed PMID: 11543737.

Özten et al., 2015. Özten E, Hizli Sayar G, Göğçegöz Gül I, Ceylan ME. Sertraline Induced Galactorrhea. Noro Psikiyatr Ars. 2015 Jun;52(2):202-203. doi: 10.5152/npa.2015.7314. Epub 2015 Jun 1. PubMed PMID: 28360706; PubMed Central PMCID: PMC5353200.

P

Paget et al., 1989. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev. 1989 Aug;8(2):98-101. PubMed PMID: 2673568.

Pai et al., 2008. Pai VP, Horseman ND. Biphasic regulation of mammary epithelial resistance by serotonin through activation of multiple pathways. J Biol Chem. 2008 Nov 7;283(45):30901-10. doi: 10.1074/jbc.M802476200. Epub 2008 Sep 9. PubMed PMID: 18782769; PubMed Central PMCID: PMC2576527.

Pai et al., 2009. Pai VP, Marshall AM, Hernandez LL, Buckley AR, Horseman ND. Altered serotonin physiology in human breast cancers favors paradoxical growth and cell survival. Breast Cancer Res. 2009;11(6):R81. doi: 10.1186/bcr2448. Epub 2009 Nov 10. PubMed PMID: 19903352; PubMed Central PMCID: PMC2815543.

Pai et al., 2015. Pai VP, Hernandez LL, Stull MA, Horseman ND. The type 7 serotonin receptor, 5-HT 7 , is essential in the mammary gland for regulation of mammary epithelial structure and function. Biomed Res Int. 2015;2015:364746. doi: 10.1155/2015/364746. Epub 2015 Jan 18. PubMed PMID: 25664318; PubMed Central PMCID: PMC4312625.

Pan et al., 2011. Pan D, Kocherginsky M, Conzen SD. Activation of the glucocorticoid receptor is associated with poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer. Cancer Res. 2011 Oct 15;71(20):6360-70. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0362. Epub 2011 Aug 25. PubMed PMID: 21868756; PubMed Central PMCID: PMC3514452.

Pandit et al., 2010. Pandit B, Gartel AL. Proteasome inhibitors induce p53-independent apoptosis in human cancer cells. Am J Pathol. 2011 Jan;178(1):355-60. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.010. Epub 2010 Dec 23. PubMed PMID: 21224072; PubMed Central PMCID: PMC3069903.

Patel et al., 2017. Patel N, Garikapati KR, Pandita RK, Singh DK, Pandita TK, Bhadra U, Bhadra MP. miR-15a/miR-16 down-regulates BMI1, impacting Ub-H2A mediated DNA repair and breast cancer cell sensitivity to doxorubicin. Sci Rep. 2017 Jun 27;7(1):4263. doi: 10.1038/s41598-017-02800-2. Erratum in: Sci Rep. 2017 Oct 10;7(1):12932. PubMed PMID: 28655885; PubMed Central PMCID: PMC5487337.

Patel et al., 2018. Patel N, Weekes D, Drosopoulos K, Gazinska P, Noel E, Rashid M, Mirza H, Quist J, Brasó-Maristany F, Mathew S, Ferro R, Pereira AM, Prince C, Noor F, Francesch-Domenech E, Marlow R, de Rinaldis E, Grigoriadis A, Linardopoulos S, Marra P, Tutt ANJ. Integrated genomics and functional validation identifies malignant cell specific dependencies in triple negative breast cancer. Nat Commun. 2018 Mar 13;9(1):1044. doi: 10.1038/s41467-018-03283-z. PubMed PMID: 29535384; PubMed Central PMCID: PMC5849766.

Paulmann et al., 2009. Paulmann N, Grohmann M, Voigt JP, Bert B, Vowinckel J, Bader M, Skelin M, Jevsek M, Fink H, Rupnik M, Walther DJ. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation. PLoS Biol. 2009 Oct;7(10):e1000229. doi: 10.1371/journal.pbio.1000229. Epub 2009 Oct 27. PubMed PMID: 19859528; PubMed Central PMCID: PMC2760755.

Pauwels et al., 1996. Pauwels PJ, Wurch T, Palmier C, Colpaert FC. Promotion of cell growth by stimulation of cloned human 5-HT1D receptor sites in transfected C6-glial cells is highly sensitive to intrinsic activity at 5-HT1D receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1996 Jul;354(2):136-44. PubMed PMID: 8857590.

Peer et al., 2004. Peer D, Dekel Y, Melikhov D, Margalit R. Fluoxetine inhibits multidrug resistance extrusion pumps and enhances responses to chemotherapy in syngeneic and in human xenograft mouse tumor models. Cancer Res. 2004 Oct 15;64(20):7562-9. PubMed PMID: 15492283.

Peehl et al., 2008. Peehl DM, Coram M, Khine H, Reese S, Nolley R, Zhao H. The significance of monoamine oxidase-A expression in high grade prostate cancer. J Urol. 2008 Nov;180(5):2206-11. doi: 10.1016/j.juro.2008.07.019. Epub 2008 Sep 20. PubMed PMID: 18804811; PubMed Central PMCID: PMC2743604.

Peer et al., 2006. Peer D, Margalit R. Fluoxetine and reversal of multidrug resistance. Cancer Lett. 2006 Jun 18;237(2):180-7. Epub 2005 Jul 12. Review. PubMed PMID: 16014320.

Pereira et al., 2016. Pereira B, Chin SF, Rueda OM, Vollan HK, Provenzano E, Bardwell HA, Pugh M, Jones L, Russell R, Sammut SJ, Tsui DW, Liu B, Dawson SJ, Abraham J, Northen H, Peden JF, Mukherjee A, Turashvili G, Green AR, McKinney S, Oloumi A, Shah S, Rosenfeld N, Murphy L, Bentley DR, Ellis IO, Purushotham A, Pinder SE, Børresen-Dale AL, Earl HM, Pharoah PD, Ross MT, Aparicio S, Caldas C. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. Nat Commun. 2016 May 10;7:11479. doi: 10.1038/ncomms11479. PubMed PMID: 27161491; PubMed Central PMCID: PMC4866047.

Pérez et al., 1997. Pérez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. Lancet. 1997 May 31;349(9065):1594-7. PubMed PMID : 9174562.

Perou et al., 1999. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, Pergamenschikov A, Williams CF, Zhu SX, Lee JC, Lashkari D, Shalon D, Brown PO, Botstein D. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Aug 3;96(16):9212-7. PubMed PMID: 10430922; PubMed Central PMCID: PMC17759.

Perou et al., 2000. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 Aug 17;406(6797):747-52. PubMed PMID: 10963602.

Perou et al., 2011. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. Oncologist. 2011;16 Suppl 1:61-70. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-61. PubMed PMID: 21278442.

Peter et al., 1995. Peter D, Liu Y, Sternini C, de Giorgio R, Brecha N, Edwards RH. Differential expression of two vesicular monoamine transporters. J Neurosci. 1995 Sep;15(9):6179-88. PubMed PMID: 7666200.

Peterson et al., 2001. Peterson MC. Reversible galactorrhea and prolactin elevation related to fluoxetine use. Mayo Clin Proc. 2001 Feb;76(2):215-6. PubMed PMID: 11213313.

Phi van et al., 2015. hi van DK, Mühlbauer E, Phi-van L. Histone deacetylase HDAC1 downregulates transcription of the serotonin transporter (5-HTT) gene in tumor cells. Biochim Biophys Acta. 2015 Aug;1849(8):909-18. doi: 10.1016/j.bbagrm.2015.05.008. Epub 2015 May 27. PubMed PMID: 26024595.

Piccart-Geghart et al., 2005. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1659-72. PubMed PMID: 16236737.

Piñeyro et al., 1995. Piñeyro G, de Montigny C, Blier P. 5-HT1D receptors regulate 5-HT release in the rat raphe nuclei. In vivo voltammetry and in vitro superfusion studies. Neuropsychopharmacology. 1995 Nov;13(3):249-60. PubMed PMID: 8602897.

Pistelli et al., 2018. Pistelli M, Mora AD, Ballatore Z, Berardi R. Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: the state of the art and future prospects. Curr Oncol. 2018 Apr;25(2):e168-e175. doi: 10.3747/co.25.3735. Epub 2018 Apr 30. PubMed PMID: 29719441; PubMed Central PMCID: PMC5927796.

Poggio et al., 2018. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, de Azambuja E, Lambertini M. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2018 Jul 1;29(7):1497-1508. doi: 10.1093/annonc/mdy127. PubMed PMID: 29873695.

Polyak et al., 2012. Polyak K, Metzger Filho O. SnapShot: breast cancer. Cancer Cell. 2012 Oct 16;22(4):562-562.e1. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.021. PubMed PMID: 23079664.

Portas et al., 2000. Portas CM, Bjorvatn B, Ursin R. Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. Prog Neurobiol. 2000 Jan;60(1):13-35. Review. PubMed PMID: 10622375.

Portella et al., 2011. Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Ballesteros J, Puigdemont D, Oller S, Santos B, Álvarez E, Artigas F, Pérez V. Can we really accelerate and enhance the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant effect? A randomized clinical trial and a meta-analysis of pindolol in nonresistant depression. J Clin Psychiatry. 2011 Jul;72(7):962-9. doi: 10.4088/JCP.09m05827blu. Epub 2010 Oct 19. PubMed PMID: 21034693.

Prado-Vazquez et al., 2019. Prado-Vázquez G, Gámez-Pozo A, Trilla-Fuertes L, Arevalillo JM, Zapater-Moros A, Ferrer-Gómez M, Díaz-Almirón M, López-Vacas R, Navarro H, Maín P, Feliú J, Zamora P, Espinosa E, Fresno Vara JÁ. A novel approach to triple-negative breast cancer molecular classification reveals a luminal immune-positive subgroup with good prognoses. Sci Rep. 2019 Feb 7;9(1):1538. doi: 10.1038/s41598-018-38364-y. PubMed PMID: 30733547; PubMed Central PMCID: PMC6367406.

Prasad et al., 2005. Prasad HC, Zhu CB, McCauley JL, Samuvel DJ, Ramamoorthy S, Shelton RC, Hewlett WA, Sutcliffe JS, Blakely RD. Human serotonin transporter variants display altered sensitivity to protein kinase G and p38 mitogen-activated protein kinase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Aug 9;102(32):11545-50. Epub 2005 Jul 29. PubMed PMID: 16055563; PubMed Central PMCID: PMC1183547.

Prat et al., 2010. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. Breast Cancer Res. 2010;12(5):R68. doi: 10.1186/bcr2635. Epub 2010 Sep 2. PubMed PMID: 20813035; PubMed Central PMCID: PMC3096954.

Prat et al., 2011. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Oncol. 2011 Feb;5(1):5-23. doi: 10.1016/j.molonc.2010.11.003. Epub 2010 Nov 24. Review. PubMed PMID: 21147047; PubMed Central PMCID: PMC5528267.

Preskorn et al., 2009. Preskorn SH, Flockhart D. 2010 Guide to Psychiatric Drug Interaction. Primary Pscyhiatry. 2009 Dec, 16(12), 45-74.

Price et al., 1997. Price GW, Burton MJ, Collin LJ, Duckworth M, Gaster L, Göthert M, Jones BJ, Roberts C, Watson JM, Middlemiss DN. SB-216641 and BRL-15572--compounds to pharmacologically discriminate h5-HT1B and h5-HT1D receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1997 Sep;356(3):312-20. PubMed PMID: 9303567.

Prins et al., 2011. Prins J, Olivier B, Korte SM. Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. Expert Opin Investig Drugs. 2011 Aug;20(8):1107-30. doi: 10.1517/13543784.2011.594039. Epub 2011 Jun 20. Review. PubMed PMID: 21682663.

Pusztai et al., 2006. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. Oncologist. 2006 Sep;11(8):868-77. Review. PubMed PMID: 16951390.

Q

Quist et al., 2003. 1: Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J, Kennedy JL. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry. 2003 Jan;8(1):98-102. PubMed PMID: 12556913.

R

Radin et al., 2017. Radin DP, Patel P. A current perspective on the oncopreventive and oncolytic properties of selective serotonin reuptake inhibitors. Biomed Pharmacother. 2017 Mar;87:636-639. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.024. Epub 2017 Jan 11. Review. PubMed PMID: 28088112.

Rahbek-Clemmensen et al., 2014. Rahbek-Clemmensen T, Bay T, Eriksen J, Gether U, Jørgensen TN. The serotonin transporter undergoes constitutive internalization and is primarily sorted to late endosomes and lysosomal degradation. J Biol Chem. 2014 Aug 15;289(33):23004-19. doi: 10.1074/jbc.M113.495754. Epub 2014 Jun 27. PubMed PMID: 24973209; PubMed Central PMCID: PMC4132800.

Rakha et al., 2006. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. J Pathol. 2006 Mar;208(4):495-506. PubMed PMID: 16429394.

Rakha et al., 2007. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. Cancer. 2007 Jan 1;109(1):25-32. PubMed PMID: 17146782.

Rakha et al., 2008. Rakha EA, El-Sheikh SE, Kandil MA, El-Sayed ME, Green AR, Ellis IO. Expression of BRCA1 protein in breast cancer and its prognostic significance. Hum Pathol. 2008 Jun;39(6):857-65. doi: 10.1016/j.humpath.2007.10.011. Epub 2008 Apr 8. PubMed PMID: 18400253.

Ramadan et al., 2003. Ramadan NM, Skljarevski V, Phebus LA, Johnson KW. 5-HT1F receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis. Cephalalgia. 2003 Oct;23(8):776-85. Review. PubMed PMID: 14510923.

Ramboz et al., 1995. Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Segu L, Misslin R, Buhot MC, Hen R. 5-HT1B receptor knock out--behavioral consequences. Behav Brain Res. 1996;73(1-2):305-12. PubMed PMID: 8788525.

Raninga et al., 2016. Raninga PV, Di Trapani G, Vuckovic S, Tonissen KF. TrxR1 inhibition overcomes both hypoxia-induced and acquired bortezomib resistance in multiple myeloma through NF-κβ inhibition. Cell Cycle. 2016;15(4):559-72. doi: 10.1080/15384101.2015.1136038. PubMed PMID: 26743692; PubMed Central PMCID: PMC5056617.

Rapport et al., 1948-A. RAPPORT MM, GREEN AA, PAGE IH. Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. J Biol Chem. 1948 Jun;174(2):735-41. PubMed PMID: 18865641.

Rapport et al., 1948-B. Rapport MM, Green AA, Page IH. Crystalline Serotonin. Science. 1948 Sep 24;108(2804):329-30. PubMed PMID: 17748034.

Rapport et al., 1949. Rapport MM. Serum vasoconstrictor (serotonin). V. The presence of creatinine in the complex : A proposed structure of the vasoconstrictor principle. J. Biol. Chem. 1949, 180:961-969.

Reader et al., 1986. Reader TA, Brière R, Grondin L, Ferron A. Effects of p-chlorophenylalanine on cortical monoamines and on the activity of noradrenergic neurons. Neurochem Res. 1986 Jul;11(7):1025-35. PubMed PMID: 2427962.

Reddy et al., 2011. Reddy KB. Triple-negative breast cancers: an updated review on treatment options. Curr Oncol. 2011 Aug;18(4):e173-9. PubMed PMID: 21874107; PubMed Central PMCID: PMC3149549.

Reis-Filho et al., 2008. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. Histopathology. 2008 Jan;52(1):108-18. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x. Review. PubMed PMID: 18171422.

Reynolds et al., 1999. Reynolds GP, Dalton CF, Tillery CL, Mangiarini L, Davies SW, Bates GP. Brain neurotransmitter deficits in mice transgenic for the Huntington's disease mutation. J Neurochem. 1999 Apr;72(4):1773-6. PubMed PMID: 10098889.

Rizzoli et al., 2012. Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY, Abrahamsen B, Adachi JD, Brandi ML, Bruyère O, Compston J, Ducy P, Ferrari S, Harvey NC, Kanis JA, Karsenty G, Laslop A, Rabenda V, Vestergaard P. Antidepressant medications and osteoporosis. Bone. 2012 Sep;51(3):606-13. doi: 10.1016/j.bone.2012.05.018. Epub 2012 May 30. Review. PubMed PMID: 22659406.

Roder et al., 2015. Roder C, Thomson MJ. Auranofin: repurposing an old drug for a golden new age. Drugs R D. 2015 Mar;15(1):13-20. doi: 10.1007/s40268-015-0083-y. PubMed PMID: 25698589; PubMed Central PMCID: PMC4359176.

Rogers et al., 2016. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. Mol Psychiatry. 2016 Jun;21(6):738-48. doi: 10.1038/mp.2016.50. Epub 2016 Apr 19.Review. PubMed PMID: 27090305; PubMed Central PMCID: PMC4879184.

Roll et al., 2013. Roll JD, Rivenbark AG, Sandhu R, Parker JS, Jones WD, Carey LA, Livasy CA, Coleman WB. Dysregulation of the epigenome in triple-negative breast cancers: basal-like and claudin-low breast cancers express aberrant DNA hypermethylation. Exp Mol Pathol. 2013 Dec;95(3):276-87. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.09.001. Epub 2013 Sep 14. PubMed PMID: 24045095.

Rosenberg et al., 1965. ROSENBERG B, VANCAMP L, KRIGAS T. INHIBITION OF CELL DIVISION IN ESCHERICHIA COLI BY ELECTROLYSIS PRODUCTS FROM A PLATINUM ELECTRODE. Nature. 1965 Feb 13;205:698-9. PubMed PMID: 14287410.

Rosetti et al., 2006. Rosetti M, Frasnelli M, Tesei A, Zoli W, Conti M. Cytotoxicity of different selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) against cancer cells. J Exp Ther Oncol. 2006;6(1):23-9. PubMed PMID: 17228521.

Roth et al., 2000. Roth BL, Lopez E, Patel S, Kroeze WK. The Multiplicity of Serotonin Receptors: Uselessly Diverse Mol ecules or an Embarrassment of Riches? Neuroscientist 2000, 6, 252–262.

Rouzier et al., 2005. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, Hess KR, Stec J, Ayers M, Wagner P, Morandi P, Fan C, Rabiul I, Ross JS, Hortobagyi GN, Pusztai L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res. 2005 Aug 15;11(16):5678-85. PubMed PMID: 16115903.

Rudnick et al., 1977. Rudnick G. Active transport of 5-hydroxytryptamine by plasma membrane vesicles isolated from human blood platelets. J Biol Chem. 1977 Apr 10;252(7):2170-4. PubMed PMID: 849926.

Rudnick et al., 1978. Rudnick G, Nelson PJ. Platelet 5-hydroxytryptamine transport, an electroneutral mechanism coupled to potassium. Biochemistry. 1978 Oct 31;17(22):4739-42. PubMed PMID: 728383.

Rudzit et al., 1970. Rudzit EA, Mal'tseva LF. [5-hydroxytryptamine and neoplasm growth]. Patol Fiziol Eksp Ter. 1970 Jul-Aug;14(4):84-93. Review. Russian. PubMed PMID: 4927762.

Rule et al., 2018. Rule S. Bortezomib-based chemotherapy in mantle cell lymphoma. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1419-1421. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30743-5. Epub 2018 Oct 19. PubMed PMID: 30348536.

Russo et al 1994. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1994 Jun;3(4):353-64. Review. PubMed PMID: 8061586.

Rybaczyk et al., 2008. Rybaczyk LA, Bashaw MJ, Pathak DR, Huang K. An indicator of cancer: downregulation of monoamine oxidase-A in multiple organs and species. BMC Genomics. 2008 Mar 20;9:134. doi: 10.1186/1471-2164-9-134. PubMed PMID: 18366702; PubMed Central PMCID: PMC2311292.

S

Saavedra et al., 1976. Saavedra JM, Grobecker H, Zivin J. Catecholamines in the raphe nuclei of the rat. Brain Res. 1976 Sep 17;114(2):337-45. PubMed PMID: 9180.

Sabatier et al., 2011. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, Raynaud S, Cervera N, Lambaudie E, Jacquemier J, Viens P, Birnbaum D, Bertucci F. Kinome expression profiling and prognosis of basal breast cancers. Mol Cancer. 2011 Jul 21;10:86. doi: 10.1186/1476-4598-10-86. PubMed PMID: 21777462; PubMed Central PMCID: PMC3156788.

Saha et al., 2016. Saha P, Nanda R. Concepts and targets in triple-negative breast cancer: recent results and clinical implications. Ther Adv Med Oncol. 2016 Sep;8(5):351-9. doi: 10.1177/1758834016657071. Epub 2016 Jul 10. Review. PubMed PMID: 27583027; PubMed Central PMCID: PMC4981296.

Sanders-Bush et al., 2006. Hackler EA, Turner GH, Gresch PJ, Sengupta S, Deutch AY, Avison MJ, Gore JC, Sanders-Bush E. 5-Hydroxytryptamine2C receptor contribution to m-chlorophenylpiperazine and N-methyl-beta-carboline-3-carboxamide-induced anxiety-like behavior and limbic brain activation. J Pharmacol Exp Ther. 2007 Mar;320(3):1023-9. Epub 2006 Nov 30. PubMed PMID: 17138863.

Sanga et al., 2009. Sanga S, Broom BM, Cristini V, Edgerton ME. Gene expression meta-analysis supports existence of molecular apocrine breast cancer with a role for androgen receptor and implies interactions with ErbB family. BMC Med Genomics. 2009 Sep 11;2:59. doi: 10.1186/1755-8794-2-59. PubMed PMID: 19747394; PubMed Central PMCID: PMC2753593.

Sarhan et al., 1999. Sarhan H, Fillion G. Differential sensitivity of 5-HT1B auto and heteroreceptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1999 Oct;360(4):382-90. PubMed PMID: 10551275.

Sarrouilhe et al., 2015. Sarrouilhe D, Clarhaut J, Defamie N, Mesnil M. Serotonin and cancer: what is the link? Curr Mol Med. 2015;15(1):62-77. Review. PubMed PMID: 25601469.

Saruwatari et al., 2012. Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Niioka T, Akamine Y, Takashima A, Kaneko S, Uno T. Different effects of the selective serotonin reuptake inhibitors fluvoxamine, paroxetine, and sertraline on the pharmacokinetics of fexofenadine in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol. 2012 Apr;32(2):195-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e318248ddb9. PubMed PMID: 22367658.

Saudou et al., 1994. Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. Science. 1994 Sep 23;265(5180):1875-8. PubMed PMID: 8091214.

Satram-Maharaj et al., 2014. Satram-Maharaj T, Nyarko JN, Kuski K, Fehr K, Pennington PR, Truitt L, Freywald A, Lukong KE, Anderson DH, Mousseau DD. The monoamine oxidase-A inhibitor clorgyline promotes a mesenchymal-to-epithelial transition in the MDA-MB-231 breast cancer cell line. Cell Signal. 2014 Dec;26(12):2621-32. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.08.005. Epub 2014 Aug 22. PubMed PMID: 25152370.

Saxena et al., 2001. Saxena PR, Tfelt-Hansen P. *Success and failure of triptans.* J Headache Pain. 2001 Jun; 2(1): 3–11.

Schlicker et al., 1997. Schlicker E, Fink K, Molderings GJ, Price GW, Duckworth M, Gaster L, Middlemiss DN, Zentner J, Likungu J, Göthert M. Effects of selective h5-HT1B(SB-216641) and h5-HT1D (BRL-15572) receptor ligands on guinea-pig and human 5-HT auto- and heteroreceptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1997 Sep;356(3):321-7. PubMed PMID: 9303568.

Schmid et al., 2008. Schmid P, Kühnhardt D, Kiewe P, Lehenbauer-Dehm S, Schippinger W, Greil R, Lange W, Preiss J, Niederle N, Brossart P, Freier W, Kümmel S, Van de Velde H, Regierer A, Possinger K. A phase I/II study of bortezomib and capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with taxanes and/or anthracyclines. Ann Oncol. 2008 May;19(5):871-6. doi: 10.1093/annonc/mdm569. Epub 2008 Jan 21. PubMed PMID: 18209010.

Schmid et al., 2018. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20. PubMed PMID: 30345906.

Schoeffter et al., 1989. Schoeffter P, Hoyer D. 5-Hydroxytryptamine 5-HT1B and 5-HT1D receptors mediating inhibition of adenylate cyclase activity. Pharmacological comparison with special reference to the effects of yohimbine, rauwolscine and some beta-adrenoceptor antagonists. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1989 Sep;340(3):285-92. PubMed PMID: 2572975.

Schulberg et al., 1998. Schulberg HC, Katon W, Simon GE, Rush AJ. Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. Arch Gen Psychiatry. 1998 Dec;55(12):1121-7. Review. PubMed PMID: 9862556.

Schütz et al., 1998. Schütz B, Schäfer MK, Eiden LE, Weihe E. Vesicular amine transporter expression and isoform selection in developing brain, peripheral nervous system and gut. Brain Res Dev Brain Res. 1998 Mar 12;106(1-2):181-204. PubMed PMID: 9555003.

Scripture et al., 2006. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2006 Jul;6(7):546-58. Review. Erratum in: Nat Rev Cancer. 2006 Sep;6(9):741. PubMed PMID: 16794637.

Serafeim et al., 2003. Serafeim A, Holder MJ, Grafton G, Chamba A, Drayson MT, Luong QT, Bunce CM, Gregory CD, Barnes NM, Gordon J. Selective serotonin reuptake inhibitors directly signal for apoptosis in biopsy-like Burkitt lymphoma cells. Blood. 2003 Apr 15;101(8):3212-9. Epub 2002 Dec 19. PubMed PMID: 12515726.
Serretti et al., 2005. Serretti A, Benedetti F, Zanardi R, Smeraldi E. The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005 Jul;29(6):1074-84. Review. PubMed PMID: 15939518.

Seuwen et al., 1990. Seuwen K, Pouysségur J. Serotonin as a growth factor. Biochem Pharmacol. 1990 Mar 15;39(6):985-90. Review. PubMed PMID: 2157441.

Shah et al., 2012. Shah SP, Roth A, Goya R, Oloumi A, Ha G, Zhao Y, Turashvili G, Ding J, Tse K, Haffari G, Bashashati A, Prentice LM, Khattra J, Burleigh A, Yap D, Bernard V, McPherson A, Shumansky K, Crisan A, Giuliany R, Heravi-Moussavi A, Rosner J, Lai D, Birol I, Varhol R, Tam A, Dhalla N, Zeng T, Ma K, Chan SK, Griffith M, Moradian A, Cheng SW, Morin GB, Watson P, Gelmon K, Chia S, Chin SF, Curtis C, Rueda OM, Pharoah PD, Damaraju S, Mackey J, Hoon K, Harkins T, Tadigotla V, Sigaroudinia M, Gascard P, Tlsty T, Costello JF, Meyer IM, Eaves CJ, Wasserman WW, Jones S, Huntsman D, Hirst M, Caldas C, Marra MA, Aparicio S. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. Nature. 2012 Apr 4;486(7403):395-9. doi: 10.1038/nature10933. PubMed PMID: 22495314; PubMed Central PMCID: PMC3863681.

Shapiro et al., 2007. Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. Headache. 2007 Feb;47(2):266-9. PubMed PMID: 17300366.

Sharma et al., 2015. Sharma H, Santra S, Dutta A. Triple reuptake inhibitors as potential next-generation antidepressants: a new hope? Future Med Chem. 2015;7(17):2385-406. doi: 10.4155/fmc.15.134. Epub 2015 Nov 30. Review. PubMed PMID: 26619226; PubMed Central PMCID: PMC4976848.

Sharp et al., 1990. Sharp T, Bramwell SR, Grahame-Smith DG. Release of endogenous 5-hydroxytryptamine in rat ventral hippocampus evoked by electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus as detected by microdialysis: sensitivity to tetrodotoxin, calcium and calcium antagonists. Neuroscience. 1990;39(3):629-37. PubMed PMID: 2097517.

Shaver et al., 2016. Shaver TM, Lehmann BD, Beeler JS, Li CI, Li Z, Jin H, Stricker TP, Shyr Y, Pietenpol JA. Diverse, Biologically Relevant, and Targetable Gene Rearrangements in Triple-Negative Breast Cancer and Other Malignancies. Cancer Res. 2016 Aug 15;76(16):4850-60. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0058. Epub 2016 May 26. PubMed PMID: 27231203; PubMed Central PMCID: PMC4987189.

Shi et al 2018. Shi Y, Yang F, Huang D, Guan X. Androgen blockade based clinical trials landscape in triple negative breast cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2018 Dec;1870(2):283-290. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.05.004. Epub 2018 May 25. Review. PubMed PMID: 29807045.

Shrivastava et al., 2011. Shrivastava AN, Triller A, Sieghart W. GABA(A) Receptors: Post-Synaptic Co-Localization and Cross-Talk with Other Receptors. Front Cell Neurosci. 2011 Jun 22;5:7. doi: 10.3389/fncel.2011.00007. eCollection 2011. PubMed PMID: 21734865; PubMed Central PMCID: PMC3123775.

Shu et al., 2016. Shu S, Lin CY, He HH, Witwicki RM, Tabassum DP, Roberts JM, Janiszewska M, Huh SJ, Liang Y, Ryan J, Doherty E, Mohammed H, Guo H, Stover DG, Ekram MB, Brown J, D'Santos C, Krop IE, Dillon D, McKeown M, Ott C, Qi J, Ni M, Rao PK, Duarte M, Wu SY, Chiang CM, Anders L, Young RA, Winer E, Letai A, Barry WT, Carroll JS, Long H, Brown M, Liu XS, Meyer CA, Bradner JE, Polyak K. Response and resistance to BET bromodomain inhibitors in triple-negative breast cancer. Nature. 2016 Jan 21;529(7586):413-417. doi: 10.1038/nature16508. Epub 2016 Jan 6. PubMed PMID: 26735014; PubMed Central PMCID: PMC4854653.

Sibon et al., 2019. Sibon D, Coman T, Rossignol J, Lamarque M, Kosmider O, Bayard E, Fouquet G, Rignault R, Topçu S, Bonneau P, Bernex F, Dussiot M, Deroy K, Laurent L, Callebert J, Launay JM, Georgin-Lavialle S, Courtois G, Maroteaux L, Vaillancourt C, Fontenay M, Hermine O, Côté F. Enhanced Renewal of Erythroid Progenitors in Myelodysplastic Anemia by Peripheral Serotonin. Cell Rep. 2019 Mar 19;26(12):3246-3256.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.02.071. PubMed PMID: 30893598.

Sidaway et al., 2016. Sidaway P. Haematological cancer: Carfilzomib is superior to bortezomib in rMM. Nat Rev Clin Oncol. 2016 Oct;13(10):590. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.136. Epub 2016 Aug 23. PubMed PMID: 27550851.

Siddiqui et al., 2005. Siddiqui EJ, Thompson CS, Mikhailidis DP, Mumtaz FH. The role of serotonin in tumour growth (review). Oncol Rep. 2005 Dec;14(6):1593-7. Review. PubMed PMID: 16273262.

Siddiqui et al., 2006. Siddiqui EJ, Shabbir M, Mikhailidis DP, Thompson CS, Mumtaz FH. The role of serotonin (5-hydroxytryptamine1A and 1B) receptors in prostate cancer cell proliferation. J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1648-53. PubMed PMID: 16952708.

Silver et al., 2010. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, Wang ZC, Szallasi Z, Li Q, Juul N, Leong CO, Calogrias D, Buraimoh A, Fatima A, Gelman RS, Ryan PD, Tung NM, De Nicolo A, Ganesan S, Miron A, Colin C, Sgroi DC, Ellisen LW, Winer EP, Garber JE. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1145-53. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4725. Epub 2010 Jan 25. PubMed PMID: 20100965; PubMed Central PMCID: PMC2834466.

Simon et al., 2006. Simon MS, Banerjee M, Crossley-May H, Vigneau FD, Noone AM, Schwartz K. Racial differences in breast cancer survival in the Detroit Metropolitan area. Breast Cancer Res Treat. 2006 May;97(2):149-55. Epub 2005 Dec 2. PubMed PMID: 16322888.

Simons et al., 2002. Simons K, Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. J Clin Invest. 2002 Sep;110(5):597-603. Review. PubMed PMID: 12208858; PubMed Central PMCID: PMC151114.

Singh et al., 2011. Singh S, Aggarwal G, Kataria SP, Kalra R, Duhan A, Sen R. Primary neuroendocrine carcinoma of breast. J Cytol. 2011 Apr;28(2):91-2. doi: 10.4103/0970-9371.80755. PubMed PMID: 21713100; PubMed Central PMCID: PMC3111719.
Sirohi et al., 2008. Sirohi B, Arnedos M, Popat S, Ashley S, Nerurkar A, Walsh G, Johnston S, Smith IE. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. Ann Oncol. 2008 Nov;19(11):1847-52. doi: 10.1093/annonc/mdn395. Epub 2008 Jun 20. PubMed PMID: 18567607.

Skingle et al., 1994. Skingle M, Sleight AJ, Feniuk W. Effects of the 5-HT1D receptor antagonist GR127935 on extracellular levels of 5-HT in the guinea-pig frontal cortex as measured by microdialysis. Neuropharmacology. 1995 Apr;34(4):377-82. PubMed PMID: 7566468.

Skolnik et al., 1983. Skolnik G, Ivarsson L, Bagge U. The influence of antiserotonin treatment with ketanserin on the pulmonary lodgement of circulating tumour cells in normal and traumatized rats. Eur J Cancer Clin Oncol. 1983 Jun;19(6):843-6. PubMed PMID: 6683651.

Skolnik et al., 1985. Skolnik G, Bagge U, Blomqvist G, Dahlström A, Ahlman H. Involvement of platelet-released 5-HT in tumor cell lodgement. J Surg Res. 1985 Jun;38(6):559-67. PubMed PMID: 2861307.

Skor et al., 2013. Skor MN, Wonder EL, Kocherginsky M, Goyal A, Hall BA, Cai Y, Conzen SD. Glucocorticoid receptor antagonism as a novel therapy for triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2013 Nov 15;19(22):6163-72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3826. Epub 2013 Sep 9. PubMed PMID: 24016618; PubMed Central PMCID: PMC3860283.

Schmidt et al., 1997. Schmidt LG, Dufeu P, Heinz A, Kuhn S, Rommelspacher H. Serotonergic dysfunction in addiction: effects of alcohol, cigarette smoking and heroin on platelet 5-HT content. Psychiatry Res. 1997 Oct 10;72(3):177-85. PubMed PMID: 9406907.

Smid et al., 2008. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, Foekens JA, Martens JW. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. Cancer Res. 2008 May 1;68(9):3108-14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5644. PubMed PMID: 18451135.

Soll et al., 2012. Soll C, Riener MO, Oberkofler CE, Hellerbrand C, Wild PJ, DeOliveira ML, Clavien PA. Expression of serotonin receptors in human hepatocellular cancer. Clin Cancer Res. 2012 Nov 1;18(21):5902-10. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1813. Epub 2012 Oct 19. PubMed PMID: 23087410.

Sonier et al., 2006. Sonier B, Arseneault M, Lavigne C, Ouellette RJ, Vaillancourt C. The 5-HT2A serotoninergic receptor is expressed in the MCF-7 human breast cancer cell line and reveals a mitogenic effect of serotonin. Biochem Biophys Res Commun. 2006 May 19;343(4):1053-9. Epub 2006 Mar 24. PubMed PMID: 16580628.

Sorensen et al., 2014. Sørensen L, Strømgaard K, Kristensen AS. Characterization of intracellular regions in the human serotonin transporter for phosphorylation sites. ACS Chem Biol. 2014 Apr 18;9(4):935-44. doi: 10.1021/cb4007198. Epub 2014 Feb 3. PubMed PMID: 24450286.

Sorlie et al., 2001. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Sep 11;98(19):10869-74. PubMed PMID: 11553815; PubMed Central PMCID: PMC58566.

Sorlie et al., 2003. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 8;100(14):8418-23. Epub 2003 Jun 26. PubMed PMID: 12829800; PubMed Central PMCID: PMC166244.

Sotiriou et al., 2003. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Sep 2;100(18):10393-8. Epub 2003 Aug 13. PubMed PMID: 12917485; PubMed Central PMCID: PMC193572.

Soyka et al., 2004. Soyka M, Preuss UW, Koller G, Zill P, Bondy B. Association of 5-HT1B receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. J Neural Transm (Vienna). 2004 Jan;111(1):101-9. Epub 2003 Dec 3. PubMed PMID: 14714219.

Spiegel et al., 2003. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. Biol Psychiatry. 2003 Aug 1;54(3):269-82. Review. PubMed PMID: 12893103.

Stacoffe et al., 2017. Stacoffe M, Arbion F, Végas H, Ouldamer L, Cancel M. Les cancers du sein « triple-négatifs » : une pseudo-entité en cours de démembrement, Innov Thérapeutiques En Oncol. 2017 sept 1, vol.3, issue.5, pp.243-56.

Steiger et al., 2004. Steiger H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. J Psychiatry Neurosci. 2004 Jan;29(1):20-9. Review. PubMed PMID: 14719047; PubMed Central PMCID: PMC305267.

Stein et al., 2015. Stein MB, Andrews AM. Serotonin States and Social Anxiety. JAMA Psychiatry. 2015 Aug;72(8):845-7. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0486. PubMed PMID: 26083085.

Steinbusch et al., 1983. Steinbusch HW, Nieuwenhuys R, Verhofstad AA, Van der Kooy D. The nucleus raphe dorsalis of the rat and its projection upon the caudatoputamen. A combined cytoarchitectonic, immunohistochemical and retrograde transport study. J Physiol (Paris). 1981;77(2-3):157-74. PubMed PMID: 6169825.

Steinbusch et al., 1984. Steinbusch, HWM. Serotonin-immunoreactive neurons and their projections in the CNS. In: Bjorklund, A.; Hokfelt, T.; Kuhar, MJ., editors. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Elsevier Science Publishers B.V; 1984. p. 68-125.

Steingart et al., 1995. Steingart AB, Cotterchio M. Do antidepressants cause, promote, or inhibit cancers? J Clin Epidemiol. 1995 Nov;48(11):1407-12. Review. PubMed PMID: 7490604.

Steingart et al., 2003. Steingart A, Cotterchio M, Kreiger N, Sloan M. Antidepressant medication use and breast cancer risk: a case-control study. Int J Epidemiol. 2003 Dec;32(6):961-6. PubMed PMID: 14681256.

Stern et al., 2019. Stern P. Why is ketamine an antidepressant. *Science. 2019* Apr 12 : 141-143.

Sternbach et al., 1991. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991 Jun;148(6):705-13. Review. PubMed PMID: 2035713.

Stover et al., 2016. Stover DG, Bell CF, Tolaney SF. *Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy Considerations for Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer. 2016.* AJHO 0316 10.

Strefford et al., 2005. Strefford JC, Stasevich I, Lane TM, Lu YJ, Oliver T, Young BD. A combination of molecular cytogenetic analyses reveals complex genetic alterations in conventional renal cell carcinoma. Cancer Genet Cytogenet. 2005 May;159(1):1-9. PubMed PMID: 15860350.

Stücker et al., 1992. Stücker O, Vicaut E, Teisseire B. Specific esponse to 5-HT2 agonists by arterioles linked to Meth A tumors in mice. Am J Physiol. 1992 Mar;262(3 Pt 2):H704-9. PubMed PMID: 1558179.

Stucker et al., 1998. Laemmel E, Stücker O, Darmon PL, Vicaut E. Characterization of the specific response to serotonin of mouse tumour-feeding arterioles. Int J Radiat Biol. 1998 Sep;74(3):379-86. PubMed PMID: 9737540.

Stull et al., 2007. Stull MA, Pai V, Vomachka AJ, Marshall AM, Jacob GA, Horseman ND. Mammary gland homeostasis employs serotonergic regulation of epithelial tight junctions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Oct 16;104(42):16708-13. Epub 2007 Oct 10. PubMed PMID: 17940054; PubMed Central PMCID: PMC2034263.

Sui et al., 2015. Sui H, Xu H, Ji Q, Liu X, Zhou L, Song H, Zhou X, Xu Y, Chen Z, Cai J, Ji G, Li Q. 5-hydroxytryptamine receptor (5-HT1DR) promotes colorectal cancer metastasis by regulating Axin1/β-catenin/MMP-7 signaling pathway. Oncotarget. 2015 Sep 22;6(28):25975-87. doi: 10.18632/oncotarget.4543. PubMed PMID: 26214021; PubMed Central PMCID: PMC4694879.

Suthar et al., 2018. Suthar N, Pareek V, Nebhinani N, Suman DK. Galactorrhea with antidepressants: A case series. Indian J Psychiatry. 2018 Jan-Mar;60(1):145-146. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_317_17. PubMed PMID: 29736080; PubMed Central PMCID: PMC5914246.

Symmans et al., 2007. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessy B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4414-22. Epub 2007 Sep 4. PubMed PMID: 17785706.

Szabo et al., 2018. Szabo A, Gogolak P, Koncz G, Foldvari Z, Pazmandi K, Miltner N, Poliska S, Bacsi A, Djurovic S, Rajnavolgyi E. Immunomodulatory capacity of the serotonin receptor 5-HT2B in a subset of human dendritic cells. Sci Rep. 2018 Jan 29;8(1):1765. doi: 10.1038/s41598-018-20173-y. PubMed PMID: 29379077; PubMed Central PMCID: PMC5788853.

T

Takai et al., 2001. Takai D, Yagi Y, Wakazono K, Ohishi N, Morita Y, Sugimura T, Ushijima T. Silencing of HTR1B and reduced expression of EDN1 in human lung cancers, revealed by methylation-sensitive representational difference analysis. Oncogene. 2001 Nov 8;20(51):7505-13. PubMed PMID: 11709722.

Tang et al., 2005. Tang CM, Insel PA. Genetic variation in G-protein-coupled receptors--consequences for G-protein-coupled receptors as drug targets. Expert Opin Ther Targets. 2005 Dec;9(6):1247-65. Review. PubMed PMID: 16300474.

TCGA Network, 2012. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012 Oct 4;490(7418):61-70. doi: 10.1038/nature11412. Epub 2012 Sep 23. PubMed PMID: 23000897; PubMed Central PMCID: PMC3465532.

Teicher et al., 1999. Teicher BA, Ara G, Herbst R, Palombella VJ, Adams J. The proteasome inhibitor PS-341 in cancer therapy. Clin Cancer Res. 1999 Sep;5(9):2638-45. PubMed PMID: 10499643.

Tepper et al., 2003. Tepper S, Allen C, Sanders D, Greene A, Boccuzzi S. Coprescription of triptans with potentially interacting medications: a cohort study involving 240,268 patients. Headache. 2003 Jan;43(1):44-8. Erratum in: Headache. 2003 Jul-Aug;43(7):833. PubMed PMID: 12864757.

Terlević et al., 2019. Terlević R, Perić Balja M, Tomas D, Skenderi F, Krušlin B, Vranic S, Demirović A. Somatostatin receptor SSTR2A and SSTR5 expression in neuroendocrine breast cancer. Ann Diagn Pathol. 2019 Feb;38:62-66. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2018.11.002. Epub 2018 Nov 20. PubMed PMID: 30476894.

Teschendorff et al., 2007. Teschendorff AE, Miremadi A, Pinder SE, Ellis IO, Caldas C. An immune response gene expression module identifies a good prognosis subtype in estrogen receptor negative breast cancer. Genome Biol. 2007;8(8):R157. PubMed PMID: 17683518; PubMed Central PMCID: PMC2374988.

Thorslund et al., 2013. Thorslund K, Amatya B, Dufva AE, Nordlind K. The expression of serotonin transporter protein correlates with the severity of psoriasis and chronic stress. Arch Dermatol Res. 2013 Mar;305(2):99-104. doi: 10.1007/s00403-012-1303-8. Epub 2012 Nov 17. PubMed PMID: 23161175.

Tian et al., 2015. Tian M, Zhong Y, Zhou F, Xie C, Zhou Y, Liao Z. Platinum-based therapy for triple-negative breast cancer treatment: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2015 May;3(3):720-724. Epub 2015 Feb 26. PubMed PMID: 26137293; PubMed Central PMCID: PMC4471628.

Tian et al., 2016. Tian J, Hu X, Gao W, Zhang J, Chen M, Zhang X, Ma J, Yuan H. Identification a novel tumor-suppressive hsa-miR-599 regulates cells proliferation, migration and invasion by targeting oncogenic MYC in hepatocellular carcinoma. Am J Transl Res. 2016 Jun 15;8(6):2575-84. eCollection 2016. PubMed PMID: 27398141; PubMed Central PMCID: PMC4931152.

Toh et al., 2007. Toh S, Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Use of antidepressants and risk of lung cancer. Cancer Causes Control. 2007 Dec;18(10):1055-64. Epub 2007 Aug 8. PubMed PMID: 17682831.

Tokés et al., 2005. Tokés AM, Kulka J, Paku S, Szik A, Páska C, Novák PK, Szilák L, Kiss A, Bögi K, Schaff Z. Claudin-1, -3 and -4 proteins and mRNA expression in benign and malignant breast lesions: a research study. Breast Cancer Res. 2005;7(2):R296-305. Epub 2005 Jan 31. PubMed PMID: 15743508; PubMed Central PMCID: PMC1064136.

Törk et al., 1990. Törk I. Anatomy of the serotonergic system. Ann N Y Acad Sci. 1990;600:9-34; discussion 34-5. Review. PubMed PMID: 2252340.

Torres et al., 2003. Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. Nat Rev Neurosci. 2003 Jan;4(1):13-25. Review. PubMed PMID: 12511858.

Trachootham et al., 2009. Trachootham D, Alexandre J, Huang P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? Nat Rev Drug Discov. 2009 Jul;8(7):579-91. doi: 10.1038/nrd2803. Epub 2009 May 29. Review. PubMed PMID: 19478820.

Tray et al., 2018. Tray N, Adams S, Esteva FJ. Antibody-drug conjugates in triple negative breast cancer. Future Oncol. 2018 Oct;14(25):2651-2661. doi: 10.2217/fon-2018-0131. Epub 2018 Sep 3. Review. PubMed PMID: 30175620.

Tritschler et al., 2018. Tritschler L, Gaillard R, Gardier AM, David DJ, Guilloux JP. [Consequences of the monoaminergic systems cross-talk in the antidepressant activity]. Encephale. 2018 Jun;44(3):264-273. doi: 10.1016/j.encep.2018.05.001. Epub 2018 May 22. Review. French. PubMed PMID: 29801770.

Tsankova et al., 2006. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. Nat Neurosci. 2006 Apr;9(4):519-25. Epub 2006 Feb 26. PubMed PMID: 16501568.

Tse et al., 2009. Tse GM, Tan PH, Lau KM, de Andrade VP, Lui PC, Vong JS, Chaiwun B, Lam CC, Yu AM, Moriya T. Breast cancer in the elderly: a histological assessment. Histopathology. 2009 Oct;55(4):441-51. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03400.x. PubMed PMID: 19817895.

Tseng et al., 2012. Tseng LM, Liu CY, Chang KC, Chu PY, Shiau CW, Chen KF. CIP2A is a target of bortezomib in human triple negative breast cancer cells. Breast Cancer Res. 2012 Apr 26;14(2):R68. PubMed PMID: 22537901; PubMed Central PMCID: PMC3446403.

Tseng et al., 2013. Tseng LM, Hsu NC, Chen SC, Lu YS, Lin CH, Chang DY, Li H, Lin YC, Chang HK, Chao TC, Ouyang F, Hou MF. Distant metastasis in triple-negative breast cancer. Neoplasma. 2013;60(3):290-4. doi: 10.4149/neo_2013_038. PubMed PMID: 23373998.

Turner at a, 2004. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer. 2004 Oct;4(10):814-9. doi: 10.1038/nrc1457. Review. PubMed PMID: 15510162.

Turner et al., 2007. Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, Springall RJ, Ryder K, Steele D, Savage K, Gillett CE, Schmitt FC, Ashworth A, Tutt AN. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. Oncogene. 2007 Mar 29;26(14):2126-32. Epub 2006 Oct 2. PubMed PMID: 17016441.

Turner et al., 2018. Turner TH, Alzubi MA, Sohal SS, Olex AL, Dozmorov MG, Harrell JC. Characterizing the efficacy of cancer therapeutics in patient-derived xenograft models of metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jul;170(2):221-234. doi: 10.1007/s10549-018-4748-4. Epub 2018 Mar 12. PubMed PMID: 29532339.

Tutt et al., 2009. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek S. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:CRA501-CRA501.

Twarog et al., 1953. TWAROG BM, PAGE IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. Am J Physiol. 1953 Oct;175(1):157-61. PubMed PMID: 13114371.

U

Uchida et al., 2018. Uchida S, Yamagata H, Seki T, Watanabe Y. Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Apr;72(4):212-227. doi: 10.1111/pcn.12621. Epub 2017 Dec 26. Review. PubMed PMID: 29154458.

Uher et al., 2011. Uher R, Mors O, Rietschel M, Rajewska-Rager A, Petrovic A, Zobel A, Henigsberg N, Mendlewicz J, Aitchison KJ, Farmer A, McGuffin P. Early and delayed onset of response to antidepressants in individual trajectories of change during treatment of major depression: a secondary analysis of data from the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. J Clin Psychiatry. 2011 Nov;72(11):1478-84. doi: 10.4088/JCP.10m06419. PubMed PMID: 22127194.

V

Van der Hage et al., 2001. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol. 2001 Nov 15;19(22):4224-37. PubMed PMID: 11709566.

Vanhoutte et al., 1987. Vanhoutte PM. Cardiovascular effects of serotonin. J Cardiovasc Pharmacol. 1987;10 Suppl 3:S8-11. Review. PubMed PMID: 2446079.

Varnas et al., 2005. Varnäs K, Hurd YL, Hall H. Regional expression of 5-HT1B receptor mRNA in the human brain. Synapse. 2005 Apr;56(1):21-8. PubMed PMID: 15700286.

Vaughan et al., 2004. Vaughan RA. Phosphorylation and regulation of psychostimulant-sensitive neurotransmitter transporters. J Pharmacol Exp Ther. 2004 Jul;310(1):1-7. Epub 2004 Apr 2. PubMed PMID: 15064332.

Vergé et al., 1986. Vergé D, Daval G, Marcinkiewicz M, Patey A, el Mestikawy S, Gozlan H, Hamon M. Quantitative autoradiography of multiple 5-HT1 receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. J Neurosci. 1986 Dec;6(12):3474-82. PubMed PMID: 2947981.

Vergé et al., 2000. Vergé D, Calas A. Serotoninergic neurons and serotonin receptors: gains from cytochemical approaches. J Chem Neuroanat. 2000 Feb;18(1-2):41-56. Review. PubMed PMID: 10708918.

Verheggen et al., 1998. Verheggen R, Hundeshagen AG, Brown AM, Schindler M, Kaumann AJ. 5-HT1B receptor-mediated contractions in human temporal artery: evidence from selective antagonists and 5-HT receptor mRNA expression. Br J Pharmacol. 1998 Aug;124(7):1345-54. PubMed PMID: 9723944; PubMed Central PMCID: PMC1565520.

Vialli et al., 1937. Vialli M, Erspamer DVZ. *Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini. IX Intorno alla natura chimica della sostanza specifica.* Zellforsch (1939) 29: 487.

Vicaut et al., 2000. Vicaut E, Laemmel E, Stücker O. Impact of serotonin on tumour growth. Ann Med. 2000 Apr;32(3):187-94. Review. PubMed PMID: 10821326.

Vicentini et al., 1996. Vicentini LM, Cattaneo MG, Fesce R. Evidence for receptor subtype cross-talk in the mitogenic action of serotonin on human small-cell lung carcinoma cells. Eur J Pharmacol. 1996 Dec 30;318(2-3):497-504. PubMed PMID: 9016944.

Villalon et al., 2007. Villalón CM, Centurión D. Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytriptamine:a pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2007 Oct;376(1-2):45-63. Epub 2007 Aug 17. Review. PubMed PMID: 17703282.

Vincent-Salomon et al., 2004. Vincent-Salomon A, Rousseau A, Jouve M, Beuzeboc P, Sigal-Zafrani B, Fréneaux P, Rosty C, Nos C, Campana F, Klijanienko J, Al Ghuzlan A, Sastre-Garau X; Breast Cancer Study Group. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy. Eur J Cancer. 2004 Jul;40(10):1502-8. PubMed PMID: 15196533.

Vizi et al., 2004. Vizi ES, Zsilla G, Caron MG, Kiss JP. Uptake and release of norepinephrine by serotonergic terminals in norepinephrine transporter knock-out mice: implications for the action of selective serotonin reuptake inhibitors. J Neurosci. 2004 Sep 8;24(36):7888-94. PubMed PMID: 15356201.

Vogelstein et al., 2013. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science. 2013 Mar 29;339(6127):1546-58. doi: 10.1126/science.1235122. Review. PubMed PMID: 23539594; PubMed Central PMCID: PMC3749880.

Voigt et al., 1991. Voigt MM, Laurie DJ, Seeburg PH, Bach A. Molecular cloning and characterization of a rat brain cDNA encoding a 5-hydroxytryptamine1B receptor. EMBO J. 1991 Dec;10(13):4017-23. PubMed PMID: 1836757; PubMed Central PMCID: PMC453149.

Volkow et al., 2000. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. Cereb Cortex. 2000 Mar;10(3):318-25. Review. PubMed PMID: 10731226.

W

Waeber et al., 1995. Waeber C, Moskowitz MA. [3H]sumatriptan labels both 5-HT1D and 5-HT1F receptor binding sites in the guinea pig brain: an autoradiographic study. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1995 Sep;352(3):263-75. PubMed PMID: 8584041.

Walket et al., 2011. Walker AJ, Card T, Bates TE, Muir K. Tricyclic antidepressants and the incidence of certain cancers: a study using the GPRD. Br J Cancer. 2011 Jan 4;104(1):193-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605996. Epub 2010 Nov 16. PubMed PMID: 21081933; PubMed Central PMCID: PMC3039809.

Wallace et al., 1982. Wallace RB, Sherman BM, Bean JA. A case-control study of breast cancer and psychotropic drug use. Oncology. 1982;39(5):279-83. PubMed PMID: 7099510.

Wallace et al., 2015. Wallace E, Morrell NW, Yang XD, Long L, Stevens H, Nilsen M, Loughlin L, Mair KM, Baker AH, MacLean MR. A Sex-Specific MicroRNA-96/5-Hydroxytryptamine 1B Axis Influences Development of Pulmonary Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun 15;191(12):1432-42. doi: 10.1164/rccm.201412-2148OC. PubMed PMID: 25871906; PubMed Central PMCID: PMC4476563.

Walsh et al., 2019. Walsh EM, Shalaby A, O'Loughlin M, Keane N, Webber MJ, Kerin MJ, Keane MM, Glynn SA, Callagy GM. Outcome for triple negative breast cancer in a retrospective cohort with an emphasis on response to platinum-based neoadjuvant therapy. Breast Cancer Res Treat. 2019 Feb;174(1):1-13. doi: 10.1007/s10549-018-5066-6. Epub 2018 Nov 28. PubMed PMID: 30488345; PubMed Central PMCID: PMC6418073.

Walther et al., 2003. Walther DJ, Peter JU, Winter S, Höltje M, Paulmann N, Grohmann M, Vowinckel J, Alamo-Bethencourt V, Wilhelm CS, Ahnert-Hilger G, Bader M. Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet alpha-granule release. Cell. 2003 Dec 26;115(7):851-62. PubMed PMID: 14697203.

Walther et al., 2011. Walther DJ, Stahlberg S, Vowinckel J. Novel roles for biogenic monoamines: from monoamines in transglutaminase-mediated post-translational protein modification to monoaminylation deregulation diseases. FEBS J. 2011 Dec;278(24):4740-55. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08347.x. Epub 2011 Nov 21. Review. PubMed PMID: 21923757.

Wame et al., 2018. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor Conversion in Distant Breast Cancer Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2018 Jun 1;110(6):568-580. doi: 10.1093/jnci/djx273. PubMed PMID: 29315431.

Wang et al., 2014. Wang J, Wei B, Albarracin CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. BMC Cancer. 2014 Mar 4;14:147. doi: 10.1186/1471-2407-14-147. PubMed PMID: 24589259; PubMed Central PMCID: PMC3974013.

Wang et al., 2015. Wang N, Yu HY, Shen XF, Gao ZQ, Yang C, Yang JJ, Zhang GF. The rapid antidepressant effect of ketamine in rats is associated with down-regulation of pro-inflammatory cytokines in the hippocampus. Ups J Med Sci. 2015;120(4):241-8. doi: 10.3109/03009734.2015.1060281. Epub 2015 Jul 28. PubMed PMID: 26220286; PubMed Central PMCID: PMC4816884.

Wang et al., 2016. Wang J. The plasma membrane monoamine transporter (PMAT): Structure, function, and role in organic cation disposition. Clin Pharmacol Ther. 2016 Nov;100(5):489-499. doi: 10.1002/cpt.442. Epub 2016 Sep 19. Review. PubMed PMID: 27506881; PubMed Central PMCID: PMC5305120.

Wang et al., 2017-A. *Wang Y,* Zheng J, Yang L, Jin H, Zuo C, Sheng J, Chen W, Han Y. *miR-599 and miR-185 down-regulate periostin expression in human lung cancer cell.* Int J Clin Exp Med 2017;10(2):2336-2344.
Wang et al., 2017-B. Wang Y, Sui Y, Zhu Q, Sui X. Hsa-miR-599 suppresses the migration and invasion by targeting BRD4 in breast cancer. Oncol Lett. 2017 Sep;14(3):3455-3462. doi: 10.3892/ol.2017.6651. Epub 2017 Jul 21. PubMed PMID: 28927100; PubMed Central PMCID: PMC5587950.

Wang et al., 2018. Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. Chonnam Med J. 2018 May;54(2):101-112. doi: 10.4068/cmj.2018.54.2.101. Epub 2018 May 25. Review. PubMed PMID: 29854675; PubMed Central PMCID: PMC5972123.

Watson et al., 2003. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, Borys D, May ME. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2003 Sep;21(5):353-421. PubMed PMID: 14523881.

Watts et al., 2009. Watts SW, Priestley JR, Thompson JM. Serotonylation of vascular proteins important to contraction. PLoS One. 2009 May 25;4(5):e5682. doi: 10.1371/journal.pone.0005682. PubMed PMID: 19479059; PubMed Central PMCID: PMC2682564.
Watts et al., 2011. Watts SW, Davis RP. 5-hydroxtryptamine receptors in systemic hypertension: an arterial focus. Cardiovasc Ther. 2011 Feb;29(1):54-67. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00173.x. Review. PubMed PMID: 20433685; PubMed Central PMCID: PMC2943543.

Wei et al., 2010. Wei B, Ding T, Xing Y, Wei W, Tian Z, Tang F, Abraham S, Nayeemuddin K, Hunt K, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. Cancer. 2010 Oct 1;116(19):4463-73. doi: 10.1002/cncr.25352. PubMed PMID: 20572042.

Weidmann et al., 2018. Weidmann C, Bérubé J, Piquet L, de la Fouchardière A, Landreville S. Expression of the serotonin receptor 2B in uveal melanoma and effects of an antagonist on cell lines. Clin Exp Metastasis. 2018 Mar;35(3):123-134. doi: 10.1007/s10585-018-9894-x. Epub 2018 Apr 25. PubMed PMID: 29696577.

Weinshank et al., 1992. Weinshank RL, Zgombick JM, Macchi MJ, Branchek TA, Hartig PR. Human serotonin 1D receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT1D alpha and 5-HT1D beta. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Apr 15;89(8):3630-4. PubMed PMID: 1565658; PubMed Central PMCID: PMC48922.

Wenzel et al., 2008. Wenzel RG, Tepper S, Korab WE, Freitag F. Serotonin syndrome risks when combining SSRI/SNRI drugs and triptans: is the FDA's alert warranted? Ann Pharmacother. 2008 Nov;42(11):1692-6. doi: 10.1345/aph.1L260. Epub 2008 Oct 28. Review. PubMed PMID: 18957623.

Wei et al., 2012. Wei Z, Satram-Maharaj T, Chaharyn B, Kuski K, Pennington PR, Cao X, Chlan J, Mousseau DD. Aspartic acid substitutions in monoamine oxidase-A reveal both catalytic-dependent and -independent influences on cell viability and proliferation. J Neural Transm (Vienna). 2012 Nov;119(11):1285-94. doi: 10.1007/s00702-012-0779-x. Epub 2012 Mar 3. PubMed PMID: 22382901.

Weihe et al., 1994. Weihe E, Schäfer MK, Erickson JD, Eiden LE. Localization of vesicular monoamine transporter isoforms (VMAT1 and VMAT2) to endocrine cells and neurons in rat. J Mol Neurosci. 1994 Fall;5(3):149-64. PubMed PMID: 7654518.

Weihe et al., 2000. Weihe E, Eiden LE. Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. FASEB J. 2000 Dec;14(15):2435-49. Review. PubMed PMID: 11099461.

Weisman et al., 2016. Weisman PS, Ng CK, Brogi E, Eisenberg RE, Won HH, Piscuoglio S, De Filippo MR, Ioris R, Akram M, Norton L, Weigelt B, Berger MF, Reis-Filho JS, Wen HY. Genetic alterations of triple negative breast cancer by targeted next-generation sequencing and correlation with tumor morphology. Mod Pathol. 2016 May;29(5):476-88. doi: 10.1038/modpathol.2016.39. Epub 2016 Mar 4. PubMed PMID: 26939876; PubMed Central PMCID: PMC4848211.

Weiss et al., 2003. Weiss J, Dormann SM, Martin-Facklam M, Kerpen CJ, Ketabi-Kiyanvash N, Haefeli WE. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. J Pharmacol Exp Ther. 2003 Apr;305(1):197-204. PubMed PMID: 12649369.

Wernli et al., 2009. Wernli KJ, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Newcomb PA. Antidepressant medication use and breast cancer risk. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Apr;18(4):284-90. doi: 10.1002/pds.1719. PubMed PMID: 19226540; PubMed Central PMCID: PMC2720762.

Whitaker-Azmitia, et al., 1999. Whitaker-Azmitia PM. The discovery of serotonin and its role in neuroscience. Neuropsychopharmacology. 1999 Aug;21(2 Suppl):2S-8S. PubMed PMID: 10432482.

Wilke et al., 2016. Wilke M, Brand C, Wilke J, Schmitt M. The conformational space of the neurotransmitter serotonin: how the rotation of a hydroxyl group changes all. Phys Chem Chem Phys. 2016 May 11;18(19):13538-45. doi: 10.1039/c6cp02130a. PubMed PMID: 27136975.

Wimalasena et al., 2011. Wimalasena K. Vesicular monoamine transporters: structure-function, pharmacology, and medicinal chemistry. Med Res Rev. 2011 Jul;31(4):483-519. doi: 10.1002/med.20187. Epub 2010 Feb 4. Review. PubMed PMID: 20135628; PubMed Central PMCID: PMC3019297.

Wurtman et al., 1980. Wurtman RJ, Hefti F, Melamed E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. Pharmacol Rev. 1980 Dec;32(4):315-35. PubMed PMID: 6115400.

X

Xie et al., 1999. Xie Z, Lee SP, O'Dowd BF, George SR. Serotonin 5-HT1B and 5-HT1D receptors form homodimers when expressed alone and heterodimers when co-expressed. FEBS Lett. 1999 Jul 30;456(1):63-7. PubMed PMID: 10452531.

Xie et al., 2017. Xie W, Sun F, Chen L, Cao X. miR-96 promotes breast cancer metastasis by suppressing MTSS1. Oncol Lett. 2018 Mar;15(3):3464-3471. doi: 10.3892/ol.2018.7728. Epub 2018 Jan 4. PubMed PMID: 29456723; PubMed Central PMCID: PMC5795871.

Xia et al., 1999. Xia Z, Bergstrand A, DePierre JW, Nässberger L. The antidepressants imipramine, clomipramine, and citalopram induce apoptosis in human acute myeloid leukemia HL-60 cells via caspase-3 activation. J Biochem Mol Toxicol. 1999;13(6):338-47. PubMed PMID: 10487422.

Xia et al., 2018. Xia X, Ding M, Xuan JF, Xing JX, Pang H, Wang BJ, Yao J. Polymorphisms in the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene are associated with schizophrenia: a case control study. BMC Psychiatry. 2018 Sep 19;18(1):303. doi: 10.1186/s12888-018-1849-x. PubMed PMID: 30231895; PubMed Central PMCID: PMC6146515.

Xiao et al., 2018. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H, Xie X. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. Cancer Manag Res. 2018 Nov 5;10:5329-5338. doi: 10.2147/CMAR.S176763. eCollection 2018. PubMed PMID: 30464629; PubMed Central PMCID: PMC6225920.

Xu et al., 2006. Xu W, Tamim H, Shapiro S, Stang MR, Collet JP. Use of antidepressants and risk of colorectal cancer: a nested case-control study. Lancet Oncol. 2006 Apr;7(4):301-8. PubMed PMID: 16574545.

Xu et al., 2015. Xu W, Tamim H, Shapiro S, Stang MR, Collet JP. Use of antidepressants and risk of colorectal cancer: a nested case-control study. Lancet Oncol. 2006 Apr;7(4):301-8. PubMed PMID: 16574545.

Y

Yamamoto et al., 1998. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Omuro Y, Ando M, Fukuda H, Takue Y, Narabayashi M, Adachi I, Takashima S. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1998 Jul;16(7):2401-8. PubMed PMID: 9667257.

Yamamoto et al., 2019. Yamamoto T, Kanaya N, Somlo G, Chen S. Synergistic anti-cancer activity of CDK4/6 inhibitor palbociclib and dual mTOR kinase inhibitor MLN0128 in pRb-expressing ER-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr;174(3):615-625. doi: 10.1007/s10549-018-05104-9. Epub 2019 Jan 3. PubMed PMID: 30607633; PubMed Central PMCID: PMC6452902.

Yang et al., 2006. Yang CH, Gonzalez-Angulo AM, Reuben JM, Booser DJ, Pusztai L, Krishnamurthy S, Esseltine D, Stec J, Broglio KR, Islam R, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. Bortezomib (VELCADE) in metastatic breast cancer: pharmacodynamics, biological effects, and prediction of clinical benefits. Ann Oncol. 2006 May;17(5):813-7. Epub 2006 Jan 10. PubMed PMID: 16403809.

Yano et al., 2015. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell. 2015 Apr 9;161(2):264-76. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047. Erratum in: Cell. 2015 Sep 24;163:258. PubMed PMID: 25860609; PubMed Central PMCID: PMC4393509.

Yao et al., 2007. Yao J, Hersh LB. The vesicular monoamine transporter 2 contains trafficking signals in both its N-glycosylation and C-terminal domains. J Neurochem. 2007 Mar;100(5):1387-96. Epub 2007 Jan 8. PubMed PMID: 17217417.

Yao et al., 2008. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008 Jun 20;26(18):3063-72. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377. Review. PubMed PMID: 18565894.

Yelin et al., 1998. Yelin R, Steiner-Mordoch S, Aroeti B, Schuldiner S. Glycosylation of a vesicular monoamine transporter: a mutation in a conserved proline residue affects the activity, glycosylation, and localization of the transporter. J Neurochem. 1998 Dec;71(6):2518-27. PubMed PMID: 9832151.

Yerlikaya et al., 2012. Yerlikaya A, Okur E, Ulukaya E. The p53-independent induction of apoptosis in breast cancer cells in response to proteasome inhibitor bortezomib. Tumour Biol. 2012 Oct;33(5):1385-92. doi: 10.1007/s13277-012-0386-3. Epub 2012 Apr 4. PubMed PMID: 22477712.

Yasuda et al., 2009. Yasuda T, Kanamori M, Nogami S, Hori T, Oya T, Suzuki K, Kimura T. Establishment of a new human osteosarcoma cell line, UTOS-1: cytogenetic characterization by array comparative genomic hybridization. J Exp Clin Cancer Res. 2009 Feb 25;28:26. doi: 10.1186/1756-9966-28-26. PubMed PMID: 19239720; PubMed Central PMCID: PMC2660296.

Yerushalmi et al., 2010. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. Lancet Oncol. 2010 Feb;11(2):174-83. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1. Review. PubMed PMID: 20152769.

Yin et al., 2013. Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Oncologist. 2013;18(12):1248-55. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0111. Epub 2013 Nov 20. Review. PubMed PMID: 24258613; PubMed Central PMCID: PMC3868417.

Yin et al., 2015. Yin T, He S, Shen G, Ye T, Guo F, Wang Y. Dopamine receptor antagonist thioridazine inhibits tumor growth in a murine breast cancer model. Mol Med Rep. 2015 Sep;12(3):4103-4108. doi: 10.3892/mmr.2015.3967. Epub 2015 Jun 22. PubMed PMID: 26095429; PubMed Central PMCID: PMC4526087.

Youn et al., 2009. Youn HS, Lee JY, Saitoh SI, Miyake K, Hwang DH. Auranofin, as an anti-rheumatic gold compound, suppresses LPS-induced homodimerization of TLR4. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Dec 1;350(4):866-71. Epub 2006 Sep 28. PubMed PMID: 17034761; PubMed Central PMCID: PMC2668920.

Yun et al., 2007. Yun HM, Kim S, Kim HJ, Kostenis E, Kim JI, Seong JY, Baik JH, Rhim H. The novel cellular mechanism of human 5-HT6 receptor through an interaction with Fyn. J Biol Chem. 2007 Feb 23;282(8):5496-505. Epub 2006 Dec 22. PubMed PMID: 17189269.

Z

Zacharakis et al., 2018. Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, Xu H, Lu YC, Zheng Z, Pasetto A, Langhan M, Shelton T, Prickett T, Gartner J, Jia L, Trebska-McGowan K, Somerville RP, Robbins PF, Rosenberg SA, Goff SL, Feldman SA. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. Nat Med. 2018 Jun;24(6):724-730. doi: 10.1038/s41591-018-0040-8. Epub 2018 Jun 4. PubMed PMID: 29867227; PubMed Central PMCID: PMC6348479.

Zagorac et al., 2018. Zagorac I, Fernandez-Gaitero S, Penning R, Post H, Bueno MJ, Mouron S, Manso L, Morente MM, Alonso S, Serra V, Muñoz J, Gómez-López G, Lopez-Acosta JF, Jimenez-Renard V, Gris-Oliver A, Al-Shahrour F, Piñeiro-Yañez E, Montoya-Suarez JL, Apala JV, Moreno-Torres A, Colomer R, Dopazo A, Heck AJR, Altelaar M, Quintela-Fandino M. In vivo phosphoproteomics reveals kinase activity profiles that predict treatment outcome in triple-negative breast cancer. Nat Commun. 2018 Aug 29;9(1):3501. doi: 10.1038/s41467-018-05742-z. PubMed PMID: 30158526; PubMed Central PMCID: PMC6115463.

Zaman et al., 2013. Zaman N, Li L, Jaramillo ML, Sun Z, Tibiche C, Banville M, Collins C, Trifiro M, Paliouras M, Nantel A, O'Connor-McCourt M, Wang E. Signaling network assessment of mutations and copy number variations predict breast cancer subtype-specific drug targets. Cell Rep. 2013 Oct 17;5(1):216-23. doi: 10.1016/j.celrep.2013.08.028. Epub 2013 Sep 26. PubMed PMID: 24075989.

Zamani et al., 2012. Zamani A, Qu Z. Serotonin activates angiogenic phosphorylation signaling in human endothelial cells. FEBS Lett. 2012 Jul 30;586(16):2360-5. doi: 10.1016/j.febslet.2012.05.047. Epub 2012 Jun 5. PubMed PMID: 22683950.

Zgombick et al., 1998. Zgombick JM, Branchek TA. Native 5-HT1B receptors expressed in OK cells display dual coupling to elevation of intracellular calcium concentrations and inhibition of adenylate cyclase. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1998 Nov;358(5):503-8. PubMed PMID: 9840417.

Zhang et al., 2004. Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. Science. 2004 Jul 9;305(5681):217. PubMed PMID: 15247473.

Zhang et al., 2019. Zhang X, Selvaraju K, Saei AA, D'Arcy P, Zubarev RA, Arnér ES, Linder S. Repurposing of auranofin: Thioredoxin reductase remains a primary target of the drug. Biochimie. 2019 Jul;162:46-54. doi: 10.1016/j.biochi.2019.03.015. Epub 2019 Apr 1. PubMed PMID: 30946948.

Zheng et al., 2018. Zheng ZY, Li J, Li F, Zhu Y, Cui K, Wong ST, Chang EC, Liao YH. Induction of N-Ras degradation by flunarizine-mediated autophagy. Sci Rep. 2018 Nov 16;8(1):16932. doi: 10.1038/s41598-018-35237-2. PubMed PMID: 30446677; PubMed Central PMCID: PMC6240051.

Zhou et al., 2012. Zhou T, Duan J, Wang Y, Chen X, Zhou G, Wang R, Fu L, Xu F. Fluoxetine synergys with anticancer drugs to overcome multidrug resistance in breast cancer cells. Tumour Biol. 2012 Oct;33(5):1299-306. doi: 10.1007/s13277-012-0377-4. Epub 2012 May 2. PubMed PMID: 22549660.

Zhu et al., 2018. Zhu XY, Li GX, Liu ZL. MiR-599 as a potential biomarker for prognosis of glioma. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Jan;22(2):294-298. doi: 10.26355/eurrev_201801_14171. PubMed PMID: 29424886.

Zingone et al., 2017. Zingone A, Brown D, Bowman ED, Vidal O, Sage J, Neal J, Ryan BM. Relationship between anti-depressant use and lung cancer survival. Cancer Treat Res Commun. 2017;10:33-39. doi: 10.1016/j.ctarc.2017.01.001. Epub 2017 Jan 29. PubMed PMID: 28944316; PubMed Central PMCID: PMC5603309.

Zong et al., 2015. Zong JC, Wang X, Zhou X, Wang C, Chen L, Yin LJ, He BC, Deng ZL. Gut-derived serotonin induced by depression promotes breast cancer bone metastasis through the RUNX2/PTHrP/RANKL pathway in mice. Oncol Rep. 2016 Feb;35(2):739-48. doi: 10.3892/or.2015.4430. Epub 2015 Nov 16. PubMed PMID: 26573960.

Annexes

Annexe1. Classification TNM du cancer du sein, 8e édition 2018, et stade UICC.

Principe appliqué :

C'est un code standard international, proposé en 1959, à travers lequel les équipes de cancérologie décrivent l'extension d'un cancer.

- La lettre T (Tumeur) : suivie d'un chiffre allant de 0 à 4 décrit la taille de la tumeur et son extension à la peau ou à la paroi du thorax sous le sein. Par exemple, les tumeurs classifiées T4 sont les plus importantes et sont étendues aux tissus entourant la glande du sein.
- La lettre N (ganglion) (Node en anglais) : suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques situés près du sein sous l'aisselle et, si c'est le cas, si les ganglions touchés sont fixés à d'autres structures anatomiques.
- La lettre M (Métastase) : suivie d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes distants (s'il a métastasé par exemple dans les poumons ou dans les os) ou aux ganglions lymphatiques qui ne sont pas près du sein comme ceux situés au-dessus de la clavicule.

Les valeurs attribuées par le système TNM peuvent évoluer en fonction du fait qu'elles sont déterminées ou non par l'étude anatomo-pathologique de la tumeur.

- Le stade clinique pré-thérapeutique, représente l'évaluation du stade avant le traitement. Il est désigné par cTNM (c : aspect à l'examen clinique)
- Le stade anatomo-pathologique et/ou post-chirurgical est déterminé après l'intervention chirurgicale. Il est dénommé par pTNM (p : aspect au microscope en anatomo-pathologie). L'estimation du pronostic est meilleure avec le pTNM qu'avec le cTNM.

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM".

TUMEUR primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable
Tis : carcinome in situ

- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : tumeur ≤ 2 cm

- T1mic : ≤ 1 mm
- T1a : 1 mm < T ≤ 5 mm
- T1b : 5 mm < T ≤ 1 cm
- T1c : 1 cm < T ≤ 2 cm

T2 : 2 cm < T ≤ 5 cm

T3 : T > 5 cm

T4 : quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit - à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

GANGLION N

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

MÉTASTASES M

-- Mx : La présence de métastases à distance ne peut être évaluée
-- M0 : Pas de métastases à distance
-- M1 : Métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase)

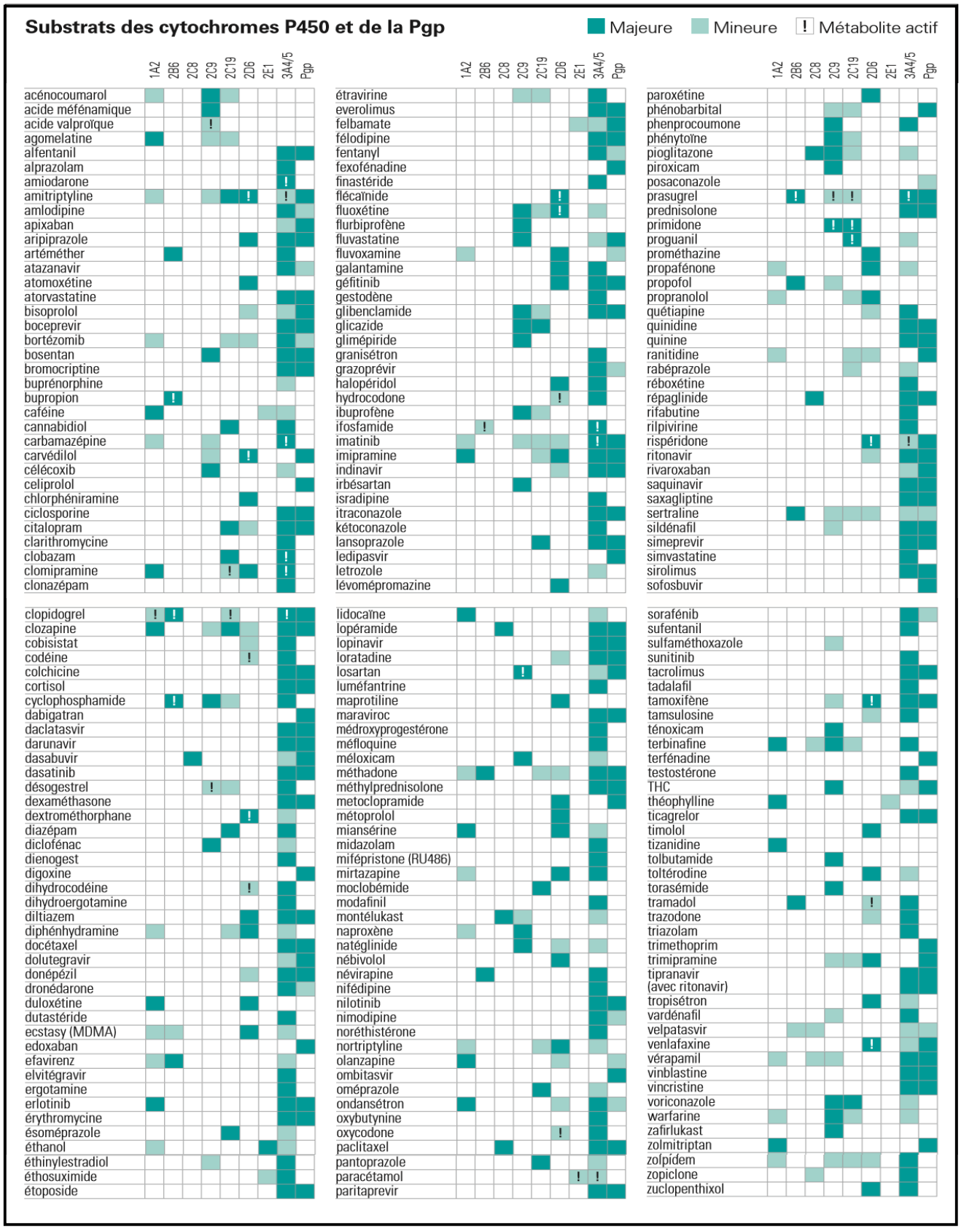
Annexe2. Traitements proposés pour les cancers du sein TN par sous-type de BD. Lhemann. Tiré de la publication Le Du et al, 2015.

Table 1: Potential therapeutic approaches based on TNBC classification

Potential Therapeutic Subgroups	Drug class	Drugs (Given alone or with standard CHT)	Ongoing Trials (Phase)	Published Results of Clinical trials
Basal				
DNA-repair deficiency	Platinum	Cisplatin	NCT01672671(2) NCT01982448(2)#	50% of good pathologic response (Miller-Payne 3 to5) [14].
		Carboplatin	NCT01752686(3) NCT00532727(3)	48% of pCR when associated with standard CHT [15]. 68% and 33% of ORR for carboplatin and docetaxel for BRCA mutant patients [19].
	PARP inhibitors	Olaparib	NCT00707707(1)	37% of partial response when associated with weekly paclitaxel [99].
		Veliparib*	NCT02032277(3)	
Cell cycle	CDK inhibitors	Dinaciclib	NCT01624441(1)	
		P276–00*	NCT01333137(1)	
Mesenchymal				
Notch	GSI	RO4929097	NCT01151449(2)	
Hedgehog	SMO inhibitors	Erismodegib	NCT01757327(2)	
c-MET	c-MET-TKI	Tivantinib	NCT01542996(2)	Inactive as monotherapy [100].
	MET-mAb	Onartuzumab	NCT01186991(2)	No PFS improvement when added to CHT and bevacizumab [38].
Targeted therapies combination	GSI – SMO inhibitors	RO4929097 – Vismodegib	NCT01071564(1)	
Immune-associated				
Tumor vaccine	MUC-1 vaccine	MUC1 peptide vaccine	NCT00986609(0)	
Immune checkpoint blockade	Anti-PD-L1	Pembrolizumab MPDL3280A	NCT01848834(1) NCT01375842(1)	ORR of 16.1% in advanced TNBC [101]. ORR of 33% in metastatic TNBC [102].
CSF-1R	CSF-1R inhibitors	PLX3397	NCT01596751(2)	
Luminal/Apocrine				
AR	Androgen biosynthesis inhibitor	Abiraterone acetate	NCT01842321(2)#	
	AR inhibitor	Enzalutamide*	NCT01889238(2)#	42% CBR after 16 weeks [60]
		Bicalutamide	NCT02353988(2)# NCT02348281(2)#	
HDAC	HDAC inhibitor – Endocrine therapy	Entinostat – Anastrozole LHB589 – Tamoxifen	NCT01234532(2) NCT01194908(2)	
Overlapping potential targets				
EGFR	EGFR mAb	Cetuximab*	NCT00463788(2)	ORR and PFS doubled with cetuximab and cisplatin [70].
		Panitumumab*	NCT00894504(2)	80% ORR when added to CHT [71].
	EGFR-TKI [69]	Gefitinib	NCT01732276(2)#	
		Erlotinib	NCT00491816(2)	
PI3K/AKT/mTOR	Pan PI3K inhibitor	Buparlisib	NCT01629615(2)	
			NCT01790932(2)	
		Pictilisib*	NCT01918306(2)#	
	mTOR inhibitor	Everolimus*	NCT01939418(2) NCT01931163(2)	
MAPK	MEK inhibitor	Trametinib	NCT01467310(B)	
VEGF	VEGF mAb	Bevacizumab*	NCT01898117(2)	Adjuvant setting: No improvement in DFS [85]. Metastatic setting: 35% reduced risk of relapse and a 19% RR without improved OS [86].
	VEGFR-TKI	Sorafenib*	NCT01194869(2)	
		Sunitinib*	NCT00887575(2)	Monotherapy showed no efficacy compared to SOC in previously treated advanced TNBC [103].
		Tivozanib	NCT01745367(2)	
		Apatinib	NCT01176669(2)	
	VEGFR and c-MET-TKI	Cabozantinib	NCT01738438(2)#	
Targeted therapy combinations	MEK inhibitor - AKT inhibitor	Trametinib - GSK2141795	NCT01964924(2)	
	VEGF inhibitor - c-MET inhibitor	Bevacizumab – Onartuzumab	NCT01186991(2)	

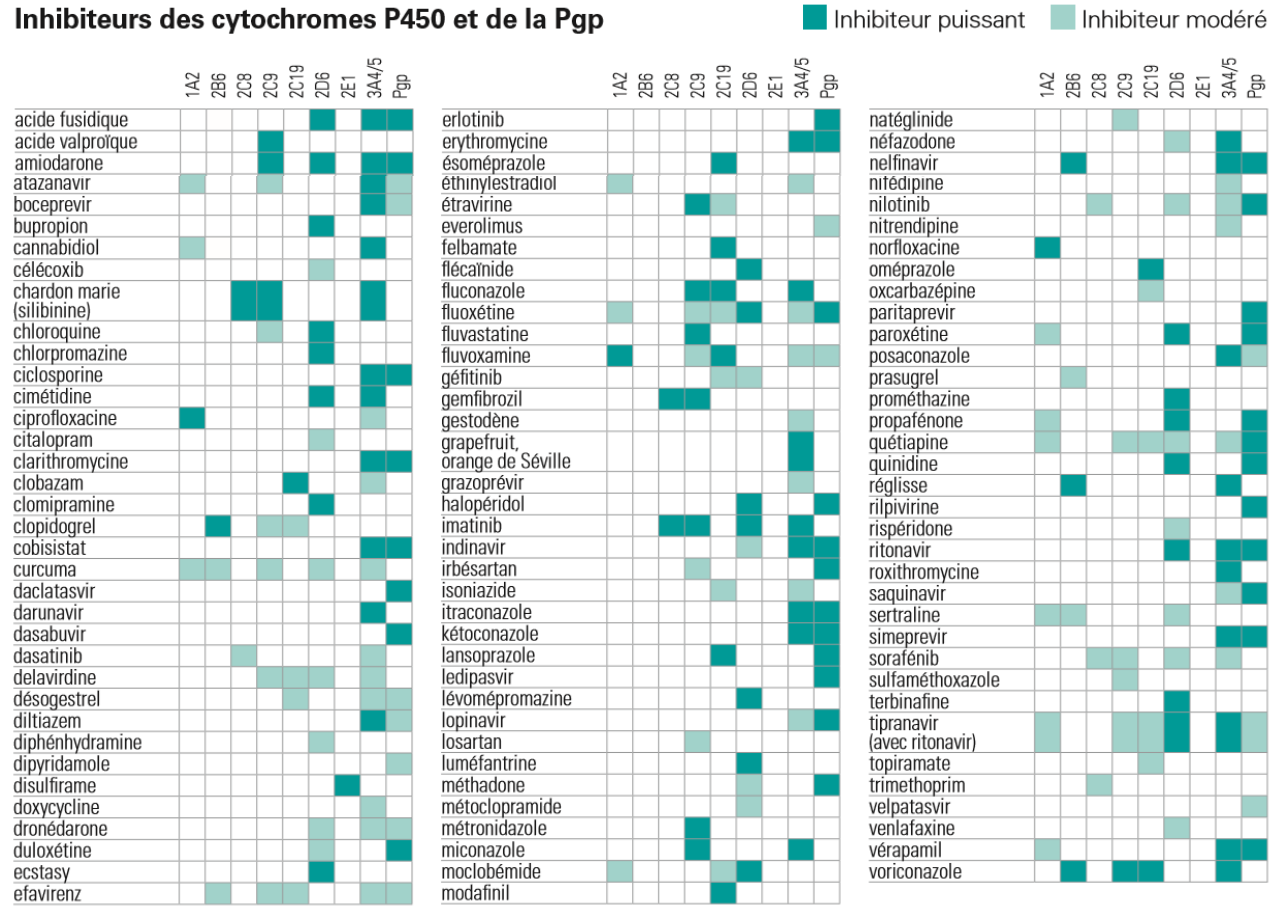
Based on our Classification, drugs specially investigated on a cohort of TNBC patients are listed in this table. These drugs are presented according to the pathway they target and thus illustrate our TNBC grouping.
*Ongoing trials evaluating targeted therapy in combination with platinum-based regimens.
#Trials enrolling TNBC patients.

Annexe 3. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp).

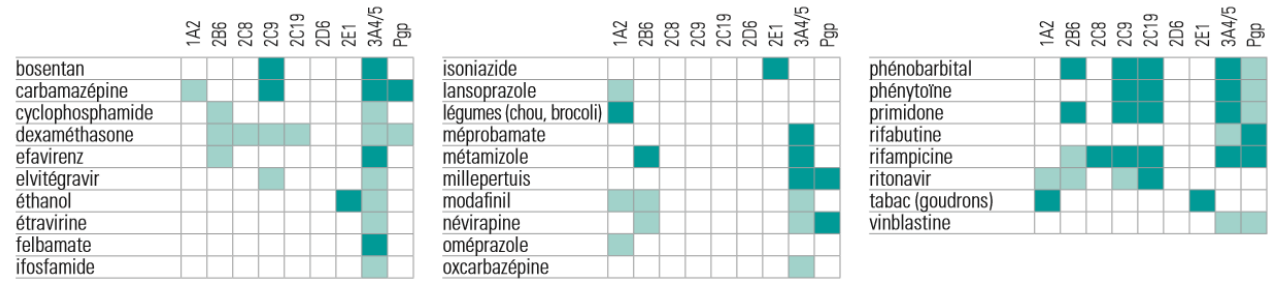


Copyright SPTC • Mai 2017

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp



Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp



Inhibition

Cytochromes: L'impact dépend de: a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples: l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple: la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir,substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes: L'impact dépend de: a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinylestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur,de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14
☎ 022 372 99 32, F 022 372 99 45, www.pharmacoclin.ch

Annexe 4. Valeurs de viabilité (%) obtenues pour chacune des lignées pour la banque de molécules testées à la dose de 10 µM.

Viability (%)	BT20	BT549	HCC1143	HCC1187	HCC1937	HCC38	HCC70	Hs578T	MCF10A	MDAMB157	MDAMB231	MDAMB436	MDAMB468	RPE1
Clindamycin·HCl	90,09981	91,50227	92,15544	105,1917	103,7406	98,05949	94,78023	97,36176	73,84307	95,6405596	102,813489	91,3887589	93,01673333	95,92649
Felbamate	121,8601	97,3704	100,2604	93,8355	101,2583	95,57429	98,453	105,0833	110,0619	103,773617	112,214343	100,683562	100,2400403	99,56614
Cyclosporine A	12,32142	29,65619	47,85877	0,485961	4,909088	6,225329	0,072418	1,794235	0,271758	2,10105985	8,075169	42,0605257	0,19141355	27,56503
Donepezil·HCl	84,57827	85,65608	93,5218	97,12807	91,13702	112,4365	77,42705	84,66982	73,70643	93,241108	91,3060332	83,9197264	75,52898079	79,78111
Lincomycin·HCl	84,70301	96,88511	108,8431	93,14777	107,6419	95,7909	90,0901	104,2285	99,6542	99,998513	110,598294	100,823081	97,71069009	99,81178
Mycophenolic Acid	41,49305	32,02909	49,93842	75,06916	47,61131	25,84075	11,82858	44,88567	17,09525	57,4413899	54,7200359	52,2008182	28,14763935	10,48336
Sirolimus (Rapamycin)	36,51557	61,98332	76,59665	38,18598	56,01002	58,7204	4,360056	54,86708	32,17621	61,7829743	61,892815	68,2898007	27,16248927	59,7967
Spectinomycin·HCl Pentahydrate	73,49236	89,09925	96,82386	99,7418	95,27878	118,8302	75,43365	95,86516	82,70788	87,8571129	95,3727524	91,0416576	91,07626892	88,97381
Amiodarone·HCl	6,549778	55,77317	55,22444	50,52822	35,54419	41,20811	41,30467	29,07579	28,37871	34,4001538	60,3880927	56,4514809	5,273828638	29,98168
Nicardipine·HCl	68,28277	69,85966	89,05224	77,31564	63,43429	43,39577	64,42391	45,0326	34,21923	66,3249254	74,9103234	77,7850992	60,19093721	72,56414
Lapatinib Ditosylate	1,705805	1,602105	2,136426	2,10885	2,079407	0,088278	0,043272	0,392501	2,912812	15,3554265	0,18237792	48,0776195	0,061803494	0,034607
Pioglitazone·HCl	109,0849	96,24027	100,2284	71,79176	98,72561	106,1232	92,33951	99,79005	100,7501	107,677086	108,695166	97,7341818	106,2947	98,37701
Rivastigmine Tartrate	104,1438	95,1578	105,7236	103,1408	107,1553	97,32193	96,14885	104,6525	88,09452	105,316211	94,3277275	97,8856681	103,0342542	103,0973
Ergotamine Tartrate	95,78436	85,84209	106,631	93,83891	101,2211	108,063	102,4174	96,65079	84,94719	101,750305	93,494317	97,0346067	100,8925792	92,61024
Sulindac	116,5167	93,93168	109,1864	76,45096	109,4327	98,1568	94,73556	109,0883	72,7836	97,6299371	93,5740129	99,0092244	92,26498621	84,8705
Valproic Acid	90,37296	93,21464	108,7522	100,1249	107,49	100,1894	95,92297	103,8849	84,0595	102,674779	98,4667969	89,9449516	103,5650826	86,71271
Calcipotriene	91,83795	94,51576	100,0804	44,8168	83,81963	101,539	86,08004	72,88271	56,34237	96,9079624	100,85849	83,8471814	55,30108908	83,63922
Zafirlukast	133,4232	93,29333	102,8882	98,61286	92,77705	110,4766	103,2212	106,7024	88,69899	102,227759	111,701221	90,6173372	86,57449243	80,04886
Zileuton	115,3402	96,2624	98,54785	90,45393	102,1548	91,02216	108,1708	104,78	78,11142	101,969257	102,133629	92,8986486	95,49891828	89,2468
Bortezomib	2,270589	0,058712	1,051015	0,095729	0,049485	0,082076	0,045355	0,043432	0,054572	0,0388248	0,39725805	2,88102629	0,116803112	0,108185
Pimozide	3,996344	27,712	41,78379	14,42397	13,82992	1,333403	3,175025	3,325159	3,907205	5,32639437	2,17677364	38,9865273	0,540885701	0,088473
Loperamide·HCl	8,084664	70,53	77,57054	62,11257	53,79304	86,15141	53,5397	43,076	20,50385	62,7274282	60,3138983	67,6418585	10,14969176	52,912
Tolbutamide	129,2566	97,94927	103,1661	91,36306	102,9564	104,5043	99,35362	107,8333	120,0001	107,525279	94,9295423	103,376753	100,7719887	98,99052
Glipizide	137,6398	102,0513	97,40984	96,33617	102,2216	111,7472	108,8337	109,1527	138,9841	108,357441	63,1069397	103,180114	99,49222286	109,8041
Phentolamine·HCl	90,57636	97,16873	105,0505	100,8098	109,8956	125,3384	102,4268	107,1816	122,7246	112,111909	70,0232683	101,644615	90,26776139	103,4449
Quinine·HCl·H2O	106,2134	91,69881	92,8897	94,24796	98,38203	100,1311	85,85362	104,6452	108,6552	106,904751	84,5947631	97,4545919	81,94961878	107,5651
Propafenone·HCl	72,14914	91,13475	99,27353	93,88706	62,54608	94,52498	83,11734	91,32846	81,98387	108,630354	77,678718	95,3827619	65,42234665	38,15825
Phenytoin	137,0201	102,3819	106,6634	96,60899	101,9262	103,474	110,4066	108,3429	118,4638	98,7227371	93,7099006	103,449592	104,8931424	100,9216
Procainamide·HCl	126,833	95,56626	109,7415	101,2887	109,9468	106,5855	102,2201	112,7189	131,9525	106,332039	96,6876765	102,687791	101,188338	100,9921
Lidocaine·HCl·H2O	116,1358	96,62804	108,2246	91,24934	109,875	101,2535	100,2634	108,2865	131,736	107,079695	103,645993	100,052232	104,0928469	99,47005
Diazoxide	106,2693	99,23588	107,266	98,08962	108,8231	122,1624	98,45735	109,4852	125,3449	108,150295	115,626475	108,892931	105,726731	100,6942
Glyburide	117,5654	100,0836	105,3398	89,94515	97,75929	109,6131	108,008	112,2584	141,1457	105,629191	103,749921	101,847399	96,03905159	99,14186
Minoxidil	117,3601	98,19946	104,8985	95,35844	110,5719	92,32259	109,6123	109,9802	135,1453	106,884485	71,5413076	101,520185	95,87500583	99,17524
Tolazamide	130,1219	95,50131	107,1991	90,36877	108,6681	99,75655	113,5592	116,3298	143,1081	106,712415	85,1195113	108,639944	105,3586313	94,71343
Bexarotene	123,8351	98,38915	100,9808	106,276	88,66271	94,68971	95,16373	96,02863	126,7086	106,894276	75,0749101	94,6935315	89,87110956	76,22144
Tranexamic Acid	105,2266	92,35292	98,97289	90,84821	106,8098	95,24602	100,1919	112,4602	132,2573	109,988493	87,937028	95,6632096	101,3175803	97,44717
Celecoxib	135,4188	89,72471	95,58102	77,95221	97,63272	123,1566	114,4754	105,579	114,5168	107,825614	89,8156135	99,0023456	81,36254563	96,67588
Levetiracetam	116,2889	98,63734	100,7874	95,25726	111,2953	105,2247	103,3535	109,5721	121,5336	109,080723	91,0621029	104,494174	104,0565932	81,69837
Letrozole	105,7723	90,90074	92,95692	85,76609	107,5126	109,81	98,05435	111,537	109,6141	108,523679	99,7565294	95,9878676	98,93909592	84,10524
Anastrozole	123,5956	91,78224	96,55028	100,5564	102,6612	97,45474	99,56799	103,9278	112,0542	107,844605	97,4603537	101,846279	99,46702013	78,18287
Flecainide Acetate	139,4354	95,03362	95,00403	97,01594	102,9752	109,3713	94,07063	106,9805	117,0495	108,111673	89,1748152	100,786967	99,55940008	102,06
Rosiglitazone	155,9425	102,1429	95,24156	97,42063	96,60524	111,7541	107,6846	115,1024	140,4627	112,437597	87,2154544	101,433309	95,44788425	103,4817
Amantadine·HCl	123,6307	99,2926	96,74667	100,0283	104,2126	111,5521	101,8635	110,9954	125,3374	115,737701	96,4559995	110,543851	98,40419829	100,9394
Prazosin·HCl	118,9886	6,324466	59,86541	19,27969	89,97995	30,78467	52,28443	102,6121	68,44054	110,121667	91,6086473	102,674247	55,83212224	24,17703

Clonidine·HCl	148,0611	94,48599	98,29776	103,1491	106,9653	110,9673	111,3851	112,1203	147,6197	115,466523	95,973853	107,854104	102,3108735	106,5785
Guanabenz Acetate	85,88296	87,37721	87,35128	99,9138	94,1596	110,7999	85,34569	98,57228	106,9613	102,711257	76,5631091	96,0568132	97,96724213	98,46636
Dihydroergotamine Mesylate	107,5936	81,56487	105,0022	91,15727	110,1872	102,8677	98,59732	97,31805	116,611	100,184985	87,9757648	108,230953	73,96788768	94,2116
Emtricitabine	129,6186	99,42305	102,5237	92,61261	110,6051	114,8321	102,537	114,2603	134,2362	107,01938	99,2935004	113,765761	102,9982637	107,3504
Betaxolol·HCl	118,7838	91,82167	101,8495	104,0698	111,4401	105,6843	94,05565	114,2061	134,6615	112,814268	88,6249653	105,677326	99,99323172	98,32164
Caffeine	116,0009	98,62517	98,5442	101,0681	108,8242	107,0918	99,86535	116,026	147,4072	112,208582	88,7583286	100,515083	113,8788015	109,7318
Bicalutamide	106,972	87,15829	100,0582	77,40166	102,2588	117,0468	104,6667	95,81286	119,6306	104,779678	88,8619077	104,099099	77,0082897	95,21389
Clindamycin Palmitate·HCl	81,90989	90,83994	96,77406	83,5043	100,2278	97,36021	117,5955	109,8989	132,5963	107,081215	77,8035679	99,7013748	107,2734258	81,32811
Vorinostat	7,448498	35,55734	18,42241	3,779249	44,04331	5,63826	0,922532	1,878524	5,275502	0,11535379	4,48785596	56,0032058	7,890202655	7,208466
Didanosine	93,22367	96,07455	107,4842	35,58741	130,1735	52,93277	74,82052	55,42585	76,60027	75,5588741	109,379283	100,22875	65,74798459	58,59676
Dolasetron	54,29479	93,66604	101,4081	93,94185	104,243	106,8396	102,8821	109,8676	131,636	113,231981	82,8790051	113,465132	97,55745719	101,9487
Enalaprilat Maleate	125,9413	98,28258	103,2733	96,50264	107,8131	96,37057	104,3514	114,4521	139,6877	111,862074	92,7495652	110,707613	99,9047108	101,7645
Fluvastatin·Na	84,61153	4,143179	70,85803	54,54033	50,07744	44,95801	38,79796	16,25669	45,72449	9,21098438	1,87624596	76,0635403	12,30857311	0,25768
Fosinopril·Na	125,8225	96,74952	102,2383	91,50557	104,3982	95,90989	102,5914	113,875	147,2627	110,334613	92,5180643	106,820342	103,856472	92,17864
Gemcitabine·HCl	30,90433	30,40107	41,51897	86,60011	65,3786	2,903622	38,61594	64,79368	5,888042	73,4970335	15,5475478	37,4659666	3,843997159	12,077
Granisetron·HCl	125,7633	97,5499	102,4623	94,32268	105,6252	95,16937	106,1827	105,7464	137,4082	110,017639	81,1165426	105,415822	97,88092695	100,6062
(S)-Timolol Maleate	110,1989	100,4281	105,6642	98,64183	104,1952	92,25886	115,3837	111,7357	121,0702	104,720248	94,7573199	106,008798	100,3758353	102,4644
Salbutamol Hemisulfate	129,5087	99,58572	109,1616	98,13963	105,7961	102,5346	114,3378	115,8609	130,5127	107,477586	86,8429484	109,864382	114,0017628	81,78213
Pindolol	118,3887	97,48189	101,4407	99,0871	108,3525	115,8739	105,3967	111,2385	150,4653	110,916324	91,0450752	103,534857	100,5631729	97,34462
Dobutamine·HCl	94,35577	102,5985	110,5257	96,72005	103,645	100,2365	104,6495	108,2237	119,1454	110,651852	86,4498892	113,180912	66,0678184	88,8931
Sotalol·HCl	124,0607	103,1489	103,2892	98,61067	104,614	112,2674	111,9564	114,0709	138,976	111,021565	102,499348	107,432225	104,2781123	100,9725
Maprotiline·HCl	61,93505	87,05882	87,97779	86,65477	97,9163	100,0455	83,75835	88,36796	62,17938	102,946279	84,7351238	94,6608358	70,94035908	65,2234
Pilocarpine·HCl	111,8145	100,1367	104,6641	101,9944	109,3925	109,2746	110,4725	110,1877	140,2944	112,417128	91,7231124	111,948885	100,5388193	100,2177
Ipratropium·Br	89,20063	102,4413	104,0759	106,3899	109,0675	116,2005	72,02056	114,116	150,0515	109,755776	95,2276428	97,4618532	100,0251803	96,91455
Tropicamide	113,2717	98,5304	107,4118	98,28667	112,6498	113,226	110,78	112,7592	146,9835	115,168454	86,1163385	113,503829	100,9360566	97,02493
Pancuronium·2Br	109,6713	104,2097	105,4898	104,5701	108,9204	99,98552	100,5131	112,3631	128,039	116,702567	86,8574015	115,338251	100,5601947	94,64529
Oxaliplatin	107,2319	76,0238	118,9369	23,07077	92,74151	41,89184	53,52508	107,4094	78,6606	121,589583	107,1883	82,3036451	32,21469737	77,25786
Atazanavir	81,72922	91,67541	105,727	97,40373	117,1055	66,63153	61,68824	85,43533	45,88251	94,7562039	99,9767813	96,6206002	107,7617247	90,68641
Mycophenolate Mofetil	59,69451	39,31167	62,09961	82,74151	53,98809	35,26635	23,19002	45,20135	23,17451	39,8982134	72,9439247	54,6107036	29,75358671	10,45056
Clofarabine	34,49008	26,82847	92,06098	31,64368	108,3115	3,0247	29,73386	50,29019	31,51249	23,7791501	62,5504852	24,1477073	3,692446147	7,764974
Cabergoline	98,46286	92,15537	100,3322	107,071	108,6367	106,1629	121,044	104,3909	116,1679	95,4478773	91,1282489	105,926475	87,68112223	102,6951
Ibandronate·Na Monohydrate	59,62375	40,56925	90,69	25,00296	98,26498	8,097081	56,55284	73,29039	59,54301	90,7628753	64,650242	41,3241812	41,87600238	37,54712
Imipenem	131,6386	99,4223	101,5612	104,9853	107,9629	95,67586	106,042	112,1547	134,5181	113,195416	90,31421	112,950809	110,9130516	81,29819
Lomustine	90,6031	95,14022	109,0555	101,6074	114,7918	102,7124	101,905	96,71607	130,9399	109,830499	114,197967	104,88814	97,41227002	65,74276
Adapalene	19,55654	46,51428	67,0224	5,490446	28,45328	2,323389	13,7279	75,37678	14,88004	15,481212	73,7789084	29,4499095	1,983083676	17,4447
Meropenem	120,7009	104,1649	96,88702	104,8933	106,6222	97,14375	116,5868	98,91198	119,9852	106,04779	91,8950241	112,980855	106,597158	75,43638
Ivermectin	10,13109	13,40861	23,63518	8,785132	18,80297	0,322613	13,53041	0,097759	45,79174	0,19769635	0,46501684	18,0174707	0,365901476	7,345536
Haloperidol	75,66118	77,4984	90,8882	88,80493	78,46253	96,32383	82,76023	93,16912	69,90716	99,3049955	71,5765087	95,6828825	61,44845912	86,69138
Cimetidine	145,7623	98,54055	100,9543	107,4105	107,9698	110,8023	103,3616	110,7835	137,4061	107,858826	86,5687664	107,877684	103,5973327	101,2118
Zonisamide	132,0845	97,63147	91,4132	102,8491	106,3142	109,7596	103,5929	105,8646	150,9905	115,483	89,737969	106,37723	93,64736738	99,01285
Zoledronic Acid Monohydrate	118,1581	94,79132	100,3303	97,84309	107,5142	117,5995	100,7519	78,38517	136,9287	114,342489	91,3279145	107,757586	96,0226054	102,1342
Naltrexone·HCl	161,5445	100,4204	101,6582	92,44295	102,6627	116,2314	103,151	111,1313	128,5501	109,565686	84,3268756	107,127057	87,90419282	102,5516
Zolmitriptan	116,4909	99,32341	104,3711	102,8397	109,5599	115,0827	108,6681	116,9581	140,2037	109,219149	89,6997059	108,157012	96,30947432	97,57486
Memantine·HCl	115,6505	94,54332	97,79215	97,11263	105,3556	109,0712	110,9857	102,9061	124,5993	114,433459	85,1382115	108,809536	87,04711657	92,24268
Riluzole·HCl	86,76798	82,89146	68,15189	78,65046	109,4049	108,1173	95,53606	89,70168	130,1447	74,2618583	79,7724125	80,4362124	95,55082533	75,32696

Propofol	127,8495	101,193	112,9114	93,32853	113,749	113,3674	104,4042	116,1353	126,8147	111,726789	85,6971474	110,590451	98,46955983	95,97941
Oseltamivir Phosphate	124,4395	94,83942	101,3569	95,25281	107,9785	112,2227	110,088	113,482	127,2492	114,743717	85,0695733	110,816421	109,4342743	95,87572
Pamidronate Disodium Pentahydrate (Pa	154,8119	94,68478	96,71811	96,62781	107,8688	121,4105	110,8003	111,4629	131,8508	109,957297	97,1524136	111,027868	103,1435656	96,2601
Pramipexole Dihydrochloride Monohydra	45,18041	51,66904	33,38839	1,539792	78,25634	8,020585	30,76323	14,41839	10,27073	67,288532	66,2300465	38,3495551	25,32306928	7,423289
Triptorelin Acetate	32,67642	48,17332	55,03303	3,191658	92,23175	10,85884	50,45093	39,45284	17,59427	67,7693482	69,8186199	60,8195946	9,817083194	19,72095
Risredonic Acid	59,40255	33,8883	86,84324	1,57142	98,46126	8,098129	54,91622	14,20838	10,46793	41,7485075	75,3667849	51,7421741	25,85482821	6,387608
Rocuronium Bromide	122,371	95,1769	97,46318	96,65834	103,2366	106,7919	109,8594	111,6979	137,0794	115,646827	91,8815187	107,141629	101,9494156	78,09557
Vinorelbine	46,99164	19,01949	113,8403	2,382373	95,40692	11,1009	50,31586	7,260829	29,93343	18,4587978	64,4622423	42,2426588	50,54675179	4,838765
Salmeterol	0,888102	71,7962	99,82689	64,95569	59,72833	102,5647	94,82452	91,54503	23,10685	104,121911	61,952282	79,2207324	8,873661668	42,03964
Vincristine Sulfate	40,44836	13,05001	106,6279	3,634613	94,41357	18,24617	51,20214	4,364545	30,72887	23,7195673	60,3193245	43,0269836	21,78859219	4,231785
Aspirin (Acetylsalicylic Acid)	115,728	94,62841	103,9058	105,6012	104,1373	105,5559	114,6131	108,9159	133,2355	116,941602	92,541501	110,458773	100,8216704	94,6289
Aminophylline	114,9288	98,56886	103,0847	93,50124	105,4166	116,605	113,5878	110,9466	130,1583	105,452234	95,0985469	108,114884	97,98000501	100,3076
Nateglinide	128,213	102,9745	97,8058	98,75319	106,4505	119,7119	128,918	110,8608	129,4214	108,710074	92,0329642	108,976279	92,54083133	95,85642
(±) Isoproterenol·HCl	104,1477	95,2416	103,9048	91,55682	103,0656	108,1015	113,8117	110,2153	137,3924	113,951954	91,6195112	106,411843	93,736714	74,89478
Acetylcholine Chloride	148,482	99,98434	106,5325	90,9527	106,9776	118,5154	117,5927	111,2629	135,2772	113,584184	90,0385003	112,426744	98,39544675	83,11954
Atropine Sulfate Monohydrate	119,5837	97,84914	104,0392	106,2938	106,5238	119,0824	106,0376	107,613	123,7324	107,294494	92,3940619	110,819706	95,14131246	98,21239
Apomorphine·HCl Hemihydrate	6,72731	68,29068	61,38355	3,604352	43,34263	23,16025	21,34525	76,29044	1,837222	17,6037819	33,8687097	69,6476798	1,38261012	0,13205
Chlorpromazine·HCl	3,68727	68,76939	66,92525	8,236637	62,80259	17,8658	51,94182	26,51518	2,122619	32,1467737	25,477698	32,1915743	1,27638039	27,05586
Fluphenazine·HCl	0,748754	42,80162	85,53629	18,35943	21,98547	28,08419	32,45741	0,699438	0,213895	21,3858424	0,55148531	55,3073949	0,074710364	2,95964
Risperidone	71,8742	92,69896	101,0641	92,05137	100,6867	101,2079	99,62611	99,13174	110,9194	111,768777	90,4252553	99,9683311	73,43480755	56,66529
Diphenhydramine·HCl	116,894	96,21761	107,5161	97,96193	107,2683	118,121	109,0522	104,9909	117,025	113,539008	89,6518459	108,369113	95,40191348	90,49599
Acyclovir (Acycloguanosine) Zovirax	122,8491	99,26302	99,45966	99,11386	105,1814	126,6587	100,2674	116,4857	143,5202	114,14213	90,4788659	109,569018	101,8186214	90,72262
Zidovudine (3'-Azido-3'-Deoxythymidine)	116,7455	95,41807	98,15972	96,7479	103,4377	111,5267	89,33448	111,6633	127,8101	109,673552	81,8650475	108,915215	110,226105	90,16798
Allopurinol	64,82805	72,26068	83,06343	18,75651	96,48841	29,82687	48,5534	41,27848	38,22953	68,0645734	79,2572995	86,7169632	31,73031084	51,1852
Altretamine	38,2841	42,83141	59,80479	1,388249	93,8245	10,76622	42,73256	11,87759	11,09458	56,7607322	98,1382986	52,6393978	28,68242219	6,417551
Alendronate·Na Trihydrate	31,89736	52,08591	34,67638	1,418586	88,02906	7,889246	52,89649	12,00653	9,451529	67,4453075	72,1429116	38,231904	26,76523047	6,92269
Albendazole	58,00913	32,1835	105,3089	2,012303	91,79092	12,26896	50,08256	11,78454	11,73575	68,4866929	79,6142655	37,7904222	26,79797322	8,486783
Sumatriptan Succinate	133,4797	94,59364	99,32208	81,51528	105,0306	104,4292	117,6007	121,4997	195,4186	118,454711	106,18415	110,506299	86,93896535	86,99758
Amifostine	111,492	100,6258	100,6463	107,4307	106,8797	120,8313	108,1129	109,751	135,6419	121,108414	96,584416	113,396647	105,7788361	94,5418
4-Aminosalicylic Acid	49,9396	39,99621	56,17747	1,643139	78,86897	8,483762	35,56791	16,06663	8,897445	42,918562	68,1813937	79,283277	16,83550084	24,98927
Mesalamine (5-Aminosalicylic Acid)	98,93033	94,45873	99,03991	98,21283	110,1605	108,4006	108,2389	111,4706	124,2763	116,865651	105,775793	110,57735	88,83152512	92,31542
Promethazine·HCl	68,51122	83,43549	81,79187	91,29225	81,64884	95,64599	74,61843	85,35215	60,10148	87,9639987	82,7890604	94,5964635	68,71686573	83,51199
Ranitidine·HCl	141,6677	97,97361	101,4425	100,8016	104,3725	120,5888	98,14101	118,5266	133,0037	110,952506	87,3834688	108,735015	100,4690531	94,69481
Epinephrine (L-(-)-Epinephrine-(+)-Bitartr	81,76234	97,17805	100,5162	112,4856	101,9307	112,688	102,7251	104,9609	124,1217	111,969082	95,4970547	104,527216	90,48029375	71,50809
Norepinephrine Bitartrate Monohydrate	90,19975	100,4628	94,33522	87,91721	106,732	112,2367	103,2326	114,3365	132,6901	112,350949	85,0141855	96,4706549	85,32906662	73,71783
Quetiapine Fumarate	67,85747	82,30226	90,60124	41,06252	88,51785	98,24373	75,32959	78,05942	89,19066	98,8558846	75,2202547	93,7591548	50,32176516	74,29592
Imipramine·HCl	77,15911	88,57718	101,3092	89,46692	92,90018	123,7787	77,55218	89,52396	89,47673	101,836101	87,173606	94,4236457	65,31958203	73,1299
Amoxapine	89,82051	79,51239	87,74728	91,02116	93,49416	108,7419	78,97486	93,88052	90,87676	104,509879	85,6495559	92,9811451	81,86695954	83,5607
Metoclopramide·HCl	119,5751	97,11923	105,7415	99,24073	106,4168	104,1743	103,1036	99,84956	130,1088	103,609813	93,7687575	97,2603887	94,28346893	93,14582
Nalbuphine·HCl Dihydrate	116,5236	99,65162	97,9188	91,88845	107,1148	108,756	94,92857	108,1878	153,3986	111,469837	102,341038	109,512616	103,9697079	77,01165
Carbachol (Carbamylcholine) Chloride	134,8157	99,0173	104,071	90,14161	108,6707	126,1376	100,4701	112,6752	139,7316	116,370131	86,4766638	108,781329	110,6539974	96,01963
Ampicillin Trihydrate	118,4172	97,25439	96,31566	97,36706	106,7925	113,3154	100,2851	112,482	143,2474	110,331816	96,3694259	108,665906	105,2592244	91,38939
(±)-Atenolol	124,3634	94,47013	96,53537	96,93388	106,9091	115,2841	103,6438	114,9283	121,2282	109,323168	88,4529428	109,340702	108,7972161	90,89623
Atracurium Besylate	85,88886	72,53319	89,42682	49,46176	81,5092	84,80114	86,28672	93,16512	81,51513	79,8047774	103,235442	77,8635848	30,8631106	58,74812
Vinblastine Sulfate	23,97895	5,187363	84,25585	5,963521	75,25774	20,46177	35,1999	0,404196	15,24129	24,8148578	38,3295128	44,0177075	15,47222981	4,005562

Azithromycin	33,20077	25,28109	78,45689	1,894732	93,64169	10,11631	41,63369	13,47884	16,43971	43,0971427	59,8122946	42,7009276	11,41908791	5,977395
Aztreonam	72,38293	35,91323	93,37618	1,685972	94,89753	11,97638	59,75899	17,45799	8,411252	44,3712787	105,617053	38,5114401	26,48296203	10,71242
Betamethasone	52,97382	50,24325	36,32173	1,790959	85,62872	17,02726	58,76989	33,7873	4,715523	79,0434805	112,476045	35,0722407	35,18344901	14,03372
Bisacodyl	102,8892	89,46265	35,81596	77,25876	80,85742	108,399	19,08868	16,09891	67,17976	104,539196	87,0175893	95,845029	21,21918708	76,73679
Buspirone·HCl	99,62008	97,21639	102,4352	100,322	102,8831	117,0314	99,34134	119,7237	109,988	111,409274	96,7674295	104,551108	88,51146083	94,42225
Carboplatin	108,2219	96,81971	104,4173	103,8152	105,1815	111,2331	94,52153	102,5898	113,7674	111,035158	111,344253	89,7106479	24,75588537	88,21908
Famotidine	107,4654	96,64923	106,2004	92,88952	102,5136	104,102	102,4139	106,959	131,8824	105,038701	84,3114225	100,714407	99,13814029	96,20525
Isoniazid	139,8945	99,03021	98,12768	93,34771	102,2863	102,1236	113,8234	105,7918	158,4148	108,040675	85,1422739	104,500801	98,85514357	102,342
Ticlopidine·HCl	110,2903	93,52811	91,80622	90,93163	92,17334	111,0112	99,16853	108,85	111,8595	103,344508	96,1237114	100,799656	83,25929991	69,43326
Clemastine Fumarate	5,613547	60,13405	79,61571	62,49559	61,33565	66,88274	59,73472	39,33443	13,14235	50,5827638	18,6958521	66,6180141	0,311631074	40,36943
Vardenafil	106,8344	98,15036	107,2556	69,4139	100,6907	98,80907	107,1936	89,72297	116,5843	112,21997	95,3831295	99,1196075	92,50101143	26,24615
Linezolid	114,7337	98,39719	108,0908	93,62741	97,58406	102,4292	103,0061	108,2896	129,313	111,962133	117,5503	96,0836864	78,70239595	98,48366
Docetaxel (Taxotere)	41,58711	45,08934	39,02884	2,593064	92,39038	21,17349	23,77647	27,27317	11,69166	36,1897338	63,344292	52,692459	15,42300509	12,97168
Olopatadine	117,4184	97,84196	106,2544	100,9027	107,1033	115,9481	108,344	111,8589	133,4123	105,708655	104,483554	103,265808	89,9468419	95,47681
Tolcapone	64,45661	102,9506	103,0125	87,24815	84,39434	112,599	101,5747	100,0457	122,7128	97,4991941	93,189749	95,4069246	80,56978472	92,47366
Olmesartan	129,7222	97,41481	103,1749	95,23268	110,4762	119,1125	104,8	115,4209	135,7352	98,3943204	93,4686619	108,693388	96,83853876	97,63429
Carbamazepine	131,4014	99,20313	101,1023	97,07543	105,1377	102,9655	96,71959	108,7362	128,2513	103,623855	92,7177818	110,200872	99,50969213	93,57724
Cefotaxime Acid	124,6306	98,66484	102,3264	98,54288	109,5183	116,0289	104,5173	114,5363	138,5031	106,544295	104,204539	106,566776	97,09700088	95,86986
Ceftazidime	108,8583	96,07193	103,7609	97,67491	105,1601	102,4029	105,4845	111,7342	116,967	103,217908	97,8741145	104,176912	94,44509471	91,87308
Chloramphenicol	100,7371	100,1567	104,6338	98,71359	97,83699	105,2901	109,0581	102,6294	131,898	108,125987	102,252206	97,7570682	80,94475375	85,67253
Chlorambucil	134,4068	71,8195	109,9137	88,53187	96,63039	27,02565	79,56563	94,08087	97,98208	98,9103757	117,555173	66,5617124	30,76588341	56,35042
Chlorpheniramine Maleate	102,0182	93,00637	103,7702	97,4371	105,7678	113,3706	94,17214	102,9599	115,4976	110,369776	105,99332	103,983099	88,12940324	90,76109
Chloroquine Diphosphate	66,69466	79,93707	89,4151	102,2382	85,55348	111,8196	77,54751	85,02502	53,55299	163,076005	76,7389353	81,3556356	59,60957869	87,09871
Thalidomide	121,1323	104,4365	104,0294	101,9916	108,6549	96,82761	112,8412	112,3729	137,089	111,835084	98,9873855	103,507332	90,63989281	89,29922
Ciprofloxacin	119,1344	102,8721	96,7579	99,02591	106,5205	107,3191	112,9184	106,9435	129,2033	115,373753	93,9481303	112,527681	96,06322096	100,0291
Citalopram·HBr	105,0621	91,24209	99,53017	104,6007	92,30884	98,94079	90,37484	96,65365	114,2882	108,307933	104,649757	100,106323	91,75525634	89,46671
Nisoldipine	31,51222	51,03122	100,4204	15,37077	58,73335	37,85138	68,72866	54,67873	22,98749	60,2991629	83,8863593	64,5451176	16,20453038	65,9484
Olanzapine	121,9632	90,51573	95,08615	93,14103	98,60915	104,4053	89,76265	97,51027	106,4171	101,949654	90,6755203	99,686741	80,90389984	96,85812
Lovastatin	72,48837	5,423672	78,3758	87,18231	42,75988	69,10782	45,88481	28,92072	77,23597	3,93588838	1,38749747	80,8020806	12,30273952	0,339897
Lamotrigine	123,1303	96,78379	94,09967	95,47736	103,9694	91,65918	107,1651	110,3034	124,7324	106,512937	83,1974861	99,9676137	88,22709046	96,05455
Azathioprine	101,6849	13,31935	24,31858	78,42075	24,2918	77,53392	27,75464	22,80732	55,88026	91,9914917	41,0254464	50,23615	60,70506009	92,9335
Sildenafil Citrate	99,09	89,04375	90,49275	81,37413	77,66715	100,7085	86,45628	83,64312	103,4976	96,2132968	71,6179471	97,0979749	68,36061964	91,27873
Atovaquone	19,0525	75,64261	69,6508	75,82784	60,17815	38,95643	70,43541	31,91188	93,64939	24,2941342	49,0896003	27,436214	9,096337493	48,87916
Sertaconazole	59,974	64,00073	67,96574	38,20905	47,32146	38,60795	60,50802	65,7868	73,46475	70,6647868	101,298978	71,1659854	36,31953312	47,80104
Cefepime·HCl Hydrate	98,53167	101,44	102,3387	95,97727	110,728	108,3676	103,7548	121,2455	140,7135	101,162768	87,4192302	102,98768	93,82620346	98,00509
Aripiprazole	2,138989	44,37625	75,84844	21,26116	41,7529	28,73272	61,92462	8,773929	14,84275	24,2254241	14,8805288	40,2426744	7,926323012	36,86441
Clarithromycin	117,9048	98,00416	107,9769	95,04957	105,6061	101,6573	96,49307	111,9823	114,2683	103,099212	86,2558784	109,391031	95,35433905	87,40821
Clomiphene Citrate	0,748029	9,254336	53,03224	19,75397	5,337131	20,74748	3,811063	0,645264	0,251093	2,93959981	0,26096586	36,8527763	0,080808717	0,961273
Clopidogrel Hydrogen Sulfate	131,7712	64,12188	117,0027	56,56657	99,73363	120,7589	98,95049	147,6431	201,3151	100,264033	129,044273	103,395506	80,51330445	110,9844
Clobetasol Propionate	120,7665	62,65846	121,2393	50,56086	103,4879	133,4773	116,0215	133,846	209,4989	103,274012	110,550215	99,0884692	91,55955335	43,7259
Orphenadrine Citrate	140,7889	57,44731	115,9615	60,78222	98,62293	130,3175	107,8363	142,2028	213,1904	101,164922	113,806437	106,003238	85,59963346	103,0834
Crotamiton	126,8454	67,20527	117,589	71,8921	99,25239	128,4553	122,0093	144,5715	206,4809	104,948476	110,154242	99,9724455	88,92443813	74,15092
Cyclophosphamide (Free Base)	114,3619	95,42583	101,1636	93,53287	106,8256	111,9868	99,94388	116,7828	116,0632	104,343873	87,1325903	102,844849	89,13641689	88,09917
Cytarabine	63,32343	49,52051	73,23915	88,21744	99,22383	6,516758	54,17599	88,58747	32,27636	89,1207898	92,199828	42,562805	21,71774327	16,86329
Dacarbazine	142,6189	62,74575	93,32856	71,35847	85,55546	130,4653	89,86275	146,2704	163,1968	111,362748	147,627495	104,341286	98,4940769	106,6177

Danazol	121,544	80,1245	93,35868	80,23582	88,38715	105,2443	77,34957	79,80653	120,8653	106,800666	103,27242	89,0429784	62,17782937	87,66147
Candesartan	108,9534	98,64645	114,2278	109,5986	106,7239	106,7806	117,6587	107,8657	116,8495	97,9174458	92,3118677	105,994247	92,33567073	97,16132
Butenafine·HCl	77,79395	98,41073	107,5518	87,31285	89,40593	107,9903	107,5235	90,62165	104,3027	105,174156	85,163932	99,313576	61,22493938	91,80442
Dorzolamide·HCl	101,6757	98,13562	103,2232	95,42831	108,5139	110,5444	115,6612	105,2462	127,7141	99,1984562	83,6868079	112,051017	94,41497022	99,16016
Escitalopram	105,5345	93,02526	5,232376	94,36605	97,69527	113,4925	101,4375	93,88444	108,0968	100,295066	85,041515	96,3806878	83,58164557	86,29194
Eprosartan Mesylate	97,17858	103,6919	104,4302	102,1356	103,9502	106,9704	117,3535	106,7956	143,5814	102,63715	89,3492999	110,00291	88,09647535	94,53016
Entacapone	87,10432	99,32784	107,261	85,42681	106,0622	97,93305	107,3686	112,4895	136,544	101,214307	93,4385981	101,43045	86,27298165	99,14497
Bleomycin Sulfate	85,36799	29,21307	77,06874	3,727535	38,45499	11,46509	50,82386	66,51998	27,665	80,9463947	79,4135323	61,563956	18,54136101	27,40165
Guanfacine·HCl	107,1616	97,02121	95,24145	94,42333	97,30786	96,65151	87,37566	100,4996	110,7898	102,172394	94,6571623	100,414235	88,7400194	86,90072
Tizanidine·HCl	121,5949	99,46876	113,4596	96,89988	104,8835	114,0084	118,4665	109,4675	128,2575	107,185536	86,2716489	104,64092	89,17775839	98,37155
Carvedilol	25,41169	68,53582	94,72027	56,71758	33,75563	67,15784	49,9601	82,15532	26,2287	60,9179956	23,733597	83,0387252	5,710266535	50,18649
Desloratadine	51,1069	85,66787	101,5513	86,64807	100,66	98,77318	84,8988	89,30566	70,71766	98,8400449	94,1860643	92,5289925	70,20203277	86,35517
Dextromethorphan	86,82849	87,52151	117,2404	96,49393	98,71577	102,0823	100,4636	115,1562	137,1023	112,648848	98,7961444	101,63921	89,05320258	90,60314
Diclofenac·Na Salt	91,03268	71,32553	129,3937	75,30563	106,0284	116,0674	130,8181	141,5235	235,766	104,655364	133,161297	112,411771	88,76703204	103,3745
Zalcitabine (2',3'-Dideoxycytidine)	126,5655	86,06285	130,7715	80,7956	111,0973	112,0235	130,5527	134,3896	196,5072	108,725936	122,190383	110,793986	99,32520371	111,9691
Diflunisal	22,91554	19,4401	19,22504	1,532713	77,13872	6,481291	5,670577	8,203223	8,763923	13,9455084	47,6851877	36,1708844	7,273572764	4,890265
Disulfiram	8,827631	87,39317	111,561	5,179635	99,77158	106,2396	107,4322	92,26934	0,47904	80,6557601	94,4913866	90,2368906	48,14421673	35,48664
Doxazosin Mesylate	51,83762	65,7437	113,3944	65,79712	90,21354	103,763	112,1918	125,2654	152,0947	100,50582	118,225515	112,891894	59,95386451	72,53937
Doxycycline Monohydrate	117,3212	63,37983	98,7493	83,1623	61,482	140,1375	97,4083	127,0574	172,4913	102,327896	125,020564	106,100338	94,41529537	104,9326
Enalapril	100,2343	105,65	103,7513	97,82046	110,9969	113,8691	111,1455	115,4532	135,2207	106,543539	93,7288516	106,965916	91,35849719	97,32636
Esomeprazole Potassium	114,0601	101,7413	110,4974	76,69113	116,1931	112,2641	134,3673	110,6375	101,1371	101,179345	105,312562	112,222169	76,31010126	94,69797
Flumazenil	133,8419	97,8733	82,9044	97,76969	89,84047	105,9106	97,58851	105,514	124,3825	102,270691	92,3319604	103,853587	89,41349911	82,63852
Gefitinib	43,55854	62,78513	53,52896	66,05461	39,62788	74,14716	31,85028	50,09501	1,038666	56,4862143	40,897457	74,8400774	14,36664608	13,86312
Imatinib Mesylate	44,5032	85,02178	99,40248	79,34003	99,19876	107,4939	84,57514	84,21186	90,86192	98,2120553	87,5515963	101,662225	33,01045662	104,2865
Idarubicin·HCl	1,63401	0,07289	2,490649	0,140193	8,591467	0,360325	0,083869	0,31188	0,128164	0,17273441	0,11688225	26,6049296	0,261615597	0,189081
Montelukast·Na	89,05608	93,05409	90,05915	96,18272	99,9966	96,54411	105,6422	103,9316	122,3778	103,311346	101,482054	106,200045	90,82061356	85,14717
Exemestane	105,7831	91,23723	106,7055	71,80783	100,2582	99,90189	89,46126	97,32916	95,71449	93,7199608	89,3589451	92,0302131	46,25092566	92,91456
Dinoprostone	123,29	85,93993	98,09341	75,50538	102,3833	116,9196	113,5855	95,12294	123,3205	114,233267	94,562862	108,655375	79,0568201	68,24102
Metformin·HCl	146,6416	90,84705	97,58709	103,3829	103,3081	114,8483	115,9798	110,3668	148,2492	109,27422	100,416482	107,13686	96,69656162	95,51659
Anagrelide	132,5747	93,53204	93,2081	89,37285	102,5612	108,7504	108,411	84,31702	125,0905	104,381284	94,1427845	115,059303	106,1714054	87,43388
Dofetilide	128,0723	94,74471	102,7062	98,277	105,0161	130,319	116,9114	99,20681	125,3022	91,7682402	96,2417252	104,299327	92,4097187	87,78863
Estradiol	174,7237	57,94972	108,0301	21,83246	95,85435	94,61206	95,46876	94,83176	188,1883	103,548557	105,544109	106,854214	77,0859245	86,96068
Estrone	86,06805	86,41802	99,72262	91,70758	101,9024	107,1495	96,74608	106,0367	118,1434	114,63683	96,701084	105,117723	87,30190298	85,19995
Etidronate Disodium	130,0637	92,98101	102,3234	96,32635	105,2033	104,9841	109,4187	106,5535	123,1524	106,773603	93,9303578	102,274081	94,30487308	93,21724
Famciclovir	133,8517	95,94701	100,7992	92,6442	103,4067	114,8078	99,74579	113,5353	123,741	110,861837	101,230485	108,947041	103,2611682	89,81165
Fenoldopam Mesylate	146,5033	96,41628	97,90405	87,67187	93,80344	97,3118	112,2923	116,2556	136,3533	116,073139	104,746246	106,517471	85,74962187	94,65115
Fenoprofen Calcium	134,5708	98,03406	100,4242	87,82286	99,31627	103,4605	102,739	103,8095	113,5419	107,551165	92,7374074	106,858455	99,49004095	85,23254
Fenofibrate	98,59881	88,39639	96,18953	84,6937	95,8409	97,67851	89,76225	104,9515	122,8365	106,303521	93,996421	92,6505035	69,13710649	89,42534
Finasteride	124,9973	89,93291	100,1584	89,68095	106,0547	111,6619	102,7983	109,4015	111,2204	111,620536	81,3228747	108,722488	87,79111468	97,28032
Fluorouracil (5-Fluorouracil)	156,6468	44,96188	47,21195	90,46213	86,38589	83,34717	81,9245	114,2422	73,88409	20,5039577	132,475391	73,6184968	63,5540016	37,60875
Flurbiprofen	162,8711	39,14213	109,8637	101,6804	100,8478	105,3861	106,5591	105,3401	130,7748	111,583232	102,359355	103,291367	98,8665247	91,21172
Erlotinib	49,51063	62,71569	36,63891	64,17193	48,52183	85,91051	59,26009	58,08145	5,686381	73,5788723	97,6501292	69,1031544	37,2432299	31,88819
Tacrine·HCl	75,93178	93,55411	91,41218	88,86278	96,25395	108,0466	99,54409	93,10155	105,8124	91,668061	110,823327	96,0742457	75,59076764	92,28939
Galantamine·HBr	125,8484	95,40314	104,1483	100,4506	98,75165	102,9897	110,0444	95,14033	124,5769	100,747977	91,2546821	111,644384	2,679599903	88,49471
Amiloride·HCl·2H2O	136,0652	87,30356	101,0858	99,71062	90,4025	103,4954	92,66429	94,38099	119,2071	91,1805774	93,3050439	97,1979305	85,341398	81,71167

Amlodipine	59,77054	53,84349	96,12556	74,16876	92,0141	119,5293	104,241	81,04702	51,91499	91,562495	69,7750938	91,399144	45,6889262	76,08875
Diltiazem·HCl	121,5207	93,49035	97,25786	91,42271	93,21664	107,1801	98,22152	92,14376	112,754	99,4813202	90,1695519	97,0412868	83,11105051	89,3664
Nifedipine	142,4034	107,3886	112,8074	86,09444	103,5579	107,9217	115,7679	97,42798	122,6306	98,3652446	89,6556454	122,638275	72,917507	94,82362
Nimodipine	122,9203	79,36608	112,5027	74,85742	92,64394	116,807	107,2196	81,1044	102,2933	100,776296	98,5894292	95,8312631	66,9117805	87,60513
Verapamil·HCl	166,6731	89,2685	92,48213	46,47503	82,20425	107,0432	80,1969	79,55804	80,11755	94,4235519	84,1220258	101,423953	85,08087679	33,09983
Gabapentin	126,0178	100,1437	109,1685	102,3384	104,6841	105,7717	120,3609	107,3897	123,1425	106,232937	95,1995226	107,581897	92,75760226	91,83051
Amitriptyline·HCl	55,00845	83,51211	99,71446	91,84327	93,05717	107,2707	87,95879	87,80957	76,21155	100,225918	95,6513099	101,422885	75,05906862	76,19674
Floxuridine	134,2472	14,83075	56,76514	8,834479	39,01457	28,76781	41,62848	17,88662	111,4675	8,44028856	59,6064255	25,8105705	8,000243391	70,45727
Fluocinolone Acetonide	157,2375	64,37004	117,8555	61,6401	103,5547	128,0845	134,0132	134,0909	205,705	102,058777	140,130751	103,955701	95,41108371	65,5255
Flutamide	122,272	98,25143	107,7641	85,41684	98,66374	110,5493	117,7836	92,51005	126,3849	105,157276	92,7857149	97,3968138	57,27915889	92,75239
Fluconazole	105,357	97,45921	100,5235	94,51486	108,3696	120,6754	115,1193	107,6243	119,6927	107,078782	93,6364058	106,388309	94,48266768	86,53393
Furosemide	148,3735	102,0102	107,5812	93,83943	107,7794	113,0832	117,4495	116,961	129,0541	111,422041	104,818908	108,244018	110,4864141	92,9595
Ganciclovir	123,2741	100,2194	110,1441	101,5235	109,5334	110,1998	107,1115	106,9188	129,2695	104,932875	98,0966397	99,8106654	100,7670627	89,29915
Gatifloxacin	122,0872	85,937	115,1856	84,71439	109,3626	115,2078	121,796	126,2981	218,3785	114,211244	130,603418	111,398409	90,05235263	104,9956
Gentamycin Sulfate	171,6942	81,65893	116,917	80,46797	103,1091	113,4819	133,227	147,5124	214,0818	114,540581	129,226749	111,459333	98,18981475	109,4512
Gemfibrozil	106,0416	102,3484	96,22335	107,7811	102,5875	109,6065	111,6257	110,1477	131,7967	106,015273	103,46678	103,828527	95,27393938	90,10837
Felodipine	192,5781	68,19494	79,52261	76,43829	56,00602	80,13361	89,88524	79,33864	106,1648	92,1960291	84,4656659	98,354273	68,57344649	85,93129
Phenoxybenzamine·HCl	74,3068	69,52577	99,2148	59,64239	71,72989	75,52695	81,60259	89,46856	92,91378	86,2666453	90,826625	88,0705669	51,81233801	78,07993
Trifluoperazine·HCl	0,27573	30,99654	78,19945	13,99238	14,65806	34,97724	31,47008	2,306664	0,23743	17,8671586	0,23942547	49,5678258	0,054873588	9,72309
Latanoprost	105,4405	91,04117	91,32575	101,8047	94,79415	91,5749	96,76556	116,8055	115,8798	107,464078	90,0393971	101,159209	94,91087412	77,85602
Alfuzosin	104,2506	87,35112	95,43773	88,1388	91,62149	90,96115	104,8652	98,35943	104,327	98,1553883	90,1487389	101,692294	78,71258607	89,73038
Bromocriptine Mesylate	127,959	56,56644	67,97274	48,19795	70,7446	87,49252	87,35311	81,95761	83,13292	84,2738854	97,5078656	78,2589237	58,65963969	63,92142
Clozapine	118,0206	81,42449	98,77042	89,236	96,43509	96,77932	87,05326	95,2343	100,3977	94,2061426	91,852119	102,666161	86,20810651	88,72604
Acitretin	164,8027	108,1082	105,9336	77,24025	98,67181	100,9199	111,568	78,25106	106,5086	92,7988581	87,7389924	105,843499	76,16111436	49,44639
Calcitriol	144,7892	87,96694	102,4696	45,13946	74,4297	115,6242	102,3727	72,48172	86,11454	97,9153375	95,1047789	92,4940957	58,84001163	83,4012
Ketoconazole	51,32857	47,39296	76,06632	70,16613	71,23121	76,3218	97,72228	84,94855	84,23685	94,8906188	88,5246503	65,3673657	26,78857889	83,58684
Glimepiride	161,314	92,52442	100,2406	82,49907	95,91114	108,9989	108,0803	100,3199	126,0694	103,808757	94,6380842	109,694766	99,79226016	81,35248
Hydrocortisone	125,6222	69,3111	113,5567	71,23323	100,6718	103,1365	124,7357	137,7803	201,7031	107,858402	134,660604	108,302506	103,9481008	108,7189
Hydrocortisone Acetate	169,1041	69,17001	117,0874	69,5695	105,8861	114,4061	128,6975	137,9445	205,0731	104,658564	127,060896	106,34928	100,6866592	106,6627
Idoxuridine	111,125	100,3812	104,8265	82,05951	94,68628	118,448	92,68219	108,7927	108,6874	105,165074	108,349069	102,204414	93,17347159	70,32195
Ifosfamide	151,2849	95,68657	104,3423	95,62475	103,9318	110,4539	113,568	103,803	125,8033	108,17574	93,4247742	108,771313	105,7102353	89,35476
Imiquimod	84,53655	92,45852	94,74583	98,38362	92,76117	115,8175	101,6618	90,37934	112,5827	98,1993631	95,7214143	96,4166996	71,94943879	77,35497
Indapamide	123,14	98,42176	94,78171	96,53205	101,244	100,2623	111,7297	107,6392	134,5513	108,812143	105,281799	113,163091	96,7170039	87,20041
Itraconazole	83,69261	50,71342	99,62263	46,08281	76,87676	109,8243	72,08923	75,29368	48,45596	94,6798878	99,1651779	79,0692722	19,19129999	32,87982
Levonorgestrel	149,9926	52,83778	95,60932	90,8096	82,88662	36,31634	67,03701	65,75541	123,6645	25,5981299	95,9367105	74,3387061	21,51451558	90,15236
Levofloxacin·HCl	119,1383	97,71623	94,00818	100,1137	100,5566	98,93541	103,5832	101,8813	116,3629	107,298819	106,491113	103,998367	101,5032015	93,31708
Cromolyn·Na (Disodium Cromoglycate)	123,6372	92,49561	103,2612	98,64176	100,8476	93,98483	108,4656	96,0595	121,568	103,413719	86,3813173	101,100718	95,39060088	92,22873
Capsaicin	102,9006	96,59195	102,2207	82,29419	98,40393	94,46397	112,462	94,47406	105,8137	99,1242247	73,3636851	96,6003131	73,24282386	94,38097
Dexamethasone	174,5202	62,0945	118,1071	68,21885	104,7775	128,8152	139,3025	129,5877	224,2821	97,7172389	112,321117	110,888111	91,99863111	107,9196
Dipyridamole	102,6848	89,35769	115,7364	94,44577	96,45972	94,91235	82,10856	81,31792	92,52249	88,0796671	87,8319783	86,4467441	40,21052589	87,07758
Ethacrynic Acid	155,3159	92,56407	120,1686	71,88083	84,27664	110,6364	121,9959	108,4113	105,2947	106,016582	92,7376038	102,279087	51,31840991	93,33298
Indomethacin	120,128	95,97362	100,7356	87,85052	90,90365	107,6032	120,2551	106,5972	119,7698	100,707785	89,4841167	100,715868	98,33860365	88,86742
Naproxen	158,0357	95,61983	106,8705	96,6711	97,70251	94,6185	109,8415	111,2235	137,654	101,338946	91,9311389	109,755227	99,45631506	88,68835
Ibuprofen	148,5442	98,85135	113,0035	101,4072	100,4347	97,34527	115,661	107,6419	117,3027	103,466823	103,138936	102,878408	101,0598215	92,19366
Bumetanide	127,9824	99,84001	105,299	100,7288	102,8778	115,8602	113,7626	123,5603	118,7326	111,550841	100,080716	104,289929	104,9237402	92,53421

Neomycin Sulfate	133,7697	95,0235	101,8912	102,4417	101,6533	100,8309	107,1356	105,6528	121,4526	104,246319	93,9878045	105,180018	102,4430331	93,59177
Leflunomide	132,3004	82,36758	79,61006	89,00258	86,76993	113,6454	92,5107	100,1952	127,3158	90,9876701	75,7643588	92,8679718	90,0812929	78,46392
Lisinopril·2H2O	172,9227	97,31672	105,3945	114,1382	100,7469	119,5539	82,19302	103,7734	133,6593	88,6703655	111,503519	93,3290775	93,67079372	90,61525
Loratadine	85,78497	70,67049	95,03341	29,23908	76,26657	60,58613	78,83121	63,95127	104,868	77,9864883	107,752433	73,0546817	39,34625131	81,10502
Losartan Potassium	146,1228	101,0787	101,8645	93,77584	104,1928	111,7471	115,9183	106,996	128,2089	111,223591	83,7048447	108,075004	92,57373159	91,93132
Mebendazole	55,94023	36,78803	90,88457	1,68914	92,78204	7,379159	52,90447	11,15371	13,73994	22,9994557	54,0318659	44,4450846	16,00468805	6,846259
Medroxyprogesterone Acetate	139,8179	85,1953	111,8393	77,06835	93,81988	105,8012	90,88402	102,0129	128,843	110,396696	90,5569065	94,2441884	87,69840939	53,18079
Mefenamic Acid	127,4995	99,14145	101,9075	104,5859	100,8706	107,202	119,0844	108,4262	113,5993	103,268628	90,3453098	105,17995	100,6588594	96,09731
Melphalan	118,4259	68,43325	118,5195	59,46905	94,23908	13,44765	87,23614	102,3606	80,73832	102,738676	107,093719	75,7962487	18,91380485	45,06607
Methyldopa Sesquihydrate (L-?-Methyl-D	153,1669	101,9895	105,5753	102,982	104,7315	100,1957	109,3498	111,0834	130,8411	112,24954	97,4038599	107,163171	96,14606588	92,86918
Methylprednisolone	159,3588	71,67848	126,0935	71,66629	102,943	107,2812	133,417	141,9859	206,9203	107,200452	140,269198	107,042551	111,9389541	99,94184
Auranofin	0,20434	0,052777	0,062646	0,129948	0,059083	0,060565	0,083105	0,063933	0,080765	0,06889578	0,06016641	0,11320161	0,056981628	0,153881
Captopril	158,417	91,70264	95,67832	100,4365	106,0972	121,9778	101,9971	106,1326	126,6352	107,243089	100,30647	103,303247	106,8242487	92,62576
Tranylcypromine Hemisulfate	111,6906	89,35566	91,88494	78,94554	96,3959	121,263	115,089	115,9287	161,0588	107,876541	114,137009	103,6561	112,257032	101,4903
Piroxicam	116,6232	89,91092	104,4927	97,27239	94,51664	109,9383	103,3701	103,6275	111,507	99,6816075	92,0621621	100,163243	101,7828643	90,45874
Moxifloxacin·HCl	129,6373	91,89301	94,02391	88,94167	97,62153	102,5253	94,11076	107,2546	109,6698	103,206542	93,4284077	103,154764	98,09745717	88,32672
Carbidopa	99,6934	89,96818	106,8006	70,32839	100,7522	102,9788	114,2105	107,0491	100,6554	93,6219165	98,3858996	98,6283015	85,95681839	92,77674
Ketoprofen	122,6934	90,22225	95,86838	97,65756	101,7745	99,5019	115,2082	100,8225	115,5777	106,44927	98,1198308	99,3390892	100,4553808	89,24521
Meloxicam	126,1333	96,14042	102,5491	98,10484	102,8803	109,0825	107,2122	100,917	121,716	106,505923	102,765148	100,10372	102,0368413	90,26721
Terbinafine·HCl	122,6674	96,62142	103,5505	91,94625	94,78674	104,5896	111,9965	98,59321	109,4288	111,868305	94,8179538	97,6331364	95,10832281	90,24923
Sodium Phenylbutyrate	128,4725	88,51098	92,1825	99,5359	100,8593	108,2194	105,1876	106,2603	115,8322	105,045777	103,459802	102,217927	108,7450617	90,48404
Metoprolol Tartrate	130,5147	95,63483	105,6843	99,90462	107,3475	106,4394	106,1665	99,43118	107,0413	111,817534	110,043984	100,019334	106,3608615	95,27866
Methimazole	109,9206	94,48248	110,7588	94,70574	97,5741	101,2675	108,9025	103,979	117,0258	104,728805	99,7094266	106,761886	108,6744133	90,81639
Metronidazole	132,2048	88,36267	102,2559	102,4168	103,5213	122,4412	108,9203	109,7305	113,3024	110,009606	107,778658	108,3016	101,4652147	90,00167
Minocycline	153,0656	61,17057	80,17933	88,36728	55,78065	105,6705	65,50935	109,7149	104,5797	111,758222	97,1338549	97,1441046	99,39378313	87,20738
Mitoxantrone·HCl	0,790797	0,045065	1,522109	0,084752	4,67833	0,055152	0,058507	0,046735	0,106096	0,64360215	0,34776485	11,8614549	0,054832959	0,04857
Paclitaxel (Taxol)	24,64761	26,86927	23,70456	2,201459	71,90925	2,998902	20,35805	0,54112	10,56618	10,144985	30,1491724	17,467592	8,656357979	14,19513
Nabumetone	103,6282	95,35145	101,2506	97,31824	104,6994	120,352	106,9039	103,5591	132,8648	106,890066	107,182776	110,263154	101,4899044	96,31878
Naphazoline·HCl	118,0108	91,6027	104,1296	99,61721	104,5891	108,2891	107,376	111,6397	147,4581	114,413916	112,89775	106,880234	98,94662506	97,40956
Nefazodone·HCl	36,98115	81,75412	88,49666	78,99477	84,50451	108,8883	98,29031	82,1182	112,3201	103,242823	93,460523	81,8916445	39,44393166	81,95167
Norethindrone	132,4649	90,17151	108,7171	97,12936	106,0117	101,3069	112,6718	75,55443	114,8366	113,856147	105,95743	116,084254	112,6066364	88,11681
Simvastatin	28,29387	4,828668	83,47592	70,50265	40,17426	48,03521	42,50564	23,57254	33,91505	1,46364702	1,12568368	76,94393	14,8858368	0,151309
Goserelin Acetate	95,1499	96,24862	99,81211	107,3385	98,33847	100,2283	103,5404	95,51833	84,28417	95,1976113	102,300499	100,646517	86,56809707	92,88147
Raloxifene·HCl	37,39923	54,05363	93,40521	69,33744	73,45106	61,27712	15,22121	45,33025	18,81301	71,9148405	42,7003138	69,196823	12,4419713	22,65321
Rifampin (Rifampicin)	65,14056	89,95329	97,91201	94,79601	87,83268	101,4093	109,9263	98,70911	91,58489	96,2937171	112,295233	95,3401673	84,63483164	85,67308
Etoposide	18,62649	1,720053	46,65813	2,872216	25,51421	2,999124	54,98146	35,21238	39,48843	20,2900866	36,1222612	42,3019509	4,82086452	22,48147
Mitomycin C	3,181315	0,099837	2,95406	0,169473	7,822389	1,809896	0,04209	0,135909	0,056318	0,05346963	5,63376835	23,9710784	0,545302779	0,657669
Delavirdine Mesylate	69,44057	90,33013	92,83269	100,6025	89,79927	101,1691	109,4644	83,79412	75,05829	97,9799573	101,773741	94,9903229	90,27527596	81,7719
Daunorubicin·HCl	0,313988	0,048365	5,742864	0,054793	18,7189	0,217473	0,031444	0,057267	0,052034	0,04031722	0,04545771	21,0282048	0,130232944	0,078993
Doxorubicin·HCl	3,14784	0,43361	23,81604	0,790164	36,28742	3,410411	0,108505	0,448017	0,045729	1,40692645	1,26200957	34,6377311	0,661128475	8,450409
Cetirizine 2HCl	97,37686	92,58473	104,7948	111,7243	101,6012	99,43616	115,6941	105,8366	106,9033	94,2729585	109,955742	102,978976	104,3858614	94,8459
Norfloxacin	78,88847	92,2949	101,5957	99,81762	99,79444	99,09678	99,67291	96,19465	99,88306	95,793472	107,864886	103,567646	91,70501472	91,67863
Nystatin	81,45201	90,68211	111,9281	87,12112	104,0657	99,56335	108,0192	104,9494	104,4637	99,4780518	106,637919	102,255556	90,97562503	90,41683
Ofloxacin	97,35975	62,79099	111,7059	104,0449	99,91454	33,20074	70,11106	85,15919	33,33163	87,9779163	118,458913	73,5668175	88,72490943	65,77859
Omeprazole	93,42687	99,37978	115,135	79,56569	113,9981	100,9529	121,3731	101,0387	78,10597	95,2939487	119,410843	108,152828	93,98384481	92,64786

Oxcarbazepine	95,20074	57,95164	111,816	24,83343	93,53266	73,4577	64,58072	77,98283	52,08007	102,739578	102,501271	92,8987206	50,94642335	33,05632
Oxiconazole Nitrate	78,33711	52,69004	68,41096	40,08842	63,05543	84,604	80,13022	94,45259	131,8159	90,6620212	108,541138	76,5259118	60,41316193	86,64158
Oxacillin·Na	141,3986	62,3223	126,6704	72,81808	104,2437	121,8973	139,8244	141,5259	205,9005	102,256319	143,531366	111,093021	119,5316223	102,4947
Pantoprazole	125,4646	72,58885	119,3752	62,96066	106,6531	107,572	139,5169	124,4502	180,7368	108,032124	149,702659	109,731191	97,2385729	113,5535
Paroxetine·HCl	1,588085	77,81422	99,27475	45,85718	9,450484	66,37981	63,69828	91,25336	2,284051	86,9315691	26,4686596	77,6840629	0,216469369	54,56927
Penciclovir	100,8218	104,3028	110,9855	107,8284	109,8044	97,27817	109,9049	103,5228	84,00128	101,905359	110,219542	104,362095	96,87487113	99,42612
Pentoxifylline	98,55663	97,07533	99,04515	89,53188	102,1661	94,48513	102,8879	98,86327	104,5749	105,842901	105,806235	97,1728679	102,656914	99,42637
Penicillin V Potassium	95,61622	96,08676	104,1478	93,21171	104,3406	94,66216	95,43893	102,4801	100,186	103,88062	98,4601884	98,4048456	105,9315532	103,3834
Piperacillin	96,00946	96,5115	99,5716	101,5624	103,5472	92,83694	99,33637	105,8984	94,84479	104,882215	103,547168	101,595746	101,4127294	102,4425
Prednisolone	129,4803	63,9202	122,0484	63,70184	107,7664	116,4679	123,0365	138,6405	176,204	102,679338	128,125698	103,698423	108,2606056	114,1078
Progesterone	61,11597	76,72272	88,66994	65,70209	97,62988	114,0566	70,57695	72,509	90,33077	109,07119	97,9296099	77,9720272	72,62604168	105,8145
Procarbazine·HCl	81,77005	93,40792	101,0832	92,68629	110,0401	100,3332	95,29577	104,0242	85,91701	107,868578	101,507662	94,4422104	102,5525353	106,1962
Prednisone	91,3216	98,64095	106,7321	94,36017	103,643	98,77406	96,69519	111,2145	114,8377	101,148562	109,386583	98,8422887	102,9871185	99,64749
Primaquine Phosphate	23,68304	55,90784	91,04455	60,81436	69,66297	79,68491	44,41896	92,4995	59,66571	95,6870895	39,5585916	71,5837412	6,188345119	70,74716
Praziquantel	103,1097	92,23319	113,8654	100,5378	104,4663	93,8537	99,56619	107,7307	99,01906	107,263112	113,229983	96,2646128	95,97319679	111,3804
Quinapril·HCl	105,828	93,26634	95,40949	94,78092	101,1258	100,1326	94,59493	106,0939	90,24001	99,8090376	109,370318	99,2852376	98,54175726	100,6318
Chlorpropamide	79,35468	92,19738	107,4518	103,0879	103,8117	91,06604	104,5925	108,1487	93,75474	102,234972	112,596957	99,1099062	101,1630212	100,4282
Chlorthalidone	99,00184	93,13617	105,0347	99,19485	106,1547	95,40156	95,38904	105,1893	113,3037	104,555285	111,956428	97,2398087	98,21565154	99,4134
Chlorzoxazone	91,26018	101,1003	103,7745	106,625	107,0522	96,28465	100,4187	103,8853	103,0983	106,919105	104,651333	95,987552	98,31613505	99,64118
Ciclesonide	17,29241	27,71711	58,2316	14,45025	46,03434	32,71933	23,92713	44,41817	107,0828	49,080753	55,9857179	44,5408308	12,67777397	25,72788
Ciclopirox	9,70266	48,09757	66,46259	35,37128	66,59176	8,769151	72,47295	30,75999	10,37963	40,0222538	32,5430162	24,7855023	1,891253982	13,36908
Cidofovir	105,4098	57,47071	91,49721	69,75329	69,31661	63,34832	82,03145	77,63533	66,3017	80,9908585	85,1920682	93,7927566	59,94871154	52,58917
Cilostazol	73,49547	92,34716	115,8447	82,82466	98,11557	105,2987	106,7608	91,6465	86,5939	97,3749655	107,350858	84,9496081	82,30441587	104,7895
Cinacalcet·HCl	0,399246	44,01947	73,39402	0,195124	0,623612	45,27676	10,88963	3,658672	0,076119	0,41245263	0,23376811	38,8506851	0,049241254	17,6663
Cisatracurium Besylate	84,14852	90,94017	105,3123	54,37464	94,46756	98,95331	86,72	87,82484	56,69276	85,2589629	100,425164	83,0670712	45,94731771	82,75808
Cisplatin (Cis-Diamineplatinum(Ii) Dichlor	96,41525	99,04033	97,8768	94,98306	107,1254	97,82822	94,70768	96,48148	73,78304	98,2826347	99,3132072	93,1789669	90,35887144	96,37458
Ranolazine·2HCl	115,4157	82,60475	98,95562	86,01486	101,6968	90,35968	98,97376	100,0293	116,4218	102,122776	94,9849654	102,535614	93,38504385	96,94671
Ramipril	96,3364	92,48834	97,03242	91,45988	103,5342	102,1632	103,65	108,2017	134,0598	107,576425	100,387526	105,883036	99,29294633	101,2913
Ribavirin	93,94124	99,47137	100,1251	112,2674	112,2903	132,7958	98,93476	111,2547	88,19374	113,479841	125,822155	111,645234	94,03835654	73,90625
Nelfinavir Mesylate	45,33694	22,59276	47,6981	50,50074	51,2443	27,29628	59,03202	27,85586	18,90594	19,4263415	57,8898337	50,9914592	25,59286868	36,41084
Rimantadine·HCl	106,9694	96,55571	102,8039	97,72523	106,0758	97,19729	100,2585	104,9288	116,3144	111,829917	95,9435798	108,15587	99,25982305	102,194
Propranolol·HCl	131,6589	87,50443	101,7788	90,97531	114,0273	98,13703	89,33424	103,1704	127,5744	103,677926	91,9134932	105,693863	111,4304104	94,82098
Scopolamine·HBr	105,2325	95,44927	102,6428	94,69372	110,7765	97,63581	100,7194	112,4799	143,7519	108,238941	94,5233874	106,165822	92,63550921	96,66824
Spironolactone	96,54945	77,49286	96,20927	78,5798	96,42732	117,5137	78,13657	96,05765	91,80566	100,250819	108,668688	99,4601928	79,68101976	71,02733
Streptomycin Sulfate	93,48356	92,0852	100,8378	98,66574	105,8413	97,47921	108,0849	109,7414	126,1005	107,675322	96,0316873	101,894688	93,66903865	94,31894
Sulfadiazine	112,5474	95,36611	102,0255	95,07436	108,2337	103,5442	106,1385	111,7233	110,1045	108,920992	98,1961319	104,597542	100,6698495	97,56947
Cladribine	60,07427	27,56941	74,64681	64,99497	87,06049	3,532853	53,9001	80,66483	18,49641	75,5919591	35,158739	33,6334816	36,98284199	10,06993
Clavulanate Potassium	131,2956	94,8364	105,2693	94,82692	105,7771	97,23893	97,03174	118,3013	137,0388	107,220989	97,3501992	102,346622	95,40269264	97,77798
Clobazam	105,0324	95,21361	103,2589	101,7393	104,1465	103,7304	102,7849	107,419	111,0295	104,769593	94,7265104	101,496871	90,80632112	92,78575
Clofazimine	7,711071	8,984073	28,13099	1,563372	25,19446	3,344724	11,91359	10,73792	8,734426	0,95493295	16,1622518	25,6310561	3,156692733	13,84775
Clomipramine·HCl	7,860856	67,22794	97,61125	73,08947	76,58835	85,57554	68,10543	74,67463	7,76232	86,5433203	66,6823374	72,9585752	18,92269711	60,35874
Clonazepam	133,015	90,19646	100,0819	89,01817	101,849	93,13555	98,62092	103,51	128,0303	102,828309	85,8346988	101,27487	88,94023614	90,95657
Clotrimazole	70,77548	45,34885	73,96594	35,22002	54,68321	72,4625	72,6555	53,35724	74,77483	105,923243	96,9594246	68,2212144	30,49772212	56,69285
Cloxacillin·Na	126,3948	94,75824	97,45976	95,67305	106,3069	104,0053	102,2452	104,7356	115,3477	109,412041	93,875413	100,778817	94,97488892	97,3022
Colchicine	44,43402	17,86199	111,3626	2,423373	92,88148	11,45481	37,24756	6,385171	35,43644	19,1034495	80,7472965	34,5474607	16,85805444	4,271868

Colistimethate·Na	11,71116	98,41127	98,284	107,0519	97,64255	96,20815	92,23503	100,6533	53,12522	99,0135378	89,2885373	65,4253528	88,39618706	95,93413
Sulfasalazine	143,6168	95,9231	101,7104	91,63001	101,1496	98,8199	112,4884	105,4822	144,9709	113,989075	92,5069129	108,097929	93,27528476	97,57538
Tamsulosin·HCl	121,7479	88,53643	103,231	88,56791	104,7022	109,762	101,1257	105,2059	114,2414	113,182569	92,3723329	104,619253	89,78196683	96,07131
Telmisartan	87,75212	94,60062	106,0509	83,92494	98,27	109,8577	104,4711	75,75633	123,8087	104,461358	80,9000236	100,659385	49,4949751	99,82309
Terazosin·HCl	116,1297	91,89301	106,6496	101,3454	105,498	105,8656	109,9566	97,84719	115,3304	116,646731	97,4020959	102,748231	92,80536795	95,22587
Tetracycline	109,2585	93,18756	100,5743	93,78187	98,8225	98,95862	99,78876	111,4606	133,5081	108,779813	98,8803333	108,537388	102,9495055	97,27687
Temozolomide	130,9427	91,46358	104,6797	94,5268	113,6761	133,1301	105,4275	112,228	144,2717	120,924954	114,496512	107,286824	113,5131212	67,91482
Tinidazole	112,9059	94,98318	106,2522	93,83079	104,5004	98,16664	107,4318	109,2565	124,418	109,037395	93,7628737	108,245065	100,5024993	98,49669
Tobramycin	118,132	98,17676	106,2845	83,11155	109,9796	105,5305	104,684	103,2388	127,4634	111,193618	98,0316657	108,156461	98,09999207	95,98956
Topotecan·HCl	9,985013	22,42683	4,206683	4,210667	69,2076	8,02489	6,384185	47,16021	0,582024	8,70260372	34,6581929	27,9357792	1,44450098	3,486952
Toremifene Base	0,61102	28,97721	75,63361	28,02484	12,93353	23,10227	51,62989	1,384085	64,1085	8,28169502	3,15924836	31,6284301	1,362647669	4,97602
Colistin Sulfate	93,91991	90,45935	105,6068	99,86714	106,9683	97,27138	102,4882	112,8987	135,5935	102,934372	98,9122114	106,02927	94,69182988	100,3412
Cortisone Acetate	112,7135	96,29127	108,2512	110,5005	106,8613	111,6148	100,2759	117,347	147,703	108,737852	76,9491007	101,773081	96,43269677	94,88199
Cyclobenzaprine·HCl	43,76084	87,85997	96,22848	72,22002	109,1126	105,1854	90,17332	88,59028	53,34485	98,7904233	98,3187638	88,562107	80,19504879	76,2399
Cyclopentolate	104,7013	97,60384	103,0202	97,93233	104,2862	107,6073	106,0229	112,2008	134,0908	140,52903	90,3663058	106,052076	91,99454316	99,11777
Cycloserine	122,9546	99,65005	109,7252	105,0034	106,1833	111,4142	109,6772	113,746	132,6219	110,048755	97,3579534	103,465552	93,35688658	97,65223
Cysteamine·HCl	125,7133	99,75473	110,9681	103,4062	104,4097	109,3934	100,8219	111,4283	125,8168	108,688489	96,6164741	109,711538	95,09064544	96,12759
Dactinomycin (= Actinomycin D)	4,467556	3,353189	17,5185	0,565354	26,6233	4,664165	1,340021	1,9576	0,144879	1,98852956	2,37252256	38,729535	0,790811681	8,929438
Dalfampridine (4-Aminopyridine)	123,9616	98,04371	101,2878	100,8835	105,8397	103,8544	110,1661	108,5382	131,6312	105,463295	89,6177541	102,940801	97,83031373	96,1291
Dantrolene·Na	119,0297	96,73175	108,7864	90,89968	104,6179	99,70304	111,4908	108,9894	133,5861	107,259893	86,972514	103,09861	89,13211076	112,5791
Dapsone	81,38305	94,35346	101,8942	96,60485	106,3253	98,59217	103,8619	106,1391	126,0845	103,945465	92,0385411	99,8564945	105,4195129	94,71137
Tolmetin·Na	114,9097	96,06066	110,8273	90,5385	103,4011	107,148	98,60262	106,3364	128,2093	109,044487	98,1777085	106,683217	92,55680024	99,93502
Amoxicillin	117,154	95,51941	99,9201	91,72431	107,5459	110,2945	110,3747	108,7408	135,6654	106,331782	94,2125035	106,599644	102,2713151	95,57681
Tramadol·HCl	102,6822	96,77328	102,8148	93,60267	102,4073	102,0171	106,7422	103,5285	128,8359	107,372946	98,3120165	112,479575	84,12689845	100,3312
Trimethoprim	99,28988	94,1472	103,1396	91,89331	102,4021	106,748	107,8264	104,5143	125,7475	110,637767	105,060273	106,2136	93,87985481	95,37016
Valacyclovir·HCl	100,0832	100,3333	103,7975	95,40543	107,4193	107,3054	102,6335	110,3982	121,0814	109,170142	90,5169697	108,142179	98,24806523	96,22871
Vecuronium Bromide	116,3871	93,05303	101,638	108,3958	101,7253	105,9528	99,7168	109,1897	122,9707	114,143434	89,8586547	108,133461	96,81661574	90,9262
Venlafaxine·HCl	118,5126	81,33581	100,0139	100,4027	104,6222	99,05174	104,9844	98,35743	122,6654	110,458844	88,393275	100,93573	92,22450688	77,51532
Bupivacaine·HCl	121,6066	91,24885	99,52164	90,46805	97,32186	101,5275	85,31918	101,7666	112,4825	109,898244	87,612651	104,160855	83,91292663	86,90001
Ketotifen Fumarate	78,75038	89,21246	104,6305	97,697	107,1218	100,768	92,70692	95,26453	117,0785	110,269589	90,5682443	104,575389	90,8089277	89,04348
Naloxone·HCl	119,2161	93,24942	108,1899	97,76082	108,6323	121,9198	112,6553	115,8842	124,0368	115,168461	91,0412827	105,5167	88,1427235	96,91547
Daptomycin	134,4494	90,61316	96,76943	94,15723	102,0718	106,7541	98,25553	120,3225	141,7284	109,227289	105,018282	108,336827	100,1270702	91,66377
Darifenacin·HBr	62,84678	79,38911	91,52676	94,14061	79,34957	97,09117	73,40918	75,93856	49,92114	103,146915	78,9693198	93,969326	62,43740271	80,59529
Darunavir	105,6005	95,21325	102,7726	93,69255	108,5961	101,015	101,3941	104,6965	125,5105	110,574948	96,5686431	109,386166	92,46425576	90,345
Dasatinib	19,03895	25,33951	68,21324	42,46707	17,95795	27,8344	7,029831	0,893892	0,822357	41,7790798	20,5358767	68,3555534	29,7808985	16,01608
Decitabine	109,9526	86,99819	129,2126	94,91168	103,4898	77,33795	65,85383	114,074	71,35263	101,589658	126,527346	96,3462979	20,49884427	68,70731
Deferasirox	27,64709	63,41453	53,41965	5,307082	65,82541	14,96443	35,86751	74,50858	23,62974	63,8803482	80,0177631	65,6322356	15,5144699	36,27382
Deferoxamine Mesylate	24,48725	56,81435	69,56964	11,79226	74,15071	30,9965	59,60888	77,65508	75,56826	60,6332301	78,301042	66,0208259	21,9422235	39,12158
Demeclocycline·HCl	95,70285	84,05769	92,8651	83,73462	81,28337	107,6681	74,86432	100,4135	118,0063	92,940303	83,4268798	104,135473	80,58409669	80,39169
Desipramine·HCl	69,11934	85,84963	93,61459	86,25559	90,99222	101,1483	89,12783	82,57018	80,80699	105,362183	80,79032	93,2375711	66,16751288	74,62213
Desogestrel	81,93415	91,06521	110,7633	70,29212	96,08201	90,16385	105,8023	101,742	110,6019	102,715562	93,5421557	102,907942	73,90695011	84,91333
Fluoxetine·HCl	3,469773	85,78536	91,82581	61,71099	98,0578	118,0414	95,49278	92,19098	1,429285	94,8592679	85,1302547	84,0853385	32,70680019	66,75042
Ondansetron	110,0201	91,69887	101,3229	84,11987	93,09594	103,5625	86,50674	102,0401	112,3809	103,935482	95,1381542	109,712592	86,13635586	98,57221
Tiotropium Bromide Monohydrate	125,4899	96,64254	98,43197	76,49914	102,8279	114,8968	111,7014	106,1903	127,9865	109,989388	92,3010286	107,235503	92,59268161	94,92465
Thioridazine·HCl	0,217455	0,354218	57,91491	0,072317	0,111558	11,13058	17,80284	0,114298	0,168226	1,49127695	0,06746472	8,71232258	0,06820126	0,072157

Amrinone	129,5344	92,44586	98,52818	95,97628	102,4986	106,2298	102,041	106,6002	133,4847	104,096134	94,213653	104,935138	98,0378021	98,20167
Milrinone	110,9773	81,99199	99,05912	93,28469	100,9076	109,0182	102,1664	99,92079	126,2001	109,898197	89,3858318	106,867392	95,46748796	85,87709
Alprostadil	118,0916	92,03923	100,8595	81,15839	104,8052	124,1672	105,5213	93,04584	125,0325	111,259306	90,6133672	106,087264	86,73890007	66,06575
Misoprostol	142,9846	86,92881	105,0841	77,28914	108,0499	127,875	99,99242	97,38561	133,5003	120,655686	88,3003374	104,424373	78,409217	67,52597
Argatroban	126,0437	93,4462	100,0316	64,94916	106,1931	93,85492	107,8423	103,0322	121,6046	102,937372	90,6154417	106,190662	78,39263712	77,71818
Cilastatin·Na	118,7025	93,20512	105,918	91,3674	110,9544	119,5532	105,5561	115,0442	136,6882	109,802518	100,440388	105,834713	96,69077703	91,40089
Desonide	116,7171	73,51465	113,5478	66,3013	101,8082	119,3896	115,4553	144,6128	221,6516	103,530833	122,770901	112,108543	100,9622736	64,43482
Desoximetasone	153,8551	53,3052	120,9406	58,55353	99,60523	122,8643	116,2107	135,6697	224,4615	105,522084	117,364463	98,5157597	85,98002306	80,25724
Desvenlafaxine Succinate Hydrate	94,38732	94,32198	101,4269	95,50709	102,2873	106,1956	99,27202	112,494	127,2793	109,45244	82,4189646	106,24234	91,43191121	88,74019
Dexchlorpheniramine Maleate	87,58891	87,84408	101,126	107,8268	102,1815	114,6296	97,45325	109,7473	106,6641	104,041296	77,8233279	105,414413	85,1399149	91,4809
Dexmedetomidine·HCl	90,09896	92,63523	95,81169	88,19933	97,27948	105,2585	99,88841	105,6948	124,8656	105,865044	82,6990168	103,57825	83,81511587	83,94386
Dexrazoxane	116,5463	91,29646	97,54937	88,171	101,1079	91,37426	101,4815	104,4834	96,93314	100,211507	82,6739309	105,231812	94,59226453	60,62703
Diatrizoate Meglumine	151,2032	93,2121	99,35448	94,25822	100,8216	114,2019	103,0046	112,8146	118,32	105,170807	109,848694	104,202959	93,17156455	91,44437
Diazepam	134,1355	89,80231	90,25908	86,94517	96,45784	102,5406	103,4446	99,43476	113,7753	105,332553	96,7941022	98,2436133	91,23688283	78,75206
Dicloxacillin·Na Salt Monohydrate	118,7733	95,38971	99,51065	104,5955	103,2589	110,7081	100,7116	105,3018	126,1684	111,887179	97,1434152	102,063825	89,80770943	89,23756
Butoconazole Nitrate	53,44765	56,51621	74,65137	32,60055	55,04776	92,07715	70,80344	62,86107	86,75471	87,7319556	88,1688949	66,2467649	30,39165873	68,89744
Mifepristone	63,90081	73,15374	86,09168	58,34092	62,07472	114,7295	75,12393	72,00767	95,55984	85,2232934	96,6869776	75,9638686	62,72506655	75,96224
Megestrol Acetate	143,2572	71,29525	105,0984	69,01096	92,46049	109,7018	99,57676	117,153	132,3402	121,43422	101,782518	95,4724105	77,68966945	104,3718
Tamoxifen Citrate	0,241725	16,63106	66,50665	4,925704	7,754024	28,33325	51,51845	0,191808	49,0827	13,0560901	2,73827877	30,9498355	0,079673793	7,594027
Aprepitant	33,96664	34,45839	80,45199	3,256501	65,37004	26,32658	47,4406	33,6874	67,55211	55,4740381	58,8134697	61,0546909	13,50521862	43,53076
Bosentan	74,96211	91,46697	100,2184	86,66423	84,62233	96,63953	98,45485	110,5026	109,7496	95,8892521	88,6102632	100,632542	79,80588146	90,79828
Efavirenz	67,57319	88,65807	96,00107	73,99204	85,43908	88,29018	84,72692	92,76462	116,618	104,830366	81,3238364	97,6626119	25,71574961	76,94898
Miglustat (N-Butyldeoxynojirimycin·HCl)	102,649	95,87469	99,52185	92,36896	104,3709	112,7286	102,5117	110,6344	127,9749	113,262881	91,0382467	103,62574	95,0366733	90,88837
Fulvestrant	106,5092	78,30937	86,20294	74,21503	83,00387	108,314	98,67053	88,95754	109,9072	101,76329	91,3092344	85,1906232	80,022601	86,91809
Esmolol	106,4437	92,98372	110,0052	99,90925	102,8188	107,5553	103,232	110,6541	135,147	103,301924	89,8873744	105,111527	96,66109678	92,25335
Dicyclomine·HCl	56,63105	77,39662	102,1552	70,57635	92,52543	98,20381	103,9634	115,0683	131,2777	110,716786	101,469017	94,2060099	59,81732819	93,23707
Dienogest	124,9057	90,52892	106,8155	91,94826	102,5674	117,3569	105,0926	120,0935	134,3135	113,270428	96,8897843	106,810772	91,26009578	91,90736
Difluprednate	155,2452	70,51272	121,7048	52,19385	99,01046	134,824	118,5718	137,5078	202,7224	104,011747	133,394479	106,590504	84,29935253	94,82133
Digoxin	21,76104	0,292813	128,0724	21,90394	17,71162	54,11132	20,3026	1,760765	0,192457	3,79002545	7,83114038	4,86150115	3,64573241	2,727938
Dimenhydrinate	93,34489	87,64561	97,78608	96,05865	102,4954	111,0751	85,31828	98,89898	104,1216	107,846108	88,7893058	102,164923	78,84341523	86,1866
Disopyramide	108,3867	94,82554	100,9869	91,66762	102,9869	112,9573	104,4132	111,7716	130,8418	110,346297	90,1239759	102,86966	91,92888446	91,05405
Dopamine·HCl	114,5022	95,09206	96,01385	77,56556	101,287	100,03	98,65691	107,9713	122,6507	109,785872	90,6447711	106,234641	81,73698541	80,57487
Doripenem	127,7354	97,40577	98,41677	95,7247	100,1485	105,1987	109,7767	104,6191	120,7719	111,099594	99,4666331	105,918597	93,3645597	93,78497
Doxapram·HCl	110,2529	94,25176	103,5513	90,54225	103,293	105,3888	97,85782	100,6623	125,8557	115,949153	90,9517581	106,330813	96,77262905	94,23271
Capecitabine	125,103	96,49351	102,0125	98,25603	97,01063	107,9303	93,59113	104,0595	146,3041	95,8060338	92,5207361	86,2686707	94,47031369	94,90419
Succinylcholine Chloride·2H2O	168,9715	94,96318	102,1805	92,21384	101,114	116,509	100,1482	104,6109	125,0843	107,857173	90,7620221	102,384376	87,33254666	95,77913
Cyproheptadine·HCl Sesquihydrate	56,05887	86,63157	92,09225	84,7258	98,31554	93,51566	92,38776	76,7119	85,13454	92,6673984	85,2374025	94,9727145	76,56952442	70,05511
Doxepin·HCl	73,25096	86,80711	96,08228	99,50605	99,96762	101,8761	97,45418	89,6617	88,75163	106,609257	91,796008	97,028189	79,50512727	76,91705
Droperidol	72,58377	82,64266	93,16723	90,80458	89,10367	105,3217	81,94474	91,23855	73,87043	93,9504255	81,7839395	92,85724	59,35397187	84,49072
Drospirenone	112,1763	80,87734	95,09588	75,38408	93,41459	104,8264	91,22855	88,29756	109,0013	105,716184	81,1782407	94,2412104	79,32401752	86,30818
Duloxetine·HCl	1,424566	87,31469	85,30368	34,80322	60,87459	73,67886	70,67878	71,61596	16,97786	63,939829	6,64551255	74,5522543	1,306934575	32,89821
Dutasteride	63,6802	91,13944	90,74892	63,08928	91,51018	63,25913	85,03726	82,54178	69,47782	92,305315	81,8188312	86,1891151	56,88681898	42,15549
Dyphylline	132,4081	97,14759	98,08972	102,1861	99,45627	100,4317	96,95729	109,6155	114,8676	108,52267	88,3294855	101,210429	97,7033811	86,60014
Econazole Nitrate	72,55457	77,21326	62,12081	49,89636	77,45536	88,03721	74,13806	68,73503	83,15866	84,2454063	105,748312	68,6352013	30,48073885	67,42797
Eflornithine·HCl	117,3622	96,09813	89,22482	91,15576	96,92409	105,9088	95,17658	101,5454	132,5818	104,824073	93,7269746	107,669807	89,23552118	87,55533

Epinastine·HCl	70,19146	89,32424	95,40231	99,30608	93,48914	99,08036	90,0828	96,12526	115,826	106,815096	96,7170247	99,4309454	79,4675082	88,41497
Epirubicin·HCl	4,1774	0,595113	22,26847	0,859372	31,1243	4,057517	0,193003	0,800299	0,120682	0,91310597	2,44163625	33,1392365	0,658283568	8,465904
Eplerenone	104,301	43,86114	67,54858	89,63953	57,53547	89,75985	43,1221	70,76562	74,32826	19,9030759	44,2059838	78,740629	41,21845787	79,75873
Eptifibatide	117,5496	91,72924	106,3686	94,9907	107,1866	104,3926	97,05075	104,1985	125,3823	97,1515072	117,831334	104,19859	90,1558093	83,33947
Erythromycin	117,8026	95,76294	101,3089	101,1136	99,79011	100,8854	102,6346	104,1342	115,8979	104,706868	90,4907721	105,47464	81,55293224	85,26186
Estramustine Phosphate·Na	133,7399	92,35917	98,65272	87,79089	102,4594	105,1775	101,4034	112,8545	142,1739	106,974442	95,7789695	98,0186267	80,6864142	84,82568
Estropipate	118,7545	96,71518	101,6733	93,59725	105,0567	106,0171	99,5767	109,1094	127,3262	104,694498	96,0070857	104,983807	94,73662415	86,0557
Eszopiclone	154,4857	102,2614	102,6163	94,72763	102,7977	109,528	97,30432	106,5538	123,6593	109,726342	100,157702	103,563858	93,76052264	87,97848
Ethambutol Dihydrochloride	118,3158	96,52521	98,55344	91,11306	102,7406	102,063	97,62026	113,0321	129,5941	109,568312	94,3731576	104,178158	92,74462791	88,96832
Ethinyl Estradiol	136,2698	57,01489	79,93586	3,240511	90,64694	21,84927	41,82576	28,67747	23,5778	56,397782	74,0868466	81,8143716	26,89291344	28,48305
Abacavir Sulfate	129,7731	95,69614	103,3699	88,75625	100,9438	113,9861	98,23298	110,9615	114,9067	103,737694	87,6404718	101,409341	93,5433841	89,13483
Acamprosate	138,1474	94,38456	97,74404	88,32852	101,4016	116,5473	98,26754	112,9615	126,6394	105,04185	88,9882348	100,949248	102,3042631	93,45386
Acarbose	144,3531	93,18447	96,99715	88,92546	101,3555	110,6828	100,5132	111,6786	135,5242	98,9324655	86,9071076	101,574326	87,05840446	94,17788
Acebutolol·HCl	137,0603	92,4544	100,5855	87,78307	99,00116	102,4437	100,9931	103,7501	106,0187	101,54667	83,4707453	99,871835	76,99840491	86,81991
Acetaminophen	123,86	92,9953	99,82532	90,15142	97,77126	98,23539	94,23825	116,0137	130,2785	96,5381043	89,7030713	105,275084	90,21465771	88,51166
Acetazolamide	101,2829	93,8355	100,0095	95,34798	102,5218	102,01	96,71693	110,0537	132,2084	100,352458	85,2073468	98,2464616	94,15886182	90,13714
Acetohexamide	110,6235	89,97299	97,48706	89,14653	107,5258	104,8206	104,0501	118,4454	110,3063	103,236054	89,6659803	99,3760198	90,67649725	93,29079
Acetohydroxamic Acid	139,1667	92,1208	99,22011	79,48089	106,2224	105,8365	100,1693	113,1069	130,7401	98,9357071	88,0585658	106,283749	96,46400433	92,12835
Acetylcysteine	125,5217	93,33768	99,95734	103,2775	103,0937	104,5037	94,07231	112,1189	139,8894	99,5971495	91,7225627	105,079808	89,82213418	93,51452
Acrivastine	111,8281	95,08095	104,0265	89,27137	101,5229	98,11641	103,6639	111,9866	126,2828	104,034676	90,9141248	100,947655	88,41102335	86,67133
Ethionamide	104,3584	90,19337	101,4574	88,08307	100,6061	115,3018	101,9807	105,1219	139,7848	98,953989	86,3781714	100,243545	92,26534363	92,76018
Ethosuximide	96,69095	91,0961	105,9133	89,77157	98,7663	98,36153	100,6721	111,4265	128,7474	105,197257	79,137379	100,172422	90,7730707	85,97162
Etodolac	93,25069	94,80806	102,2438	88,30121	104,4934	108,2445	102,8247	107,8884	142,545	104,588998	81,1052493	98,8230655	82,53655572	83,82064
Etomidate	109,3012	94,32838	103,2758	90,46894	103,1562	100,98	102,5173	110,1064	117,6223	102,762147	94,1536943	98,2614303	89,65692397	85,01653
Etonogestrel	125,2969	88,54106	111,7894	53,72752	98,56511	98,69254	93,23313	114,5448	118,2664	106,482848	98,6374345	92,5258992	61,21593247	82,27935
Everolimus	52,70157	57,07068	76,30804	26,82869	54,35476	67,2756	11,81646	66,46291	40,39086	83,8463093	81,6189507	69,7800428	13,9590076	45,9228
Ezetimibe	74,3641	88,65197	102,252	73,63447	97,11536	106,3065	94,40961	92,77023	111,418	85,7131108	74,329451	86,2264422	69,37122341	76,02375
Febuxostat	126,969	99,47563	99,70662	78,99231	96,74156	97,10508	119,2054	110,3801	148,214	102,193273	109,310729	102,126495	93,84000461	95,1767
Fexofenadine·HCl	123,5132	95,88559	100,5671	88,58979	97,79452	99,82834	99,3664	112,9061	122,6514	106,897255	99,4855632	102,907119	93,74115474	93,75484
Fingolimod	0,218576	0,058705	0,136889	0,102762	0,065925	0,075727	0,073551	0,097568	0,110482	0,07154259	0,12849683	0,08670507	0,074725487	0,107683
Adefovir Dipivoxil	20,5522	17,39956	71,44752	22,27881	31,03252	3,604538	2,135775	70,94381	33,24251	68,9830266	60,3781845	45,2402047	11,26964189	11,99901
Adenosine	136,8106	115,6579	115,3265	125,8921	127,8938	160,4401	121,9317	117,2752	55,13915	115,100328	155,342331	126,414881	108,7948866	92,37209
Alitretinoin	109,0835	92,2988	89,39844	87,24063	104,853	102,1217	85,49914	86,30372	125,0249	96,1624234	76,6874592	97,0930717	71,3167322	52,6365
Almotriptan	110,3355	92,78714	101,393	90,1515	103,6522	97,96177	104,9096	99,29629	123,2451	99,0534085	88,7011231	105,135	87,10104224	92,24008
Alosetron·HCl	91,68043	89,74184	92,62792	82,55609	97,09287	99,37293	100,0736	101,5648	118,2883	95,8529785	83,6923385	96,9522038	78,91012477	89,11403
Ambrisentan	123,5351	92,05779	101,569	94,13945	101,9504	96,08794	101,4722	107,9567	125,7338	100,855361	85,811229	102,99456	90,93908963	86,16264
Amcinonide	120,6331	66,94853	113,2518	56,06336	101,8433	118,3241	110,1177	134,2531	186,0827	97,063906	123,288344	115,728273	82,1137935	33,11027
Amikacin Disulfate	123,2991	92,46229	110,6936	94,5896	108,888	104,7059	108,1074	110,8099	114,517	101,74774	95,3779502	103,758186	95,58202373	91,50045
Flavoxate·HCl	104,413	91,94131	105,5864	85,93002	99,14372	98,79125	104,8728	109,3783	140,5375	102,705236	92,5206717	105,520369	80,31495793	80,38464
Flucytosine	111,0921	96,09817	108,1331	99,57365	104,2384	104,6724	102,1061	109,8642	134,9119	104,385773	90,1724261	106,078064	92,31115373	87,84699
Fludarabine Phosphate	79,28387	57,65516	96,25037	96,86313	103,8293	7,589676	97,17125	100,6188	110,3599	100,019535	85,4164741	54,5055146	86,31900025	85,37165
Fludrocortisone Acetate	138,4969	66,36799	119,7209	70,89464	102,4859	113,5198	129,7803	143,3899	220,3321	97,3763075	131,7809	102,667714	88,61263941	104,0517
Flunisolide	17,43844	73,88664	103,3073	51,48297	81,18742	88,68417	78,42017	79,71041	97,93976	97,2732825	91,9285983	89,6703708	23,93501028	45,30569
Fluocinonide	119,7865	68,5613	117,783	63,90078	103,4033	109,6616	112,3199	129,6909	237,8005	98,8782691	148,179597	111,809727	91,77980778	55,14093
Fluorometholone	149,0471	60,5455	121,2592	64,12166	102,1536	123,5254	120,1828	135,8953	196,8685	100,237256	110,892146	97,0957699	86,73823679	58,96262

Flurandrenolide	137,4709	65,30559	119,5644	64,46254	103,6106	117,4714	123,1131	133,9336	219,0914	98,9791041	103,087396	102,237044	83,3248442	69,29572
Fluticasone Propionate	119,1001	68,90268	121,7858	45,42553	103,8075	111,4916	121,5473	135,347	211,9518	96,4716815	112,835086	104,726596	91,83666447	87,62141
Aminocaproic Acid	99,53056	93,67471	99,67152	89,08145	95,33176	105,7887	103,4221	102,9782	132,1292	107,70233	92,8555946	103,758432	93,96904435	94,45541
Aminohippurate·Na	101,9793	91,87941	93,68482	94,15532	95,00152	103,5994	105,1872	104,2529	144,6217	106,470295	92,9239914	107,412739	92,3090295	91,51759
Aminolevulinic Acid·HCl	48,40543	88,8056	100,3949	93,79919	96,29138	111,2037	98,74104	101,751	125,8528	106,582458	90,838407	106,202698	86,88092683	91,24429
Amlexanox	122,6738	83,30947	90,46478	70,34939	83,98077	105,8634	92,01948	99,33894	110,311	98,9381275	84,4925934	102,597494	77,70432437	82,62113
Amphotericin B	82,34929	90,56814	108,4752	88,28232	97,15484	105,7345	104,3334	96,21411	113,3202	84,3354892	88,4688629	103,037826	77,45292788	85,14314
Arsenic Trioxide	87,68418	84,79577	103,9303	80,86921	80,56769	102,7577	71,60573	85,59168	75,81063	101,96918	95,0194905	78,6284214	23,59687333	83,75754
Artemether	79,15518	85,3469	89,28238	70,0871	81,89929	97,61204	101,1748	86,57582	104,4763	96,2024707	84,8032632	98,4219365	57,0965512	79,30384
Articaine·HCl	83,75024	91,48583	99,64496	89,48731	95,5704	102,7926	99,83253	97,21642	125,9335	103,530875	89,2951852	108,476277	84,42479562	85,71429
L-Ascorbic Acid	127,668	93,72776	101,2283	88,32378	97,85031	117,2741	108,5134	110,2447	133,9344	105,634424	94,5271099	105,974599	89,1228016	88,02079
Asenapine Maleate	63,67885	67,3058	78,39527	68,31741	72,0115	92,07763	76,76232	76,80331	73,9087	91,2702226	79,3615626	87,7027057	81,6444407	51,1259
Fluvoxamine Maleate	76,78283	85,69786	96,39262	70,35806	91,50086	103,2444	92,23866	94,2816	101,5053	100,895809	91,9387837	98,6523593	78,09863677	76,50332
Fomepizole	108,6827	86,39203	100,4404	89,65586	102,0141	116,0224	107,7965	120,5435	164,2421	108,582488	107,794065	103,86378	90,79482859	91,46759
Formoterol	116,6322	90,01475	105,6034	99,58258	97,54995	99,98205	109,1477	109,9095	145,0559	108,152363	103,361124	103,308669	92,74165238	67,01379
Foscarnet·Na (Sodium Phosphonoformat	111,8673	94,33014	98,79496	91,44428	99,27841	110,5818	105,6454	108,8802	132,1192	110,546238	98,3615995	107,027199	94,82522782	92,07507
Fosfomycin Calcium	125,9689	86,90071	101,1352	84,67256	100,9473	103,6217	108,3874	130,0616	171,6417	107,732046	112,57731	105,445898	101,2965277	98,06085
Fosphenytoin·Na Pentahydrate	124,7464	92,53321	109,8296	83,95548	101,1192	113,922	105,4017	121,494	153,014	109,455007	106,338533	113,842671	93,0683866	101,5488
Gemifloxacin	106,1713	93,45892	93,66789	91,761	91,99254	122,7176	98,36652	100,5809	120,0372	104,068439	97,6243112	93,5780036	92,58701295	76,33297
Glycopyrrolate Iodide	94,26442	92,48418	97,44697	92,06978	98,63764	106,6055	99,25039	108,0501	134,9486	110,807438	93,2465127	101,318219	82,34961	88,10226
Griseofulvin	110,9757	87,99267	91,83522	5,92356	97,49366	46,74828	77,85974	73,78834	63,63098	79,4592654	87,3744017	95,2177988	39,31373913	48,87724
Guanidine·HCl	125,2588	100,19	101,4665	93,33897	105,2065	105,874	103,2949	107,9066	137,0255	113,018564	91,1655855	108,026028	99,21974585	94,17071
Atomoxetine·HCl	91,20028	89,33495	100,1488	86,09068	92,72968	102,7622	99,25583	82,9947	96,61716	107,03896	87,5717892	98,6467479	45,50792743	88,14485
Atorvastatin Calcium	62,82082	27,35458	86,42616	71,09423	57,27175	75,29775	62,74808	46,28114	90,49842	32,1634108	6,51527492	83,1766657	15,45890125	1,171822
Azacitidine	98,09484	88,34088	96,95255	109,8892	92,79183	137,8171	99,36394	100,7499	120,3352	110,734732	123,266456	104,547634	99,7202898	91,16687
Azelaic Acid	135,87	91,90116	97,66393	86,48338	95,74447	109,2187	100,8733	100,2173	116,5345	104,674576	87,5344991	101,275829	90,04858566	92,04473
Azelastine·HCl	56,94026	63,78898	86,2804	65,91967	93,67313	102,7722	85,10001	65,34142	11,10447	82,3707495	83,4556969	81,9095703	46,83908023	57,1743
Bacitracin	98,3856	90,05356	101,932	87,43852	99,02447	102,5862	99,21363	99,8132	131,3554	107,58967	86,7841224	99,4168327	88,58032873	86,56894
Baclofen	100,0065	91,55833	100,7986	90,41778	98,16227	103,5173	104,7088	102,7729	132,4489	102,966552	84,1577312	107,393496	88,27446885	86,3581
Balsalazide	133,8329	93,78981	98,16712	95,81019	101,6608	104,9005	107,1494	103,4195	130,3553	101,859893	91,5398641	101,541391	87,38546156	95,41154
Beclomethasone Dipropionate	139,3888	59,81868	113,6194	44,23582	92,25542	113,3436	106,6205	124,4595	209,759	98,8648427	107,974151	99,0447503	77,69228904	73,17139
Benazepril·HCl	146,2209	95,56343	98,37912	97,11833	100,9044	103,5761	100,8666	105,0584	138,4217	101,927284	94,46119	103,82529	83,97986071	88,6195
Halcinonide	127,738	58,49647	117,7987	57,38293	100,1699	132,0958	112,629	125,2704	210,9285	100,602884	121,086954	104,18959	79,36522862	78,21944
Halobetasol Propionate	117,1151	91,60915	103,6986	90,84722	101,6253	108,4277	109,2632	108,7702	125,1786	106,32056	94,7721459	101,587932	92,17873912	73,64415
Hexachlorophene	9,576727	15,24567	39,12277	20,78397	27,9207	15,61323	35,38562	23,79667	6,853294	10,2237499	25,5269243	29,1056986	8,857731314	11,15743
Homatropine Methylbromide	113,1758	95,56343	105,771	90,7908	101,8554	117,2305	103,195	105,324	133,6773	106,300303	88,4001577	105,768243	93,12116692	84,32118
Hydralazine·HCl	59,33348	94,20043	102,824	86,54442	92,923	104,8074	99,37903	100,2434	109,6797	85,6937708	88,8319647	82,7058858	58,59527125	85,57812
Hydrochlorothiazide	154,4046	95,19589	99,85626	91,68215	101,1814	102,8637	101,6511	103,9039	131,0263	108,41711	96,0846528	102,595586	89,05539966	87,87531
Hydroflumethiazide	130,4237	99,70859	102,6423	93,64133	99,04123	102,2427	106,4815	108,2312	133,6581	109,480821	91,6337213	105,197694	86,41297214	91,96736
Hydroxocobalamin·HCl	99,47246	93,37121	97,63956	91,11731	97,96425	105,0849	109,6912	100,839	123,8953	109,733434	113,616021	104,109107	90,54476668	86,75272
Hydroxychloroquine Sulfate	101,9005	91,74689	90,72978	93,85699	94,3636	103,5925	88,05343	94,99839	96,34932	101,473857	82,227593	97,4394233	75,29273338	90,04649
Hydroxyurea	114,2299	91,03649	104,0543	97,28398	102,8583	107,733	108,3588	101,4578	133,2262	114,809591	99,1567268	104,538113	92,02530901	91,83765
Bendamustine·HCl	119,0049	86,01443	95,98433	89,1349	92,88234	58,17071	93,07455	95,57005	99,40298	98,3797273	92,4348947	94,8104708	43,33210114	84,46206
Bendroflumethiazide	159,3701	89,834	96,88259	85,52432	94,88731	113,7774	105,8372	118,3887	140,9408	106,021988	87,1151772	97,0584906	93,87110585	96,52267
Benztropine Mesylate	68,23315	85,86614	91,62048	81,97596	93,33323	96,37349	99,2382	87,22437	64,33135	98,092196	72,6803249	86,1066047	64,40507282	82,00402

Betaine	107,9305	88,74915	93,90052	89,24649	93,70312	99,30633	98,84129	106,0619	109,4909	104,014652	71,5538815	92,5767474	93,77580883	89,93219
Bethanechol Chloride	98,18624	90,42303	95,17445	95,01613	92,06453	96,19072	95,41426	105,8854	107,9391	95,5369301	86,6244723	107,759298	93,68376275	88,10749
Bimatoprost	88,8203	92,44468	94,63884	83,67362	95,93403	103,0955	97,43036	98,52825	123,2091	105,964114	92,5352039	97,3576652	90,41032091	96,84327
Biperiden·HCl	81,64127	87,91737	97,278	85,13671	92,40876	95,98795	90,08579	93,65134	88,31649	105,331086	78,9690227	95,2555634	74,43960029	80,54881
Bisoprolol Fumarate	137,928	88,26676	100,9064	95,53822	97,59701	105,1953	99,68367	100,0294	117,8759	100,360376	78,3600814	103,258298	93,01931497	88,98078
Brimonidine	130,7658	85,39113	104,6741	91,52949	96,26494	100,6178	103,5911	102,4307	118,5101	105,375463	85,320346	105,279513	94,27387755	87,36411
Bromfenac	136,8415	91,24398	102,6428	89,75985	98,52033	108,9715	95,56345	109,0037	123,9401	102,427269	100,89366	100,818091	96,07096773	85,26198
Hydroxyzine Dihydrochloride	99,06172	87,60561	99,47988	85,10094	94,7294	97,57298	93,92207	98,30182	97,83247	98,2263075	90,0637454	96,7047493	72,83126412	87,45377
Ibutilide Fumarate	114,2529	80,11113	93,93269	87,10418	89,86085	95,84985	91,78782	96,36393	92,01659	96,1655911	82,2392659	96,4068584	86,24064722	83,21021
Iloperidone	24,89837	83,37658	83,38887	63,08046	85,73958	87,66703	76,46587	83,16742	27,7077	77,5525877	77,7254155	80,9314043	32,77303113	76,1587
Indinavir	114,9354	92,33085	92,72555	84,3311	100,6275	97,64631	101,9152	101,3785	107,0564	100,246451	67,0753307	103,307392	90,71826013	74,12256
Irbesartan	150,4798	96,66515	93,26759	86,23785	92,24777	110,9336	97,80911	102,7883	119,5722	104,979124	93,5840926	98,6860876	80,56538298	86,1661
Irinotecan·HCl	41,76031	29,31316	75,14125	47,39744	30,65705	5,170839	54,50922	78,16294	31,30429	77,5473474	76,5230846	44,9098385	4,484322855	20,96952
Isocarboxazid	124,6691	93,5327	90,55124	100,3899	101,5502	100,7334	104,3427	103,2806	122,1009	108,663338	98,0863289	107,592699	96,35053899	92,12285
Isosorbide Dinitrate	123,1029	92,45464	99,9207	92,10014	100,3515	103,4727	112,5267	115,6239	149,1137	108,721005	94,8575654	104,053004	95,76368316	91,31924
Isotretinoin (13-Cis-Retinoic Acid)	100,2174	95,7246	96,44102	78,51387	96,61962	106,7379	102,0415	88,21731	87,01176	111,154579	81,603891	98,8191175	68,97516555	56,06412
Isradipine	119,9779	85,74337	98,65157	81,93968	88,84994	111,6865	83,51479	90,11686	102,536	111,447214	96,4005342	97,6419071	83,12710456	75,63662
Brompheniramine Maleate	120,2266	86,95702	96,92124	88,79123	96,94734	98,87018	90,76636	87,04105	103,5006	100,464464	86,2286106	100,300086	82,55462162	90,07526
Budesonide	130,0824	58,15926	106,7475	47,80122	83,88783	116,0928	89,25294	117,5047	182,3626	95,9469012	118,672724	99,7185183	75,37488952	77,47031
Bupropion	97,21773	92,0299	92,11039	89,37875	95,7244	94,29134	93,05375	96,76302	128,115	101,742287	86,0186723	96,7948671	81,97052969	89,88308
Busulfan	109,4801	86,37764	96,23469	91,72926	98,85966	97,24605	96,13494	96,15515	104,1525	103,808362	94,2957456	96,937184	84,03709054	73,94692
Butorphanol-(+)-Tartrate (Schedule Iv)	113,9207	93,39974	94,86566	89,32081	96,02128	96,35552	93,63086	93,30133	110,9196	101,683712	83,8556581	92,5297151	79,6659139	82,70935
Capreomycin Sulfate	99,10332	93,52996	96,51465	89,01111	98,88928	95,82722	105,2335	99,2139	122,8161	99,3595737	91,7190176	98,8821657	87,44002641	93,22776
Carbinoxamine Maleate	91,87274	87,28504	94,39608	90,25613	94,17671	99,85496	98,39661	93,93814	104,2352	106,813967	83,42648	98,4487244	91,72709987	88,28103
Carglumic Acid	108,9951	95,04708	94,10314	96,00092	98,54834	104,1988	99,90635	105,8204	121,4186	103,698267	86,2685688	104,299715	89,39081846	90,06474
Carmustine	104,6138	89,31232	111,1856	91,9288	101,3151	110,8076	99,37422	93,19279	102,9734	104,710899	97,6137711	97,5224281	73,47538933	65,48118
Kanamycin Sulfate	117,327	94,72619	98,81117	90,15543	103,3194	104,0675	102,6102	100,413	117,6528	104,386658	85,6854337	103,0644	92,83035824	89,41043
Ketorolac Tromethamine	115,2972	91,69338	96,74821	86,92284	96,81148	105,6349	97,89967	105,4681	139,5362	104,695109	84,7140404	96,5137928	91,49323979	82,32373
Labetalol·HCl	103,7462	97,46765	104,7024	97,61724	90,4572	105,9779	102,6303	101,3452	122,0689	107,84501	104,882824	98,4129322	87,41997959	80,45315
Lacosamide	118,8644	103,9078	99,40012	99,94539	98,57017	105,4318	104,6224	110,7128	121,1828	105,764667	92,4946909	107,079214	91,94297361	87,82777
Lactulose	117,7527	85,4063	92,20046	92,75698	101,2893	107,9194	99,3901	100,3291	131,8344	101,766271	96,1757475	99,9719027	97,19345228	88,61122
Lamivudine	121,2642	81,46419	95,92574	89,05069	100,2001	99,17077	101,4945	107,6155	128,4237	108,347953	93,0068199	104,752441	102,2668623	90,32923
Lansoprazole	106,4107	85,56217	103,4314	59,87613	90,06341	108,0929	119,2837	94,01079	129,4853	99,2834711	99,6978307	89,5153009	50,41591065	83,73028
Lenalidomide	113,7108	98,51555	92,85009	97,32064	93,68639	100,098	94,71975	107,5309	119,4602	113,940125	95,6375452	100,579568	106,7929742	95,86278
Leucovorin Calcium Pentahydrate	132,9662	93,37293	94,31193	96,60221	102,2856	104,5196	101,4957	105,522	131,8656	113,439697	84,9847103	103,652473	96,35475091	96,42394
Levalbuterol·HCl	101,1932	98,04162	96,49642	98,57546	103,2676	106,823	103,2726	105,9125	134,4301	110,779186	79,4027529	105,286309	96,42503844	74,61232
Cefaclor	109,4594	93,60703	87,85263	88,95764	99,92312	98,3349	102,8388	98,32181	107,2643	105,370489	91,2594893	93,8818805	98,05957374	94,04602
Cefadroxil	96,66265	93,8947	100,4805	90,60088	100,4952	111,5229	103,4794	96,00025	120,0402	104,668754	99,5249116	99,4566654	93,85115497	94,87658
Cefazolin·Na	79,53058	90,39651	99,92004	82,40978	101,5451	114,5239	100,4686	102,7	115,5001	104,764085	95,6292502	97,0859665	90,96938604	93,91177
Cefdinir	124,3662	91,56361	92,72387	82,90641	91,50509	105,7571	98,71487	92,92307	126,8718	99,4241279	94,8933236	99,6177459	100,9471224	91,57247
Cefditoren Pivoxil	93,2106	91,38465	97,2263	84,59835	100,3066	96,18033	97,00892	95,96911	113,6142	97,5720226	88,7019934	99,9621246	92,86606451	87,80819
Cefixime	108,3895	94,2122	94,40333	93,9436	99,66525	104,6424	98,50748	99,44812	124,1821	105,30734	92,2074896	95,3126613	94,59335121	93,31011
Cefotetan Disodium	122,5489	85,7865	99,26756	86,82495	97,69286	105,3378	113,0877	116,3229	159,8435	108,433886	107,474591	97,7010295	87,56244237	102,0363
Cefoxitin·Na	119,8264	88,18566	100,766	92,20675	100,5072	115,2824	105,7819	106,5681	113,7157	98,864398	99,9340616	99,9797316	101,8436972	95,83278
Cefpodoxime Proxetil	123,126	92,4382	99,14561	92,2325	104,4179	104,8693	104,9791	99,58889	108,0857	105,053759	93,3431407	97,4731813	100,5285587	90,20969

Cefprozil	112,2482	93,3041	99,06225	90,30476	101,3547	104,585	110,4573	101,6419	123,5738	107,505231	83,1594762	99,9547575	95,79385167	89,95771
Levobunolol·HCl	109,6789	88,43443	101,0514	102,9421	98,65636	105,1552	102,1509	98,08006	109,3106	102,331047	77,6064017	101,445524	93,87961444	90,91147
Levocarnitine	107,6765	94,9659	103,4973	97,11693	101,0893	101,0186	101,8325	100,674	115,5396	106,956122	78,2126982	101,900635	99,62104217	87,35295
Levocetirizine Dihydrochloride	107,2965	91,76691	96,09332	102,0841	104,1007	103,2072	100,4127	103,374	112,6931	100,864729	89,0106161	101,618597	97,88022777	90,04864
Levothyroxine·Na	127,3127	91,5891	92,60903	76,11768	103,6133	94,03742	120,3826	97,55945	120,1669	87,6054755	94,9563608	101,915916	95,30053092	74,81152
Lindane	134,1299	94,10954	91,63022	94,39487	102,4792	103,1318	98,72873	94,38103	120,4788	107,311852	102,843363	98,7560462	95,91524144	89,21298
Liothyronine·Na	118,9809	87,94904	93,35564	76,33512	102,8633	105,1079	105,7229	93,30565	109,9595	99,5297364	96,4059683	98,9492256	90,08938496	73,71922
Lopinavir	70,9611	91,06219	86,34404	66,08241	86,12277	93,4096	105,4515	81,43411	61,04129	99,8279173	100,339529	91,4283092	49,42921489	83,90054
Lorazepam	99,16404	89,84194	101,5218	91,45506	104,8404	102,7111	112,1107	100,9762	127,6438	103,902296	92,3880152	103,008046	100,9121389	85,35797
Loteprednol Etabonate	134,878	78,04392	109,764	39,88017	101,5193	113,8424	105,727	115,1318	172,3445	99,739029	115,090225	95,9270584	81,53537055	102,3453
Loxapine Succinate	75,30397	83,42062	84,24041	64,38209	99,61517	116,9927	89,40975	81,37998	99,81993	105,837065	88,1352041	101,38152	99,22306735	85,23385
Ceftibuten	106,2382	94,4296	98,8671	91,53024	104,4585	86,72164	97,49013	96,32111	113,0643	100,012171	94,0337962	96,8514641	91,92656166	102,4025
Ceftizoxim·Na	82,51187	93,82468	96,22342	94,57544	97,05525	94,06513	93,15921	95,93425	104,5504	97,9887405	96,3676463	100,832552	95,34146222	97,36351
Ceftriaxone·Na	85,74882	92,28738	94,68273	92,82528	100,5155	86,39834	98,40645	99,06587	105,0389	105,149063	95,7389806	97,6798633	90,39686432	93,75543
Cefuroxime Axetil	114,4776	93,14336	100,0433	93,79575	100,9095	101,3588	97,84548	93,88103	100,1974	102,024369	100,67794	96,2151224	92,51031216	98,22681
Cefuroxime·Na	98,38041	94,33586	101,3335	93,16185	100,2751	97,29459	97,85073	90,16204	91,61399	100,048747	105,205614	93,5963279	96,44294302	92,1218
Cephalexin Monohydrate	84,15591	92,6857	102,4529	93,00821	109,06	104,675	101,067	95,25282	107,8086	97,9465637	94,0115944	99,5913134	103,9803659	90,16989
Chenodiol (Chenodeoxycholic Acid)	94,41928	86,96029	109,8512	89,27611	105,6835	90,60544	104,8683	112,5801	110,2299	109,174172	111,11954	92,810882	104,003849	100,1113
Chlorhexidine Dihydrochloride	1,719565	1,911206	4,550338	4,006547	2,981271	7,333114	1,123191	0,15835	0,219476	3,08742612	10,2348844	17,1895622	5,165384349	0,609115
Chlorothiazide	85,60713	91,24552	109,3506	99,08226	105,033	98,36194	93,20552	90,85181	97,05171	98,1807346	103,815546	97,0954547	96,53900564	92,94432
Mafenide·HCl	103,2782	89,42182	99,12263	99,78892	98,51348	101,5769	103,1357	95,33766	75,93491	99,2075973	103,550463	93,562195	80,02436869	93,03798
Malathion	84,83381	90,89214	100,9345	91,92828	101,462	93,41423	100,6717	95,83508	94,3551	94,4483655	99,4733264	96,4009072	78,68797306	93,65762
Mannitol	95,93174	92,78223	105,3064	98,43055	104,0537	100,1235	98,58461	100,4047	101,5776	102,248898	97,1391997	93,5623392	95,59786413	92,42094
Maraviroc	115,5019	90,54301	97,22354	71,0177	99,48629	94,15495	94,44324	88,80846	92,4774	101,526748	91,0751908	96,8902903	90,87410474	90,00784
Mechlorethamine·HCl	42,07387	39,62753	7,584205	1,829926	26,2526	2,288285	1,658157	77,26222	10,78212	15,6615238	81,5807919	25,7752981	2,171476587	32,90715
Meclizine Dihydrochloride	80,3664	96,97869	73,63376	77,66898	70,10737	92,71476	95,94295	102,0485	82,06584	105,233215	100,034795	96,8626431	85,66675884	88,83201
Meclofenamate·Na	94,02847	96,79096	98,90988	99,74531	102,6832	100,347	96,79136	96,65114	107,7557	102,431461	109,410688	97,1959216	96,3890594	88,07543
Mefloquine·HCl	0,213864	0,155598	34,4	0,096791	0,616633	0,178755	10,55311	0,062622	0,069763	0,06481043	0,06208232	9,26490296	0,042429837	0,102857
Mepenzolate Bromide	100,184	98,66744	103,6856	98,85037	103,5426	100,5258	98,79477	96,3194	101,4285	101,899035	106,217585	99,8441078	89,83231714	96,37456
Mepivacaine·HCl	74,07867	100,0368	94,93312	96,44347	97,33069	93,25332	101,7088	95,62629	82,83095	103,147527	104,027502	100,22247	93,63590956	96,8898
Meprobamate (Schedule Iv)	78,43189	107,7155	101,0758	96,52998	100,1455	76,28449	93,91377	98,80115	98,71547	107,656079	107,420021	104,549499	102,6878468	99,85792
Mequinol	105,2603	93,70082	102,0984	95,80047	102,8012	97,9603	101,1087	100,4072	91,10985	109,731505	104,389213	100,851322	101,2849391	101,6579
Mercaptopurine Hydrate	95,76885	11,31706	22,21425	53,13751	23,33939	88,31059	25,37306	40,46902	82,87739	101,297739	45,0245879	52,6920724	47,18874678	97,74869
Mesna	125,4873	98,27502	100,14	101,5853	105,9721	82,67594	103,3983	107,551	116,9753	111,99261	112,945169	105,951928	109,4912374	97,6424
Mestranol	68,49382	98,98743	108,2293	92,67895	95,37703	101,7285	80,9541	105,0549	83,53051	107,156036	101,556371	94,7414606	72,74616413	96,78841
Metaproterenol Hemisulfate (Orciprenali	85,43682	83,60337	99,87304	101,4186	107,4334	71,39846	96,71594	106,9698	99,97208	100,329216	97,139521	97,4702177	103,2494019	74,96115
Metaraminol Bitartrate	76,13241	102,9493	103,9842	103,6123	106,6824	78,10823	91,90425	105,8543	91,18582	98,0443083	100,482925	97,3338842	96,02160881	83,61998
Metaxalone	90,93013	108,1645	103,2683	97,90115	105,1764	95,5452	95,57496	107,2428	93,27546	99,9756388	106,122875	94,638233	95,67128743	98,8318
Methacholine Chloride	83,57068	108,4662	104,158	97,60914	108,5186	102,8549	105,9899	107,4923	92,88954	105,466711	110,367391	101,429783	98,37251677	105,4507
Methazolamide	94,12214	106,1309	106,859	102,3456	107,1614	122,1586	111,1685	106,7701	100,0309	111,580185	109,700053	100,760842	103,7047906	104,391
Trihexyphenidyl·HCl	66,41399	92,76158	104,4999	87,18377	94,19628	87,10351	90,58973	89,6701	69,19846	114,080133	104,378767	93,3188255	82,86386943	98,3119
Trimethadione	100,4331	95,14083	101,2019	98,78731	106,6483	80,76617	105,2116	105,0537	110,91	113,538492	109,024916	95,8853576	110,3742536	101,532
Trimethobenzamide·HCl	94,55787	74,52694	100,1825	98,52988	105,0635	89,89029	101,9591	95,26646	97,32845	106,226048	110,033079	96,5473059	104,9599174	87,52243
Trimipramine Maleate	61,83112	60,93442	94,66143	60,43805	89,59045	92,58852	73,89519	88,29497	50,42745	103,765198	96,643156	90,3608814	75,79213146	82,57995
Trospium Chloride	116,2492	109,6444	99,9166	117,0357	104,251	99,82678	103,4424	106,9504	96,48208	105,887161	105,268599	96,6960318	103,6257698	101,4289

Ursodiol	99,73038	106,7616	106,287	108,0167	102,7888	87,67632	96,71402	109,6792	106,9704	104,723445	106,861572	102,501217	106,660738	103,1866
Valganciclovir·HCl	110,1958	100,7569	104,3445	99,82148	104,3186	85,41434	107,7335	103,0273	105,6785	102,965431	109,621787	93,6366785	111,3257786	100,3234
Valproate·Na	94,09955	99,07662	100,6038	93,95194	100,5954	108,8762	95,90119	101,1916	96,9398	106,234361	112,511952	96,8655771	102,121075	102,0676
Valsartan	113,6559	103,3205	96,8588	77,20798	101,5698	104,0547	93,83926	102,195	82,25064	100,99603	106,306276	94,0235726	101,9755931	102,1611
Vancomycin·HCl	93,29314	101,6935	105,1673	99,75133	101,0259	111,5353	93,1169	100,7913	81,13486	102,795853	101,246838	92,6398869	102,5101409	102,2096
Methenamine Hippurate	177,739	103,0501	101,8067	93,52738	101,5614	89,25169	105,3313	108,0406	117,8606	111,890424	99,7206216	116,976932	108,4110807	107,5832
Methocarbamol	115,281	100,0665	103,7938	92,81176	103,626	104,8282	104,3364	111,7767	127,7387	110,763853	98,2382763	105,211085	102,9697659	98,74352
Methotrexate	127,2603	16,75167	42,49108	78,55815	38,74797	31,91594	60,21871	28,04672	109,6537	19,9190978	33,1516915	63,0032828	18,69363623	98,75069
Methoxsalen (Xanthotoxin)	105,6497	100,0213	105,1188	90,8696	105,3793	88,56811	98,72278	110,7576	142,3801	107,806755	97,5158165	105,918734	99,31863174	102,8864
Methscopolamine Bromide ((?)-Scopolam	121,5996	101,2068	102,0764	94,5325	106,1168	111,8128	102,3777	112,1588	117,8448	108,619403	97,44523	108,900128	97,60149118	103,4678
Methsuximide	96,73597	99,98929	105,2752	93,60777	109,3337	109,3502	95,30651	113,6621	125,811	111,667354	95,4425383	103,266399	97,7251268	96,32479
Methyclothiazide	112,38	99,27223	113,0058	93,22291	115,3208	123,1275	111,7226	103,9907	120,6429	117,210214	97,9271077	104,687071	87,34969746	106,3669
Methyl Aminolevulinate·HCl	60,16593	98,5611	103,7856	97,22785	106,111	103,7257	103,8816	111,4754	119,8852	111,835892	96,902651	107,074458	93,13459695	97,29734
Methylergonovine Maleate	112,2036	89,43681	103,7254	97,99179	107,4	96,31262	105,1993	109,2785	125,9486	113,858399	93,3268525	103,548432	98,02379328	97,35504
Metolazone	94,29379	96,75651	102,2691	88,69696	110,9591	84,94141	105,9922	114,5325	126,0824	107,19292	101,783515	108,26664	92,89282561	100,9029
Varenicline Tartrate	104,923	97,86361	101,85	101,377	104,6211	91,12672	105,7271	114,6044	123,851	104,53849	106,241236	103,321963	99,88637773	91,89153
Vigabatrin	116,9023	95,30967	108,0617	94,95896	104,6951	102,8119	103,8577	110,4225	125,671	109,050326	101,968831	105,581551	98,64002598	98,82397
Voriconazole	110,6738	95,24557	101,9932	93,45632	106,355	94,52958	108,8212	111,381	133,0929	110,824483	95,0117461	100,298854	95,43221024	94,64566
Warfarin·Na	108,9494	91,96604	102,9597	91,74941	105,3781	96,69892	111,2784	108,0618	124,4667	111,314214	92,2210597	100,137893	103,9584488	82,20398
Zaleplon	113,6468	90,109	101,7472	94,80738	101,0777	103,0688	108,9281	110,7326	137,5496	105,986266	101,72071	108,290668	88,34877212	97,60845
Zanamivir	124,8153	100,3854	107,8464	94,90737	104,2628	116,4377	106,0052	111,5005	122,1985	111,993769	92,9691654	100,475858	106,6374782	101,5177
Ziprasidone	0,188293	47,41021	96,67781	52,97936	71,28885	73,89469	69,40464	0,892691	4,355073	67,4324054	26,3226097	78,0980431	0,448547633	70,57292
Metyrapone	146,9603	101,0569	102,6909	96,54138	101,4324	96,61058	101,0881	116,5483	119,6347	107,779271	95,8919654	114,892543	90,82088798	93,78997
Mexiletine·HCl	125,9778	89,61479	99,05089	94,37877	104,8014	108,2691	104,604	109,7718	127,3242	114,219782	94,4666617	110,696121	96,63556345	91,81609
Micafungin	101,7021	90,29077	97,37483	90,17686	106,3679	118,0417	89,76164	112,5715	134,1556	109,571819	98,4581869	103,231997	170,8045564	90,62
Miconazole	50,52019	38,12846	72,83106	25,99684	44,95916	23,46238	59,2447	26,66177	53,20132	61,3486952	70,1603996	71,057127	16,17896482	28,30842
Midodrine·HCl	97,75792	90,99295	103,1688	100,4968	107,9551	93,96369	106,3364	110,6168	131,5283	103,464405	92,567329	103,651209	89,22098815	97,57358
Miglitol	127,1347	95,28727	103,4297	97,40402	110,0437	97,33221	111,4953	112,8104	116,1446	103,648393	102,421318	102,117418	99,89603709	92,51759
Milnacipran·HCl	124,19	93,89161	107,157	98,20827	111,6693	90,17398	110,7224	108,3771	131,0253	111,376501	99,8375234	106,22518	91,96195015	93,48096
Mirtazapine	134,709	88,10567	107,5217	96,62965	108,248	90,91052	107,6222	107,7577	128,0583	114,447173	121,661318	107,782295	98,24162264	93,67319
Mitotane	109,0816	88,58159	103,936	78,53337	91,95147	97,76975	91,91866	94,80422	124,0788	103,255343	87,5574154	98,2774301	72,96650706	86,39176
Modafinil (Schedule Iv)	132,0917	101,4782	109,1097	100,4032	102,6471	108,2488	104,0088	113,3582	123,0455	106,747369	94,3864452	105,531478	95,3015933	95,13027
Moexipril·HCl	152,2029	63,7184	114,4169	74,68682	101,4919	116,6723	120,3319	129,9653	225,9727	105,95347	130,296697	107,202583	82,56147011	110,7992
Mometasone Furoate	14,08028	2,60101	89,22623	13,64695	55,78902	85,35967	70,12294	85,8796	161,8052	42,1047544	40,9588004	54,6645805	26,09119029	27,18672
Mupirocin	130,6608	93,33017	104,1571	85,59144	104,1222	109,9132	99,18556	113,133	125,1121	110,916577	99,7527488	111,528745	94,7090944	91,85753
Nadolol	119,9258	95,541	104,5835	94,73899	105,4072	90,53211	109,4605	116,9282	134,6626	108,015377	96,9670327	106,965845	93,59377039	89,36129
Nafcillin·Na	115,4634	97,54335	104,7152	96,2919	107,219	98,39471	110,4928	106,9868	121,5791	107,894509	97,5622883	112,269853	96,83511174	91,18766
Naftifine·HCl	96,45341	88,95774	96,13887	75,93557	71,87011	92,21953	73,57566	97,34178	102,5239	105,208595	88,0997994	94,7640966	69,13087384	86,21963
Naratriptan·HCl	121,6073	90,55635	104,9698	96,83653	83,61717	104,9957	105,7086	107,5473	132,8674	107,843783	96,5234446	102,345432	94,12614565	88,7578
Natamycin	126,4765	76,54499	116,2223	79,78913	106,9586	101,975	117,493	138,8323	220,1617	115,089477	116,41481	111,451645	94,04309777	109,3648
Nebivolol·HCl	0,622289	36,30765	94,28461	11,50541	10,14933	45,73521	59,90909	2,035793	2,136046	15,7622056	0,18668342	29,4459953	0,108296161	3,021592
Nelarabine	137,9338	99,34301	101,2877	96,96305	101,8605	121,1219	105,6669	113,4066	125,8935	114,431225	105,918177	108,576584	98,57448338	94,02256
Nepafenac	112,8283	91,10428	98,22839	81,36177	100,1337	95,17411	111,4822	103,8102	126,5012	102,976047	89,3626246	103,256929	80,30113581	90,37443
Nevirapine	108,0042	90,37975	99,57429	95,52431	103,1371	109,5801	106,0717	113,0638	136,1949	105,884895	99,4868766	105,762488	99,41589807	94,71674
Niacin (Known As Vitamin B3, Nicotinic A	97,81643	86,91979	67,96084	93,62551	105,7685	87,06963	105,7375	110,1392	120,9936	104,138031	90,3858611	80,8403798	92,5898457	90,21502

Nicotine	103,586	89,83088	99,33639	96,85053	103,9649	115,5758	100,1847	112,5288	129,6978	102,874406	89,6323785	102,825229	93,73707033	87,48855
Nilotinib	47,36911	25,3075	22,71836	4,140785	29,34107	1,98384	75,15515	1,221922	1,82687	0,37956709	6,05319515	76,4496715	0,796923301	1,11691
Nilutamide	117,7686	86,61978	97,06452	89,43908	101,8731	109,3141	103,3295	108,4124	128,476	100,167274	94,1864259	105,087851	82,36370171	84,97668
Nitazoxanide	48,36724	59,31302	68,54596	43,7781	34,72048	56,3452	33,7696	50,62936	75,34205	44,7809208	73,1681314	69,1288707	30,65215138	37,32411
Nitisinone	157,3611	91,4599	101,0752	82,14607	105,2733	102,6629	123,8753	112,1626	138,7554	104,548321	91,7472773	107,283459	83,09756395	82,44275
Nitrofurantoin	67,00313	99,037	103,0375	65,15483	95,05238	86,86869	89,26731	98,37135	126,2559	109,215348	91,8222817	104,457128	27,30242804	97,09686
Nizatidine	111,9115	95,55366	102,0441	89,15576	98,56952	110,698	110,6371	108,062	125,6062	104,471225	90,9246795	104,008422	92,4608056	97,41438
Nortriptyline·HCl	25,2338	75,49183	58,08677	81,83575	75,76357	106,9087	72,82513	76,9122	28,86408	79,1921031	84,0076303	88,4597623	13,08068577	59,35377
Olsalazine·Na	136,5176	92,43998	100,804	95,60487	101,7499	110,8431	103,6244	112,8996	113,0462	108,329287	94,3306875	110,603966	92,41642559	91,18484
Orlistat (Tetrahydrolipstatin)	55,0788	73,1244	84,29971	61,52527	101,4184	102,5818	90,47104	59,55818	112,9323	101,447945	91,6319473	100,320483	41,63059899	77,95164
Oxaprozin	119,3323	89,20548	103,8356	93,31167	104,0041	102,7671	106,386	115,0571	131,898	104,104212	93,1216283	103,16884	90,61683388	90,91234
Oxazepam	107,9858	89,53207	102,6233	100,4557	103,5365	130,1211	111,9288	107,9664	125,1444	105,594853	93,9891878	104,136772	93,55916582	89,69108
Oxtriphylline	123,8685	92,63434	98,26258	93,69806	96,42061	102,248	106,3793	105,1451	108,9403	105,566314	91,1052	110,272038	89,11992274	88,05949
Oxybutynin Chloride	57,72748	73,72516	110,3554	77,53047	101,7493	96,20735	101,68	89,35587	93,0388	106,584901	85,1392443	95,1196681	56,74746894	88,30043
Oxytetracycline·HCl	128,1126	86,35766	103,6391	92,41478	89,35112	121,8674	92,42981	109,7582	108,5818	102,712824	91,0220922	106,240575	85,18002134	90,49035
Paliperidone	96,81768	90,48033	99,85244	94,07362	97,01713	113,9184	92,05352	90,55743	112,9112	101,931367	87,4481796	102,477408	78,10163223	91,31704
Palonosetron·HCl	143,5113	80,64042	86,06178	93,35921	82,40214	115,0559	75,97527	93,9759	94,57961	93,4083989	78,9474181	78,8826761	87,51643391	78,32532
Paromomycin Sulfate	158,7031	95,47584	101,6237	97,89536	105,1699	122,9633	107,3681	116,3934	135,3062	106,596888	95,6196764	104,657929	100,3169522	90,18471
Pazopanib·HCl	25,24298	51,97295	103,7698	53,92582	74,69474	127,626	80,66892	35,12077	44,50418	84,7232829	94,8244517	67,7119078	18,6396525	49,22427
Pemetrexed Disodium	104,6522	23,83566	58,78021	83,99775	70,05181	44,26745	62,53417	80,20837	107,5779	26,9177934	35,9959357	72,8268214	30,7902573	82,96195
Pemirolast Potassium	109,0522	93,1283	94,76985	95,48706	94,7172	104,0462	97,19824	105,3045	116,2548	90,4506458	85,7966739	104,080891	86,17727239	84,67098
Penicillamine (D-Penicillamine)	142,6322	92,25265	100,9394	91,75673	100,3238	126,4848	100,5208	107,8844	138,805	94,3715043	90,1608299	103,187589	84,34656935	84,2467
Penicillin G Potassium (Benzylpenicillin)	128,4931	89,13229	103,0964	96,83436	107,91	131,6815	103,0459	108,6258	138,361	102,575249	92,7789293	101,425395	84,81425022	87,04463
Pentamidine Isethionate	14,26458	42,22638	68,7415	56,12647	41,80979	64,97178	15,35907	6,397357	17,92586	71,7715283	102,212963	44,2478678	23,53496408	33,82196
Pentostatin	134,4383	88,33683	101,1615	96,80877	99,21652	101,2863	109,4672	107,5184	123,8971	101,929391	95,5387999	98,104345	88,28531401	80,26809
Perindopril Erbumine	86,74051	45,44815	82,28997	31,43971	85,1244	65,0361	46,89138	43,19418	35,06414	73,0000733	86,7830177	86,8697833	31,53163105	23,96121
Permethrin	92,44121	91,53924	99,59262	82,06084	90,14117	124,4163	104,9646	98,9491	127,9854	110,784046	92,8906319	100,703806	81,05330826	87,64056
Perphenazine	0,770715	49,80516	83,75946	23,65204	23,92786	32,32337	53,01212	0,430934	0,213487	33,5335119	8,02772734	48,2449242	0,083768363	3,652097
Phenelzine Sulfate	102,1009	94,0948	101,8094	76,59884	104,2431	122,9575	111,3645	102,6262	116,1355	94,171295	83,69989	102,013817	77,17822551	87,04768
Phenylephrine	112,9225	94,65863	104,8435	95,57413	103,6248	108,6168	98,19441	110,3637	127,0717	103,71075	94,7951739	102,96239	93,33344785	73,15134
Phytonadione	139,509	87,23574	87,01203	76,14863	102,7473	89,18713	110,0099	106,9042	115,1512	99,259691	83,7058288	101,440027	72,97466656	79,98796
Pimecrolimus	30,59426	45,42503	69,46281	24,51384	55,11615	72,04453	51,40326	65,99994	75,39103	68,5756155	65,9712389	49,7828533	31,27384038	35,27478
Pitavastatin Calcium	48,0759	0,706123	55,55031	1,156507	29,16738	30,11003	13,50745	116,2051	0,685217	109,92964	89,8392125	68,550961	96,16395424	0,078739
Podofilox	54,32013	16,32065	108,3115	1,999794	85,02741	12,85402	32,97749	6,067743	36,74611	16,2372877	76,7719328	39,349585	18,03032635	3,824458
Posaconazole	23,71498	50,94348	76,25696	44,74092	58,88218	87,69898	48,84419	25,3344	10,56755	89,0569365	67,7205049	57,5263924	25,90494168	14,23519
Pralidoxime Chloride	130,0036	98,48042	98,99028	90,51698	101,7678	119,2438	100,133	111,9532	133,4839	109,088503	98,4363571	110,326492	97,29336435	91,98718
Prasugrel	201,1706	96,19849	108,4657	81,38854	101,4487	109,4429	104,7516	106,547	119,4504	109,172759	87,5837261	100,111086	71,89361366	89,78364
Pravastatin·Na	107,8324	92,04568	99,48562	92,77637	105,7388	99,0139	100,2986	105,6812	122,2818	105,097732	84,9224535	103,428646	88,04399201	87,79938
Pregabalin	113,6334	75,7153	114,4317	78,89594	101,5713	105,3721	110,849	137,6517	219,1511	104,497849	115,129199	110,434067	99,8897592	110,4913
Prilocaine·HCl	92,60049	90,26025	101,7501	90,02098	99,17792	117,0146	97,87643	102,9463	111,3006	99,1866678	85,6544669	103,692278	86,82806	92,62304
Primidone	81,03245	90,17293	100,6255	90,65489	102,1259	107,256	103,1842	113,2093	119,6411	94,0386497	90,6016207	104,471177	88,58923941	89,68247
Probenecid	162,9308	93,24366	107,1943	90,51409	105,5006	110,0868	101,2134	117,6681	120,0205	93,4974054	86,747001	106,819928	84,91866098	89,72868
Proparacaine·HCl	130,2323	87,32429	104,1475	87,28089	111,8246	123,8785	100,5432	106,6813	128,2928	103,807065	90,9228713	103,584441	78,72548235	93,48325
Propylthiouracil	143,1397	97,41434	99,66874	79,2731	103,6148	104,7861	109,3647	105,0645	133,7648	100,662852	91,11524	107,512687	96,12699357	96,53708
Protriptyline·HCl	36,70024	78,91824	83,37767	68,15261	92,93149	91,46346	78,85611	78,41906	71,07158	92,4678089	83,5732018	85,5580116	60,71141884	69,01303

Pyrazinamide	110,6703	93,04332	101,1657	91,54411	100,415	106,9793	105,9599	109,9942	134,5598	99,8619928	89,873298	104,31209	93,33487912	94,65335
Pyridostigmine Bromide	116,0039	95,0797	111,0355	91,2785	104,9542	106,7756	102,7636	101,6162	132,7754	106,210515	89,0718964	107,867909	99,70782489	95,4765
Pyrimethamine	90,61063	34,82299	39,03334	88,50033	26,47964	61,78979	61,08449	47,04946	57,55893	16,3451672	34,8419104	71,7220886	22,32877658	85,29954
Quinidine·HCl·H2O	101,4831	93,76322	102,7027	89,77496	102,0996	102,3654	103,3433	99,10853	98,29236	99,1618913	82,6034435	102,966086	66,34871249	88,44984
Rabeprazole·Na	54,56464	85,74018	96,64791	73,55447	95,47522	89,6735	95,28956	90,20443	115,5567	92,6288966	90,527246	83,9725446	46,93876453	85,09955
Raltegravir	112,1011	92,06998	106,1857	95,40709	99,01445	113,7275	100,9979	104,2169	113,5713	98,3211525	87,382923	105,229896	86,00183156	88,29954
Ramelteon	138,2706	90,44239	108,1896	92,81755	97,86728	103,4796	100,802	109,0089	131,0103	99,0874659	91,7344192	106,836298	85,09005376	98,12351
Rasagiline Mesylate	118,7531	90,95914	109,8445	90,5301	102,6278	109,9454	101,4544	105,9567	129,0696	106,361288	85,0099069	106,680224	87,90404674	92,02469
Regadenoson	159,5235	95,23569	93,60418	90,18487	98,2267	105,8746	104,1051	98,45756	123,2382	107,269338	95,6535898	107,396678	92,95765933	73,44357
Repaglinide	174,0132	99,67794	102,4287	87,45138	92,17111	107,4319	110,6443	96,79102	115,5629	106,782971	90,1883271	102,284473	82,61685523	88,99518
Reserpine	61,31129	81,42665	80,30802	72,38084	78,41177	117,0553	99,25903	87,53695	94,02031	94,2944212	86,7858056	92,9849637	61,28865499	41,76682
Rifabutin	50,30774	84,06717	90,08597	85,74442	86,35239	90,96322	85,83166	83,91589	103,9891	89,6918515	81,8004454	89,3736667	76,71735004	62,46183
Rifapentine	63,62311	78,66227	78,25158	86,08005	72,37079	95,63527	85,21327	88,79742	103,8222	94,2902842	84,1599514	95,7433692	48,95853969	73,84706
Rifaximin	91,97505	89,10651	94,75288	87,88008	86,61272	99,93763	91,07899	91,64759	116,3185	92,3033052	89,0546449	106,877256	85,59612602	77,92903
Ritonavir	88,82706	80,18902	89,72469	63,09639	83,06122	102,685	105,0749	75,23796	76,42601	90,2783173	90,1850887	107,672007	64,30445271	20,41121
Rizatriptan Benzoate	147,0862	84,92396	95,22983	86,29542	101,1696	106,2018	110,8174	111,4805	127,5187	102,429595	87,9484318	105,736448	89,99074099	85,54231
Ropinirole·HCl	115,8639	88,53276	97,13226	92,02707	100,7994	111,7886	112,1877	105,7818	145,497	109,774783	89,8738473	107,293257	92,49169588	86,08438
Ropivacaine·HCl Monohydrate	127,4936	86,73517	94,846	88,40734	99,24728	118,2347	106,9886	105,5818	132,137	107,940571	93,8438622	104,801546	94,95737673	82,67332
Rosuvastatin Calcium	87,94851	83,50826	95,26251	84,54016	74,06066	102,2	72,39862	79,17999	108,4553	94,0274508	22,311244	91,7438874	53,83782618	12,82551
Rufinamide	131,6845	96,80322	96,9403	87,09255	97,2709	119,9479	104,5847	98,49188	126,5209	104,756215	86,2131036	106,896685	93,12898752	91,97258
Saquinavir Mesylate	49,90083	81,61484	72,60332	69,18595	55,71052	104,8938	85,41079	58,46583	50,01845	77,4173874	82,1008516	78,2082578	61,27833722	63,88191
Selegiline·HCl	129,3884	92,75656	98,73514	91,33844	99,92531	105,4765	103,8565	101,459	115,6298	97,3658313	93,0601658	104,504108	90,02083295	87,75799
Sertraline·HCl	0,295539	29,75171	62,96098	0,055804	0,525475	10,79387	30,31873	0,059966	0,076433	0,09416148	0,07259205	12,4536676	0,046120513	0,128291
Silver Sulfadiazine	105,816	95,0055	94,7258	4,312968	97,59993	114,7735	98,17011	95,51761	122,9488	76,1067593	96,9926828	75,8731865	0,359193018	87,49497
Sitagliptin Phosphate	117,8697	97,35979	102,236	88,40606	96,68527	103,0448	101,7336	100,2183	133,6998	101,593201	86,7452215	106,13666	83,20240933	85,29906
Sorafenib Tosylate	5,708051	13,6936	66,34249	2,121812	30,33312	2,668766	2,523829	0,087316	3,334025	0,12215104	0,34365379	14,2043317	0,829016041	3,066197
Stavudine	128,363	96,63985	114,7195	97,1798	102,8658	105,6146	106,399	106,7319	124,4882	106,46522	89,7472595	107,392604	89,74849065	85,38699
Streptozocin	136,4817	91,50886	107,0715	76,14116	102,3659	106,4028	106,7096	102,436	132,1043	108,11734	99,0430974	104,228076	88,33090769	81,2528
Sulconazole Nitrate	47,06779	58,09812	62,23757	39,6062	51,06385	86,48252	64,24429	64,35945	74,96993	88,304101	83,8696147	57,8091784	25,03623111	65,06348
Sulfacetamide·Na	164,2299	99,48873	99,54782	93,94723	91,75576	99,60426	108,693	102,0052	132,1299	104,773352	90,2182104	104,87417	102,6040335	93,00297
Sulfamethoxazole	113,802	88,74368	89,41452	84,53737	97,03288	90,22669	102,9885	102,5291	121,4124	104,363828	86,7822395	99,8128168	94,91281948	78,51919
Sulfanilamide	109,6613	93,58357	93,99162	89,38683	97,29111	112,0211	92,41524	96,08366	112,3434	104,84624	87,1464092	104,019068	90,35587673	87,50635
Sunitinib Malate	101,0426	0,072976	18,48585	0,084773	3,96625	0,550797	2,666035	0,184498	0,096622	0,08561433	0,24012377	101,331637	0,064792079	0,293441
Tacrolimus (Fk506)	86,17603	79,79707	81,62577	51,93884	73,4923	111,2176	78,99613	83,02888	71,60449	88,3559138	86,8892056	83,6493579	81,2102774	54,84296
Tadalafil	113,5922	84,22158	82,76215	84,60298	97,15829	101,7724	87,17084	91,62533	115,4127	80,4499366	81,7340751	101,222942	89,97235509	82,14875
Tazarotene	136,4655	84,3254	95,54197	73,82062	100,086	76,45818	98,35482	86,98135	122,2163	91,4004218	85,6156521	89,7357789	67,47748381	64,1459
Telbivudine	132,6215	92,22174	97,40162	92,63688	100,3488	101,5346	107,3811	102,2824	132,7543	111,562505	93,5829069	104,6741	104,4511255	89,33453
Telithromycin	147,8265	85,7684	99,62411	88,01128	101,2424	105,3249	111,094	99,51004	112,6447	108,917183	91,9670188	96,5220056	86,08789979	75,25239
Temazepam	77,25972	62,27511	74,50328	42,26717	58,28328	82,7474	54,17874	66,59154	87,19501	83,3636565	92,2431058	83,9381532	54,43469421	49,99184
Temsirolimus	59,33458	62,35221	73,67977	33,52647	56,10054	81,84127	47,12568	59,04996	44,34304	77,4982515	87,4519758	69,1504532	32,65105986	51,6788
Teniposide	14,12066	0,249919	3,109199	0,253707	12,93756	1,908178	1,855117	1,729775	5,96324	1,28605289	12,1723476	24,3364674	0,879798375	1,124576
Tenofovir	108,3497	56,20789	85,33932	84,01315	94,56988	56,41144	77,72535	67,95237	84,30268	99,6133573	87,0382859	82,7868652	68,65801	42,69527
Terbutaline Hemisulfate	130,342	96,71543	94,18966	90,91032	96,81273	113,4569	99,13987	100,6181	119,8037	109,105365	85,1064155	102,804776	97,76726446	69,17981
Terconazole	52,151	65,15352	88,77488	78,54453	85,99568	105,2952	65,87517	29,57232	6,181652	66,6023686	10,6383054	82,6455465	7,393409033	18,18151
Testosterone Enanthate	95,99509	87,53381	96,04068	68,8782	95,7525	93,83973	88,16166	81,80786	106,4999	99,6231722	82,3888169	97,1945628	82,87100994	83,1011

Tetrabenazine	107,5601	96,15414	94,19357	83,56218	98,40443	105,3917	87,49642	90,87295	114,3809	103,280594	89,333899	96,4806133	82,91096477	96,1274
Tetrahydrozoline·HCl	88,7756	92,48632	104,1954	90,79956	93,57414	115,2493	99,99893	102,7927	115,8557	107,46951	77,358685	104,210947	84,34278777	87,54243
Theophylline	101,871	96,69443	97,85408	91,8823	98,19793	104,2305	111,4479	110,575	127,0346	104,895825	85,1562285	104,773292	95,38098655	90,0838
Thioguanine (6-Thioguanine)	61,13785	11,7662	14,84356	17,02924	39,64982	3,912165	22,75577	17,19649	17,12646	24,3573614	32,6753458	32,0144653	10,94872688	43,51844
Thiotepa	107,0964	80,1237	107,2086	90,74505	98,0914	29,0074	87,84275	93,76696	89,55857	111,545903	99,929969	74,0553474	28,84553976	60,12565
Tiagabine·HCl	125,6639	91,49298	86,05089	87,46705	93,18018	101,0998	84,6262	92,14332	100,06	101,664063	82,5456088	96,742128	91,97028334	84,4606
Tigecycline	109,1101	95,91378	91,33764	83,27416	90,88169	112,3572	92,98505	95,18125	106,496	102,104946	85,0840894	96,744988	94,1258808	87,22129
Tiludronate Disodium	117,2428	94,25012	96,24165	93,28952	101,78	129,8595	97,74078	98,40993	111,2828	90,1034249	91,5948102	97,4101213	93,68769896	102,6618
Tiopronin	122,2866	96,74296	91,62958	96,70964	108,3501	123,8826	110,9993	98,66678	126,4927	105,994445	89,0587601	99,1148799	94,80828243	96,89453
Tirofiban·HCl	147,502	92,4264	96,83436	88,21344	106,9109	113,6518	106,1858	103,836	133,329	111,814212	91,1415685	104,31906	95,66968984	91,09553
Tolterodine Tartrate	113,164	90,8081	97,2471	82,80572	84,56149	98,297	76,55406	85,87527	64,80467	98,3076394	79,4094313	91,769842	91,94628832	89,61934
Tolvaptan	150,6146	89,39928	90,73191	79,86708	98,81966	116,1157	99,04759	94,38155	117,2546	107,330746	93,2874101	99,4934086	97,45836917	82,47218
Topiramate	117,238	105,4614	97,56867	96,47609	99,93487	104,3872	101,5851	97,70891	100,7422	106,395766	98,3404595	99,5610191	102,4515833	107,7902
Torsemide	82,00472	105,4974	89,64857	99,75717	98,1372	101,7211	96,01347	94,4734	92,42712	105,136019	101,678049	99,3242615	105,0058153	104,4514
Trandolapril	107,8573	98,89731	93,39826	86,95836	98,22581	101,4383	98,75406	97,51065	98,08716	101,786536	101,571174	93,7019275	103,8659416	99,12167
Travoprost	71,00052	92,30406	102,5513	64,49898	96,83195	109,9834	100,1349	89,18911	104,0499	101,809438	89,6957096	92,9328942	77,32572381	104,3575
Trazodone·HCl	103,2706	104,5131	97,28973	83,94483	101,1027	106,9826	90,64761	95,3674	90,22436	110,467495	94,2156556	94,5042234	93,62855517	100,3345
Tretinoin	94,77976	84,49874	82,52429	70,86594	93,66234	103,164	71,17578	62,94365	101,6399	105,074788	90,0672326	91,9278387	82,66095808	49,48497
Triamcinolone Acetonide	148,2788	63,41183	115,2698	59,61874	104,4635	131,1793	114,6405	136,2945	185,1311	105,335554	123,892474	103,503201	105,0331185	117,042
Triamterene	106,1167	48,57266	77,79607	81,28371	56,19018	89,17736	41,46782	78,53008	87,84015	27,4296505	43,6949324	80,7013252	53,67122455	88,62085
Triazolam	111,3845	90,47233	95,33209	90,33558	94,59673	97,44696	98,35902	88,40015	85,00024	104,597654	96,12533	96,640086	99,58494081	91,36401
Trientine Dihydrochloride	105,4215	100,5936	95,78887	99,99896	90,39484	90,99446	77,34573	88,64851	109,9664	110,0423	92,0885461	98,7251985	102,1366907	93,29683
Calpain Inhibitor II	97,96131	109,8076	95,90069	72,24058	105,5479	86,53358	43,00531	98,60541	72,05569	107,859241	108,05557	98,6519772	101,3493402	111,7022
Calpeptin	111,4217	94,99822	95,04301	85,95673	100,1292	103,094	96,26096	103,7795	104,7261	117,679023	85,1495364	102,564876	95,83837141	98,4357
E-64	102,3358	91,81334	99,22949	101,1251	109,6553	104,7971	103,3812	110,5596	118,1707	108,198629	91,7417451	103,308226	114,6792606	105,7663
E-64-c	63,15024	91,47619	104,1768	99,14937	106,0423	107,6595	101,2172	114,4576	133,1272	112,441047	95,2357972	102,862519	115,7828011	109,1178
E-64-d	124,8344	91,18775	103,4214	101,3624	111,8004	113,9107	107,3053	104,4476	127,2023	114,163183	85,8048378	102,719729	94,43376869	101,3364
MDL-28170(Z-VF-CHO)	94,17805	92,77286	99,90635	89,80991	105,6672	108,5635	92,18449	109,4506	122,9214	112,771074	82,4202877	99,7233139	89,95442153	94,64206
Z-Leu-Leu-CHO	104,5091	83,50937	100,4977	59,56073	110,9922	91,11555	91,70278	105,5762	110,6647	108,357572	88,4177555	100,736243	82,97231333	90,99031
CA-074	107,8945	93,43299	104,9722	108,0055	107,9548	100,6596	108,9944	113,8277	135,1086	112,743225	98,6321851	106,310313	106,0347583	98,36018
CA-074-Me	17,54313	53,2015	50,07477	2,189251	49,96556	8,219763	42,76896	39,3668	3,866832	95,9525876	57,1535636	43,9191572	10,5282242	60,13933
Napsul-Ile-Trp-CHO	64,45639	77,60362	89,73999	37,79914	92,19357	89,31843	56,24384	83,39887	101,9654	104,819589	91,6824801	90,9968692	50,19150398	87,19939
Pepstatin A	108,2249	98,71563	99,80586	103,1301	104,4749	92,8883	101,496	108,7328	122,833	112,255938	99,4795407	99,8032069	118,6249096	95,80151
3,4-Dichloroisocoumarin	84,80365	92,75097	63,18799	2,769112	85,48215	27,73288	59,44435	99,39517	32,50429	33,2949667	94,6995567	91,4679047	6,740666622	71,95822
PD-98059	131,144	96,56685	63,3907	84,83523	80,86627	124,9543	79,64287	84,84241	125,3938	106,741688	95,8905374	93,2460274	85,46760642	58,53055
Cantharidic acid	1,183276	0,196877	3,702789	8,567319	10,38738	2,430112	0,154148	0,351933	0,132265	1,55871432	3,6223188	14,5749073	3,503577169	1,976233
U-0126	72,86215	77,94386	59,92369	53,76176	79,21187	109,0197	75,50544	68,64304	75,87258	88,8698976	77,5684748	90,6324355	48,73063968	33,82154
Cantharidin	0,612588	0,153954	4,534549	8,218555	9,110871	1,004825	0,245642	0,430895	0,137044	1,36673727	4,68374902	16,1604762	3,143621887	2,561538
SB-203580	133,9183	84,09684	124,9409	87,0878	103,4051	100,5881	119,2029	105,8772	130,6854	114,867282	97,2446835	125,343773	49,55350596	110,9543
Endothall	95,92622	92,12546	92,48171	98,70532	97,50706	96,65398	107,5241	92,15856	124,2774	113,529495	117,169383	101,799759	71,83381284	70,45272
H-7	113,6397	76,39259	102,2695	93,01235	109,7886	126,3979	89,12071	92,91633	108,7078	97,5924524	96,1790984	89,8718711	107,2482069	85,98527
Benzylphosphonic acid	125,0873	91,81737	104,3213	105,8626	108,9049	109,0899	109,9208	107,2305	147,6736	107,685622	91,8421248	104,441719	104,942258	95,00984
H-9	89,19315	83,36152	95,52015	99,22114	111,8839	103,4954	86,58894	84,04238	145,1903	53,3006039	94,7264325	92,1193833	92,22401695	101,3497
L-p-Bromotetramisole oxalate	103,171	91,44006	112,751	101,2449	105,0479	102,8639	104,5902	108,5268	121,3721	106,229174	110,491671	100,809139	97,3136368	93,60042
Staurosporine	0,414401	0,048974	0,05258	0,066718	1,636703	0,104237	0,066447	0,061048	0,082941	0,05910432	0,35581865	1,18862144	0,171816212	0,099651

RK-682	153,9008	89,29567	101,0652	108,0225	107,171	111,9465	116,4791	110,5522	137,9964	106,949025	105,622621	111,664274	103,9592245	93,98135
AG-494	27,38576	78,04207	114,6771	21,55752	86,84785	61,03241	96,67312	101,9161	82,3401	76,4462957	97,1360552	82,6486085	28,56337351	76,8376
RWJ-60475	67,64241	87,15491	103,4601	92,29257	107,4493	109,8712	111,8963	106,7803	124,4138	107,747468	102,608908	101,232727	41,97263156	87,24734
AG-825	115,0351	93,46257	115,5085	94,19224	109,6256	106,6721	90,56492	107,2996	134,5773	99,2718911	101,108401	104,915533	74,13062731	94,35735
RWJ-60475 (AM)3	71,57005	41,74572	101,2889	6,962662	72,9809	38,34688	39,04923	66,10708	46,53198	98,0313336	38,6294535	85,3794798	21,23618068	6,203044
Lavendustin A	121,6866	93,87061	104,889	64,45523	113,5624	90,51122	120,9308	105,9793	121,4811	107,264022	88,4126062	103,30912	94,1615699	93,74504
Levamisole HCl	125,7787	99,01435	107,5687	104,6558	106,172	96,69717	106,9029	106,9772	123,9587	110,680849	99,3324492	102,219537	105,2041625	98,10629
RG-14620	100,8356	71,98637	30,26899	50,52583	76,06385	63,11261	93,86006	82,11966	104,6461	78,9173942	83,3226993	69,6330571	22,42244086	77,46038
Tetramisole HCl	116,8567	98,42052	106,1798	100,5077	105,9816	119,5413	110,8338	110,3697	129,1443	113,594651	91,1601404	108,835003	106,0065186	102,4524
Tyrphostin 23	44,52232	88,20813	105,8608	44,15514	98,76409	92,49702	100,1353	103,3394	116,7555	102,211189	103,462775	88,002184	69,14137593	98,05383
Cypermethrin	84,08995	93,41423	114,4772	100,1793	109,6762	117,9297	89,2006	99,62113	102,7547	124,184944	100,285078	96,6757671	93,54256777	103,5592
Tyrphostin 25	26,0155	85,52863	104,6925	61,15291	88,1118	95,37666	102,6987	108,8276	127,3864	104,187034	100,181124	91,0183496	84,78729372	91,13196
Deltamethrin	97,09113	102,5144	102,9667	98,31495	101,921	111,511	103,0662	93,22785	96,85376	128,361615	105,900485	99,7081372	102,056694	100,0738
Actinonin	60,91455	90,83548	86,27651	97,51909	53,95339	113,5302	68,54623	83,0119	65,86501	117,853814	97,3910147	83,4196025	76,21714228	83,96976
CL-82198	129,4644	93,5203	101,3302	111,0047	102,2008	107,5409	110,7735	109,2975	125,3311	112,581677	99,6579532	106,951838	112,7743285	109,6503
Epigallocatechin gallate	61,57971	96,53163	100,7941	102,5759	99,82361	106,164	106,6992	102,1612	133,4001	104,523375	88,1528757	108,463213	90,24385447	101,7051
GM6001	93,56787	95,57806	99,968	112,1506	90,46982	121,4065	70,28238	118,086	128,9863	107,026256	85,9500599	102,795366	74,50266058	106,7594
NNGH (BML-205)	112,1412	89,25598	111,0233	85,87168	70,57002	109,8384	110,3802	108,8395	112,8889	104,951498	93,4187168	105,476157	83,09455769	58,29487
Gliotoxin	0,321989	0,059257	0,093058	0,066605	0,049518	0,172784	0,058415	0,067867	0,178458	0,17564316	0,51907245	2,29875199	0,075515366	0,086409
MG-132	1,295362	0,070537	0,723638	0,127839	0,103091	0,170825	0,067765	0,129247	0,079477	0,3978185	0,18005652	2,32766567	0,255963668	0,222947
AAF-CMK	109,525	49,36975	115,706	27,07291	98,13568	84,1896	94,73254	106,8775	28,35413	74,1862913	89,5783039	89,1473359	52,62235811	97,02883
Arphamenine A	131,2985	87,53544	106,846	101,5275	104,8931	116,5671	113,4429	108,4413	139,5692	104,694432	98,5641113	104,100888	98,31230351	90,00291
Bestatin (Ubenimex)	105,836	93,00948	111,0847	109,4118	89,63499	119,3793	93,79872	111,5867	131,3678	110,555781	92,7141558	101,428553	64,025851	84,23
Boc-GVV-CHO	151,5306	92,64279	108,9627	86,29418	109,5156	108,1115	72,28491	106,1989	90,08143	115,949756	84,1975713	105,025128	94,03811585	94,39768
Captopril	125,7378	102,3249	100,5472	105,725	106,5211	99,21999	113,3813	107,5261	133,0968	118,815755	103,531304	103,986667	115,8423315	102,2475
Tyrphostin 46	117,6602	100,3834	100,0679	91,35039	101,2107	133,5058	97,7826	101,11	110,9884	127,750368	110,072519	98,507383	158,8849752	110,241
Fenvalerate	86,05925	91,4793	98,27183	86,95668	97,35116	120,9116	98,51378	96,21383	130,118	118,01397	97,3565266	95,79287	105,970745	100,1103
Tyrphostin 47	96,6824	96,63166	97,94063	78,36144	104,6833	125,4984	105,8501	107,3261	113,0933	110,602616	109,684504	104,211274	95,31715825	89,16045
Tyrfphostin 8	136,8432	92,92398	104,5825	91,88148	101,0035	129,3713	112,2078	109,4971	136,6322	102,657418	107,121649	109,676476	109,4215039	94,5396
Tyrphostin 51	62,30595	91,85218	103,8607	30,11158	97,91522	103,2691	114,6019	114,0768	130,2869	101,490451	100,115319	99,3366526	84,29390089	97,21582
CinnGel	114,3024	94,60512	97,7227	100,5773	103,3187	114,3733	111,4387	114,7401	134,073	101,683359	98,1812083	108,969401	102,9313362	91,56038
Tyrphostin 1	132,5849	95,58409	98,9791	96,61058	101,0703	109,4317	109,7849	108,332	130,3737	101,058082	96,0075781	105,188392	97,91752387	89,79928
CinnGel 2 Me	112,6519	94,83357	103,2591	107,8548	102,8009	103,7476	108,445	108,1584	126,7462	103,519495	95,3354494	103,76316	103,9861943	89,48499
Tyrphostin AG 1288	119,4735	92,5904	103,3341	108,6463	103,2987	114,5044	113,3492	103,2388	121,8422	104,206048	93,6091538	105,759045	90,14166799	87,35247
BN-82002	105,9798	87,01054	100,0087	98,15967	102,0935	104,7462	108,1945	111,1458	114,4678	90,0908332	90,8854399	105,836638	93,58160647	92,05242
Tyrphostin AG 1478	39,00255	84,40173	65,8415	69,41496	68,99638	90,7232	48,35783	57,13183	20,7467	80,1750618	85,9822336	98,4036307	37,73082169	61,34689
Shikonin	0,179925	0,158683	0,218987	0,046114	0,056049	0,063824	0,057893	0,053958	0,061516	0,12541982	0,09362216	0,43443482	0,051428932	0,049138
Tyrphostin AG 1295	102,6584	78,45974	100,4996	67,54543	97,94401	100,6552	120,2467	84,34445	106,0686	86,5958127	82,7969683	93,4771744	67,46050455	72,9925
NSC-663284	0,29483	0,167864	0,059741	0,048261	0,047095	0,067067	0,056779	0,053744	0,070472	0,14681474	14,1514992	0,71971733	0,055303001	0,042929
Tyrphostin 9	7,801715	14,77706	47,51671	24,55063	26,9876	14,01601	17,0463	29,96535	11,63275	9,58444947	34,025812	19,3341283	8,652570118	10,52952
Cyclosporin A	64,74972	97,19808	92,67515	106,8969	87,39565	102,9296	113,5776	109,3001	100,506	108,981541	101,03322	109,118711	97,64555864	89,74969
HNMPA (Hydroxy-2-naphthalenylmethylp	137,7637	95,26191	102,1728	110,1011	106,4016	114,3337	107,5178	117,1588	122,9333	100,942354	94,0915218	107,550117	105,4046113	92,84078
Pentamidine	25,47893	61,11208	76,49914	77,71088	56,1445	99,70178	54,72218	46,56007	41,49142	84,2951718	98,055929	58,6478611	35,02349	68,73874
PKC-412	33,87487	32,89257	64,15572	10,20093	42,97076	19,92009	25,05279	37,69556	25,51477	50,7664952	61,1291751	66,1694059	16,21609644	7,991242
BVT-948	3,329291	0,692743	0,075797	0,056627	0,114054	1,58573	0,103637	0,057357	0,079117	0,12352848	0,0768729	8,3433297	0,056857101	0,069454

Piceatannol	116,3872	78,43235	101,2841	18,71102	96,38409	105,4568	110,0893	91,42196	140,1545	105,291598	91,9971537	101,640134	80,30371554	92,40489
B4-Rhodanine	75,40434	83,27085	76,01974	57,30616	72,38723	86,70874	94,17496	77,38136	112,6616	68,4559436	78,777828	94,6980031	28,4347143	90,52434
PP1	43,14867	51,48624	49,5163	36,80293	46,24442	28,11334	68,76695	7,188998	124,1199	40,2866728	48,4733962	91,1678833	75,48599151	26,22992
BML-268	103,0016	98,35777	97,24694	104,5187	111,124	102,1922	112,7478	108,0182	115,4645	125,273585	104,354636	108,620008	135,6941032	104,3761
Elastatinal	107,2794	102,0205	99,47938	103,0001	108,8181	101,521	115,2888	99,42028	103,0052	117,162154	110,779749	108,214804	123,8200052	102,468
Phosphoramidon	124,4319	94,55103	98,06916	106,3158	106,195	103,3228	105,0965	110,6139	136,2815	113,852568	95,2663746	111,591207	118,1604153	102,0634
PPACK	110,4679	95,89497	100,7016	100,8873	104,4667	99,50818	113,0888	105,7476	148,9185	100,86786	93,1482209	108,041796	103,6822026	100,0991
Z-Prolyl-Prolinal	97,04489	96,16653	101,3504	95,78964	102,7306	100,4502	107,2179	112,671	128,614	106,471411	94,7307904	112,223747	90,11384373	97,52127
Thiorphan (DL)	107,973	95,25789	98,92329	100,8743	102,4317	99,94581	104,7749	113,1705	126,7587	105,491238	95,7295368	111,117335	100,1764989	64,47045
TLCK	138,5557	90,1939	108,708	81,99069	107,8011	104,245	113,2361	113,7138	128,7018	104,971558	91,7660632	100,466395	92,23515615	95,2516
TPCK	34,00759	61,83288	76,10614	7,522347	72,25235	110,8715	77,22707	91,23221	0,082551	43,9834593	84,3289441	68,8614048	32,30637066	50,58028
BML-244	117,6664	95,19449	101,7448	103,1235	102,6488	99,37039	110,6011	111,3796	132,8298	104,594096	91,6116781	104,200078	100,526107	88,43685
Fumagillin	96,68188	88,03435	100,28	99,83159	99,15014	101,4044	111,6495	122,0258	87,38123	106,289599	93,9485793	102,152262	77,50480119	55,16147
5-nitroisatin	121,0579	98,3417	102,4708	99,24336	100,5918	108,1821	110,4696	110,7131	129,7722	105,182135	88,0319253	113,094972	104,6378428	87,95083
P32/98	126,4034	101,0316	100,9276	106,1441	105,5003	109,9318	109,0242	117,0421	139,684	108,859253	92,3228819	108,934053	107,2062441	96,3029
Nafamostat mesylate	90,98913	98,80254	98,54118	110,3109	93,71533	111,8024	57,28426	98,73158	118,6173	114,365193	103,485921	106,496262	112,8724357	101,9933
AG-490	52,13168	82,89344	96,43742	45,83177	85,39067	102,374	86,8209	79,59557	89,95087	95,1861823	94,5813893	73,6159611	77,60210877	87,84622
9,10-Phenanthrenequinone	0,252288	0,072668	0,132901	0,056729	0,064455	0,082424	0,061652	0,062974	0,095574	0,08264872	0,06348977	0,06732124	0,092951657	0,066767
AG-126	159,0575	92,64661	104,6787	87,80845	102,6081	124,453	102,4632	103,2414	118,2903	108,45836	99,8207824	100,199779	100,8598291	87,54476
BML-260	170,3313	98,27982	110,3641	93,51748	88,7505	120,5713	116,1153	103,8577	126,0371	102,622686	95,7959762	111,993904	97,1294559	86,50882
AG-370	170,5375	96,25287	112,6585	100,4384	107,1969	105,4775	115,9865	100,7829	121,9931	96,8588841	99,6753893	105,007236	100,3478486	88,96561
PD-144795	151,7623	98,48214	105,6994	101,772	101,4086	121,0455	110,4422	111,6605	144,5902	97,6467966	99,7870072	102,203068	86,89842996	92,29693
AG-879	8,359067	29,54997	74,52718	45,10222	50,74561	86,05569	35,13968	41,46851	15,92991	73,72206	46,292684	44,4902329	11,53178804	66,59638
BML-267	142,5368	95,78408	102,2347	108,0997	105,7774	120,9668	106,464	101,8191	135,595	105,455132	90,4556559	102,105666	96,98473305	89,10965
LY 294002	78,09731	51,88734	51,33797	39,97725	60,39392	55,2992	37,08765	30,18231	41,04594	60,3798366	68,8507139	68,7776357	55,75843222	23,98223
BML-267 Ester	163,4263	94,12412	106,9704	106,6986	101,2894	117,2456	108,5462	102,7395	129,6524	97,4233649	95,2538672	104,596661	101,4934656	91,57885
Wortmannin	101,4355	53,67733	48,17061	41,19392	55,41346	32,39911	6,921644	54,45371	69,59534	67,0739997	89,3988051	76,7454491	65,34578393	45,15893
OBA	123,2877	93,01407	109,9402	103,4412	104,4738	115,8438	103,9247	109,7356	128,3157	99,7826483	99,4223558	108,521563	102,3000909	87,02571
GF 109203X	22,58042	47,45436	85,95824	27,95645	59,19568	50,39776	40,21738	56,52839	10,32257	58,2834037	37,0006238	42,7505894	10,45691272	7,625529
OBA Ester	120,0783	93,94016	103,3699	111,4643	101,1165	119,1478	107,6728	107,6382	136,1577	102,810845	95,2737353	105,686739	101,4205318	87,06442
Hypericin	111,1666	93,56828	103,9736	101,9657	101,6807	106,759	116,2851	104,7179	130,7049	101,053838	87,763742	99,4769542	94,16535313	83,14961
Gossypol	10,77831	9,040712	24,72391	0,465557	12,07305	3,3988	0,147348	0,322742	38,1359	0,12193083	20,2957734	18,0541197	8,400681296	9,497846
Ro 31-8220	0,349905	0,541245	17,43863	0,063379	6,953428	0,716911	0,079078	0,070866	0,29228	4,82854871	3,54121631	21,9783577	0,270849741	1,224562
Alendronate	160,5545	99,81114	100,6765	109,0203	103,6168	111,2874	107,1355	107,8028	140,1778	104,738582	93,2559299	107,444483	102,8747747	92,24348
Sphingosine	0,2808	94,26038	91,87525	2,494035	1,794805	70,71186	113,9984	2,013788	0,464561	103,42913	72,7280194	56,656653	82,26292139	0,069475
H-89	31,10859	71,1817	84,89848	58,27673	73,70011	66,05024	74,23487	56,14052	86,86016	80,0813335	78,2418114	81,9992116	62,29038497	49,439
H-8	158,5919	101,5776	93,0274	105,3823	100,9211	119,8456	112,3233	112,2474	122,3897	121,332869	101,058344	97,5097785	109,1208947	116,7891
Gabexate mesylate	105,3564	100,9325	97,91618	108,43	105,7751	103,6107	104,292	102,0088	110,5983	103,678905	116,736615	99,4121032	123,2632371	112,3382
Dec-RVKR-CMK	126,6399	94,04246	102,1583	103,5105	95,60285	85,65492	101,7182	103,7264	135,5323	108,485279	94,8899281	100,06674	116,1704271	106,142
Z-PLG-NHOH	124,4383	98,8373	106,7976	105,5827	102,657	100,0589	99,70596	108,9822	121,1789	104,183651	91,2833144	102,191165	107,5678346	98,5113
Z-FA-FMK	143,1179	93,90387	109,1423	100,2456	108,5414	115,757	106,9264	109,0364	116,9966	107,81313	89,1296876	100,174833	80,91496257	103,7933
Z-VAD-FMK	157,2207	99,7037	109,1261	101,6975	104,4266	107,9208	99,52282	104,6349	135,487	106,45014	91,5910886	112,151572	94,23527222	72,69687
Ebelactone B	59,85943	75,24951	112,3178	82,04672	106,9327	97,05192	97,53806	77,96782	130,8385	143,907393	82,7006339	89,4054922	26,11828146	71,19825
Apstatin	136,249	95,41692	102,4026	105,4056	108,3223	121,2139	110,7504	107,1128	125,1096	102,260399	95,9641365	105,256877	97,31028259	96,51087
Argatroban	137,5563	101,7437	103,2347	104,723	104,5088	100,8693	100,9116	107,254	130,0939	101,792521	94,0584334	104,245327	96,69003005	91,29112

URB-597	129,1457	96,72584	111,3232	68,50012	102,4212	95,59473	100,2483	106,6816	118,0483	100,737775	90,1258797	99,9750735	75,87250579	101,9788
4-Amino-D, L-benzylsuccinic acid	98,71131	101,2083	104,5104	109,3234	103,5509	102,5483	110,3279	112,2487	145,2786	107,798203	91,121368	100,537796	99,93930698	93,84259
N-Ethylmaleimide	3,916299	0,129428	50,64151	0,069549	0,648625	111,3207	1,279603	110,738	0,156351	111,86954	88,5064055	92,5313205	2,787636402	0,111451
Acivicin	92,7257	6,556476	24,47335	31,24085	19,98526	20,04507	10,58892	26,27721	26,54832	88,4444299	57,4681392	42,771966	19,35508419	15,93457
HA-1004	139,5603	95,10783	98,60021	97,709	100,6895	133,8267	71,5788	90,09492	104,0719	117,091063	101,280837	95,4362415	159,4402872	99,08108
HA-1077	169,3945	87,82588	102,1995	95,73747	103,5831	115,0345	99,80405	91,61416	120,0956	100,740235	92,7464972	107,212144	136,4435763	87,9806
HDBA (2-Hydroxy-5-(2,5-dihydroxybenzyl	125,4541	95,66967	105,1048	102,7695	102,3529	101,0211	118,2936	111,7636	131,5824	101,498386	99,7706307	108,510568	98,46357706	92,74416
KN-62	62,18114	60,16917	96,78816	66,10275	89,23821	90,06047	106,2476	96,83046	82,50653	101,863061	88,1128593	89,6682363	66,756434	83,76092
KN-93	5,841712	32,12417	56,42779	51,28453	37,32266	34,51602	24,82731	12,34759	29,76219	49,8244764	14,3075081	41,400063	8,837709293	26,52586
ML-7	161,2199	75,12992	89,05501	84,53	108,5155	112,3771	60,47627	97,44547	5,533115	99,1270257	96,5933934	96,5159709	93,39421541	66,06912
ML-9	137,6444	71,94174	82,61585	89,88574	91,98552	93,05733	56,43732	87,84627	12,88447	93,6564909	94,3184279	92,4872646	83,20439329	63,98346
2-Aminopurine	128,0844	99,74132	104,7368	101,9642	100,526	106,0314	111,4193	110,7134	128,0523	108,55084	91,0788701	104,42621	103,2226881	92,22381
N9-Isopropyl-olomoucine	126,168	90,01346	113,4978	86,63483	106,979	104,5761	103,0149	100,3356	99,30136	108,308719	97,4730526	103,069082	64,26627351	72,55172
Olomoucine	134,3436	98,45486	100,7686	98,9462	102,2289	106,1599	105,8535	111,605	128,8933	100,699873	97,2567846	102,775543	100,6218092	93,8306
iso-Olomoucine	152,4788	101,0093	95,97846	99,07556	105,312	107,9515	112,3583	107,9829	139,6455	113,595919	92,5467341	108,452236	101,1106416	92,42808
Roscovitine	101,0361	81,84811	80,62668	57,71484	101,9626	112,1454	28,37052	63,41484	39,37114	101,787231	88,6191481	76,5915256	40,45736438	38,77858
Tazobactam	117,6597	103,9929	102,8269	102,4552	104,7758	93,88339	108,4453	97,68869	106,2498	111,702987	110,928715	106,766195	120,9662189	115,7011
Lisinopril	131,9851	101,505	107,2178	100,5997	106,3235	92,85904	107,2623	104,3623	145,3786	113,21014	95,3541274	106,393832	107,2358779	101,8704
Enalapril	117,6811	98,2465	103,0989	96,45146	103,1701	106,8522	105,3848	111,3653	141,1363	105,300402	85,2942371	104,741555	105,0845353	101,9544
Cilastatin	131,643	100,1188	106,2389	99,37728	105,1299	108,251	111,3113	107,0988	126,1358	104,422953	91,2806674	108,940814	101,5697247	98,95078
PKSI-527	146,7235	100,5834	108,8222	101,5847	108,0648	103,7247	110,8609	108,1053	148,8606	111,695992	90,3470464	110,774979	99,00398949	100,4336
5-Iodotubercidin	11,99936	5,785371	25,19199	0,776769	36,07456	11,30903	0,047854	4,297385	0,059972	14,6687213	9,86029671	28,5771179	0,958749626	9,478515
LFM-A13	145,2852	87,93513	89,49041	85,69011	92,49225	99,63627	91,38287	88,73462	113,8741	101,549202	91,6107028	98,45961	98,41278219	83,43115
SB-202190	101,8836	76,64806	100,3212	70,4175	101,6082	97,66066	97,2048	88,76718	128,1758	109,178502	104,30502	110,057602	25,14070882	106,675
PP2	41,96322	53,17295	55,84957	38,58638	43,92433	43,02635	66,44016	25,26314	125,4452	48,5941449	53,0056604	83,7932888	48,67828522	24,87149
ZM 336372	98,08672	121,5296	139,5541	101,4525	121,1847	109,4982	140,0772	108,859	134,6731	107,214812	84,9915289	107,780192	55,54190905	106,4044
SU 4312	118,8385	83,9947	110,9797	61,33384	95,58407	93,42342	95,36969	99,91129	114,2272	90,4724111	91,4052246	100,432119	60,3358126	84,99322
AG-1296	133,257	91,42503	102,6254	78,02298	98,80325	102,5274	100,8945	81,80897	116,4534	101,838202	111,034048	103,711848	70,81085331	88,10467
GW 5074	124,8052	99,59779	112,4877	79,73257	116,8165	106,3784	116,2454	111,4391	117,1181	101,799671	94,3406795	112,533134	78,75687721	90,14426
Palmitoyl-DL-carnitine Cl	97,81415	99,1453	95,1034	102,5486	101,0526	100,2216	106,8736	106,8416	119,8719	107,683112	101,039435	100,737099	102,091732	92,58763
Rottlerin	10,46916	8,027536	32,83048	11,12634	26,24619	6,140541	13,34372	13,74922	4,916924	1,93692672	21,5852788	15,4778755	8,507694249	7,647112
Genistein	142,8307	88,46575	86,68341	84,38696	91,43212	132,1737	99,75813	92,10892	115,6688	108,406679	112,823937	107,646917	118,179801	69,00012
Daidzein	115,6582	95,91233	92,3519	99,27669	99,96653	93,77509	112,7123	104,2032	136,366	120,761871	102,266168	103,943692	123,7367737	91,95447
Erbstatin analog	102,4068	21,43518	110,4468	0,928718	80,04113	16,10607	48,87565	84,57397	29,15355	66,9534207	73,9492203	89,9770541	65,98504853	6,270019
Quercetin dihydrate	120,0535	86,6989	58,77804	65,84804	59,95234	40,4873	70,73852	73,68776	129,4413	93,795305	96,4255382	90,6843354	69,47792891	88,69342
SU1498	66,28095	73,79075	74,64922	52,88183	63,32786	92,61309	81,20584	69,92251	100,7099	83,7053082	71,6243558	70,4846157	28,59514601	87,05487
ZM 449829	4,490449	33,45114	68,71015	0,072003	24,45153	31,55436	52,95075	74,2054	29,78669	37,1749332	25,1674072	65,3843098	0,658461019	16,43974
BAY 11-7082	0,371413	0,086476	0,094392	0,064238	0,067096	0,091148	0,099064	73,8641	0,108986	0,07846625	0,06568432	51,4308494	0,086069706	0,056496
DRB (5,6-Dichloro-1-b-D-ribofuranosylber	160,3895	82,20794	95,59944	89,32852	92,60722	107,0259	80,5396	86,27129	96,80851	93,7264702	94,6259962	96,61109	93,95062883	69,21073
HBDDE (2,2',3,3',4,4'-Hexahydroxy-1,1'-bi	6,524356	101,1474	100,7348	25,39147	87,84669	88,65813	104,4066	100,6919	109,0425	108,154525	94,5009002	106,04643	66,24582719	51,31834
SP 600125	180,6862	80,8928	114,3664	75,45843	98,74897	97,34016	88,26403	79,34041	101,1369	92,8021304	107,988364	91,968141	94,11621496	46,86933
Indirubin	95,89628	99,62704	100,8166	53,41509	103,1766	104,21	117,9325	101,4265	109,0211	113,601671	88,8908929	108,200374	50,71861199	75,22383
Indirubin-3'-monoxime	115,1528	82,00381	73,14307	58,155	88,33185	62,24523	107,3312	50,55454	44,22585	126,167694	98,8394671	132,320773	49,53364958	42,31725
Y-27632	151,2242	93,14076	103,5365	125,2066	92,6199	110,0573	108,1295	74,41951	71,87006	120,223002	89,5528792	106,161078	134,2198083	44,39094
Kenpaullone	76,98139	47,20842	57,94057	8,465858	54,57866	79,80353	2,676634	51,11853	14,87042	55,4930907	76,6964561	31,2850616	33,12197563	34,66033

Terreic acid	72,68349	12,25444	28,72742	4,17797	13,61768	58,75853	2,866804	85,05046	19,37928	48,0807207	84,6033103	79,9625106	13,94612105	52,8132
Triciribine	41,05406	38,7249	30,80233	50,64034	42,80497	80,59773	28,25258	47,36156	16,9253	86,9541263	61,632104	44,8722181	42,50275611	44,7989
BML-257	139,7259	91,76951	86,62526	79,23893	95,58169	104,1223	90,49543	99,61431	121,8967	111,496746	98,2848239	100,538327	121,1672352	95,73361
SC-514	120,0083	94,40693	98,69554	94,34736	103,7725	98,40171	93,65727	94,04624	118,2081	113,519322	90,3011213	100,001866	97,57069736	102,1121
BML-259	92,9678	74,73766	77,35607	59,18881	93,85304	109,1803	59,64397	71,98231	62,96393	93,4450123	77,6329157	78,8988484	58,42366301	34,6112
Apigenin	166,8148	86,98941	96,50477	86,10862	98,28253	113,9189	112,9859	102,9729	107,4588	122,68425	125,64616	102,799533	75,95025012	34,30633
BML-265 (Erlotinib analog)	20,95469	80,61076	58,12558	4,530429	41,5675	16,94165	44,84061	29,11298	0,568355	48,2940381	35,8725353	73,0459797	14,21165411	3,177289
Rapamycin	60,12095	67,21355	83,8292	4,920092	42,57005	64,06019	8,077726	55,32283	31,89449	88,7221124	79,3543117	70,3208393	29,55667251	48,62319

Annexe 5. Valeurs de toxicité (%) obtenues pour chacune des lignées pour la banque de molécules testées à la dose de 10 µM.

Toxicity (%)	BT20	BT549	HCC1143	HCC1187	HCC1937	HCC38	HCC70	Hs578T	MCF10A	MDAMB157	MDAMB231	MDAMB436	MDAMB468	RPE1
Temsirolimus	59,33458	62,35221	73,67977	33,52647	56,10054	81,84127	47,12568	59,04996	44,34304	77,4982515	87,4519758	69,15045317	32,6510599	51,6788
Clindamycin·HCl	78,46716	26,41124	54,9659	35,96948	27,48265	48,1806	27,69804	69,89079	22,53426	64,7046963	49,9652113	40,84137431	52,3058444	13,5586
Felbamate	81,95833	28,26785	38,7329	31,06481	22,27018	54,64478	28,76701	61,44352	26,48674	66,3422885	50,1899925	45,1343881	58,9671742	12,35328
Cyclosporine A	86,54716	29,5256	44,62312	67,2018	51,33183	104,0025	64,3656	60,13862	32,62003	123,642176	63,3755398	46,04208819	82,8753409	12,33378
Donepezil·HCl	77,74379	24,76618	37,47079	30,30461	24,88019	56,23832	31,12901	58,51505	20,38597	72,5573374	45,2623853	43,64119489	61,5021312	12,63931
Lincomycin·HCl	74,7682	25,93597	35,83558	28,43572	23,08554	52,11014	27,89685	48,49589	23,07694	61,5418948	50,4103747	42,49239207	57,0298878	12,02952
Mycophenolic Acid	75,13131	24,42752	34,18026	29,628	21,90491	54,14811	43,21783	45,69581	25,0074	53,4485554	47,2290581	40,05103862	48,0804633	13,59697
Sirolimus (Rapamycin)	79,40629	25,98148	40,05974	37,56025	31,21449	51,55416	31,83791	38,97358	17,5313	59,0842435	50,652874	37,12181155	53,8707929	12,12708
Spectinomycin·HCl Pentahydrate	74,5606	24,46735	34,9595	30,48843	23,8332	46,05658	28,28801	41,02257	23,63139	55,5934062	49,7323776	41,52768127	54,5593892	12,05619
Amiodarone·HCl	83,69141	31,28531	57,19898	59,0756	50,62905	85,06278	43,71945	54,84455	25,89113	84,6088681	59,0659086	43,2597243	73,7493193	14,08579
Nicardipine·HCl	74,60855	26,19747	29,10694	42,07091	27,13225	60,4503	30,42934	46,84215	23,53685	63,7960253	42,2246197	38,60175216	40,8882064	12,01702
Lapatinib Ditosylate	79,43564	72,17755	42,40986	89,66899	47,95361	97,1684	83,50298	131,0446	46,68025	92,254252	120,271952	36,8520678	61,5370527	26,08112
Pioglitazone·HCl	75,75528	24,95415	60,78359	54,75409	21,28453	49,47218	26,93843	49,94461	23,49713	66,5029386	40,5579331	40,70482521	53,8593094	12,63494
Rivastigmine Tartrate	78,62949	25,03098	40,82208	31,1723	20,91753	51,60055	24,22906	54,72958	22,97818	62,7710079	43,7149491	38,31735156	52,6843074	12,29828
Ergotamine Tartrate	110,8226	32,58612	36,53451	70,56597	33,80888	61,99169	31,14553	62,19809	40,57131	67,7141841	55,7197253	55,11403628	63,3317991	19,08091
Sulindac	83,31337	24,29834	36,02691	28,67701	22,32022	45,04577	28,28731	52,9121	24,5349	62,2530879	46,3192052	43,25109851	51,6228364	12,62409
Valproic Acid	75,43806	26,42324	45,96943	33,0496	22,21333	48,22996	27,37769	50,90735	25,41644	66,8357793	45,2542981	40,62997116	55,5092085	12,37008
Calcipotriene	82,69561	27,37335	46,23697	57,44377	26,85512	53,69081	30,63106	40,17665	19,74032	62,2898704	46,6251581	41,79798008	48,2492892	15,10295
Zafirlukast	83,47712	25,7585	31,19437	31,39782	23,59099	46,68618	27,80531	44,86555	22,3894	57,130706	45,5451691	40,53556246	51,5376065	12,55168
Zileuton	77,84448	27,54216	36,34907	32,12309	20,57644	48,08142	52,02344	53,16762	25,51053	64,4135878	45,0407606	41,90322356	55,6549494	12,67583
Bortezomib	83,56717	60,53442	48,28865	36,61526	65,41287	111,8729	47,78462	67,87586	37,88075	132,703892	65,0509654	54,4987442	73,3790742	17,94927
Pimozide	85,00831	48,56416	84,66831	74,92191	56,65538	75,74171	49,27156	148,7555	60,82428	138,914475	110,890267	45,16317269	74,880669	38,44449
Loperamide·HCl	81,72122	30,70071	40,02863	45,1356	32,82818	70,98192	34,22276	90,17994	26,3045	98,5232583	89,9609342	42,37053383	62,5268659	13,05113
Tolbutamide	75,61743	25,50145	29,25931	41,86202	21,43993	46,16604	28,55464	48,53215	20,28229	69,158316	42,2247187	40,48861544	55,1494423	12,03387
Glipizide	80,50369	25,59294	29,07468	29,11876	21,54992	47,67484	33,83166	50,71307	21,89725	66,0090493	37,3502996	39,51720725	53,6993153	12,07613
Phentolamine·HCl	74,06959	25,61647	45,7161	30,10639	23,68388	45,9477	30,84773	48,52751	21,29917	63,3106243	34,2419783	39,8532867	51,9867381	11,94905
Quinine·HCl·H2O	77,97663	24,31209	30,80052	34,65574	24,34569	54,24257	30,09927	56,91595	22,00641	61,1005592	38,4551383	39,31375988	51,3007201	12,62608
Propafenone·HCl	75,91322	25,41253	28,94193	43,77469	56,30823	53,67587	27,92348	53,02937	20,74822	62,9478891	38,0332556	40,03744841	48,9424697	24,78113
Phenytoin	73,51182	27,19606	29,56686	26,73321	20,2638	48,33361	26,13806	55,00001	20,5883	57,7600104	41,445802	37,84855957	51,5509305	12,02061
Procainamide·HCl	75,97988	25,83656	33,81572	27,22	22,06071	45,56223	27,61565	54,24272	20,21195	65,546595	41,3119817	38,92779455	52,683664	11,83331
Lidocaine·HCl·H2O	76,07467	26,11918	33,63531	29,45738	26,49354	48,55558	26,73819	52,49382	23,78374	64,0154621	43,939257	40,03903817	53,1185756	12,14738
Diazoxide	73,9356	24,63693	32,46608	30,75025	22,075	46,4617	25,89085	50,40091	21,80552	62,3453433	51,9654062	38,65936798	52,03839	12,62148
Glyburide	75,13583	25,32001	30,32921	31,45121	24,90191	47,95858	24,49291	44,5004	22,16999	58,5853321	44,7946718	37,96195277	53,0008295	14,88677
Minoxidil	74,92211	25,16476	34,98343	27,13155	21,41618	50,97359	30,23766	51,40216	20,52734	66,0925415	34,9843999	39,57676814	51,0986557	12,18366
Tolazamide	75,86653	24,76571	32,60648	29,28473	22,02062	49,0954	27,22816	48,10698	23,92431	63,6566802	37,5447723	38,64550391	53,6721652	12,57461
Bexarotene	73,83915	26,42098	27,21881	29,05868	27,98775	41,29815	24,41974	59,57762	19,23763	66,2220567	42,2539861	36,87776501	50,125418	12,23723
Tranexamic Acid	74,23298	24,50498	29,93457	31,31829	24,4731	47,32978	31,52881	47,08658	28,12359	61,0455234	40,4112575	38,75140717	52,1232428	12,15865
Celecoxib	75,73053	24,06332	30,35877	33,13185	27,00917	42,76373	26,16044	36,7743	22,22235	60,6460449	33,3124314	37,56172912	45,1806531	12,74155
Levetiracetam	75,57953	26,17759	28,25973	27,75862	22,09263	45,24129	27,59932	51,63452	22,41197	63,5754193	41,5294269	41,22755967	52,4673765	12,18025
Letrozole	75,75833	24,42859	31,79247	27,35642	25,78048	46,41638	27,24696	41,8239	27,68512	70,722326	39,9826017	41,42866724	55,8527926	12,30133
Anastrozole	78,70848	25,51185	29,43821	29,60904	23,35854	49,34717	28,65557	55,08345	22,15089	60,4723403	46,1105275	42,15543014	58,2920622	12,49852
Flecainide Acetate	76,17286	27,96179	45,54625	37,93974	22,69305	44,94975	27,55416	58,40139	20,28629	62,1535236	49,8650295	40,15261562	48,9181227	12,00727
Rosiglitazone	79,53388	24,54634	38,23738	38,88749	22,47049	42,55743	28,30696	46,65289	19,8554	59,7895639	42,76447	45,09949012	58,7659234	12,02979
Amantadine·HCl	81,71347	24,9157	33,2645	30,74945	23,50229	42,7736	29,79346	49,12291	19,80459	61,1633222	41,8318529	44,16335465	65,3438921	11,8716

Prazosin·HCl	79,70903	49,91197	42,11581	68,43132	30,60111	73,73382	34,73488	45,1691	20,14936	61,8595504	38,661635	39,77992124	60,5418298	14,08853
Clonidine·HCl	75,77983	24,62356	38,59077	26,33734	19,87282	43,59984	28,76039	45,18673	20,55852	62,8306645	38,3119739	39,64032997	55,5756684	11,63289
Guanabenz Acetate	72,88669	25,65689	25,59932	31,87412	23,37912	43,81009	26,08511	47,38923	16,53241	55,0769661	39,3170904	36,2867777	49,8439621	11,70156
Dihydroergotamine Mesylate	79,89336	26,78907	36,65556	28,3983	22,89154	56,40096	36,2578	48,59107	19,90289	61,8881269	36,6413074	38,01218339	48,1026623	11,43393
Emtricitabine	75,20792	26,35436	33,48219	29,67238	24,75557	44,2486	28,66899	42,83581	20,04164	57,2728566	42,9575341	38,98901483	52,6704736	11,94897
Betaxolol·HCl	72,93464	23,79504	31,29645	33,06207	20,53389	45,9159	28,09823	47,31462	19,38452	55,8630466	41,1622765	40,08567775	49,6109307	11,70718
Caffeine	73,22462	24,64648	29,05316	28,2953	21,00703	49,25795	27,64707	44,87698	23,8559	60,2543634	42,7232559	37,20607875	55,1713007	11,86639
Bicalutamide	75,30001	25,73528	30,61844	24,70049	25,14837	44,33612	30,45249	42,05272	19,91088	52,7810222	37,2905123	37,16748893	49,8545736	12,47117
Clindamycin Palmitate·HCl	75,5741	27,26854	30,7637	32,85471	23,97334	52,24602	28,52144	44,19279	19,53511	63,813612	38,5309759	37,37032756	53,8320125	12,88148
Vorinostat	81,07762	74,72758	47,89448	66,32988	30,84328	127,5956	162,812	55,22264	47,05792	158,931264	122,83522	47,26463762	77,2368119	18,37989
Didanosine	76,48933	32,35364	46,20145	70,02736	24,98356	68,58673	41,70675	74,03217	29,61666	90,6978119	51,2561829	41,03174948	60,8144888	12,51825
Dolasetron	76,40699	23,61648	32,21339	30,23338	22,5592	45,44014	26,73166	51,00778	19,38113	58,0013955	39,1858262	37,83741473	50,4941207	12,12037
Enalaprilat Maleate	73,55605	26,11337	45,57811	25,97995	24,79405	46,79207	30,09887	46,41822	20,72606	60,6211971	42,1410846	38,79068802	51,4978726	12,05602
Fluvastatin·Na	74,0468	64,08381	35,24337	51,52124	26,25844	66,24973	41,96051	109,4055	32,69228	110,785031	144,553021	43,51479771	69,3785107	40,30794
Fosinopril·Na	78,09691	23,95932	28,46145	29,49753	22,9047	49,85652	29,45776	44,95928	20,1192	58,9964289	41,0148943	39,85328477	54,4858731	12,36409
Gemcitabine·HCl	75,20098	32,91337	27,32272	25,17069	28,18432	69,08647	36,44831	38,55025	36,72796	54,6002747	61,7650738	42,52281772	54,9963116	13,1638
Granisetron·HCl	75,33936	26,4096	30,61921	26,02329	21,97313	49,83749	28,61408	53,39691	19,96745	59,7085781	39,7091178	38,76744336	51,6629644	12,22325
(S)-Timolol Maleate	76,85517	27,37688	31,88445	29,61577	23,0258	48,5205	27,46474	51,23995	20,20531	66,3023506	40,3826304	42,87866611	56,6066251	12,18026
Salbutamol Hemisulfate	82,0809	24,90194	31,86653	28,76307	32,73255	46,61478	27,40568	47,28243	21,13996	67,5251627	42,1729593	39,1331376	57,8923283	12,01833
Pindolol	77,10218	23,88246	28,68732	26,5674	25,29689	47,43581	26,13162	46,76269	20,56746	64,5592614	37,7959766	39,12741323	54,8103066	12,17321
Dobutamine·HCl	79,1541	27,3134	83,48979	28,66921	22,74987	48,57961	29,14882	51,47083	20,6993	59,0241452	42,6161824	40,73505553	49,1493427	12,34741
Sotalol·HCl	77,78676	25,20123	48,01321	29,62482	20,25548	46,50908	27,03898	45,25117	18,80626	60,2374141	38,8274621	42,29375874	52,7015313	12,17144
Maprotiline·HCl	79,72808	24,61047	40,01	30,1743	28,21198	63,34574	27,5332	52,92178	18,52494	52,8674044	43,8443742	42,05076823	51,6164343	11,45141
Pilocarpine·HCl	73,85585	25,19092	30,63394	27,7881	21,98376	46,45881	31,62593	43,66694	20,04678	55,5773603	38,4276325	37,36153483	49,8377927	12,00589
Ipratropium·Br	75,09948	27,01848	35,98451	28,56389	21,6145	44,32943	28,06252	46,55697	19,68243	59,4388802	37,7473165	37,87679034	53,4644476	12,19143
Tropicamide	73,80201	25,92332	30,28421	29,73393	22,1247	46,5133	27,19589	44,47226	21,16711	65,8152264	40,7155062	37,66939658	52,6512492	12,11051
Pancuronium·2Br	78,04309	24,6009	37,42357	25,28259	22,01387	45,54899	31,84671	43,80055	17,33386	62,858174	38,2592166	37,93814979	50,2345982	12,56027
Oxaliplatin	75,82996	24,3955	81,7031	47,20303	20,21536	57,31921	32,82777	38,40885	16,91963	76,6522669	38,9206147	37,51336143	50,8551961	12,16859
Atazanavir	74,17747	24,72586	25,60297	28,62954	24,08224	60,73493	28,24753	43,04369	28,68228	68,6627857	39,7674465	37,72686942	49,8778953	14,49014
Mycophenolate Mofetil	73,89662	23,83582	26,24998	26,88215	27,2321	49,43908	37,24405	43,81009	21,61139	42,0897385	38,8874178	41,02213804	45,3587776	13,03767
Clofarabine	76,6828	38,38123	23,85448	48,05567	20,28575	64,87393	37,10857	30,47843	20,95627	50,6064798	37,8295546	46,10181794	52,83847	13,50881
Cabergoline	75,72854	25,38269	25,99311	25,52318	21,73941	46,6819	26,48552	45,86292	18,49745	49,0719065	35,2759842	38,54636894	47,0516073	11,98061
Ibandronate·Na Monohydrate	75,10711	28,54872	32,08177	53,15647	23,73061	66,23671	38,20699	46,21072	31,96657	53,133741	46,5500526	42,37690317	55,2973189	12,42341
Imipenem	75,76929	25,24595	29,51474	26,80697	22,4428	43,24944	28,05573	44,91768	20,92345	55,5804835	44,6027743	37,16262884	53,3096427	12,28139
Lomustine	77,38811	26,12172	35,74917	29,02181	24,07507	46,95771	26,89905	48,38115	22,48944	60,1571284	47,3867156	38,38272288	54,5455018	12,16382
Adapalene	79,73059	35,10659	35,314	52,89911	28,02645	61,72915	41,9942	46,15697	35,66813	78,0390586	59,7600022	45,47985617	50,6656388	14,59362
Meropenem	75,9464	25,264	36,52547	29,68875	23,20448	47,26318	28,19473	60,69469	21,41636	65,5729534	44,9615242	41,11880901	55,1323472	12,28631
Ivermectin	78,36735	32,72885	67,61269	56,64926	45,65338	78,54862	75,04628	90,2635	18,02246	100,372537	66,6160663	44,55818619	56,4593825	15,69725
Haloperidol	81,7809	29,48952	43,28202	32,28466	36,3264	58,30924	34,03921	57,14184	21,43129	81,2676315	44,9229417	45,66454929	56,4316475	12,42663
Cimetidine	78,1559	26,71577	80,30767	30,00508	22,36011	41,05243	30,87001	45,41164	19,43495	58,7319644	39,8384849	42,99719148	65,5730797	12,52343
Zonisamide	77,39928	26,22877	32,61007	27,23546	22,01066	42,19096	30,89899	46,36162	20,13245	69,5719264	39,073636	41,1284147	58,9206048	12,25414
Zoledronic Acid Monohydrate	74,71783	23,98295	31,67829	27,85842	26,43153	40,9728	26,14132	47,96589	19,66963	54,3664693	42,0494965	37,80998618	52,735144	12,48352
Naltrexone·HCl	74,19144	24,88261	29,73872	26,1203	20,20453	41,57913	27,18159	41,94449	21,03265	48,5390059	39,9761633	38,41261086	50,5613	12,71749
Zolmitriptan	73,02382	23,49897	27,6135	28,34346	21,16967	39,82858	29,87544	42,72961	18,0103	51,6059081	41,6110026	37,06859767	50,7725411	11,98301
Memantine·HCl	75,00736	22,7452	32,83255	27,34508	23,05921	47,81115	28,29504	53,53802	19,2988	58,9231271	37,5013715	39,37113949	48,9967851	12,70491

Riluzole·HCl	79,87746	23,39815	88,45744	27,60275	28,7432	49,99425	29,83159	58,13028	23,14284	78,3523543	44,4737734	41,8816635	55,4892492	12,83098
Propofol	72,66367	25,49324	27,58763	28,5643	21,98986	45,18317	29,84916	49,20493	21,70677	56,152227	47,7863389	37,66633685	48,4151345	12,43518
Oseltamivir Phosphate	73,75741	22,67936	89,26689	24,11873	22,25472	47,71344	32,01126	45,72172	19,52514	53,0074504	41,7450064	38,49082961	49,8731282	11,80333
Pamidronate Disodium Pentahydrate (Pa	74,44272	23,29489	50,28053	26,51086	22,83707	41,98576	31,15998	43,00852	21,54166	60,6808553	39,9508386	37,47899741	51,0924094	12,24137
Pramipexole Dihydrochloride Monohydra	75,85328	49,44767	74,5764	59,65283	22,88456	77,36044	44,26833	88,84544	41,49213	90,2152837	68,8957275	47,9441683	52,3176263	15,37483
Triptorelin Acetate	79,02616	27,38705	92,48843	51,2429	21,3726	69,88789	39,19818	79,07392	41,61367	73,0002799	51,5049904	40,39112167	56,1060805	13,71254
Risredonic Acid	78,37079	63,12369	41,22082	61,1475	24,56287	71,5176	35,27781	73,27786	42,39136	99,1442522	49,0695769	41,35610029	47,9925666	14,15772
Rocuronium Bromide	76,62941	25,19123	33,63139	31,52949	23,63081	42,7522	27,97164	46,35466	19,63743	51,5777815	39,8255571	37,22099124	50,8894994	12,73131
Vinorelbine	77,18192	83,52685	26,7568	50,29384	24,37365	72,25804	36,77131	71,25496	30,23892	101,752188	49,8107357	42,23088771	51,3392324	15,69955
Salmeterol	87,67697	25,41096	36,39421	39,86622	43,0335	59,01756	30,65073	39,72862	79,52551	57,1850734	49,4243364	42,007256	50,1305165	13,82592
Vincristine Sulfate	77,313	104,6841	26,99976	53,9861	28,5841	77,25387	33,54876	85,72907	25,55292	102,318409	59,1120472	43,51580409	47,3046969	13,31468
Aspirin (Acetylsalicylic Acid)	73,71549	23,70245	31,91574	38,36254	21,94966	45,93002	29,53557	53,46445	21,97901	65,2553421	38,329886	38,54823433	52,7849572	12,09479
Aminophylline	81,75941	26,93805	31,3848	26,60038	29,46773	48,69388	28,71384	50,49547	21,81172	64,1623219	43,0693034	41,93718988	57,5580504	13,26145
Nateglinide	75,28954	25,14066	33,8283	26,98772	27,76213	46,58618	27,29788	45,23347	19,87605	59,8754687	39,8362136	40,05640552	54,7239654	13,53453
(±) Isoproterenol·HCl	74,81362	25,1127	27,61751	27,29693	20,43854	47,93683	25,78223	52,17937	20,08745	54,8608733	40,9013297	40,76260654	54,2418288	13,23123
Acetylcholine Chloride	74,66908	27,24002	29,78384	27,21333	21,3857	47,02699	25,82008	49,15201	20,99079	55,8380595	42,0137204	38,85722996	52,2952139	12,51728
Atropine Sulfate Monohydrate	74,49348	22,668	27,78305	27,3567	21,7828	44,93079	29,58462	47,93933	21,96923	61,5958128	36,4327445	37,99051589	52,149016	12,5276
Apomorphine·HCl Hemihydrate	73,34636	21,83842	31,83571	34,24771	26,42985	52,81294	26,77319	41,84577	26,47472	65,2444557	31,5332893	35,89472675	40,8006248	20,9302
Chlorpromazine·HCl	82,15593	30,56637	102,9875	89,27435	41,66473	129,9409	57,62122	132,1203	48,21268	112,728323	86,3986063	47,34044856	83,1461554	15,22183
Fluphenazine·HCl	89,32603	43,89468	37,18367	65,66119	73,34358	86,07775	40,92392	151,6754	66,36804	88,6884893	138,216962	42,86969783	103,649962	24,93493
Risperidone	73,67206	21,99785	26,72861	27,25797	20,75167	43,3957	27,91577	53,97907	18,19085	59,46675	36,791779	37,32272577	46,3552602	29,82608
Diphenhydramine·HCl	78,06428	24,23076	29,96822	28,72952	22,567	46,0051	26,34552	53,38731	18,28896	59,298025	39,0136665	37,13606393	49,651643	12,04281
Acyclovir (Acycloguanosine) Zovirax	74,92486	23,19625	27,55224	26,89963	23,29193	45,52695	28,39806	44,20057	20,59568	60,0342113	36,0873166	38,67858822	48,27087	12,43689
Zidovudine (3'-Azido-3'-Deoxythymidine)	70,89471	25,83793	26,64198	24,18627	21,71315	47,20146	28,11554	45,48159	18,70157	62,2545439	38,6647197	38,74869349	49,5708468	13,07648
Allopurinol	75,76475	32,59182	52,28977	52,35329	23,47883	76,41639	43,65311	79,6136	33,74169	88,478335	48,0484324	41,49874886	59,478251	12,63974
Altretamine	76,94124	50,50924	69,50623	57,1747	27,85275	74,86459	31,68907	75,13935	41,72973	94,5473154	47,8877425	40,73066518	49,0715888	14,11409
Alendronate·Na Trihydrate	75,52765	49,48374	80,2775	62,66804	23,47695	82,21865	38,12949	83,69663	43,49437	100,305654	62,2699432	43,72443693	49,6519441	14,87046
Albendazole	76,4724	68,55285	29,76305	57,37261	21,55825	73,56891	30,61181	67,54169	44,97285	87,5559661	47,2572907	43,34763181	42,8560602	14,6017
Sumatriptan Succinate	75,81285	24,60142	28,06864	33,59135	23,95992	45,38248	33,21717	38,40504	22,70454	60,4023494	38,6407316	36,85771153	56,3144281	13,20152
Amifostine	74,0645	24,38294	31,70528	29,62153	22,23541	45,49771	30,28353	45,7071	20,85564	59,1766344	39,9195664	38,03591523	56,4446273	12,99609
4-Aminosalicylic Acid	76,64812	49,05144	81,82809	61,01642	26,73865	96,81504	51,43222	97,66133	44,95693	116,45056	64,7975177	41,64143917	57,1675668	13,73264
Mesalamine (5-Aminosalicylic Acid)	73,16464	26,24657	36,35092	27,21995	23,41603	42,58222	30,03965	49,74378	19,71719	65,8905026	45,1573206	37,86229574	52,9246848	12,14986
Promethazine·HCl	76,14206	24,27763	37,07176	32,46216	26,51305	59,9175	28,6827	64,45023	74,64518	57,3559464	39,9928905	38,94317701	46,8911276	11,36903
Ranitidine·HCl	70,18116	27,21277	49,15599	34,81957	25,66998	42,43407	31,12793	47,3437	21,2995	61,8091084	45,6629801	46,44505784	61,690216	12,30007
Epinephrine (L-(-)-Epinephrine-(+)-Bitartr	77,80901	24,7942	61,96759	30,22829	23,01266	41,14013	26,35568	43,10287	21,93154	51,3625995	40,8015796	40,71499338	65,7420748	12,39735
Norepinephrine Bitartrate Monohydrate	78,96414	23,35054	33,13034	29,29497	19,44171	41,56449	25,14511	40,80792	19,63149	50,434414	42,5010003	39,63588394	57,9844983	11,84214
Quetiapine Fumarate	67,1065	23,51826	29,07359	54,00923	24,15292	42,97273	26,19281	47,05938	17,04953	55,6535623	34,8480399	35,6573005	45,8721714	15,23352
Imipramine·HCl	72,98227	22,41491	42,40206	25,85764	23,37237	47,96841	27,68968	48,16951	16,92256	54,1389871	44,1986763	37,76126737	48,0663112	11,4549
Amoxapine	67,53691	24,38212	30,1526	28,41782	25,27833	53,74978	25,51579	47,62676	16,15501	48,9385884	37,9741806	39,15969999	48,0645487	11,57575
Metoclopramide·HCl	75,53204	22,56214	31,05612	27,7895	21,08144	43,32354	24,08532	47,06478	18,04584	55,1014759	40,0514676	40,29198973	47,7636968	11,7749
Nalbuphine·HCl Dihydrate	72,87958	23,4911	43,82181	30,24941	22,33134	43,00628	23,46697	45,59129	19,01208	56,0330355	39,6880967	39,26075085	49,1033502	11,83231
Carbachol (Carbamylcholine) Chloride	72,69411	24,23084	30,00057	25,21024	22,11164	42,73208	27,01253	43,21252	20,65714	53,2727373	42,2390445	37,47953859	48,5733741	12,23365
Ampicillin Trihydrate	66,33124	22,91335	29,90085	33,92348	21,06673	43,78537	28,95203	43,43179	18,75276	57,3305144	42,5648858	37,6184593	49,3860356	11,80598
(±)-Atenolol	72,84517	23,85598	30,01082	26,0546	23,71472	46,15033	28,44786	41,96623	19,74185	53,878704	39,5787891	34,52431166	50,8205986	12,28919
Atracurium Besylate	71,56753	24,74271	35,08491	40,15208	27,88516	49,94689	27,83369	46,02251	18,85842	63,9712692	44,4240165	35,07794506	50,0827581	12,11424

Vinblastine Sulfate	79,73819	132,185	29,4971	53,97614	22,38925	91,22178	30,52079	87,24553	25,72315	89,7843078	61,2857907	38,07763869	75,2996051	15,14646
Azithromycin	80,08902	81,48558	51,99779	51,9304	20,51343	77,43803	35,82596	64,45059	31,57226	100,865044	54,7017576	36,41077822	46,5416069	15,62498
Aztreonam	73,48674	71,02004	30,27613	62,45576	20,96926	72,1493	32,39712	49,93294	31,19856	95,5760395	35,0495654	43,24386209	47,4815942	13,12931
Betamethasone	70,86032	46,68899	66,54654	66,95513	23,85088	80,4404	35,53503	62,24379	41,59703	71,8058786	34,0154229	47,51601553	45,381247	13,80735
Bisacodyl	74,02488	22,10964	24,0188	27,8153	22,81441	34,69081	27,20247	21,10785	27,08617	55,2633488	44,3192404	39,14810668	42,6127063	11,90302
Buspirone·HCl	74,79726	24,27414	29,72601	26,24865	20,40627	44,82634	26,81233	34,05405	20,76604	50,0197309	32,8006395	34,06936897	48,6063683	11,87842
Carboplatin	81,44445	26,35673	40,96707	31,04873	20,89828	49,22234	27,02347	45,87468	23,55255	58,680323	41,5476046	40,65622988	50,3187006	11,90451
Famotidine	68,19435	27,29018	28,3835	29,33901	23,00325	49,92793	25,9768	45,31092	21,74999	64,620167	39,3049948	44,20338544	56,8741196	12,81479
Isoniazid	82,48947	23,44075	29,05846	28,78563	23,34952	47,37972	25,08134	45,85323	20,62529	66,2911214	44,3568263	33,24128707	55,1809861	12,34358
Ticlopidine·HCl	85,52655	23,56654	28,04051	26,07824	22,48244	43,37385	27,05181	49,03184	23,24716	61,0586059	44,2880876	38,55976569	51,7490872	12,55728
Clemastine Fumarate	123,2533	30,65361	51,66502	35,09046	37,14083	80,62994	42,82108	106,5186	37,83721	88,6131465	115,328176	40,54953262	92,8479028	12,56036
Vardenafil	74,68203	22,23779	28,58191	47,56458	23,32481	49,91169	26,57023	54,22211	20,59063	57,7934752	40,4942379	39,94483292	47,7275881	19,79105
Linezolid	73,89881	26,28243	81,96437	34,28979	20,47236	40,07431	26,89906	38,25136	19,92323	59,4875996	36,0494652	32,68161365	49,0761493	12,33214
Docetaxel (Taxotere)	80,06267	38,03396	84,9343	57,65505	23,53611	68,70273	48,13847	76,74545	37,01202	82,902999	59,347117	44,41135948	51,9231957	17,48265
Olopatadine	78,02416	23,86685	41,27972	29,71256	22,20167	44,22603	27,65413	44,22871	18,73131	59,8024374	36,8546793	36,51318919	48,8499949	12,17107
Tolcapone	74,40746	23,82678	28,48162	29,68879	22,31055	42,97699	22,68772	43,38106	19,4648	59,0210896	38,9371189	31,99470038	46,1622204	12,00937
Olmesartan	74,27895	24,00966	28,54852	32,19446	20,30367	42,19629	25,8073	43,78942	20,92955	58,9828728	35,2838953	32,84413242	51,182836	12,033
Carbamazepine	72,88507	23,62157	26,80212	29,41528	22,00852	45,37744	23,46538	44,54798	23,6715	56,0021277	42,4246548	34,9811105	48,1731702	11,96405
Cefotaxime Acid	74,81706	21,69672	24,42164	27,1305	21,34505	45,6165	26,50797	43,04109	19,78712	56,3136485	39,468356	35,61324733	48,7826133	11,83183
Ceftazidime	79,19221	24,88951	32,81342	27,38779	28,84296	46,29247	22,98093	45,31738	18,83426	54,9715566	42,1118164	33,78370198	49,0256665	13,17798
Chloramphenicol	75,64593	23,14539	30,26434	28,3552	21,52065	44,16166	24,82998	42,48581	19,7198	59,1887933	40,5740438	33,71358514	49,3016071	12,00537
Chlorambucil	73,64556	22,63242	31,76052	29,20844	21,12273	66,23361	32,43163	51,6315	19,41552	60,3958999	45,1982539	35,89102269	48,6267641	12,08392
Chlorpheniramine Maleate	78,67427	21,60415	32,91977	28,53992	22,16054	45,60052	24,1464	54,16994	17,81737	55,9064504	36,7084328	35,47364794	46,1308903	11,83638
Chloroquine Diphosphate	66,9831	22,74984	24,21427	29,48237	23,89234	48,93304	28,16965	52,75312	19,20913	160,96763	34,3353368	35,18125391	44,6852066	11,28621
Thalidomide	72,61117	25,66532	29,576	28,33584	23,43922	43,73143	23,48379	45,3727	20,15957	59,8211381	38,1666154	38,79155177	49,5338791	11,80946
Ciprofloxacin	76,49394	24,99244	27,94828	26,28781	19,9869	41,97997	24,52666	46,39622	22,02103	61,6275081	38,6501858	34,00103919	52,9281661	12,03799
Citalopram·HBr	76,14481	22,2549	34,47216	29,45816	22,77974	46,99481	31,8029	56,54099	20,61183	64,46377	40,5959884	40,08588545	48,5009357	11,88144
Nisoldipine	73,65344	25,65733	32,97408	60,21012	21,06918	49,95886	31,12999	48,98073	32,7625	54,6611067	40,1877699	37,16827657	40,5366258	12,07685
Olanzapine	80,45894	23,25629	29,93332	27,63953	23,89138	43,10877	38,6459	57,2347	24,26212	56,7340799	42,5515548	41,63166578	55,1082997	11,92803
Lovastatin	86,14493	81,85399	33,31678	47,00689	27,55774	72,58984	42,72666	101,7009	30,32435	106,105961	148,937994	44,64393877	80,2910915	40,77486
Lamotrigine	71,65392	23,2237	31,36006	26,01266	27,97281	41,60941	27,55459	43,93973	19,86893	54,8525873	41,1168803	38,84516369	56,1255389	11,93309
Azathioprine	72,47949	20,9274	33,06677	26,40844	19,6272	37,97753	37,97306	39,25478	21,05305	52,7878252	42,4970207	37,77935794	49,3841715	12,03872
Sildenafil Citrate	74,47859	22,12569	31,67861	27,20848	25,03228	44,52494	28,61822	53,15471	19,45332	50,6529595	40,6358318	37,01107135	45,3761124	12,36648
Atovaquone	67,4298	22,32168	26,57304	29,30093	22,24369	37,6495	27,67266	30,99813	18,13803	61,1182277	34,7524738	33,41783393	36,5349088	11,3037
Sertaconazole	73,72413	23,14161	29,87466	37,98713	23,95601	62,21143	28,29289	38,16263	16,43452	57,7469549	37,3742144	36,52396959	39,4033826	11,63611
Cefepime·HCl Hydrate	74,4452	22,78512	61,44429	28,34631	21,1882	40,9617	31,23405	41,19171	20,05157	50,5039757	40,9391824	37,45178898	48,5890621	12,31168
Aripiprazole	86,57762	29,78137	58,00388	61,84869	31,4673	84,45384	43,57746	122,9373	31,40565	84,8321149	103,195673	41,98886705	43,5163267	12,25619
Clarithromycin	74,86104	23,92753	26,26576	28,97257	17,93335	43,51081	26,86354	45,3493	16,81606	51,5949026	36,4759386	35,63476329	45,2076892	12,17564
Clomiphene Citrate	87,39331	84,74535	54,96986	79,74155	77,04295	88,7507	68,99969	138,1127	58,01026	120,600451	136,272153	41,34393074	90,4718764	36,71199
Clopidogrel Hydrogen Sulfate	72,33973	21,02468	28,96643	22,9163	19,78472	37,62626	23,94183	19,40668	18,23962	37,7075792	26,8961126	36,93572611	41,877977	11,55825
Clobetasol Propionate	74,03354	20,67371	33,86951	27,38425	21,66743	33,47791	26,91391	18,89001	17,13269	39,8906827	27,5830489	35,61662111	41,6014703	32,43552
Orphenadrine Citrate	73,14699	19,56704	28,29169	31,01659	19,76154	40,11038	26,62447	19,48419	17,37999	37,2219868	27,4705915	36,99045849	42,7960858	12,84609
Crotamiton	72,41847	20,58703	28,11284	24,66852	19,14822	35,83199	27,23191	20,43503	19,07423	38,6212785	26,0306517	39,01948716	46,2054438	21,14451
Cyclophosphamide (Free Base)	71,3943	23,44165	26,90347	38,33122	19,9504	42,67612	28,44069	41,28081	21,29735	58,8767223	41,9707225	38,61884968	47,3634724	11,84947
Cytarabine	71,64219	22,23281	28,6153	26,0457	22,26713	57,87109	84,45681	43,3294	29,28846	50,1589227	48,0177292	41,15538596	46,9762746	13,17262

Dacarbazine	72,22435	20,99517	25,32214	27,50355	22,21281	34,88558	25,40729	20,81387	21,4293	38,2968831	26,7228527	37,94827129	45,2408103	24,32834
Danazol	74,87058	25,97058	34,37391	27,86458	23,29503	45,82804	31,54928	42,75991	19,05511	53,1679571	41,8643084	38,30470956	43,1626665	12,05413
Candesartan	77,56702	26,18693	86,30555	41,97196	24,41612	42,63363	28,83221	49,16494	20,99571	64,5682793	39,5588586	42,6693819	55,7630687	11,93233
Butenafine·HCl	78,78603	22,7096	30,58717	29,68042	25,23788	41,45049	31,55713	39,91427	21,12685	61,6998324	40,6747568	38,91966546	47,0614444	11,94629
Dorzolamide·HCl	74,64858	25,39177	29,6824	25,97067	22,02852	41,97456	28,01153	46,84309	19,91747	56,6686706	44,5876119	40,41495481	54,450778	12,30297
Escitalopram	75,40752	25,92488	17,52271	28,17611	22,2922	42,70054	28,54453	56,68064	19,30912	57,5160177	37,9337115	37,69027973	49,1317285	12,35517
Eprosartan Mesylate	73,56976	25,49695	28,40017	24,4012	21,96548	43,42989	28,03677	47,24662	20,58308	57,9584936	41,7808385	38,48241693	51,2610863	12,17301
Entacapone	72,16469	23,31935	24,43544	23,57508	20,93973	41,44407	25,60653	49,87771	18,85116	53,241488	41,4307448	36,93334122	47,6439743	11,50164
Bleomycin Sulfate	73,18106	34,96594	62,0663	81,21677	25,82106	59,71367	41,18744	39,51724	19,51635	61,5965491	47,0772087	47,36375095	50,0922924	12,23179
Guanfacine·HCl	72,97576	24,9557	28,45951	25,44052	21,68633	46,80252	28,73853	55,50704	22,10419	58,6094174	36,0294745	38,19350236	47,9029984	11,71174
Tizanidine·HCl	73,66516	21,64722	29,5023	28,5848	20,77643	46,14045	29,24999	48,55201	19,8706	53,9633488	40,2060983	39,28787206	48,7964466	12,07147
Carvedilol	76,1103	25,40398	33,9125	42,09997	48,66496	65,13157	31,97417	44,72467	19,65359	65,4739573	98,0251558	39,43877034	52,134033	11,95454
Desloratadine	76,56393	26,62432	25,53815	29,39332	32,32282	59,16306	25,63376	45,48555	17,00845	56,6389921	35,404711	36,69761301	45,2890929	11,51311
Dextromethorphan	73,88045	21,88771	30,14421	26,6068	23,54354	41,41306	23,98156	32,40267	19,81114	57,9263247	34,2321577	38,77751978	46,7146002	14,47455
Diclofenac·Na Salt	70,70468	21,07588	30,83513	27,54142	19,85981	36,11996	32,8364	21,6749	19,44635	38,9718217	28,5729812	37,1022203	45,6928432	30,58851
Zalcitabine (2',3'-Dideoxycytidine)	73,23112	23,54762	32,41268	23,82118	19,68111	44,20917	28,42929	27,13777	19,98325	48,4936573	28,9974964	37,25020349	47,1625634	14,13888
Diflunisal	75,7607	47,79521	97,90397	68,06908	26,56196	74,64769	60,20008	105,8707	35,51341	111,170858	61,4413596	48,0308867	55,5232987	15,7339
Disulfiram	80,33412	23,16563	30,68472	40,39667	20,45681	37,63471	28,38294	55,25751	41,08842	63,5837451	39,769241	39,12573877	49,4670581	12,19016
Doxazosin Mesylate	72,25419	19,78164	23,95049	29,38815	18,65492	44,03721	27,85718	24,81543	18,35483	38,0558332	28,2188969	35,81678913	42,6451901	13,3193
Doxycycline Monohydrate	74,33626	20,42367	23,66957	44,14455	22,46598	34,43401	28,57417	24,43144	19,28227	51,4937551	28,7487972	38,28591596	48,26678	12,04545
Enalapril	74,47479	24,0026	31,11073	27,94117	22,70454	46,95054	27,05827	45,06849	20,03299	55,0808193	40,9884809	36,83039171	51,5837492	12,10288
Esomeprazole Potassium	75,29662	23,00662	28,24068	26,13107	32,87719	43,54093	27,56434	48,10603	21,93128	52,7751752	37,4677738	37,0230221	50,9481695	11,66492
Flumazenil	78,44547	27,55053	34,56965	30,05409	25,08694	46,97628	31,30551	51,74889	21,82314	59,9082161	42,5003917	38,41072494	54,1731316	11,96773
Gefitinib	85,08219	24,46973	38,75288	38,46706	32,54827	60,42142	41,57664	93,15515	54,89697	76,8963159	67,4403057	42,5303471	56,327931	23,96414
Imatinib Mesylate	78,14301	22,15012	27,37411	26,95014	21,57269	44,01344	30,33682	67,80075	17,56652	70,6504176	54,9883841	42,85370549	55,0331763	11,15513
Idarubicin·HCl	581,2276	190,124	220,8573	165,0327	325,3445	212,138	184,4952	205,467	162,0289	183,931562	260,534907	456,2954719	333,446149	134,5287
Montelukast·Na	75,28317	23,76594	29,01282	26,43987	24,86122	38,14762	29,17153	39,43678	18,28618	51,0861423	43,8640521	38,98734565	52,8888517	12,03238
Exemestane	79,99921	22,84786	42,6481	28,58615	21,93998	39,75331	32,8924	34,90304	19,06837	48,1542656	41,4643457	40,16895595	48,144927	12,03466
Dinoprostone	77,0289	23,40002	38,31996	35,07204	21,95552	37,3736	28,6774	33,44988	19,09267	46,823631	39,5870545	37,51708032	53,0242452	11,85343
Metformin·HCl	74,8255	23,92292	44,50372	26,11839	22,53708	41,27733	31,65127	45,67592	20,54552	54,2250799	42,7638109	38,54761437	50,7187742	11,90788
Anagrelide	76,27288	24,74599	26,3498	29,06598	28,3837	41,22866	28,41171	45,97959	19,11867	57,334372	42,9506488	36,85240708	50,5740085	11,84214
Dofetilide	74,52321	25,13438	30,55701	24,99324	21,55302	38,94717	29,58441	40,77368	17,71369	57,519153	42,0644053	38,89807366	47,6437012	11,77894
Estradiol	76,31749	24,04041	27,62352	44,2781	22,10903	52,14028	31,58778	27,44468	23,04771	47,0988789	37,1428375	36,89794059	45,4383124	11,97595
Estrone	74,63949	25,96179	33,06584	26,35405	20,05911	45,84434	30,26701	43,7672	19,08531	53,684992	46,0568238	37,2509824	47,5712638	11,94853
Etidronate Disodium	74,85549	22,72759	28,95043	30,27788	25,54229	43,96546	29,06496	40,79119	20,78545	58,6813184	41,6949622	36,78268671	46,5634946	11,94783
Famciclovir	73,60802	23,67189	29,05501	25,1373	26,16519	44,0736	25,90939	44,57469	18,89671	54,3815949	39,3407478	36,96230071	50,659679	12,14482
Fenoldopam Mesylate	74,0772	23,9639	30,85874	70,34869	23,29128	37,90291	25,05121	38,00778	19,47198	65,376101	39,493893	37,48911932	47,9488759	11,89759
Fenoprofen Calcium	76,71525	32,84056	33,87094	35,2842	31,18685	51,01901	29,29882	48,26236	42,22849	61,9164793	48,8487515	38,31411012	52,1548222	12,19115
Fenofibrate	77,48165	24,86684	34,19341	27,54522	22,70824	47,2663	26,49191	44,52267	20,50041	63,5994921	38,568957	37,68943936	43,8723211	12,01644
Finasteride	75,93129	24,54746	35,34839	29,53563	27,10499	42,43404	30,27467	44,37112	22,899	56,530924	42,7405074	37,00018627	48,008559	11,98324
Fluorouracil (5-Fluorouracil)	77,82665	22,04965	27,67921	26,99973	21,07337	43,95071	34,15283	32,47247	17,36223	75,609609	39,9021753	40,63689522	46,0657207	12,15751
Flurbiprofen	75,10612	51,13278	90,5294	27,19288	23,94799	45,73289	29,53238	48,45195	21,79659	58,6951872	42,7432143	39,479905	52,5910207	12,37727
Erlotinib	79,87906	25,78434	31,69159	31,06971	25,77558	56,91739	37,03082	61,19048	38,66111	63,9591625	40,3430926	40,60851259	61,8871131	12,04282
Tacrine·HCl	78,25943	26,85994	29,73494	27,77577	21,39389	47,47294	30,16614	52,76155	23,76645	63,6196842	40,0530297	41,0467626	54,3476668	12,09334
Galantamine·HBr	75,88112	26,22763	27,82542	26,48809	22,13697	50,22392	29,69766	51,20255	20,53914	60,9199932	38,0747706	40,65194325	72,0376635	12,12858

Amiloride·HCl·2H2O	75,28914	25,56445	36,45758	26,42319	21,2561	44,00823	28,15726	46,18273	21,21926	61,4191779	38,1209101	41,02656412	51,5507075	12,18931
Amlodipine	80,42472	36,47269	26,12367	29,89953	25,63295	45,42985	31,33245	50,17062	17,83328	67,7756569	70,3667292	41,73083473	53,1874793	11,68527
Diltiazem·HCl	75,33102	28,17353	39,6801	27,65917	22,88753	51,93286	27,05312	55,6778	18,3039	65,6559492	36,891528	38,71815646	49,2924699	11,87726
Nifedipine	79,37948	23,68223	43,14087	27,55145	22,65458	38,55246	28,24112	54,67087	21,842	59,859301	40,3371604	36,13639609	47,8961662	11,9408
Nimodipine	72,80403	23,60353	35,25222	40,31683	20,99805	38,79176	27,11866	45,86331	19,68495	60,9405575	35,8018442	38,28069433	43,5576015	11,18562
Verapamil·HCl	75,55972	24,20975	30,7967	58,88349	26,28422	43,6535	28,06904	52,5734	16,49266	57,7471564	38,4200662	37,14958825	48,0647569	24,48936
Gabapentin	75,12297	24,70358	43,39457	29,41109	21,42473	41,14401	31,02803	51,15523	19,06863	53,0478399	41,3917187	37,28972461	50,0422621	11,8552
Amitriptyline·HCl	76,22854	27,45543	37,78345	27,37793	24,23144	55,29538	29,00721	58,84768	20,49958	73,9409231	40,3738243	38,35249744	47,278743	11,27722
Floxuridine	75,20052	36,86459	33,13465	39,99892	22,98486	59,37214	33,88969	40,18894	17,81284	71,2624726	44,3670876	43,58412486	57,5208199	12,27386
Fluocinolone Acetonide	76,9502	21,69513	28,15012	25,17211	24,46789	39,82487	27,56474	21,15014	19,16059	45,0869342	29,9746238	40,10706995	47,5767522	25,97812
Flutamide	75,05218	23,9958	24,86138	37,47781	23,1961	44,98984	31,20992	42,28613	18,98377	58,1298039	37,7416471	40,11287379	46,3143027	15,5261
Fluconazole	75,09385	23,93542	30,17815	27,88886	23,00101	45,4766	27,68512	50,57274	20,15873	67,7236091	42,2981358	37,42554977	49,3981496	12,38029
Furosemide	77,50772	23,88817	26,40628	30,84981	31,3244	43,80286	28,32989	49,13388	19,57882	58,0782821	43,5419871	37,74200178	51,3179188	12,27736
Ganciclovir	75,27744	25,06353	40,02448	28,04429	25,1172	46,05293	30,02435	45,75116	20,87783	58,121657	42,8392802	37,79037778	51,44131	12,16872
Gatifloxacin	76,34144	24,43753	28,90965	27,65328	22,4284	41,3372	24,74399	25,56271	21,25243	53,1826052	32,1959101	44,68922497	50,8716189	17,06292
Gentamycin Sulfate	76,52757	22,64174	31,68069	28,37377	21,38847	55,48996	28,83557	23,23766	22,33615	47,9191325	30,3483574	38,52709991	51,3048696	13,88442
Gemfibrozil	76,40204	26,60691	28,81385	29,4451	21,08067	45,72986	30,62257	49,92364	21,58342	60,8895649	42,7970736	43,09134894	56,0670292	11,92532
Felodipine	77,50749	27,44719	41,28514	26,72274	30,72948	31,87809	31,64929	42,31367	21,52995	52,0142853	41,5820095	36,67646561	46,9253227	12,3696
Phenoxybenzamine·HCl	80,82925	27,45139	35,87538	45,80174	27,17583	53,11195	38,63644	44,31123	21,1474	78,6765076	43,1403551	42,99091605	56,4003909	12,10364
Trifluoperazine·HCl	111,1972	52,29147	54,78418	81,12468	104,3052	86,59684	53,73382	158,2131	65,11784	116,723163	151,75372	53,22069802	112,122425	19,39872
Latanoprost	80,32777	23,74538	31,78972	26,95442	22,97511	40,53479	28,83271	40,3889	19,32515	56,3726129	40,9798776	40,27686102	60,8632363	12,64692
Alfuzosin	74,95711	26,69549	26,61226	28,00088	21,60027	37,91558	28,42401	46,34533	18,75834	54,1543193	37,0057788	38,23945246	50,9161597	11,56449
Bromocriptine Mesylate	79,17653	23,88212	44,22945	31,94188	27,45632	53,54314	28,74506	40,5984	19,19207	59,3396431	36,6628744	36,37941391	43,8421391	12,12896
Clozapine	77,40565	22,93079	26,20105	22,8522	24,2806	42,88977	27,67918	57,21377	15,4917	49,0920374	37,7941385	41,69947493	44,6738613	11,34987
Acitretin	74,34418	23,26605	42,2094	33,35664	22,13313	43,5447	25,22118	44,07791	18,78888	57,1020137	37,2739535	40,60254393	48,2921423	11,73483
Calcitriol	81,55812	25,69492	42,53896	56,56285	26,00495	44,23951	32,31175	40,21324	18,46815	63,667969	40,9407709	38,85138136	47,6801691	14,37604
Ketoconazole	73,90848	25,21346	36,06052	39,68852	25,93442	65,77996	29,08186	38,01591	15,00095	67,5336017	37,3670146	38,34005143	39,2107421	11,58633
Glimepiride	72,06213	23,01259	26,48102	41,79014	21,10823	44,11217	27,25607	39,737	17,77334	54,179505	39,2746291	38,24942863	49,2249615	31,9888
Hydrocortisone	74,0498	23,27962	27,94005	24,29258	20,13464	38,26505	27,46732	22,66846	20,7082	42,6692052	29,9985407	38,75482442	46,452172	17,95858
Hydrocortisone Acetate	73,42163	22,74845	31,37641	27,62713	20,91861	40,02383	26,70481	21,47933	21,64959	40,545501	28,0090817	39,12101083	45,737099	14,07163
Idoxuridine	75,64303	25,66915	28,79191	30,90476	24,20532	43,8603	34,02619	36,28999	19,06117	57,1622999	34,9038459	37,76532566	49,9439555	23,07983
Ifosfamide	77,01947	24,98924	29,77314	36,39879	22,4319	51,43994	27,18634	43,52584	21,22478	60,7361044	43,1821153	39,07619303	51,0198991	12,16439
Imiquimod	76,0954	24,96226	33,91146	35,24779	22,035	41,35948	27,2637	49,81491	20,00251	58,2300461	38,4338427	38,08926314	49,4230228	12,04954
Indapamide	75,26807	24,43493	32,36222	31,77396	24,83535	43,00539	28,30022	52,26519	20,69417	59,3823562	41,8216661	37,67777766	50,3607229	11,87261
Itraconazole	71,41976	31,06758	41,86541	35,11532	21,14966	42,39431	25,68551	31,56789	21,96084	40,8860347	32,3580582	40,84253758	45,3853587	12,88146
Levonorgestrel	73,87398	26,89781	33,74624	29,91862	24,40971	55,26453	34,86172	49,46907	21,12423	63,9161983	44,7486643	39,79462822	50,4384599	11,86221
Levofloxacin·HCl	76,03567	26,09134	33,73413	32,31812	22,85729	49,97515	28,598	58,06673	24,74016	67,753036	44,1660438	38,69103634	54,1670146	12,49418
Cromolyn·Na (Disodium Cromoglycate)	85,02956	27,67581	57,29682	28,5783	23,66895	45,93802	27,43264	53,61426	21,08287	69,2687799	37,649745	41,50915861	58,557882	11,93797
Capsaicin	80,54679	25,65794	47,90012	35,99442	25,56537	48,7303	32,63014	44,44508	18,84797	77,9288295	38,8426699	41,98566417	56,3624983	13,16864
Dexamethasone	79,86903	24,36314	40,40515	28,90623	20,23465	40,91193	24,91739	22,33356	20,78284	42,8273567	26,6822792	41,21479952	50,2225492	15,56387
Dipyridamole	127,2554	40,85396	66,37998	47,77416	37,7089	78,13764	50,83303	83,07875	44,77925	112,152201	60,8818314	63,66950683	80,3623228	23,69297
Ethacrynic Acid	78,60514	27,09148	30,93676	37,97269	21,97337	46,091	25,6847	43,99354	20,33445	57,8410933	37,5651075	42,95095823	56,733746	12,09463
Indomethacin	81,42773	24,57336	29,45935	34,42061	22,91816	46,33744	28,05222	49,14879	19,51654	63,7618133	36,3464625	43,02568321	54,9877493	11,8416
Naproxen	78,59181	27,09275	30,30872	29,42001	24,7651	45,51062	26,88704	53,10218	21,63005	69,3918927	38,7418509	41,19284253	54,1465949	11,93702
Ibuprofen	74,0416	24,87603	29,49823	26,77365	18,43945	46,0764	27,61065	47,15282	20,91463	60,7623714	38,6595644	37,3108607	55,7683353	12,74352

Bumetanide	79,50912	26,08356	35,49399	30,45645	22,9731	47,41725	29,38069	49,82194	19,83122	65,8705162	41,367512	40,10829473	52,3890268	11,68079
Neomycin Sulfate	76,98561	25,42825	28,09602	32,72369	23,0462	44,86063	27,8857	49,55878	18,88959	62,8108734	42,7286083	40,08218787	52,3610411	12,10954
Leflunomide	75,15267	24,47215	28,21736	29,29779	24,31622	46,64213	27,45419	45,45603	21,05567	57,981195	42,0541289	38,08477824	49,9247384	11,95281
Lisinopril·2H2O	80,18953	24,823	31,9817	27,81666	23,45562	47,08334	28,02236	46,47804	20,05154	69,5217645	46,0226546	40,02557784	50,4737232	12,40876
Loratadine	74,38151	28,29466	39,10466	80,02546	24,04487	68,79125	32,50243	31,96508	21,48115	88,6002094	41,1995258	39,79917326	41,7642119	11,9133
Losartan Potassium	79,65649	25,429	31,54251	29,3888	22,12899	45,13241	28,42482	47,77047	19,95073	65,5980109	36,6051672	40,1883923	50,7195842	12,96489
Mebendazole	77,32548	63,11925	28,80719	59,15598	21,46	71,77634	32,81191	79,60414	38,37364	109,747757	47,2186609	40,30293332	48,4576116	13,86934
Medroxyprogesterone Acetate	81,10228	24,91545	26,74473	31,01485	22,33266	42,69981	28,82924	51,56943	22,11015	51,2140496	32,5535372	36,54352329	49,3064744	15,87697
Mefenamic Acid	75,35388	25,31236	29,38949	26,18013	21,84907	46,00861	27,80627	46,82407	20,55705	65,1848498	39,7127651	36,57204444	52,5226627	11,95307
Melphalan	82,42803	24,92993	38,60346	38,68662	20,84716	69,66899	29,43508	56,41062	19,29793	65,0626317	44,6415262	42,61637913	58,371144	11,93573
Methyldopa Sesquihydrate (L-?-Methyl-D	79,95605	26,53405	74,38817	28,67645	21,05905	45,10407	29,13339	54,0489	21,57793	64,8055153	41,0844771	37,98321363	50,3954793	12,19327
Methylprednisolone	73,51579	23,73058	27,15636	47,67602	28,75133	43,07061	26,934	24,29887	22,01485	46,4132475	28,9861936	39,61923567	51,5035712	23,56137
Auranofin	90,49563	138,1558	156,1525	37,97265	59,92016	109,0915	64,5372	78,57509	31,38191	110,3246	96,7181236	83,66757236	46,0034284	21,03884
Captopril	83,18411	26,3614	31,74884	30,34139	25,82193	51,13646	30,67337	52,59982	24,71088	68,9736828	48,8765765	45,22767934	59,7766059	12,43024
Tranylcypromine Hemisulfate	80,86955	24,92379	47,48025	31,42418	22,15573	44,26577	30,00583	36,6247	21,70604	65,0674844	36,1743438	47,54206929	56,002631	12,37772
Piroxicam	78,20536	23,90879	31,5281	38,91155	23,87304	45,61584	30,3244	46,16147	20,07031	61,1038628	45,6970415	42,13661667	56,3240478	12,13874
Moxifloxacin·HCl	76,9008	23,64844	28,79886	28,7611	23,31842	43,95858	26,99219	51,0844	19,47009	58,8129682	43,220209	43,41025445	58,1669034	12,0742
Carbidopa	77,80768	25,44159	38,58334	41,39842	26,89067	44,29049	27,47866	47,00973	23,76041	55,2392295	40,6705361	37,41149379	53,2401535	12,23518
Ketoprofen	76,30868	25,39031	30,93076	51,3646	23,19292	47,33004	28,11978	55,84002	20,98397	65,7994231	45,7256067	39,88048661	55,9625404	12,14872
Meloxicam	75,63075	25,42848	31,96541	28,80019	22,71077	43,32988	30,75671	48,44961	21,55188	65,4457433	44,425222	38,57739253	53,6985554	11,5991
Terbinafine·HCl	77,34715	24,41884	32,54049	34,8385	20,85546	49,21619	27,66057	44,09449	22,58678	67,7725628	44,6768175	39,03462033	46,5842983	11,77544
Sodium Phenylbutyrate	74,494	26,69679	36,73725	30,06196	25,17217	44,18125	28,0873	47,56433	22,75572	61,8566003	41,9936532	40,58427738	53,8749097	11,82568
Metoprolol Tartrate	74,69656	25,34008	32,51219	27,02935	22,29383	45,73475	29,89223	53,48331	22,66011	63,7287974	49,0563039	39,22997272	53,5981672	11,82985
Methimazole	74,90859	25,57073	56,36361	29,52552	23,57968	46,99868	28,63568	48,28375	20,10174	60,2285398	44,081938	38,37567197	53,2881554	12,08228
Metronidazole	74,97174	23,42175	29,90466	27,15279	31,25178	44,20652	29,49445	45,32545	20,08728	57,7785708	41,4445823	39,26562839	52,1708638	12,00249
Minocycline	79,99845	23,86074	38,86879	27,21374	23,6014	44,23927	28,13521	44,55589	21,95052	68,9474622	38,5948118	40,84034056	52,9441097	12,00646
Mitoxantrone·HCl	52,96951	7,492809	5,753203	6,227953	7,615377	4,824178	7,840728	8,597219	21,75025	9,3113005	14,671564	23,79032511	21,5554863	9,552566
Paclitaxel (Taxol)	75,37459	59,36095	125,1413	63,88844	26,37989	96,935	53,63447	111,7417	44,52428	125,874344	82,0698915	61,63139664	62,3514289	16,11833
Nabumetone	73,14043	25,05736	32,06588	31,82348	26,05782	46,64884	28,76273	47,14564	24,19263	60,1506824	45,3416329	38,97809903	50,8112009	12,06411
Naphazoline·HCl	76,28751	23,85955	28,5648	28,82418	23,67207	52,99323	32,46373	44,49866	20,78922	65,9525457	35,1347809	40,34955627	51,8976032	12,07368
Nefazodone·HCl	78,43143	26,32246	35,52583	31,64623	24,54751	55,11011	31,03248	45,8484	21,88916	63,2002148	39,4748194	37,76092977	48,9973065	12,27511
Norethindrone	76,192	26,40875	34,87475	27,36093	23,23132	50,25888	31,69869	57,11691	20,72053	65,783387	42,237029	41,76455889	57,5959568	12,04527
Simvastatin	89,95183	109,8137	54,66464	60,10345	28,83526	95,94075	43,20124	122,3747	44,84965	124,718986	139,976422	54,23722624	75,3297755	43,9416
Goserelin Acetate	88,04863	27,13694	36,75722	37,71753	25,98677	56,71497	30,95251	54,01814	28,2485	73,3378262	44,3338905	43,19713725	57,9390221	12,68632
Raloxifene·HCl	85,58218	31,23503	38,47682	55,52079	29,46926	92,31581	33,45681	90,73379	31,17126	81,9860663	71,0162475	44,29832554	51,7199869	19,80551
Rifampin (Rifampicin)	66,00212	22,26774	27,73057	24,19523	19,81928	43,41493	22,376	39,8585	27,5719	46,5544808	31,9104494	34,83113932	44,554909	11,09271
Etoposide	85,85133	51,07454	27,93434	50,44254	28,54977	74,21172	86,28249	55,44557	23,47547	97,618574	88,6554848	46,89384875	61,0722257	13,76651
Mitomycin C	84,77544	71,3562	35,00414	51,81904	31,98369	78,86555	52,69512	94,65908	43,62151	123,331111	71,485107	48,42937852	64,195403	21,80279
Delavirdine Mesylate	80,29075	26,29697	36,60998	38,97403	25,37966	61,29687	41,03546	49,74303	25,84807	59,3775751	41,8807987	42,34797165	47,8331477	12,58505
Daunorubicin·HCl	238,6389	61,25002	48,63599	54,7696	62,7954	59,43178	55,16615	53,44719	79,59018	54,9412375	78,8631073	103,1718926	105,157061	51,63026
Doxorubicin·HCl	224,5023	59,23983	48,20926	58,38162	65,17188	58,31064	57,03354	49,26889	133,4344	49,0226069	76,3617884	107,01083	98,3767373	52,55742
Cetirizine 2HCl	79,23286	24,10812	32,56395	28,98469	24,25142	51,08254	29,19497	53,23446	27,68649	63,9885493	44,3738552	40,8247535	53,7718862	12,29915
Norfloxacin	78,76646	24,33047	32,37653	29,02176	24,66329	50,81825	30,16785	45,915	25,69825	64,812732	46,9032632	38,64759416	54,0942092	12,1603
Nystatin	80,61712	25,82272	32,9678	31,40761	22,84891	52,19121	35,04403	39,72626	30,94903	63,3866708	40,8688266	43,09787271	54,3567492	13,13016
Ofloxacin	75,03629	27,1578	35,41994	33,49913	25,91806	61,40108	29,94675	65,64747	38,24954	70,563211	45,3480717	43,54703012	52,3604619	12,46449

Omeprazole	77,85708	24,99971	43,62796	30,30576	26,72566	51,13229	30,27839	50,98425	24,47249	62,896512	41,6901806	40,01200286	55,4930046	19,25046
Oxcarbazepine	85,96341	35,80024	57,86815	49,92829	22,12303	62,3738	35,89482	63,82083	33,07445	65,406536	35,3480739	42,07108118	58,1380887	13,58909
Oxiconazole Nitrate	75,8439	24,04688	33,06457	38,52592	26,73297	59,77738	28,32721	29,24807	21,0589	63,8527061	29,4366509	38,00930959	46,6909475	12,55517
Oxacillin·Na	82,00879	24,89405	38,34778	28,24542	24,45049	43,89914	25,85442	24,56642	22,26751	48,9085086	33,918771	39,79044938	53,7635075	12,91678
Pantoprazole	83,91849	25,85136	48,58366	29,06234	24,02174	46,23892	27,97832	32,1867	23,26724	55,5897403	30,5083492	44,26907848	51,4040121	12,49108
Paroxetine·HCl	95,18527	29,64444	51,22529	85,65871	86,67617	80,88152	41,4717	45,91278	71,56921	76,2309959	116,709915	46,6643409	88,5683398	13,44522
Penciclovir	77,93642	28,17916	35,04585	32,41709	33,49452	51,99415	30,86151	58,08655	28,45811	68,0058797	45,2324149	39,95799505	58,030701	12,66731
Pentoxifylline	70,32775	28,92472	36,5142	32,4111	24,94354	51,1416	32,60366	51,47462	27,32877	68,2180713	47,2723888	34,84853475	44,0315738	12,12771
Penicillin V Potassium	65,85729	28,01897	34,52021	31,7465	23,01085	53,9974	27,76365	51,31653	24,80524	66,2217942	49,9114607	36,85303739	41,5411511	12,07666
Piperacillin	67,67587	26,35121	66,31527	37,0368	21,06881	46,41283	28,09572	52,81184	22,87597	64,4600848	48,1938154	36,92075746	43,3523853	11,99297
Prednisolone	69,17686	22,74349	30,12285	32,79785	21,86384	39,71866	26,93942	25,70125	19,56866	46,0248012	32,3378031	39,9479274	41,047093	11,80351
Progesterone	77,46839	25,60425	35,30711	25,72176	42,34845	45,08474	29,2417	44,65962	22,13599	60,5391708	48,2423442	34,01321105	34,5375965	11,84284
Procarbazine·HCl	67,72554	24,68394	34,77789	30,49678	23,58929	45,17874	28,46237	46,93602	23,20894	60,5291486	45,1458896	36,25628514	44,2273627	12,28882
Prednisone	70,25495	25,15068	34,3737	32,71072	21,95046	46,9719	26,67094	46,45977	22,5172	56,2565782	42,6296164	38,34705736	44,3925522	12,19484
Primaquine Phosphate	76,0159	24,80434	31,55629	31,03967	21,26678	55,1435	30,78773	40,65534	23,48243	61,0667577	38,0780356	37,99292802	40,1964478	12,54035
Praziquantel	70,02634	25,13393	32,40835	27,72741	20,76002	49,76418	29,18799	47,93059	24,32114	63,346119	46,848177	39,8392081	44,278073	12,10427
Quinapril·HCl	74,02074	25,4397	33,0964	31,78467	24,27067	48,26207	29,01886	53,32648	23,37257	62,3452761	44,7549674	39,63719134	47,861325	12,24607
Chlorpropamide	74,58047	25,27897	31,49259	39,39839	22,78355	47,12728	30,13613	50,80138	26,1469	67,4914138	42,9617938	37,45731424	49,4026372	11,87371
Chlorthalidone	76,79193	25,20599	40,59575	29,39206	21,84149	53,47475	28,43974	56,03885	26,27228	64,6902366	46,5223144	41,1367932	50,2014021	12,52716
Chlorzoxazone	71,79653	25,56439	32,48077	30,16167	26,09241	50,71957	28,22193	50,72798	24,1478	67,4459202	43,7960131	43,17290205	47,8077482	12,00064
Ciclesonide	77,17669	22,03556	56,7826	66,30366	25,75844	70,20714	52,31876	24,25255	19,78187	75,7414824	32,9667903	40,25161962	41,2141315	12,20353
Ciclopirox	73,12079	26,78169	22,95736	27,43181	21,5676	56,89707	23,74496	25,49242	19,0317	59,2272312	40,991527	36,82838224	52,5955035	12,08371
Cidofovir	80,67134	24,06127	30,72482	30,03812	23,02001	45,48049	25,7472	45,74069	24,07113	76,8242106	35,936585	39,80935266	52,8645303	12,17302
Cilostazol	78,71632	24,78152	38,40939	29,16629	24,54073	53,20348	29,7512	46,67374	21,29284	61,9083904	49,9489045	38,99647069	45,7183251	12,30815
Cinacalcet·HCl	99,95093	37,56651	82,43132	98,67918	100,5844	86,30238	86,06283	73,10994	62,03588	134,705564	107,868866	49,90640584	99,2742145	19,40362
Cisatracurium Besylate	76,77444	27,64109	49,04159	47,99917	22,57596	56,60116	26,40475	53,49733	23,61665	68,2402642	48,9253448	43,78634585	50,9285083	12,05007
Cisplatin (Cis-Diamineplatinum(Ii) Dichlor	80,02638	29,35705	37,04123	32,82033	23,40941	52,28675	26,31608	58,70578	26,1798	68,0260238	49,1077372	42,59125482	55,528516	12,80048
Ranolazine·2HCl	79,3634	23,72117	34,04114	29,31416	23,4502	52,54746	28,82577	58,23574	22,97729	69,5805671	48,2312443	46,28653812	56,5105125	12,01499
Ramipril	76,10284	24,91853	32,6248	32,85604	29,08135	50,41887	31,19164	53,4364	25,80473	69,0590435	41,3409477	43,94156173	58,3159363	12,678
Ribavirin	75,81947	25,69945	32,505	32,17261	23,32917	56,25276	29,22748	53,68784	20,31329	61,7548561	41,5783052	41,97202949	53,6204114	12,17232
Nelfinavir Mesylate	82,52751	34,12778	69,18977	40,7592	35,71721	99,14937	45,64662	65,94595	29,00989	77,6335818	45,0623304	38,09568735	43,0872014	11,90795
Rimantadine·HCl	76,24553	25,23225	30,35397	34,17131	23,47223	49,44097	29,51876	51,64218	21,00301	58,9022552	41,6507065	43,52712705	51,4590704	12,00893
Propranolol·HCl	75,44628	24,25289	31,26635	28,85623	22,03126	49,62799	27,27326	59,49874	19,24913	61,1174492	41,265754	40,82380983	57,9763302	12,08947
Scopolamine·HBr	77,56539	24,84569	30,02811	30,32168	23,06371	55,8421	26,98425	50,09777	31,71116	61,4161662	42,0588204	38,20443334	54,9343823	11,99248
Spironolactone	79,6929	28,41338	32,37984	30,43571	21,7355	48,18704	28,65253	64,54086	18,60362	62,5444751	42,8269768	37,53089876	52,4712539	11,79047
Streptomycin Sulfate	79,78342	25,33115	32,15878	31,15037	20,76163	48,94412	27,49227	49,08061	21,06222	61,5065436	42,3388577	40,90401109	53,7217554	12,2052
Sulfadiazine	75,18555	24,90455	36,36807	28,40821	25,72387	48,38117	26,80874	49,2633	24,80867	64,1805371	44,3077853	41,35826837	54,6303799	11,88432
Cladribine	74,9391	32,99499	29,21724	35,20773	23,41315	72,94728	38,2932	46,73223	34,86558	59,0185428	65,2456579	51,33382563	58,0284873	15,95017
Clavulanate Potassium	73,6334	25,57929	44,5154	32,04923	22,56003	48,1489	28,7966	53,10982	21,96289	65,3656484	43,728565	42,33085538	52,8744289	11,99156
Clobazam	77,76353	25,68226	55,82354	28,81125	23,37218	50,48651	28,48504	53,33431	23,52195	62,9812759	41,8680218	40,36415965	53,6307839	12,01938
Clofazimine	69,4589	31,00641	36,69158	40,74318	18,61696	78,5148	30,11052	49,9465	25,17102	115,598625	35,5416932	41,04066341	39,5917042	10,8362
Clomipramine·HCl	101,1308	27,99347	40,21359	38,95482	29,62489	72,5245	33,64581	56,13593	41,49149	76,733427	68,4883005	48,47902938	70,0870585	11,71528
Clonazepam	74,91123	25,39274	28,11196	29,729	22,56854	50,43785	54,74033	54,16597	21,78618	60,1905013	39,8637032	38,62948629	52,9030085	12,11381
Clotrimazole	76,18297	22,78982	31,78289	37,48649	21,74081	42,61296	25,35779	38,126	17,42709	79,3228314	36,6802607	38,52205857	43,0606509	12,29057
Cloxacillin·Na	78,08582	28,04615	31,10479	28,96302	23,62205	51,59509	29,73874	55,55952	22,81769	67,8856614	45,5893047	42,37896861	55,0458432	11,86257

Colchicine	87,35688	84,44471	31,81746	53,45714	26,89142	82,17091	35,50605	82,88278	28,85585	111,080759	56,7227009	49,01031728	53,5406498	13,84397
Colistimethate·Na	82,62115	32,98008	51,8289	41,17717	33,81972	72,5347	31,0073	65,17255	29,08614	86,8729645	48,7480326	41,8373255	64,8398096	12,87229
Sulfasalazine	67,23628	24,62198	29,59376	26,29312	23,52794	43,1053	29,51215	46,55664	20,92293	63,480999	44,1936394	33,64785266	42,9322757	11,26919
Tamsulosin·HCl	69,71465	25,11542	31,84861	23,89404	23,45061	43,13954	31,75591	51,49353	18,3952	59,2272003	42,8807094	32,6123398	43,202738	12,49145
Telmisartan	68,53342	25,87435	31,17466	33,94123	23,80473	42,84877	29,50583	30,22577	18,32814	51,8321096	40,2501139	33,35692629	37,4991883	14,19567
Terazosin·HCl	66,26733	22,69476	33,39107	27,74197	25,77105	38,85857	26,40844	46,44585	18,18667	54,1348947	37,6241172	34,22358988	41,093113	11,41442
Tetracycline	69,96805	25,3131	39,9908	34,58842	21,04467	38,41351	27,28305	41,36266	19,7345	55,9300718	42,6149392	35,35098901	46,7107814	12,07172
Temozolomide	68,06645	23,10691	30,72768	25,46651	24,98436	40,6245	29,53496	43,80469	19,51861	55,7967927	53,6521876	34,31550948	42,8982669	11,52861
Tinidazole	72,78555	24,77959	92,54224	23,07714	22,63784	41,84424	29,17448	44,00635	18,12097	56,3769677	40,7755169	35,74544399	44,8812645	11,71577
Tobramycin	69,81952	25,77033	29,33412	21,62768	23,82781	42,83884	28,54892	43,10279	21,57202	58,2990199	41,5809746	36,08972616	46,4699879	12,09623
Topotecan·HCl	155,9423	45,1041	51,83083	80,02115	31,26772	83,54934	46,7337	67,94926	87,28693	160,952967	89,8115258	84,41718695	91,3546633	37,60549
Toremifene Base	103,5863	46,53448	45,66277	67,14571	85,51466	86,89314	44,93937	87,13549	18,0277	116,734961	101,405491	46,03355737	67,8995665	18,11185
Colistin Sulfate	84,68709	30,30336	43,85456	25,99555	28,26255	52,71932	31,28457	53,37579	18,46504	74,0105825	43,5624788	39,17108211	55,2676717	12,01643
Cortisone Acetate	72,62772	25,05201	31,42291	58,55476	21,63603	44,24667	28,4977	44,68694	18,5034	63,7755925	31,8758639	39,29099604	47,482516	11,64055
Cyclobenzaprine·HCl	81,5104	25,88436	36,16105	27,8432	24,11893	65,84778	27,24331	59,1141	18,35939	64,90567	49,881194	37,66821002	47,135387	11,25335
Cyclopentolate	75,9548	25,39588	27,77591	32,47632	21,04755	45,46313	27,30338	46,76588	19,90923	109,638091	40,5180406	37,62577132	49,4813024	11,91577
Cycloserine	73,08251	24,59646	30,88417	31,14894	24,11909	42,54152	28,74847	43,38216	20,14631	59,4014413	46,936252	37,85871671	47,4660581	11,99956
Cysteamine·HCl	74,10304	24,80312	32,46742	28,60659	23,74039	46,27456	27,58044	44,01453	19,56678	61,3366457	38,7238364	35,64700023	49,5457585	12,38572
Dactinomycin (= Actinomycin D)	59,95532	41,96499	13,26159	15,53035	17,93318	18,03788	25,42226	23,7271	19,81967	29,5837386	32,7497655	26,02672453	29,9191696	11,49275
Dalfampridine (4-Aminopyridine)	75,42646	27,51859	33,30976	29,63291	24,56426	46,80414	31,01386	46,0987	21,6799	63,4711503	44,1160509	39,4525812	51,5103829	12,66679
Dantrolene·Na	72,58267	24,83498	28,00894	39,3901	20,07547	46,42577	27,07413	43,33807	20,3271	59,385623	45,3967388	39,6843967	53,0576074	12,21194
Dapsone	76,56765	25,04471	32,37787	27,84429	24,44363	47,74158	83,21008	49,79013	20,74196	66,764128	43,0129883	42,61100895	54,322888	12,10836
Tolmetin·Na	78,88671	27,74616	34,79644	44,96868	25,09927	50,99467	31,7443	54,90227	22,98374	64,9401082	50,5694431	44,09091819	67,5587362	15,92055
Amoxicillin	76,06493	24,87469	33,51882	30,34545	22,25888	48,48198	31,50614	48,72759	21,68812	64,3418174	46,6432517	43,05753147	57,9023202	12,34789
Tramadol·HCl	80,8984	25,19541	30,94946	29,05294	23,46788	50,85297	29,03756	53,9806	20,43609	62,6249783	45,2298111	40,56867362	54,4880782	17,61334
Trimethoprim	80,84109	25,17098	34,60304	29,34143	23,61678	48,83933	33,4776	50,53924	20,43313	65,8382751	39,4918098	44,16337599	58,0550855	12,35444
Valacyclovir·HCl	75,52594	26,83108	30,18698	31,70894	23,49252	47,99193	35,01672	49,62567	21,389	60,1638927	40,8878499	40,24421373	53,492156	12,9714
Vecuronium Bromide	75,58032	26,12874	37,11582	28,17063	21,48863	47,87169	26,52477	46,81745	18,55802	59,6014628	44,3702073	41,35973725	54,0471231	12,13212
Venlafaxine·HCl	78,34885	23,58983	29,61066	29,72814	21,11704	45,71997	28,58224	47,45598	19,30235	54,9240343	41,3768718	41,82239057	58,5873984	12,02728
Bupivacaine·HCl	77,34066	24,4513	29,65603	29,93689	22,54178	44,29566	27,36257	45,60232	24,20432	65,4248535	41,582204	41,06575759	52,4253147	12,11901
Ketotifen Fumarate	81,7601	25,31694	30,75394	29,16315	22,56916	47,31951	28,68515	61,74372	17,68128	64,0692179	37,6848815	37,40612446	50,6831009	12,25093
Naloxone·HCl	74,67415	24,35298	27,99179	27,00554	24,9609	44,93981	26,90462	45,08568	18,80154	57,5686763	44,1000035	41,96480969	51,8883972	12,3426
Daptomycin	72,85364	25,60159	23,96668	30,25203	21,579	42,51841	27,82281	32,75094	18,77106	53,6041734	35,139478	37,39469082	55,650505	12,27132
Darifenacin·HBr	80,38895	26,93087	32,29101	35,31434	24,93129	56,1063	28,14226	49,84102	19,82329	64,1724775	37,9851328	43,57981456	46,1319019	11,84126
Darunavir	72,26385	25,04211	29,26865	30,12553	29,74704	47,46486	28,02288	46,89816	20,36579	58,6050734	40,6310372	39,66762046	50,6794882	12,09128
Dasatinib	78,93325	34,09498	34,67502	37,16156	37,40949	67,67334	42,56769	123,9503	44,44364	83,6822485	91,2780073	55,5171312	55,1057838	12,4666
Decitabine	77,30321	23,45708	31,58759	33,69272	22,61457	66,47402	37,38165	38,28206	22,46764	70,113959	45,9481467	40,96585102	69,4334176	13,67746
Deferasirox	78,10007	23,0652	22,52801	34,53771	18,96383	51,21691	51,94098	31,76722	18,45711	54,0327884	37,4751047	35,23972916	44,5341238	12,31081
Deferoxamine Mesylate	76,25103	22,7681	22,74615	36,70442	21,8294	50,85398	24,26259	35,70038	18,91338	56,0957843	33,9304035	37,93761989	46,5305439	12,09118
Demeclocycline·HCl	77,23765	25,97772	31,30914	27,10349	23,19751	44,61007	27,11054	46,30507	24,82668	71,1404503	40,7455636	41,38618032	56,8089686	12,31484
Desipramine·HCl	83,07158	26,42581	37,65521	34,07856	22,36655	60,09158	28,26107	48,36499	19,06476	68,5447103	38,921695	43,61732212	54,6427868	11,56201
Desogestrel	84,52197	25,48776	40,90011	31,5007	22,28781	44,28236	37,99385	46,81398	17,84215	60,2463192	45,7331128	37,84343854	47,8122048	12,2123
Fluoxetine·HCl	81,44606	27,40248	34,63526	35,16096	27,37422	59,26612	40,80075	48,00298	62,21899	63,777698	63,1533712	38,85240506	57,3357211	11,91407
Ondansetron	70,27083	24,52917	31,64634	23,83553	21,29157	44,43375	28,09652	53,11134	18,94905	63,298867	41,2818327	35,14164802	40,485562	12,3053
Tiotropium Bromide Monohydrate	66,78449	24,56022	30,67073	21,26757	24,80487	42,71683	30,23191	46,87304	18,46357	61,5288702	38,8551402	35,27793294	41,9411543	12,34144

Thioridazine·HCl	91,90926	121,0029	98,18176	117,2721	165,5866	104,4025	57,87232	133,5068	58,2775	108,966629	112,333405	58,05326113	74,6515247	34,56878
Amrinone	82,55908	24,00399	43,1064	29,05247	23,3655	36,06428	30,79459	47,90705	21,4524	56,6940614	46,9079327	38,90498817	46,0102353	12,97231
Milrinone	67,86568	25,6142	29,03587	25,40177	20,56835	37,05239	26,96618	41,562	19,00638	50,2130968	39,1274265	37,84927239	44,8259793	12,9131
Alprostadil	70,84218	25,6707	33,33853	29,37209	23,75032	36,56506	28,30548	39,37785	17,96262	44,1003546	38,8576406	33,7853074	44,1388628	12,58591
Misoprostol	82,48892	22,88334	34,19244	31,61132	22,59407	38,20079	27,98047	43,06464	18,90821	49,2660527	36,6133309	35,66460823	44,7534663	12,40432
Argatroban	71,01459	25,29649	29,85825	31,10619	21,07826	45,0877	29,15732	40,56954	21,66402	57,6924916	40,0441237	36,27708442	48,8759436	12,47303
Cilastatin·Na	72,22196	23,80276	110,5396	28,73575	23,39664	43,54031	26,67049	43,92337	19,4734	58,2410878	38,2901995	36,20760018	43,8362519	12,86047
Desonide	70,52655	24,38864	26,3049	27,53269	21,68463	38,12303	29,24012	21,35842	19,24148	42,2049114	27,7723507	35,30500796	44,3267783	33,92408
Desoximetasone	73,66594	20,15622	26,77499	31,00914	21,99321	36,95972	25,93047	20,23202	16,03633	38,6762277	28,5263873	34,22488687	41,1035034	26,23287
Desvenlafaxine Succinate Hydrate	70,97695	25,06076	35,01621	29,50211	22,71354	39,89568	27,32538	43,67139	18,30124	55,80926	36,5685636	37,68187933	44,9665033	12,68916
Dexchlorpheniramine Maleate	74,11393	23,5278	28,62928	28,04138	38,75752	43,9759	28,03206	46,53822	21,32441	60,8034076	32,277521	37,01858639	49,996878	12,38269
Dexmedetomidine·HCl	71,66258	27,58215	28,58847	37,23138	21,67575	41,86946	29,99018	51,71894	20,12384	55,7827052	37,7162315	35,57057804	47,7648775	12,65746
Dexrazoxane	73,1635	27,80935	37,79634	33,54132	22,60619	55,63535	27,96045	50,09014	20,54231	59,5266662	42,5622746	37,87796373	51,985089	12,49352
Diatrizoate Meglumine	72,99264	23,41966	31,09676	28,42097	19,2576	43,64188	30,82261	44,4969	20,55247	58,4137701	44,897524	39,2676205	50,5412711	12,68158
Diazepam	75,06932	24,19306	32,55459	28,12074	26,26551	48,62134	28,08864	51,49588	23,18222	59,2798444	43,9390425	40,49015232	51,9260326	12,87574
Dicloxacillin·Na Salt Monohydrate	74,90456	25,2143	33,06597	31,20933	23,71983	43,97646	35,88573	53,05782	20,65844	59,8304529	45,6510642	43,39023126	52,4154717	13,01032
Butoconazole Nitrate	81,62603	25,63255	43,64266	34,60566	30,06134	60,27853	39,8804	50,24238	20,81413	77,8463169	36,8375532	38,1670959	44,1683254	12,56377
Mifepristone	80,75839	24,6893	33,80488	34,58019	25,3954	55,85383	29,39167	62,89692	19,86389	57,8613168	36,0589341	37,281615	44,0923104	12,21125
Megestrol Acetate	75,03552	21,74602	27,81833	24,38723	22,97645	37,52481	27,40319	30,197	18,02983	43,3336349	36,9872638	36,97396506	44,6221102	12,38521
Tamoxifen Citrate	109,7049	55,43154	63,94606	76,80422	129,7654	96,82231	50,68846	131,583	17,9293	142,530193	93,4925708	48,75706193	112,261224	24,52822
Aprepitant	76,81999	39,67261	45,94295	55,12252	26,1261	82,52041	42,84678	48,23159	20,97218	91,9324518	44,5702092	35,56862511	56,1070598	12,28295
Bosentan	73,23247	24,45537	27,18286	26,45991	25,28276	46,7332	26,93148	47,00756	21,54728	58,6927297	39,0931394	38,06252366	51,4402218	12,76897
Efavirenz	77,94901	25,94837	35,03805	35,87845	26,59448	59,84658	37,30278	51,41107	21,12298	60,3342	41,9002475	38,74161838	49,7718381	13,60455
Miglustat (N-Butyldeoxynojirimycin·HCl)	74,42893	24,36548	34,52352	33,65483	20,81101	50,99118	27,64761	48,32933	21,39028	57,677811	38,907723	39,65889156	53,2747729	12,69969
Fulvestrant	75,07372	25,27581	31,5297	32,81976	25,3256	55,07185	25,69881	39,45383	17,46398	52,0879161	37,5808166	36,96766638	42,4125097	11,75206
Esmolol	78,79785	23,51175	78,93969	29,84675	20,95685	48,07927	25,81967	42,91574	20,42813	62,4035481	42,3406367	36,01183971	49,4749188	12,39974
Dicyclomine·HCl	75,9718	21,11456	29,44986	29,11307	24,19075	46,18125	27,53038	31,86318	16,65685	54,1432416	33,7815271	38,16724643	41,9432266	11,97947
Dienogest	74,19748	25,68004	30,74156	25,28169	19,96302	45,56051	30,47341	40,16872	19,44947	50,7389799	44,2570675	38,39807232	46,3867704	12,94663
Difluprednate	79,10372	21,97106	29,48698	25,38472	21,38923	41,70413	25,28565	20,72673	19,07709	38,8244616	29,8190277	36,86728858	42,2659303	20,31162
Digoxin	72,8297	106,6893	33,22354	30,1295	67,71349	37,77892	28,57374	26,35246	30,17483	98,6529251	38,3656055	42,5433491	36,8594345	13,18967
Dimenhydrinate	80,35166	22,66783	27,71971	29,75648	25,34412	45,73443	27,18869	55,3751	19,61713	59,4128974	40,2453477	40,83601084	46,9913458	12,17803
Disopyramide	78,82259	27,04047	30,70375	26,46015	27,40474	47,68609	30,51394	43,48876	19,69615	62,0040125	43,4040982	38,69645773	49,8782134	12,39749
Dopamine·HCl	75,60349	24,94137	30,72598	41,07244	19,74627	44,69776	28,74129	47,82115	22,54269	56,1717695	37,3744699	37,2288807	43,7592982	12,52241
Doripenem	74,01507	25,60999	30,10262	30,11092	23,27863	45,71056	29,1427	46,44039	23,52351	64,5551874	39,4508554	36,02130002	53,9113061	12,32659
Doxapram·HCl	82,3521	24,37615	100,3649	28,34506	22,41736	46,58564	28,92377	45,03843	22,70938	62,9753035	42,2461524	43,67538198	54,571715	12,19248
Capecitabine	67,77104	23,81888	32,03327	29,62762	22,55699	48,17338	31,33162	46,48183	20,76983	60,6542292	42,5115133	34,46455059	43,2470341	11,7337
Succinylcholine Chloride·2H2O	69,35003	24,5964	29,8929	26,58808	19,85661	43,43637	29,37438	45,96553	21,48208	60,4609069	38,2150572	34,58652128	44,3236898	12,49491
Cyproheptadine·HCl Sesquihydrate	66,13453	24,15581	34,98599	25,3484	23,26799	62,17885	25,03137	53,96846	17,09414	66,4992667	42,2740787	30,07556681	39,4335037	11,389
Doxepin·HCl	67,14129	26,00108	31,22034	31,43547	22,61544	48,65003	26,7367	55,32947	18,51463	58,8613656	37,6208888	30,71706086	39,9960963	12,00573
Droperidol	74,11442	22,74062	27,59482	26,95898	24,47638	44,26847	24,05648	48,17439	21,65834	55,048287	37,7155265	31,57239656	39,8040567	11,82316
Drospirenone	72,97539	23,90024	30,71391	33,12481	22,46265	36,19549	25,32017	40,34197	22,31841	49,9334096	35,4910568	33,96507361	42,7240801	11,98221
Duloxetine·HCl	103,2135	26,66847	36,67693	69,29423	43,64753	63,08506	27,7235	50,8602	31,81327	80,736817	91,9906714	38,92946535	77,6775602	12,87827
Dutasteride	79,87078	39,18458	79,98316	46,35936	47,20823	82,75508	32,42644	78,26496	30,55458	78,7443566	68,4032814	47,43349867	57,1107606	24,92128
Dyphylline	68,5202	23,997	31,3108	26,73814	24,65818	42,74024	23,40693	47,65009	18,7197	55,5456785	38,7645385	38,30675748	50,8955145	12,17768
Econazole Nitrate	76,43868	23,52162	28,57503	28,06504	34,75399	51,87956	28,14967	34,90837	16,75517	64,3468981	44,317173	38,3875103	38,2139561	12,25182

Eflornithine·HCl	77,70458	24,30717	36,23593	29,06433	20,9827	42,90475	27,32315	41,77265	20,82854	62,358224	38,6596719	41,30589361	50,3696866	12,39637
Epinastine·HCl	77,09298	25,30713	31,94402	31,40235	22,72321	46,54247	26,92497	45,9153	19,54793	60,5771817	41,5298086	38,23247556	47,7130767	11,73528
Epirubicin·HCl	191,9583	48,15794	45,4782	56,28967	51,97506	52,08503	42,10867	47,513	119,9958	45,4741792	81,0191335	80,65335899	70,2732014	48,71071
Eplerenone	73,3482	22,45892	33,68485	27,47958	21,8529	55,46356	27,35254	63,43131	22,04523	67,0038367	38,1233638	37,72285727	51,1851966	12,22188
Eptifibatide	76,4024	23,71167	28,25203	26,78844	20,03701	44,92404	25,90574	42,51542	20,21954	59,3857777	42,9387194	34,99708665	51,3161072	11,95077
Erythromycin	77,37679	23,63067	28,10083	49,71156	19,41918	44,17829	23,51763	44,37648	21,88585	58,5704219	38,295419	34,66839661	49,1803649	11,87759
Estramustine Phosphate·Na	73,12168	23,49773	32,43374	30,22025	22,99953	45,12295	27,11331	41,9321	18,3214	56,6241914	42,2293663	39,2960813	50,9510023	12,5395
Estropipate	84,0363	24,78214	46,02516	26,22767	19,94795	41,13486	24,58532	42,99799	19,00979	54,0597365	40,8781403	33,86476389	51,6684182	12,46144
Eszopiclone	73,67359	25,07586	26,96592	30,56727	22,84724	51,12451	28,78262	46,75109	21,05932	56,7628201	44,5823129	37,39365589	51,054794	13,32446
Ethambutol Dihydrochloride	75,55718	23,91772	33,50587	27,21844	20,64239	43,21141	29,18534	46,99793	20,82311	59,2641787	40,9397521	36,5969056	53,8058074	12,43784
Ethinyl Estradiol	83,32354	33,36698	72,22613	60,60888	26,42717	87,09842	42,74876	82,15108	32,34622	103,888879	62,8922851	44,88104739	50,6524984	13,93431
Abacavir Sulfate	67,17098	24,54696	29,97649	28,85839	21,07447	40,37081	30,31292	45,3984	22,13177	62,0605482	42,0697029	36,77855405	42,4334514	11,73808
Acamprosate	68,79414	22,88768	27,94363	25,98873	25,27356	42,98215	28,51509	42,18004	20,0199	58,0618886	40,7439643	33,72829494	39,9320881	12,61025
Acarbose	68,17024	22,28722	29,08901	23,76521	20,89454	40,00165	29,39563	40,86129	20,78788	57,8111727	34,038839	34,55561857	45,2369087	11,92615
Acebutolol·HCl	66,66714	23,35671	28,19063	23,38419	19,98008	36,80576	38,59737	43,2795	19,98092	54,5770074	36,8150243	33,95374472	43,4164111	11,63114
Acetaminophen	68,46673	22,6368	35,26814	33,92115	21,00036	41,45921	25,61619	38,125	19,06872	50,8129998	35,8124135	36,62014294	41,547575	11,46691
Acetazolamide	69,33294	24,36069	27,2081	42,84802	23,48219	36,64095	26,60639	37,91203	18,84604	52,6132787	35,3962545	34,57556915	39,1530354	12,17107
Acetohexamide	67,75083	23,7077	29,18263	25,32644	22,05021	36,25371	25,05976	37,74444	19,93258	52,9675574	38,9966372	34,83804099	40,9034579	12,95528
Acetohydroxamic Acid	73,3656	22,82437	25,83215	21,92413	22,11955	40,35633	36,05975	45,38682	19,53005	53,075754	38,0054983	34,80620229	44,531339	12,38596
Acetylcysteine	72,98289	23,37049	26,85135	35,36942	22,68254	39,88877	26,05468	41,87386	19,66591	52,5058066	37,9864288	34,57167884	43,2787192	11,82197
Acrivastine	70,21044	22,78076	27,79758	34,72905	22,86635	40,13061	28,04995	42,47699	19,84722	53,6251699	41,803309	36,01464519	46,23006	11,75696
Ethionamide	69,87839	22,69383	25,13495	27,19398	20,49826	38,94418	26,90146	43,57724	19,3638	53,6267285	37,4294568	34,49332491	44,6479762	13,05237
Ethosuximide	70,53366	22,00712	26,4439	27,21725	20,65321	37,39732	28,60467	41,58499	21,06688	53,3954328	33,3203379	36,42162378	47,5815033	12,3574
Etodolac	68,09875	23,62547	26,89791	25,58532	21,81905	40,77163	24,8097	41,89628	21,34733	52,2064722	30,6316632	36,59016369	44,6027048	11,64992
Etomidate	71,5491	26,18428	34,39933	28,47992	21,36275	43,07821	26,40922	47,17648	20,94669	54,0904308	41,9773805	36,91987347	47,3990456	13,64547
Etonogestrel	73,79384	23,42631	27,52629	40,41996	19,23962	52,03888	27,60914	35,8722	21,05187	45,0930514	40,7411917	37,43226612	43,4080346	12,02505
Everolimus	78,17297	25,53223	40,43032	47,79794	24,79495	44,54982	34,34871	40,58689	18,1344	53,4367767	37,0014163	33,08288452	57,805638	12,07809
Ezetimibe	76,32268	22,3565	26,22103	27,47984	27,42448	40,61829	27,14897	36,64619	16,17137	50,9212092	32,7076935	35,71685125	41,3153505	12,00914
Febuxostat	76,77437	23,32197	42,91028	40,50269	20,07285	43,05656	28,55331	43,2981	18,85158	55,778034	49,0052647	36,30420202	49,4752604	18,66623
Fexofenadine·HCl	79,47056	23,5301	29,09851	35,48507	21,66692	43,40634	29,15305	46,7949	20,98721	60,2582977	44,5544757	38,90901029	50,4034288	12,33048
Fingolimod	100,8732	89,0119	112,2439	94,93562	93,46848	125,8779	83,47187	73,14542	40,4345	114,476463	46,8527771	121,1925286	71,4305277	19,33916
Adefovir Dipivoxil	75,72139	24,68836	26,84177	28,05475	22,90047	62,688	45,58334	40,07827	38,79324	59,0598135	48,1900227	42,45341442	57,3749993	12,66459
Adenosine	74,45825	27,7585	29,96729	31,30922	28,05685	49,26225	29,49988	47,01834	28,93387	66,8392187	44,6086807	40,68528481	54,1295013	12,15718
Alitretinoin	79,22125	25,94549	40,10165	33,69948	26,02969	41,9208	28,52303	74,94023	21,28807	65,0015626	44,0249214	40,59911705	55,3990988	12,03916
Almotriptan	74,68922	25,09449	27,11403	28,86432	21,10349	45,76661	29,6863	45,29225	22,48206	65,5021347	42,1912229	44,32852258	50,2659275	12,11721
Alosetron·HCl	75,32801	22,7786	25,58955	25,77679	23,14988	45,23931	26,30576	48,14096	21,18703	59,5819852	39,5132835	37,07811799	48,1118105	12,77688
Ambrisentan	74,77092	23,77883	31,97237	31,74276	22,62237	43,31376	25,47218	44,58437	20,03789	56,4720936	37,1856207	37,14869995	51,9878904	11,88268
Amcinonide	71,21496	21,39189	29,85434	43,32197	22,95582	38,48557	26,37423	22,80346	20,16838	39,9186329	27,5451926	37,32597766	43,3239269	35,04757
Amikacin Disulfate	78,56074	21,76826	34,71079	28,7873	37,84636	44,41621	32,50474	42,65517	20,67233	60,5920315	40,0543678	40,84249434	51,1808031	11,78295
Flavoxate·HCl	76,98542	22,54528	32,04052	28,29266	21,3362	49,64534	31,45909	38,78113	20,0177	52,9912644	35,6205801	40,36339817	52,0326123	25,16749
Flucytosine	77,16227	23,8478	29,74641	26,55208	21,33233	43,62311	29,42155	46,20259	22,41151	54,3155055	39,3960573	36,78966598	51,2067672	12,13302
Fludarabine Phosphate	72,60618	22,04947	39,82661	31,51627	20,02467	63,34159	30,6339	42,01869	25,1243	55,4799472	43,9643558	40,02597106	52,2593462	13,78753
Fludrocortisone Acetate	74,86417	24,28318	25,67913	25,82979	19,10251	37,2976	26,58925	20,81858	21,42717	37,1982757	29,183161	38,41153362	43,8894119	15,06057
Flunisolide	77,71317	23,63614	26,30693	35,24007	24,97143	50,21974	32,28798	42,83734	24,35744	53,8906186	49,7362747	41,27711736	39,0954597	13,35698
Fluocinonide	75,74268	22,47548	27,77783	30,73975	23,27105	38,86901	25,39244	28,26077	21,61594	41,9795908	31,2303881	39,92200847	46,9668249	38,26441

Fluorometholone	76,13527	21,80644	28,69253	31,11746	18,87905	38,41886	26,89173	20,25439	17,52472	38,4324565	28,0140218	38,77747818	47,1590183	40,07713
Flurandrenolide	71,382	21,13651	29,23957	28,27502	22,10694	39,06906	27,06537	22,15081	21,42597	36,762543	28,3288864	39,27278113	45,6409246	36,42297
Fluticasone Propionate	77,24758	30,09705	36,59529	50,95307	26,49374	43,58417	26,92521	30,38468	22,20243	50,4327612	30,6028257	42,81718473	50,3572286	16,35684
Aminocaproic Acid	70,14163	25,96279	31,44258	27,80024	23,39366	39,8733	28,5664	46,19983	20,44155	58,0626845	43,4211844	38,78242026	47,5463653	11,73354
Aminohippurate·Na	71,31703	25,70669	30,77312	26,87032	21,22107	39,38063	32,03943	44,04526	19,913	63,2019938	40,430386	35,94394767	47,6683916	13,41912
Aminolevulinic Acid·HCl	71,11146	25,79456	29,44567	26,75423	31,35163	40,68852	30,59116	45,58553	19,78484	79,018078	39,9297024	35,5583404	45,5312883	11,89461
Amlexanox	70,73333	22,40211	26,7492	43,42926	20,5142	37,95245	27,81346	39,60838	20,64492	55,9525831	39,3283415	35,21570983	40,9349011	14,86737
Amphotericin B	74,96958	26,3612	26,65545	33,39006	21,48698	50,64045	36,56446	46,03985	21,96154	62,0445184	44,8354757	35,17355288	46,5830104	12,99067
Arsenic Trioxide	71,89098	27,11231	34,50228	30,60066	20,6614	38,93834	28,42142	47,18731	16,93018	54,1832189	35,3358038	39,00870135	48,2890431	14,61584
Artemether	70,5732	25,91392	35,37155	25,28775	21,47087	42,48967	29,88037	36,86622	17,07961	59,4016012	40,1293849	38,37510856	41,8868451	12,89266
Articaine·HCl	74,54385	24,15482	30,31856	27,61799	24,14269	40,78636	31,84767	48,93166	20,39855	57,3449703	38,0529248	41,72763658	46,9271188	11,88869
L-Ascorbic Acid	74,16531	21,66085	31,10408	33,41998	22,03865	41,41366	26,51023	39,16425	18,19415	55,0717987	38,6434422	35,74859454	48,0903333	11,86398
Asenapine Maleate	81,44984	25,00971	29,35815	30,43555	26,37726	58,06378	28,01962	50,36438	20,6927	57,2419894	37,3753865	35,4581594	42,8142021	11,29972
Fluvoxamine Maleate	75,44935	22,91048	81,43415	23,30584	21,94411	50,59932	30,44563	38,88303	15,9332	53,8950196	38,7568704	37,86931303	42,7645664	11,35788
Fomepizole	69,53894	24,29185	31,8161	27,56972	20,93282	39,59436	29,24951	33,75459	19,96433	57,6174782	35,9739224	36,52843312	49,3948147	12,35023
Formoterol	74,04599	23,35219	28,55085	26,32137	19,66259	40,99598	27,26588	48,49322	19,02453	55,5050828	40,1835092	36,08130186	51,3885379	11,77817
Foscarnet·Na (Sodium Phosphonoformat	75,97266	24,23186	37,33732	28,75662	22,75135	46,34607	28,40648	39,94586	19,91517	56,2641285	36,9596388	36,14882936	50,9224422	12,65304
Fosfomycin Calcium	74,17054	24,56622	30,16521	34,24681	21,4022	42,21917	26,61686	27,04711	23,81105	49,0638893	32,6635617	37,31453876	52,6267963	13,83347
Fosphenytoin·Na Pentahydrate	72,54934	25,31289	38,65699	26,30237	20,60816	40,32106	29,51384	29,92631	20,45593	51,1894836	31,8119816	37,72960141	48,760381	14,3034
Gemifloxacin	76,23735	24,67305	29,26082	30,96325	26,39857	38,61751	26,22015	43,44928	18,46861	57,3239241	39,640732	35,91802123	48,0811058	12,04089
Glycopyrrolate Iodide	75,02938	24,17834	35,39299	27,55763	28,26712	42,19826	30,21663	42,76962	20,21386	62,4495969	42,5719902	36,79145142	50,4214457	13,24689
Griseofulvin	80,6754	30,49512	31,60778	66,53803	23,40595	76,61206	35,20641	53,65726	37,18313	87,3410736	56,9057802	44,10210206	64,1262318	14,35822
Guanidine·HCl	78,65747	27,96036	28,46313	33,91138	24,31194	48,89716	31,02943	47,8773	20,65087	63,20832	42,4030668	38,75160425	52,093891	12,41466
Atomoxetine·HCl	81,41975	24,91789	32,24935	28,44915	27,07082	49,89802	54,52043	46,3726	22,74419	60,8843439	41,496785	39,88392905	47,056556	12,48168
Atorvastatin Calcium	76,2136	49,13845	30,16752	46,54602	24,98938	66,94785	65,6316	99,07843	24,39235	102,143026	119,617321	41,53682036	58,3650055	40,32245
Azacitidine	78,16113	26,35489	30,02827	35,44703	23,37444	41,78453	28,61856	47,18048	21,82388	61,1225342	41,4255444	43,11328982	57,4683044	12,05147
Azelaic Acid	82,77141	25,58803	35,24907	30,0466	23,82701	47,55293	32,23035	47,70656	20,39964	64,1518968	41,034352	39,33317084	54,7866999	12,12323
Azelastine·HCl	79,10729	23,50762	30,23405	40,57316	28,0827	51,07539	31,43501	51,37804	32,90633	71,0372542	49,1683546	45,19646144	49,6731722	12,48379
Bacitracin	81,19148	22,68991	30,70415	26,45569	22,33877	42,02792	29,34312	42,78592	21,22946	65,6544956	37,8494765	39,24599137	47,4954596	12,22347
Baclofen	74,33845	24,24797	29,39525	29,23328	22,57298	48,99467	27,76597	48,39128	22,3584	62,7439444	42,69837	42,87993734	52,5475397	12,22163
Balsalazide	72,15162	23,25003	30,44103	27,01554	21,37094	45,89874	37,30751	42,50906	21,0739	57,4655919	40,7607441	38,71613736	50,9860234	11,94473
Beclomethasone Dipropionate	74,54567	23,89618	28,88082	27,4039	21,31396	43,0354	57,68649	21,54293	21,21671	42,7065102	29,7869208	39,45014011	43,2124704	27,28723
Benazepril·HCl	78,87573	24,30527	28,31073	34,73714	20,25049	46,9587	31,23921	44,75473	19,75984	61,4845366	43,3034986	40,64255402	53,1834091	12,42093
Halcinonide	74,25571	22,61053	28,26961	28,4932	19,0115	42,18951	27,94106	20,67513	18,12021	41,0511791	28,1714205	39,04697084	45,9053549	22,00332
Halobetasol Propionate	74,86245	23,93687	30,63839	28,2495	23,68558	46,16798	32,35228	43,51033	21,39944	56,1173297	40,0345925	39,82858157	55,1734485	12,02399
Hexachlorophene	73,97986	24,358	22,83361	25,63787	21,28591	45,45108	36,80976	29,96427	21,17109	93,7132913	38,9532544	41,16139446	42,8564013	12,71545
Homatropine Methylbromide	75,50135	24,12038	27,64255	28,57062	23,34015	47,62654	29,70479	43,56613	20,67754	61,5156013	38,5002174	38,0030985	51,3722805	13,40877
Hydralazine·HCl	75,32937	24,40494	26,18502	28,81259	24,51219	43,19933	31,55011	47,44667	21,2834	65,8590186	41,0121954	36,24009539	48,7168385	12,03591
Hydrochlorothiazide	81,92112	25,76003	32,16486	30,37703	23,93385	46,75694	26,84111	45,88867	21,31477	58,0026088	39,1639628	41,49773798	53,5505345	12,45184
Hydroflumethiazide	77,12771	25,23434	28,59214	27,1417	23,16879	46,55029	29,99728	51,84739	20,71176	65,1666717	39,3312953	42,42445623	52,2318005	12,42527
Hydroxocobalamin·HCl	75,81969	24,4139	34,06834	29,52822	24,3134	44,47319	29,19484	45,9511	25,81786	52,8973256	43,0127787	42,08873857	49,8087299	11,57613
Hydroxychloroquine Sulfate	81,61943	25,55561	30,25588	27,88555	23,89541	47,23823	28,81392	61,06961	17,27934	68,4653764	40,7085132	40,58295339	51,7442614	12,26123
Hydroxyurea	74,87879	27,68264	31,55653	28,53971	25,31861	46,92238	31,69806	51,34535	22,38647	60,5047058	41,4306572	43,60589835	61,485624	11,9737
Bendamustine·HCl	72,1513	26,51252	35,58114	32,33047	32,34619	53,62684	26,17887	53,6266	26,10179	75,7862028	45,3571358	37,74395318	44,9988103	11,51634
Bendroflumethiazide	74,10198	25,07963	29,47585	30,70262	21,94915	52,43489	30,56048	41,22254	20,35931	62,7359003	43,6710143	37,01470895	49,5492888	13,24856

Benztropine Mesylate	78,15212	25,23151	34,14046	29,14291	28,28798	53,40599	30,45928	47,4898	20,58738	63,9040497	37,16124	37,02200713	41,6244772	11,40014
Betaine	71,01876	24,85226	28,82725	27,92941	29,63737	40,09369	27,40654	43,29946	18,89404	59,1308949	32,52067	35,98269484	45,0561008	11,91782
Bethanechol Chloride	71,65273	24,50552	28,9986	27,68502	22,93809	38,28333	27,67678	44,73218	20,62766	54,4097503	44,585413	46,75639758	44,8442164	12,25893
Bimatoprost	71,47231	24,86845	28,61633	31,12335	22,02144	41,86659	28,73247	44,25342	19,23818	53,9599189	41,734067	37,40338077	46,7220553	12,45978
Biperiden·HCl	73,51218	23,41532	48,10308	30,07437	23,87437	43,87774	28,35065	59,55137	18,41597	64,6065462	37,8729527	36,82891636	42,534477	11,71427
Bisoprolol Fumarate	75,80522	24,42669	29,06982	36,07901	21,93946	42,48518	29,14611	48,00202	19,37163	62,0018976	35,8508063	35,27920499	46,1981906	11,86275
Brimonidine	74,6808	24,03421	28,49691	29,80949	21,53779	39,87145	27,46789	47,4176	20,61193	58,9182624	39,8121433	36,71975154	45,5266971	11,85488
Bromfenac	75,12034	23,85665	30,90381	29,1136	25,69912	42,83338	27,33403	42,67617	19,24184	59,2234718	43,0560306	36,12210309	49,2729703	12,55509
Hydroxyzine Dihydrochloride	75,10567	22,62422	27,9535	30,01706	24,20102	46,42458	31,52832	50,75904	18,81898	65,5596433	40,8111376	36,15319413	44,3643002	11,41585
Ibutilide Fumarate	74,13696	24,98903	33,78605	28,04461	21,52711	42,91279	27,97726	45,86977	17,71875	61,9125457	37,7056256	39,57362359	46,4920669	12,10825
Iloperidone	76,48763	25,2278	26,98854	28,41298	22,3688	56,92397	29,94772	50,79598	26,75229	66,769712	46,3047871	40,79655977	37,8270233	12,26192
Indinavir	73,97216	24,97765	29,14929	32,84053	22,40002	42,12312	28,77898	54,42769	21,32433	60,1220571	35,3961239	37,85813951	49,588854	14,33428
Irbesartan	77,51588	25,62345	35,44471	45,80095	23,51922	47,46848	28,75891	55,31641	22,54845	59,9438465	43,5910333	38,19172573	51,1842313	13,00631
Irinotecan·HCl	80,66093	36,87497	53,0241	40,89371	27,77298	70,50195	32,95359	39,20179	20,97472	64,7901864	58,3005145	52,59814636	57,0939014	12,04723
Isocarboxazid	77,60002	25,16655	29,37524	30,73929	21,6004	46,30604	29,99059	51,12733	21,99132	63,457434	46,4620987	42,36945246	50,8628445	12,0723
Isosorbide Dinitrate	76,2345	25,5147	32,60819	78,24895	22,15778	50,16592	30,35625	48,9133	21,85926	59,3716112	38,5114108	43,12799062	54,6729774	12,15186
Isotretinoin (13-Cis-Retinoic Acid)	78,71264	27,40213	38,70463	42,71966	23,21503	49,17692	28,23059	74,60308	33,58049	60,5034796	46,1580401	40,5757061	54,4156544	12,34212
Isradipine	74,8578	26,00642	28,61772	29,45687	22,76379	50,9838	35,47593	51,81712	20,7517	60,6655511	40,0593803	40,74074866	46,9785153	11,7808
Brompheniramine Maleate	85,19147	26,48253	30,09028	32,09225	35,25552	53,43004	32,57267	61,67296	21,6131	69,3287685	45,2244711	42,50459297	55,5959994	13,02181
Budesonide	84,42514	22,99969	40,54972	43,69484	21,6931	52,67999	27,39286	23,7918	22,92952	41,8048235	28,8150491	40,10814546	51,5491697	49,0483
Bupropion	82,23962	25,99722	32,84303	30,31203	28,75057	45,43137	28,49723	47,34445	20,60309	68,10672	45,3699904	41,32583801	58,9092168	12,60642
Busulfan	83,13119	25,24879	32,48182	30,24429	22,93938	46,29032	30,29271	55,06963	27,34266	72,6786706	43,8506806	43,54488035	58,0703266	13,25155
Butorphanol-(+)-Tartrate (Schedule Iv)	80,21262	25,64204	32,17785	26,8946	26,93971	53,98376	27,99649	48,03768	19,64325	61,1379739	41,3981792	39,20039857	50,8786097	11,91122
Capreomycin Sulfate	81,36397	28,18711	30,50169	30,34743	29,40051	48,69581	30,66464	48,56637	21,34294	64,6404034	40,990304	40,67454317	57,4292699	14,16142
Carbinoxamine Maleate	83,82912	25,50019	32,22916	31,45621	24,0126	51,10275	27,48267	58,43727	19,87895	61,9595347	47,4607792	40,3592067	55,3419365	11,95041
Carglumic Acid	78,18561	26,28627	35,59236	27,97048	24,05146	48,94109	33,15189	49,29236	19,87892	66,4930555	39,213425	42,04067441	56,9767839	12,52216
Carmustine	82,31539	26,0251	33,25771	29,03744	21,24991	53,04304	28,71376	55,11662	21,595	69,4778507	45,9734827	44,86216046	53,1429537	12,00926
Kanamycin Sulfate	76,19573	26,15349	32,70138	26,41092	26,63312	48,25103	27,20893	53,39672	20,05005	64,0509412	39,6192931	40,46213509	57,370943	12,49139
Ketorolac Tromethamine	78,02968	29,01068	31,92465	27,85073	22,71044	49,85434	30,87262	52,87477	21,31569	59,8697484	43,0822843	38,57748102	57,7598497	11,85402
Labetalol·HCl	78,46817	27,61167	31,10598	26,92121	19,71266	48,08818	27,38715	64,59743	19,18138	63,0383084	36,1821451	42,23845523	50,0929524	11,76348
Lacosamide	75,98247	30,77541	47,84538	28,51003	22,1574	44,68846	26,93166	50,21296	20,89031	66,4670309	42,0475531	44,24732152	52,9064109	12,14619
Lactulose	75,8543	23,52617	34,83295	29,1914	27,12018	46,10091	30,9251	46,29891	21,22598	60,704881	42,8057834	39,37742175	54,0199632	12,10677
Lamivudine	77,65758	23,88989	33,37516	26,14646	22,80265	48,23219	29,35601	47,27973	21,22239	62,5831794	42,4587164	38,50059913	56,354976	11,83374
Lansoprazole	80,15199	22,58273	48,63284	31,60109	22,12559	44,20312	29,52981	41,11124	20,54228	59,3532235	43,6718558	37,71380421	47,2690388	12,34876
Lenalidomide	76,28496	27,6256	34,44441	29,60865	24,78445	50,56312	29,61904	47,72485	21,57422	64,6068508	46,5234104	42,55731086	59,5849956	12,41231
Leucovorin Calcium Pentahydrate	77,61758	24,7611	30,51423	28,62363	22,75993	46,61088	31,31017	55,75853	20,95349	65,3728771	33,8390798	42,26752076	57,4355323	11,94916
Levalbuterol·HCl	77,76436	25,36388	31,41557	28,57789	21,94727	50,34339	29,03366	49,86698	22,74275	60,7281421	39,5793485	41,68059812	64,2334937	11,88807
Cefaclor	72,73663	27,59215	38,09474	29,93679	21,46008	46,97276	31,63962	52,99789	23,46508	71,285442	44,2712942	38,67471723	51,8513644	12,27599
Cefadroxil	74,02964	27,34371	33,60243	30,32932	26,43521	48,48934	32,99487	51,37192	23,80747	65,3617701	48,5785479	41,50931043	53,3706915	11,91053
Cefazolin·Na	77,27624	28,14859	29,78154	26,62103	36,33999	46,58472	29,04799	49,2393	19,39619	67,4316787	46,443789	39,25403963	47,4919028	12,11178
Cefdinir	72,78904	25,56528	28,60844	23,26038	26,58321	42,63854	28,12826	46,27294	19,99865	59,4688563	38,3558299	37,38633007	48,5074334	12,95481
Cefditoren Pivoxil	74,41739	24,93791	31,16215	26,35957	22,16659	41,74529	30,66902	41,28925	23,58206	54,0885637	41,0742416	37,97032347	50,7147859	11,71294
Cefixime	73,15825	25,70961	30,22965	30,86828	21,4459	41,49047	27,72247	45,66376	22,99856	55,7273284	44,8548001	36,9566067	48,0593576	12,10502
Cefotetan Disodium	80,56608	25,00861	28,26296	27,51948	22,2002	45,98273	26,84889	30,61069	22,34398	60,0305068	36,8524018	41,86423003	50,5187867	12,95661
Cefoxitin·Na	75,54714	24,99007	52,6374	39,10268	22,89596	44,4954	29,37098	46,88784	21,45688	62,5826148	42,4042983	40,86691728	51,0120474	12,15372

Cefpodoxime Proxetil	73,33868	23,57796	36,63177	27,41682	22,64653	47,11403	41,3603	50,03688	21,16537	60,1217262	41,8126632	41,45506665	49,7635246	11,97536
Cefprozil	76,42737	24,90223	33,19915	29,19323	22,12137	42,42463	28,7991	49,98255	22,18375	62,2742246	38,9331438	41,19024627	53,9675155	12,1057
Levobunolol·HCl	73,65498	27,84742	29,52859	28,83566	23,87886	45,11247	27,42702	49,146	18,98308	64,5497566	32,4346238	41,76221018	53,3165322	11,8863
Levocarnitine	78,56121	25,46955	38,56702	27,82992	20,58481	44,77903	28,92134	48,13882	20,9472	66,2531787	39,9972006	39,043116	50,3171245	11,86035
Levocetirizine Dihydrochloride	74,19653	26,82225	31,49026	29,27957	20,97663	44,15459	29,86062	52,45033	21,08991	63,2822846	39,2364004	42,38032812	54,3558852	11,81975
Levothyroxine·Na	75,29019	27,16337	35,16641	25,92982	21,09059	46,44642	28,4233	54,17643	22,9761	69,4466779	47,2341227	42,87828146	52,1596979	13,4083
Lindane	74,09921	25,71314	35,84713	34,67249	35,35638	47,64366	49,87877	50,65795	22,47545	66,3337038	45,7283558	40,24650663	55,5615954	11,87027
Liothyronine·Na	77,28488	26,9399	32,01094	28,27101	22,44811	46,82454	27,76605	56,21957	21,11598	69,1326914	41,9408148	38,12277614	51,0363037	12,01698
Lopinavir	82,38518	26,04311	32,34485	38,15644	27,60176	56,83802	30,2117	42,39169	30,55686	60,8134235	42,3656485	35,47411935	43,4856787	12,70591
Lorazepam	80,74855	27,44492	30,96013	31,83758	23,16316	52,84146	30,53371	56,73138	24,10836	65,4296739	41,3640517	41,68213372	55,825517	12,10098
Loteprednol Etabonate	77,38256	26,09259	51,33014	25,9808	24,53969	50,75201	32,58501	22,7321	22,02527	47,8696082	31,0004747	37,15836794	49,1491516	12,0533
Loxapine Succinate	78,99652	25,32507	29,9874	44,40255	25,73615	59,72637	27,72739	55,49983	21,182	67,8884584	43,3066869	39,26779654	50,9303175	11,82156
Ceftibuten	82,59263	28,15259	40,22436	37,21055	25,06732	60,16108	33,8495	58,20139	27,43057	70,1810675	44,8121848	43,50172403	66,1660837	12,60858
Ceftizoxim·Na	85,22131	26,35427	47,07653	31,16325	27,42131	66,32516	32,35543	59,50461	28,71601	65,9988698	47,1566045	54,09191203	62,7521689	12,78125
Ceftriaxone·Na	80,38707	28,97713	37,39931	33,58009	26,94134	54,69954	31,59655	61,24931	25,24953	66,4799675	46,5862822	45,79465057	63,5864283	12,70197
Cefuroxime Axetil	82,36961	28,59739	35,83737	38,89656	24,94914	59,48322	32,70361	55,18347	28,05992	65,4294816	46,2736211	48,64170925	63,5921814	12,42405
Cefuroxime·Na	79,97434	25,45997	38,41668	32,26953	27,39971	57,42767	33,51114	55,12794	28,09426	64,8900977	45,4386065	46,05518353	67,280766	12,57635
Cephalexin Monohydrate	84,21095	26,92547	38,17696	31,28711	26,30539	54,29863	45,77435	54,53557	27,52875	67,4746333	49,7131602	48,91493488	63,0690464	12,8767
Chenodiol (Chenodeoxycholic Acid)	79,14431	26,85481	31,80339	30,20427	26,45447	54,59479	31,42693	40,87649	22,27844	59,1743736	41,8843269	43,98194551	61,3037898	12,10238
Chlorhexidine Dihydrochloride	102,8567	99,36588	160,0594	119,7861	118,1493	92,561	108,1257	106,7955	56,87999	84,3867623	61,4282954	48,52655779	84,0062474	32,59895
Chlorothiazide	84,80856	25,23413	39,51333	34,74433	22,49756	55,37148	29,24268	55,16154	26,58507	62,9430356	45,0256415	46,46417763	58,4917415	12,10962
Mafenide·HCl	81,48101	27,05731	41,70834	32,11646	29,3934	58,73354	30,91902	56,6582	28,75578	64,9025191	44,5147593	44,4788076	52,8439506	12,55682
Malathion	83,47479	26,05896	36,11744	35,55586	22,72482	53,77814	30,84163	53,67957	28,33466	67,3904636	48,3683711	45,16746797	51,2972084	12,27567
Mannitol	78,52533	26,78304	40,84483	31,86854	28,88392	53,69186	34,18954	54,40673	28,42789	69,2627298	45,8989078	43,14940319	55,5543486	12,31593
Maraviroc	89,69583	28,65108	40,67819	42,39448	23,50562	58,52829	32,22525	55,09188	27,60884	69,1436953	44,8237677	50,34170559	58,3956701	12,36665
Mechlorethamine·HCl	78,26768	34,58425	35,65701	56,39496	28,39911	63,33633	48,69442	60,2717	24,85403	102,996476	55,7035826	54,56578955	70,4907133	12,41002
Meclizine Dihydrochloride	82,30698	26,18116	46,22611	35,36962	25,46291	66,54948	32,88403	39,00102	31,11646	82,5058237	45,9110376	42,6943275	52,6239136	12,03931
Meclofenamate·Na	80,39554	27,77555	34,72882	32,06748	23,27187	58,08755	32,1957	54,79654	28,08016	64,8450011	50,7293343	48,04100537	57,1506801	12,28587
Mefloquine·HCl	115,268	96,17656	124,8069	95,01742	76,03988	89,68367	73,33709	76,98171	63,49039	97,0943672	87,870593	60,69759959	95,4303665	40,32549
Mepenzolate Bromide	85,38445	27,73321	40,32013	36,4435	24,87012	52,41571	30,06242	54,47501	27,76566	71,4558678	55,1880687	48,20200186	58,9590198	12,53527
Mepivacaine·HCl	81,7994	27,19507	36,19385	30,34665	24,4711	58,45788	31,57743	64,54556	32,1699	72,0317882	44,957239	49,18285495	63,1293939	12,90622
Meprobamate (Schedule Iv)	78,05455	30,08468	37,66931	35,79423	22,69936	57,88423	26,26855	40,91856	25,63849	64,6668029	45,0608446	46,51376878	54,5685374	12,57676
Mequinol	79,09681	26,39496	36,54013	35,83244	23,85065	56,51803	25,65782	42,95508	26,63725	62,6820134	47,8668194	42,03300868	53,1362104	12,10023
Mercaptopurine Hydrate	76,17701	25,99535	36,33438	36,02863	30,23641	50,95187	35,00882	42,04003	22,95735	66,0040074	42,742633	40,32274994	52,1654958	12,05808
Mesna	75,20767	24,57765	35,66785	30,877	27,39599	46,21711	28,60028	42,77477	24,01871	72,7043979	40,0091176	39,65179872	51,1020621	12,44817
Mestranol	77,70991	22,98101	42,72492	35,14347	23,06132	43,63431	33,90516	35,79014	18,36735	61,9298245	43,3249981	40,73600796	43,4395205	12,04212
Metaproterenol Hemisulfate (Orciprenali	73,29417	23,14691	32,39232	33,17252	20,48085	48,99144	29,15132	40,72437	25,79933	57,1520931	42,3878727	42,23227883	52,0223345	11,68786
Metaraminol Bitartrate	73,49458	24,45254	34,75186	30,81379	24,82437	47,52296	29,30251	40,52147	23,72294	52,5827379	40,1858311	38,01001834	47,7127925	11,83175
Metaxalone	75,45864	30,11831	37,5134	28,13451	23,47723	52,92811	27,62793	43,28246	24,85625	54,6914625	43,868223	42,66642497	47,9227078	12,02099
Methacholine Chloride	76,75308	27,2136	34,25061	35,15547	22,20007	54,16656	28,55391	45,72308	24,17706	57,7343409	42,0008879	42,30551482	48,3333936	12,00659
Methazolamide	78,64625	25,58271	36,14647	29,74718	23,13196	48,18851	61,67752	44,3597	24,78751	58,2892256	41,0168742	42,16667756	49,0227204	12,30779
Trihexyphenidyl·HCl	79,23412	24,32179	37,07205	31,18452	25,71929	53,86871	28,46947	47,38364	26,08017	65,8048744	38,0868408	40,92817929	46,5624547	11,84721
Trimethadione	77,39105	25,16361	31,03562	28,82265	22,02371	49,8217	27,99691	51,27046	28,98976	66,9720915	45,4327789	39,90430914	54,8552104	12,43591
Trimethobenzamide·HCl	77,13291	19,85741	27,9243	25,02241	23,23594	53,46132	27,69008	49,81485	25,56292	62,8679469	54,0941057	49,03739683	50,7167999	12,33717
Trimipramine Maleate	81,93439	20,76543	34,34182	27,46565	27,88801	65,96787	29,17037	51,95144	19,85726	69,5079952	44,2173846	43,2310226	46,5492582	11,7366

Trospium Chloride	77,57186	30,3607	30,9416	43,43163	21,57436	54,24578	28,6077	46,22456	24,74436	63,741372	45,4113331	40,08782202	49,3236885	12,01076
Ursodiol	76,25584	31,1884	29,29504	30,8107	23,17326	48,47358	25,34243	45,41256	23,52768	60,5078257	42,9100627	39,12943228	51,7880641	12,31184
Valganciclovir·HCl	74,51282	27,95156	39,76323	29,99675	23,25849	49,61948	28,76644	46,29322	34,44087	60,8869667	42,5614001	40,85884367	52,6793771	12,4572
Valproate·Na	75,73476	25,03046	33,53186	26,38661	22,69125	52,74459	25,62648	51,61207	24,70292	66,3564351	43,0003001	38,65179523	53,6942167	12,07391
Valsartan	80,75308	26,88986	37,39382	32,31125	21,11127	48,14821	27,15359	58,28199	25,58618	63,961547	45,2353197	44,56352248	54,8996767	12,64585
Vancomycin·HCl	75,41544	25,38662	35,75078	32,48851	21,84161	55,39013	28,35541	53,83569	25,69461	60,4302942	47,4993291	45,83882031	52,2301717	12,43464
Methenamine Hippurate	79,5643	24,51693	95,15885	46,38279	22,71156	49,86264	28,16673	71,70443	20,61338	60,661377	44,7669648	42,21566416	54,0636254	12,05483
Methocarbamol	72,62095	26,04126	33,33358	30,36483	23,09006	54,42269	30,25719	52,92922	21,51528	64,9586214	42,6152816	42,13692013	53,6465719	11,95557
Methotrexate	73,8493	26,48986	30,13256	32,23845	21,5821	56,79132	30,37256	52,7996	20,12046	70,7158209	45,8000185	41,31146831	51,8834554	12,75144
Methoxsalen (Xanthotoxin)	75,27849	24,28341	36,29851	30,75719	22,29423	50,31686	27,65348	52,25455	22,23191	65,530522	47,1456471	39,67532925	51,6050207	11,80708
Methscopolamine Bromide ((?)-Scopolan	73,59488	24,67511	37,4066	31,21396	22,63427	47,90268	31,53614	49,64316	21,67248	61,73376	43,7265564	41,2609273	52,2134082	11,87158
Methsuximide	72,66948	24,87797	27,51356	29,58195	25,81888	46,90249	29,13065	50,09433	20,63287	64,9082518	41,627131	36,34159617	52,1797402	11,78247
Methyclothiazide	78,32758	23,99258	46,68601	29,52646	24,42877	48,30266	27,35458	63,48668	21,27933	62,3431734	40,3877437	38,39344114	49,1241089	12,34292
Methyl Aminolevulinate·HCl	80,51656	24,54056	31,14274	28,61356	21,04119	49,09808	28,51887	52,75255	21,0783	62,5993713	43,194813	42,84188188	52,3805496	12,11359
Methylergonovine Maleate	75,63188	24,83533	29,50754	28,58432	27,26556	48,02252	27,59939	52,52379	22,71759	61,8732961	39,6390924	36,89398752	51,5148859	12,03972
Metolazone	78,37343	25,78402	30,78081	30,20914	21,76748	50,29253	29,59739	56,62958	20,59777	60,9306348	41,4221023	36,01134813	49,218276	12,29232
Varenicline Tartrate	73,60996	25,06332	34,09251	30,02287	27,74253	45,0476	27,50744	53,97649	20,6384	59,0505056	39,5476927	42,11620297	50,3283958	13,42084
Vigabatrin	74,09903	25,68554	31,23201	29,86572	22,49724	45,38437	28,78498	54,94583	21,84532	57,9849605	44,2816016	39,23998022	50,4502532	12,17292
Voriconazole	74,83294	25,14908	31,89233	28,45813	22,12233	48,49056	26,03996	50,0808	28,32245	60,4871764	41,0589672	39,55183576	51,1025324	14,37354
Warfarin·Na	73,01986	23,34335	29,7431	32,52787	22,99455	46,54502	29,6648	50,32858	23,82655	62,1564389	38,1571032	41,57795396	53,8518826	15,23546
Zaleplon	75,1343	26,47404	33,83759	29,82051	22,42694	45,8953	30,27975	51,61919	21,47977	58,637143	42,5357608	37,93550318	50,5149147	12,60398
Zanamivir	71,30355	25,76452	30,64847	28,94392	22,77481	51,07779	29,78798	49,27332	20,72973	66,1784501	40,9064074	40,16928284	52,375541	14,69849
Ziprasidone	79,32821	83,33289	43,97656	39,96188	61,9506	102,2777	38,68712	93,06942	57,66915	71,6337084	98,3722159	52,83251541	51,5409852	12,12053
Metyrapone	88,60623	27,23604	42,90963	30,67424	26,36503	47,5927	29,36363	41,31741	20,73249	58,5157956	41,6913349	41,69691352	58,1544285	12,26221
Mexiletine·HCl	75,60958	24,40535	38,4648	28,29816	23,83457	43,74234	28,00841	39,15801	19,8342	60,4973243	40,7165966	39,51580073	54,5876541	11,90101
Micafungin	80,65297	26,03219	49,02887	33,10061	23,39883	36,74483	31,28791	35,13486	22,57907	59,7130466	42,7593421	39,25647893	56,7353011	12,33519
Miconazole	76,34757	25,08518	35,99419	46,82141	29,604	78,18836	27,92419	39,50355	18,25126	70,9572245	40,6710555	38,59228667	37,5140017	11,68309
Midodrine·HCl	75,98164	27,03843	50,9231	27,45431	25,49868	43,73178	32,05666	39,18603	19,05315	53,903884	38,2051286	35,99616255	49,6570328	11,8613
Miglitol	75,21749	25,20687	36,00045	27,10361	21,73577	44,8583	26,51179	35,69414	18,6818	55,683593	40,5200532	36,39678445	44,9691796	12,06563
Milnacipran·HCl	75,01358	25,42002	40,72579	26,06745	24,52463	40,75182	28,19011	39,9483	21,87805	59,7393274	40,0011368	36,19583741	50,0989933	11,82418
Mirtazapine	75,46775	22,46072	28,2637	24,99804	23,43249	37,71529	27,19898	44,65396	17,12781	60,0984372	40,0144437	39,17835021	48,773295	11,57908
Mitotane	80,98396	24,09809	37,04531	26,6642	28,0867	45,48707	32,59525	42,04656	19,85827	60,9685029	41,189074	39,18185282	48,9403836	12,13231
Modafinil (Schedule Iv)	77,49643	25,86755	27,98936	32,42937	25,75728	45,59915	28,80031	51,77793	21,85828	62,8633281	43,172957	42,56995807	53,0529758	12,22098
Moexipril·HCl	75,67182	24,70557	25,9842	30,21173	28,25804	37,65488	25,60315	24,73078	19,1917	40,9776338	30,8775325	38,39622678	49,7628043	13,17865
Mometasone Furoate	93,55296	122,8967	69,60682	69,22624	71,2701	78,37266	47,90085	56,52468	18,82328	107,945402	50,8173516	60,58549481	71,3459518	19,1434
Mupirocin	74,19357	23,29962	28,24027	24,47714	23,77678	48,27114	27,40481	45,86398	20,98509	64,9405459	38,6608024	38,20130414	54,6592347	12,11916
Nadolol	82,29317	23,89188	29,48333	25,89972	22,46643	49,00864	28,40756	48,26796	20,25104	65,8749175	36,2493426	38,10853087	52,8155033	12,20192
Nafcillin·Na	73,45785	26,29166	32,02019	27,13767	22,12037	42,58797	27,48518	48,09076	21,44237	57,8552058	42,6787205	37,12511037	51,8329235	12,67594
Naftifine·HCl	74,89808	22,61651	26,89796	27,8286	23,9407	42,78274	31,89694	44,1568	19,60617	58,99715	41,2759322	40,20454007	44,4693541	11,78562
Naratriptan·HCl	72,88447	23,06454	33,85858	36,4065	26,70746	48,10002	27,26673	45,93783	20,37867	59,8615049	38,7505952	36,95284952	51,5263189	12,33578
Natamycin	80,82533	23,76429	34,0632	28,75703	22,14506	45,074	32,74708	27,1136	21,07492	55,0903433	33,8293728	41,22343644	54,5498194	13,79549
Nebivolol·HCl	99,40736	51,61994	142,0988	64,05302	77,89122	67,52206	43,61746	63,09039	42,75353	99,7458703	100,830318	48,7021434	97,016529	22,79938
Nelarabine	75,91566	29,04924	30,34868	26,44972	23,75865	43,88207	29,58655	38,79745	20,60179	66,1504715	38,4875324	41,72314614	54,5015693	12,27303
Nepafenac	72,36742	25,69298	34,07001	27,12101	27,20314	47,7709	33,13367	33,18552	23,28134	58,2005943	41,6420634	37,57681193	50,8982115	12,15034
Nevirapine	73,33817	23,27266	33,86473	27,70228	21,25767	39,69205	33,83143	37,32869	21,4239	52,2875338	41,3558702	35,98571816	52,251374	12,61265

Niacin (Known As Vitamin B3, Nicotinic A	70,9865	23,73796	28,17251	25,75364	59,0097	34,83981	28,08441	35,85529	19,12329	55,1642229	37,9939701	35,79360722	48,4879497	12,05309
Nicotine	69,93306	22,07342	30,7477	24,07898	20,73409	40,09956	30,33286	36,50102	18,51991	52,6539549	39,2409408	36,0038953	45,9243054	12,88089
Nilotinib	77,58115	88,00247	91,9705	93,76778	85,14159	102,7159	55,85662	60,09766	27,82493	92,753301	70,4693396	49,85376895	91,837797	31,06297
Nilutamide	69,64353	23,52669	26,34508	26,57218	20,84509	41,25195	32,23412	38,19943	18,87297	51,5850216	36,9269508	37,68085512	46,101466	12,41617
Nitazoxanide	75,53302	19,84458	25,09008	21,84438	24,24889	35,90474	36,1702	29,48885	18,03212	59,2729179	35,6803195	37,54982845	38,3072114	13,03498
Nitisinone	76,10937	23,20689	25,46773	29,56912	22,51473	41,47718	26,87356	41,30147	21,19589	64,8041688	39,6212229	36,59470175	49,8231247	12,78467
Nitrofurantoin	72,79417	24,09269	27,67616	33,77617	25,4604	46,83603	31,78899	43,46321	27,67967	60,610804	43,0753253	39,09257025	44,8236543	11,83572
Nizatidine	73,59621	24,85615	29,44889	27,12959	21,6744	41,49392	31,09125	52,86344	21,0683	62,9215494	42,3051066	41,67136536	52,9587865	12,74633
Nortriptyline·HCl	86,85984	32,22183	51,65249	31,8859	34,81861	60,44807	34,44803	71,1136	33,49989	82,6600215	41,2343832	45,57496439	67,3770586	12,29757
Olsalazine·Na	71,94163	23,71423	32,1789	31,02293	29,40399	44,85699	30,97032	44,67676	19,34616	62,0271956	41,0632869	36,89204193	48,3230613	12,49247
Orlistat (Tetrahydrolipstatin)	81,57869	44,00996	46,40203	44,69673	26,40191	63,40713	31,59385	77,02675	20,8496	75,3529776	45,7683478	42,35037741	57,0727095	13,06515
Oxaprozin	74,73076	23,92927	31,88554	26,13977	22,15026	42,56252	28,78196	49,29904	20,89793	59,2852655	40,0024755	37,37702529	50,3199497	12,65669
Oxazepam	71,3284	24,0665	28,02908	31,7166	25,06069	46,4375	29,00089	46,54695	20,19239	62,5220782	42,3785314	38,00742943	51,20864	12,87915
Oxtriphylline	76,51687	24,37422	31,20907	31,61677	20,18639	44,30725	28,81098	50,02236	18,74837	58,89636	40,727334	38,51452961	52,0047822	12,07845
Oxybutynin Chloride	72,84821	21,752	28,15916	34,44222	21,21329	45,44305	30,51066	66,25794	19,03292	59,9168986	36,7654263	36,65825297	39,6548414	11,51011
Oxytetracycline·HCl	72,84696	23,11326	28,56113	35,33525	21,68274	43,18423	31,64926	42,49421	21,7864	56,9452451	41,2383219	35,55477396	49,8546388	12,22915
Paliperidone	75,30636	23,56254	33,92361	25,52022	32,35652	44,15396	24,13461	40,37982	18,36705	64,1705857	41,9403881	39,14602339	46,2392341	12,56856
Palonosetron·HCl	79,5446	26,0246	38,17474	28,5367	21,70953	47,2473	29,76845	31,61861	22,34579	63,7760747	38,2056342	38,65519326	51,3465721	12,00137
Paromomycin Sulfate	72,30659	24,99483	26,55047	28,22409	23,60609	45,09637	28,98313	35,38479	19,71455	62,7404951	38,9817109	40,56409634	52,5658729	12,82108
Pazopanib·HCl	69,75557	26,46062	23,72876	31,69852	22,80858	42,2103	32,0831	67,66048	31,1817	69,4701458	37,7104845	40,44918945	40,1391987	12,45589
Pemetrexed Disodium	78,73648	23,31861	29,45682	30,23094	18,48809	43,87475	26,91248	35,95266	16,85722	54,7452377	39,0680069	38,17542912	45,8500772	12,76373
Pemirolast Potassium	69,16257	24,95867	29,65998	27,88626	20,68061	38,57622	48,07209	33,34729	18,0604	46,2114292	40,1189599	35,58948871	45,2592999	11,70277
Penicillamine (D-Penicillamine)	81,6316	31,27471	30,66153	24,24821	29,72363	43,05372	22,58314	35,83074	20,93666	50,2335805	36,0591325	34,6901575	44,5696391	11,97093
Penicillin G Potassium (Benzylpenicillin)	74,97972	24,86125	29,23914	26,16103	23,25742	42,26894	26,76781	37,21693	18,95922	59,8371558	39,7681843	34,48716254	46,7873922	12,12402
Pentamidine Isethionate	78,30333	21,2242	28,83187	25,37536	23,75565	53,52212	35,71687	56,9061	18,56381	62,3873585	36,5588573	35,79628689	37,0032518	12,04148
Pentostatin	70,74715	23,67329	31,37747	26,96719	20,40692	38,14186	28,61276	39,71539	19,26828	62,7903449	38,9099043	36,07096021	48,7165564	12,5056
Perindopril Erbumine	74,97993	38,77924	43,82529	47,14183	23,01024	65,88228	34,41273	82,3257	32,1548	83,2038992	48,3749864	38,84520435	62,3838296	14,46305
Permethrin	81,45911	23,58563	26,72259	25,35418	24,67862	44,21632	28,35192	41,52129	22,15369	62,2380833	38,7267645	36,72664899	43,2765455	12,13622
Perphenazine	97,2509	31,17757	42,59194	62,56988	56,41467	84,20749	32,27838	150,6774	58,63954	85,5802377	109,043624	45,48971728	118,464858	33,20588
Phenelzine Sulfate	75,39939	24,47349	30,05346	28,92688	23,52756	43,2836	28,47064	47,68071	19,76819	60,5690708	39,2031434	39,84212475	47,5143968	12,36801
Phenylephrine	77,76471	24,38443	26,3998	32,21519	19,6624	40,89277	28,47615	47,11299	19,81697	59,9034718	38,0532566	37,4793159	51,2780179	12,02274
Phytonadione	75,92707	23,51513	26,97819	25,70386	18,42349	39,00687	25,5501	42,16203	19,5418	63,3200448	39,5886794	34,56040424	46,6599961	12,24158
Pimecrolimus	84,38007	23,48735	42,74114	64,68326	34,09523	48,37712	54,48901	38,31672	19,82823	69,8585339	43,5283264	35,96398965	42,0375489	11,88127
Pitavastatin Calcium	73,34483	84,71309	35,09792	115,6336	25,79623	59,53072	33,46013	42,2435	61,07455	57,8939458	38,4947937	45,80620002	49,2060415	45,33696
Podofilox	76,15434	83,52799	23,70097	53,97458	25,04296	72,66392	36,38956	66,97445	29,00835	93,8379775	55,4084866	41,30729624	51,6267963	14,42186
Posaconazole	73,38367	27,59994	70,32446	36,34013	28,56419	55,47447	39,69266	78,5991	38,77434	64,5300485	39,9300925	39,59746373	40,827248	16,24803
Pralidoxime Chloride	73,27282	27,70346	31,04459	29,36574	22,46162	38,68231	28,24268	36,4038	21,27632	59,679933	41,481993	39,21981766	52,379667	11,99674
Prasugrel	95,03342	25,32972	44,72484	34,81751	23,20154	45,41822	28,49523	35,60592	20,32649	55,9598672	40,2740625	38,90470522	48,2651895	13,53087
Pravastatin·Na	73,7006	21,1225	38,00888	26,78289	21,72957	42,49808	25,55372	35,12998	19,41067	52,5383202	34,7111759	36,48911342	47,9144888	11,7994
Pregabalin	69,01224	23,15844	27,99294	24,79953	20,08739	34,48151	27,49284	20,683	18,57575	38,7501725	28,2406142	36,57581312	45,8681139	13,24878
Prilocaine·HCl	68,21971	22,49857	27,2751	27,52456	20,62424	37,96006	25,50896	36,66231	20,14993	48,8554782	35,7020962	36,51818928	44,8800788	12,53533
Primidone	71,37124	21,81354	28,42584	26,09974	19,44477	39,31858	29,67559	40,60152	16,89358	50,3278023	39,2444947	38,95497196	47,1780465	12,30256
Probenecid	70,78998	23,14395	65,21587	25,30397	21,9828	37,47829	28,10693	39,06176	18,65386	50,7720113	36,5557091	33,52162375	46,018541	12,73589
Proparacaine·HCl	71,05536	22,32926	30,47073	27,05664	20,51264	43,64264	32,25366	35,74957	18,47255	56,3561089	37,1910634	35,45046553	46,5787825	12,21726
Propylthiouracil	76,7079	24,52066	32,80955	26,1448	23,17273	44,22545	27,32862	50,80267	20,42899	61,702345	45,8581544	41,06724392	55,7997229	12,13008

Protriptyline·HCl	92,47668	25,79364	31,08601	29,90326	29,82039	64,04268	34,84709	61,3794	20,59881	62,5910972	40,9521933	43,3217053	55,8903626	11,79832
Pyrazinamide	77,14901	24,77258	28,54092	30,87809	21,97802	44,82902	29,33882	48,36249	22,30559	59,43595	33,8344512	37,76116469	50,3549716	11,98313
Pyridostigmine Bromide	76,55049	23,93319	109,5114	88,87786	24,82042	45,34775	29,97604	47,34396	19,84116	67,572017	35,9960853	38,28401891	51,5847365	12,23848
Pyrimethamine	76,57527	25,57623	30,80295	27,76647	20,52597	47,80135	30,02456	52,01264	18,40565	58,4429973	43,9565605	40,23126774	45,8669379	13,15589
Quinidine·HCl·H2O	76,34661	24,31775	37,44957	33,24353	19,66256	47,17254	29,70708	55,43247	19,09575	57,4507561	38,0078604	37,04693172	48,0284379	13,11378
Rabeprazole·Na	76,5345	22,94177	27,80334	33,3889	48,22695	42,01453	27,97991	38,16926	17,26953	58,3781745	36,0265681	37,44602564	44,4872782	12,56017
Raltegravir	71,14754	25,26539	30,66059	29,26602	19,1647	40,68152	28,82972	49,7738	35,01138	60,1896471	39,4831173	40,9016921	50,8454211	12,02535
Ramelteon	73,66901	24,77932	27,75167	28,54672	22,46148	46,19693	27,73318	45,48641	20,63478	57,2581902	37,0559701	35,60948575	49,8931848	13,19104
Rasagiline Mesylate	76,04652	24,4806	28,21148	28,6628	19,94897	41,96261	27,5531	45,41378	22,67402	56,0914575	38,6322422	36,31017327	47,3602466	13,33034
Regadenoson	78,50677	27,00581	35,0906	27,42583	22,1581	46,02068	28,99507	42,23671	18,82964	56,9217194	42,2661194	39,07016192	54,3280551	11,60963
Repaglinide	82,09278	25,02452	29,82323	29,52264	23,30647	43,0625	29,28605	33,41235	18,92292	59,9568543	39,0300349	43,21863498	52,1223961	13,06395
Reserpine	100,6255	40,10779	41,76474	43,56529	35,09452	59,59014	41,68891	49,37545	26,73809	84,2143357	54,2720612	50,41880604	56,9332924	18,57126
Rifabutin	72,38992	25,36096	70,10855	29,97644	23,23244	48,92973	28,52273	47,91598	18,23369	67,7425575	35,749711	33,44984733	46,4739377	11,00485
Rifapentine	58,09973	20,86472	24,04426	24,09169	22,16211	34,59142	19,09327	25,34361	15,179	36,7352585	28,3111986	27,96371757	34,2917133	10,66941
Rifaximin	71,88967	23,51648	30,0483	21,79108	18,6301	38,60579	23,11957	35,40826	16,74923	45,015252	35,2732949	35,63240989	40,0333243	10,90758
Ritonavir	76,50504	24,01326	58,45443	35,17706	29,14782	63,78699	28,5905	46,75459	26,28317	71,1826624	37,7601537	39,47845421	41,8164122	26,18908
Rizatriptan Benzoate	75,64291	23,43671	45,34446	25,16425	20,76885	45,12767	29,51074	49,46817	19,09274	54,6996714	37,0974826	35,45715436	49,2242144	11,83238
Ropinirole·HCl	71,52244	23,99936	29,89598	32,25684	20,44631	46,08478	29,40704	43,97295	18,62463	58,948013	38,7565296	38,22725047	47,5290905	12,07607
Ropivacaine·HCl Monohydrate	74,43988	22,79339	29,03648	26,25181	20,2566	44,35913	29,14472	44,36149	20,001	55,1539896	38,0213501	38,41137166	49,5953157	11,94143
Rosuvastatin Calcium	76,28344	32,47078	29,87097	40,8351	27,18676	59,18891	38,284	81,18007	23,18525	72,9443074	100,328655	44,51791471	72,4471074	34,96232
Rufinamide	74,10094	25,08145	29,3778	27,80889	21,98128	43,46374	29,58499	53,19258	21,54162	62,2900387	41,2733464	42,36849575	56,0583864	12,64019
Saquinavir Mesylate	92,27826	30,07064	38,64708	42,33056	44,01247	64,66118	29,33278	55,86929	24,99948	90,5846165	46,0413077	40,08406505	50,9539515	13,76845
Selegiline·HCl	80,80884	25,99432	28,25963	30,6896	22,58538	43,85699	30,11663	46,71945	22,09438	60,8259202	40,574126	41,46110884	52,8430094	12,62399
Sertraline·HCl	109,6997	53,16269	93,94097	103,7749	153,7418	106,7909	61,96503	149,889	52,3476	150,488568	120,50634	66,87181737	101,284126	30,58502
Silver Sulfadiazine	77,59583	26,02725	33,0273	59,80462	26,32332	46,56216	38,56682	61,19476	48,0362	101,087346	47,8432479	50,43109483	71,8614001	13,73509
Sitagliptin Phosphate	74,07038	24,99614	30,56142	29,41564	21,08453	43,91293	28,14885	49,53831	19,44675	62,6588092	38,6253093	39,02911033	50,152566	12,06219
Sorafenib Tosylate	91,19799	33,54371	41,72926	72,13335	35,44604	60,67098	59,07039	103,0441	39,44459	109,66401	83,7176753	52,3551675	62,7968081	24,17217
Stavudine	77,17361	26,83418	26,73734	37,85971	22,85655	43,44279	29,48553	44,39029	19,71489	58,9767132	41,5806923	37,69726546	50,5342572	12,87075
Streptozocin	76,74016	25,34397	30,44134	23,06726	19,78031	44,30463	29,84303	50,48442	19,40303	59,8589036	42,3576772	44,60306276	49,1646942	13,33227
Sulconazole Nitrate	75,37244	24,01206	38,12535	28,14875	25,58404	49,41761	26,99046	38,13847	18,1252	64,8660978	40,3857625	37,27885515	39,9651881	12,11849
Sulfacetamide·Na	78,48648	28,08163	37,26165	32,69784	21,5416	47,19766	37,98977	42,02694	21,77563	68,7924062	37,7545943	39,77142381	53,8240765	12,41488
Sulfamethoxazole	76,91777	24,5679	28,87957	31,40406	23,38734	44,93183	30,81678	40,9871	20,20271	66,6810447	34,971679	40,01985332	51,4063588	13,16842
Sulfanilamide	72,67332	28,42949	36,18038	27,51137	21,83364	43,61277	27,17918	39,642	18,45476	62,8369451	36,684046	36,598179	50,068231	12,54086
Sunitinib Malate	74,10612	175,6666	95,67746	137,0485	153,3306	181,7251	62,05412	131,1188	55,52262	159,629085	165,653031	36,70829755	139,163635	77,57929
Tacrolimus (Fk506)	75,94387	26,03369	30,86835	37,5518	22,67601	43,77594	26,83936	33,89522	18,32807	48,9588488	37,1098186	36,64107307	41,3993341	20,80745
Tadalafil	80,35006	24,22251	28,83526	29,87665	21,83511	55,79832	26,80379	49,99684	19,57499	57,998335	38,4270249	37,40792939	53,7692497	12,30412
Tazarotene	84,86438	25,8864	28,31758	35,00569	26,65097	57,8407	26,37467	52,84446	22,91477	62,0287619	49,1310833	36,56353664	39,3589349	11,90291
Telbivudine	75,04666	24,04431	29,1448	41,15751	20,46145	41,02952	29,5928	42,3573	20,1558	61,0714062	41,2905392	37,82739434	50,1679076	12,42892
Telithromycin	75,01278	22,82012	27,96574	29,09942	23,79101	40,61387	26,91725	44,92127	18,3579	64,9748634	39,6934294	35,19323507	44,2580078	14,72551
Temazepam	81,44321	25,59544	43,9832	24,992	26,57007	49,08866	27,86719	42,65392	21,65062	54,6928285	41,7227128	38,39799523	62,8497338	12,17763
Temsirolimus	82,63832	25,93024	55,03092	29,09366	29,00502	42,29561	29,61002	43,65367	20,90428	54,6467267	47,120302	34,69357843	65,281359	11,7872
Teniposide	84,1702	69,7414	44,73762	74,10826	36,18974	68,15926	58,271	102,9023	40,96771	124,512305	90,7274544	54,95495614	60,4641042	30,84688
Tenofovir	77,63246	27,16582	34,98742	31,93262	24,19139	55,93279	30,72258	66,8166	24,24726	68,4883012	45,1280212	50,54012407	58,2622702	12,41925
Terbutaline Hemisulfate	73,9208	25,47492	29,16811	33,32505	21,38634	45,5281	28,24097	51,85573	23,25883	57,7464003	42,4297932	42,31791502	54,5675109	11,75649
Terconazole	80,48294	28,29578	29,52519	36,10713	32,45504	58,67659	32,92231	117,855	53,18368	87,5203761	122,566935	47,081424	66,0413953	23,09024

Testosterone Enanthate	83,33169	24,72024	29,14494	27,8469	25,63769	44,21345	30,09646	50,85991	19,85775	56,380178	43,6174238	40,21129197	46,2612902	12,06255
Tetrabenazine	80,89435	23,92873	27,66556	32,73444	21,66151	49,7055	27,07619	50,68522	19,4336	56,4795117	41,6140676	36,24236414	48,4377208	11,49857
Tetrahydrozoline·HCl	78,53896	23,0672	26,5164	33,5625	23,85156	44,98168	29,51719	59,08695	19,88465	59,6560289	37,9376892	38,93073982	52,040994	11,64745
Theophylline	78,6356	24,35343	38,07872	31,9851	26,68468	44,89281	26,63526	55,68313	22,39346	60,684293	39,3150233	39,22569656	53,3666737	11,71503
Thioguanine (6-Thioguanine)	78,2894	30,6726	30,11318	33,07749	23,81715	55,69463	40,42481	48,09698	23,43694	92,3684843	48,3572109	48,38753894	68,7685776	12,20839
Thiotepa	83,68782	27,11283	40,08257	31,1606	23,41834	64,77694	34,37989	46,23905	20,47955	72,5449756	47,4097428	53,58703174	60,3966233	11,95087
Tiagabine·HCl	71,42274	25,02521	29,19822	30,47828	22,07034	51,14825	26,27734	41,63404	20,57436	60,7335826	38,8577533	38,8503969	51,6138163	11,91846
Tigecycline	71,65915	25,32173	28,85749	29,44445	21,50297	36,35309	25,04878	33,70625	18,81167	48,983934	37,8602717	35,28322997	45,5567079	11,64618
Tiludronate Disodium	77,52493	24,44454	47,32243	31,58542	21,79729	43,91727	27,23236	38,93251	21,95213	51,6465562	39,2132489	35,97520511	48,2827649	11,74768
Tiopronin	73,59598	25,38964	43,68696	27,58545	34,99979	47,70162	26,92295	44,43369	20,67917	58,1090189	41,9888212	36,79533803	49,5969626	12,71462
Tirofiban·HCl	77,94985	25,28047	36,27048	30,41535	24,88504	42,90306	32,06698	48,39049	21,07461	65,4887552	41,5090052	37,32431246	53,2400837	11,98251
Tolterodine Tartrate	76,94174	23,40918	30,06761	33,20179	23,31321	49,04087	31,68303	55,10631	22,5232	65,1264548	40,028052	37,19850087	50,0443573	11,38237
Tolvaptan	76,1851	26,43988	64,6236	31,61268	25,46064	48,05175	29,5436	46,89761	20,73173	61,3418943	40,3491943	38,57284638	49,0665267	19,90148
Topiramate	84,93537	27,4896	39,18517	36,88804	24,5033	60,41114	31,69259	61,05373	30,88677	71,8165161	51,4177874	44,72865464	62,4419288	12,43461
Torsemide	82,26232	28,57192	33,63376	37,24142	28,79674	55,63674	30,37167	57,69866	25,84334	66,9502782	46,539376	46,77030473	63,5545865	12,20847
Trandolapril	80,19498	25,98861	34,70943	43,88217	23,59674	58,65768	34,22821	85,77561	26,59375	69,0709285	50,6364716	45,48817715	64,3336429	12,22864
Travoprost	86,60346	25,14582	35,45016	36,09208	26,3923	51,84537	28,479	44,16462	27,25995	60,6979059	41,360985	43,56603341	48,9576385	12,31949
Trazodone·HCl	77,10945	26,71154	33,50831	28,86207	23,38844	53,45411	30,13183	64,22289	26,64008	62,6922798	46,0761681	40,42860175	57,3219182	12,4563
Tretinoin	85,85551	28,99283	40,88991	44,91407	22,63442	50,27781	34,11868	97,64549	27,21207	64,4042404	50,4812444	42,64977194	57,4218509	12,69777
Triamcinolone Acetonide	81,03087	23,03425	31,18451	29,58618	23,41233	47,1008	29,797	25,14668	21,5513	48,1949444	32,7043564	40,24301228	53,2707282	13,91641
Triamterene	77,89492	25,83396	77,63628	29,6029	22,51697	60,37706	31,87463	72,96495	24,59786	70,5427123	44,4687836	43,76312107	58,7122499	12,22995
Triazolam	82,00948	25,79948	36,4222	32,73752	25,2869	56,91363	28,79202	60,53653	29,72679	60,7798191	45,9702442	45,1575484	60,130997	12,73033
Trientine Dihydrochloride	80,56876	27,556	36,00234	34,34377	28,69406	51,88512	28,49483	55,73485	23,47917	72,5094084	44,5291103	42,50907247	62,2679676	12,94192
Calpain Inhibitor II	78,499	26,9317	47,45402	51,39672	25,76048	55,56861	38,89976	77,15404	28,68131	70,4426068	43,4548751	46,92660798	62,1015396	11,86767
Calpeptin	77,10263	24,41715	33,02228	41,74816	27,94086	50,58576	26,54254	53,09091	21,43526	69,7145274	45,3535216	40,68825735	47,8900435	12,27654
E-64	82,70174	23,93702	34,18372	37,36493	24,80587	45,99045	24,29688	48,72338	18,53106	68,0102856	44,7079399	39,22232193	50,5529201	11,90362
E-64-c	27,26906	28,04354	32,30082	29,33236	22,67135	44,32842	24,01794	50,0136	19,48292	68,6311425	38,3851868	39,13999257	64,4472819	11,61201
E-64-d	70,82219	24,68278	34,72648	31,19779	21,51196	46,81886	25,26687	51,76588	17,75033	59,5791378	40,0663143	42,99132313	52,9776136	11,71725
MDL-28170(Z-VF-CHO)	72,46908	25,26988	40,3837	45,54034	21,26133	47,55767	26,0657	52,41699	33,39536	69,1138211	38,8687663	36,00568109	47,1298085	11,97429
Z-Leu-Leu-CHO	73,18152	26,00245	40,52525	30,07041	21,86255	46,18738	27,98325	50,51752	20,13364	64,2863604	45,975386	40,51219532	50,2855599	11,55466
CA-074	73,41531	27,21574	28,23785	28,89978	22,62637	47,09196	26,702	50,4163	18,9079	57,1390023	41,2409599	42,0440244	48,1606129	11,9977
CA-074-Me	76,22707	22,94591	37,57161	36,91002	44,04533	83,4863	27,42184	43,20874	29,65286	51,6183289	32,5782604	37,09010769	44,431054	12,86046
Napsul-Ile-Trp-CHO	80,55338	30,46478	51,15432	49,11114	24,79843	60,96833	37,24028	40,52594	16,5915	66,1236782	39,319558	39,56129242	39,754092	11,26888
Pepstatin A	71,88362	25,8817	32,69671	26,25533	23,25044	46,97198	27,10246	50,48446	21,95987	64,4601745	40,7395195	38,22979216	49,0954605	12,0041
3,4-Dichloroisocoumarin	82,3034	32,3883	83,77926	35,30554	30,59539	89,52916	44,21496	49,15747	28,6213	94,4753756	43,10369	42,93245481	72,6469403	12,72322
PD-98059	78,09555	24,59212	33,18673	30,76678	24,69357	74,99925	37,24252	64,97797	24,54089	88,1336116	46,7110668	46,6747917	61,0429612	11,60952
Cantharidic acid	92,52118	105,2117	96,55038	46,36743	86,22023	154,3568	109,6244	112,5148	43,12913	135,047467	74,0744336	62,67510482	68,1906882	22,63326
U-0126	75,29462	23,3746	69,27586	26,30466	25,56301	50,36439	34,75884	46,66378	19,42556	64,8307073	55,5111005	40,67270949	48,7057069	11,97204
Cantharidin	103,0309	118,5991	83,0295	52,56751	91,13477	127,1434	111,4459	126,2659	39,00942	101,254149	70,9471902	63,78069555	62,5083985	20,79582
SB-203580	75,06252	25,0637	29,27767	24,28194	20,19304	59,36168	30,47542	64,93586	17,24546	60,7442642	43,2754407	39,19827926	45,0559401	14,86219
Endothall	82,22933	28,47214	44,77071	30,74134	21,50182	48,84616	29,17847	53,5307	18,3919	69,8261359	43,0606779	42,30042664	56,6897285	12,39526
H-7	72,23872	20,34947	29,53802	29,39821	25,37823	39,86578	34,62991	51,60919	30,64916	64,2910998	38,5710599	43,48960615	53,6626179	10,84803
Benzylphosphonic acid	76,53153	22,92202	29,31601	27,23354	19,48592	39,90056	26,78356	39,60177	17,66618	58,2383237	37,1147276	34,25369807	47,6252573	11,74729
H-9	71,52281	26,10848	29,23213	31,14648	21,27632	40,61841	34,91443	52,39174	19,43775	91,4893316	40,9343091	42,14228818	52,6282928	12,10612
L-p-Bromotetramisole oxalate	71,92628	22,48999	28,38429	26,99594	23,2491	46,15812	28,8284	59,75093	16,92442	53,9365348	37,9289502	39,63380033	46,8710831	10,86707

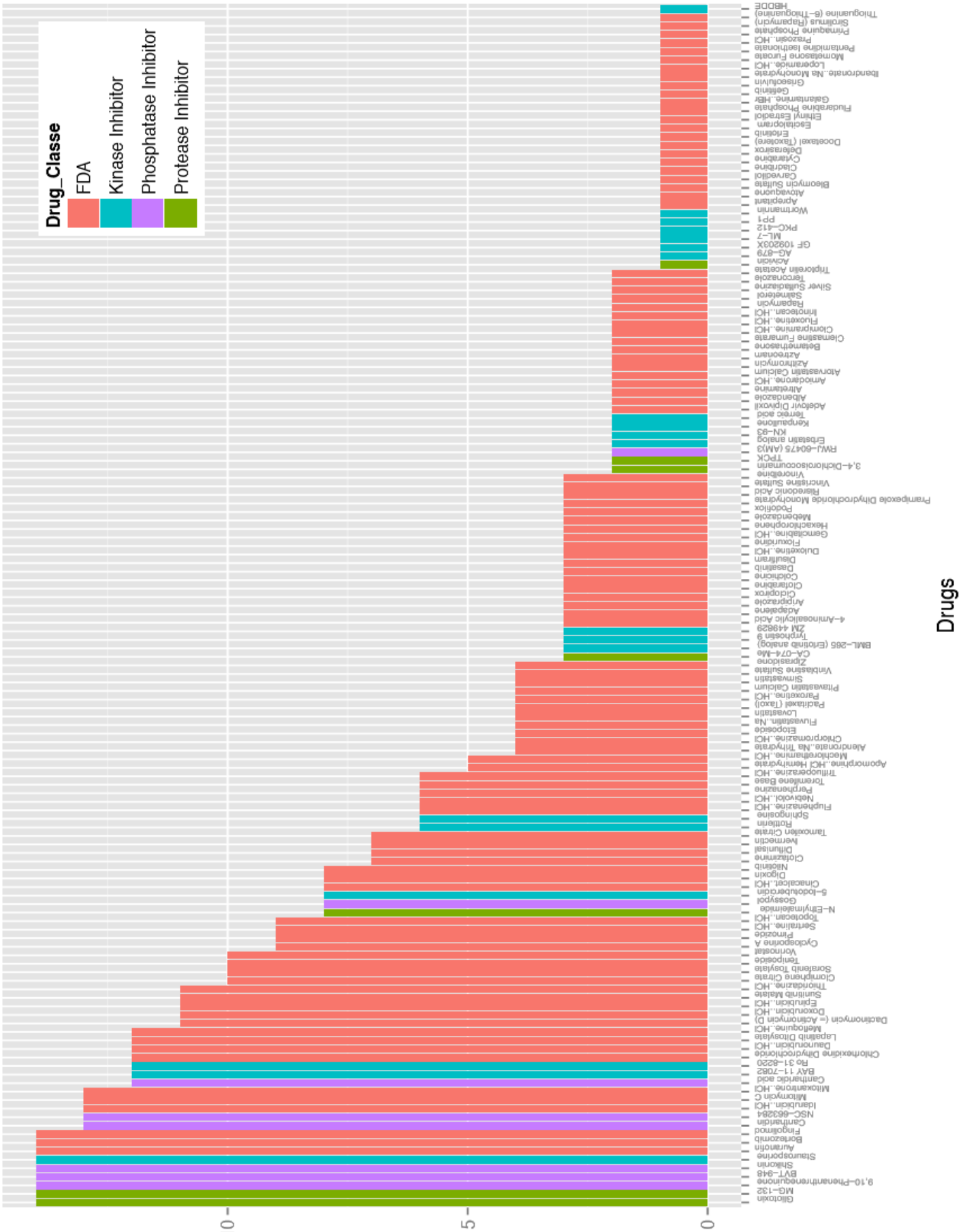
Staurosporine	77,62831	90,81469	53,91026	39,94477	37,04402	85,29279	51,70937	80,92399	29,27134	84,574708	59,2000826	92,768636	48,1658333	21,77795
RK-682	75,32939	24,75375	38,8266	27,45929	20,24255	41,05867	27,24741	45,55818	18,34474	59,8818169	41,2910108	37,98522687	49,2187622	11,22993
AG-494	85,16589	26,39865	32,71967	39,7182	23,8984	56,06174	29,73512	43,62973	19,52317	66,9189561	45,7008761	38,20480049	48,7780916	12,91608
RWJ-60475	71,05395	24,05036	30,3179	26,06662	23,04163	46,90249	37,92157	47,33378	17,96869	56,1093086	41,097203	38,28045599	44,7652791	11,71467
AG-825	77,48549	26,23244	55,80105	32,51724	23,06961	46,17742	28,02772	46,58436	21,07235	72,7566746	40,7892005	39,35274201	57,8090901	12,45792
RWJ-60475 (AM)3	75,05813	65,8461	34,09629	37,73907	29,56631	63,44236	58,73345	62,72848	98,85937	74,2062506	47,1488412	40,44581648	52,5593766	11,99012
Lavendustin A	84,41641	25,92405	27,94229	29,30231	22,09443	44,81792	40,55977	47,82137	21,92547	58,9456999	42,0311358	36,51730588	52,0157631	12,66837
Levamisole HCl	70,14496	29,10996	43,38802	26,12064	19,46293	47,17822	27,20611	53,52247	18,30464	53,1436342	40,7463787	37,54974548	49,4859877	11,45868
RG-14620	76,00294	40,04026	108,9934	39,17527	24,00907	70,20488	32,41072	52,20711	21,86237	67,8409237	56,8595377	39,28509873	63,1844474	11,26493
Tetramisole HCl	76,04178	27,04649	33,97526	28,47954	30,34381	42,16711	27,2131	51,39428	17,26118	57,9868554	40,5729227	36,94806417	48,02102	12,71616
Tyrphostin 23	79,34326	24,01853	36,83942	33,52016	21,11733	46,50574	30,00416	46,4324	18,8821	58,7678301	36,6994238	38,1116366	50,3194358	12,05951
Cypermethrin	76,59045	28,30362	25,20087	32,82958	21,34441	40,81523	28,89661	41,7978	16,91845	57,790628	38,3336409	40,19504648	44,2923627	11,57906
Tyrphostin 25	91,59896	25,40409	29,55036	33,83819	23,59469	50,37497	26,62668	44,11452	21,7229	56,7817219	46,2275858	43,66261503	52,0969476	12,85076
Deltamethrin	79,33971	22,58301	38,27727	29,06308	21,79292	44,61768	24,085	48,65403	23,43899	54,0447021	42,7430462	41,38555466	44,611709	11,92671
Actinonin	78,18219	30,68623	37,34059	28,34933	25,44698	49,99347	35,94633	59,52251	21,87409	75,6447588	67,1336448	43,04941539	60,9179833	12,18154
CL-82198	76,49241	22,95099	34,3293	27,55511	23,25358	46,96432	28,21628	51,57968	23,19267	60,9177295	42,3978005	39,82502915	50,9351861	11,27092
Epigallocatechin gallate	65,19838	24,03579	23,38185	26,27188	18,08461	25,67392	20,58113	22,50443	15,91672	29,0738951	29,7628979	30,42016746	36,6564619	14,50279
GM6001	73,62629	28,03321	32,53561	30,1584	21,29804	48,11909	29,97149	46,17454	19,97122	63,7467789	59,1420304	39,77146981	70,9843717	11,2645
NNGH (BML-205)	75,44342	23,67072	34,31918	78,16683	24,61415	44,05986	26,90593	44,6475	17,46954	60,7138463	40,5807093	35,65690507	48,4695374	14,7245
Gliotoxin	103,0258	133,2209	176,6488	113,1147	130,7703	149,7944	148,846	113,0915	54,26717	110,140154	96,6131115	109,6806981	101,330762	36,60746
MG-132	90,94187	56,14403	39,12644	52,63129	73,28174	114,0046	50,02822	77,04827	38,3189	127,670025	72,3311164	82,88118135	76,5104994	19,45263
AAF-CMK	77,88764	48,41689	57,49449	69,67229	22,06985	65,47915	32,81769	40,17216	34,18713	85,7123051	41,8787922	42,09307335	67,2451053	11,50188
Arphamenine A	69,20675	23,96636	33,17322	31,10018	21,16903	50,06548	31,97157	42,98064	17,408	58,8228738	37,4161999	37,92870283	61,1207663	11,73079
Bestatin (Ubenimex)	75,51376	31,04431	32,80939	25,47204	22,17213	52,11215	29,5065	42,53736	20,65975	56,5277181	47,0919881	39,29302573	52,7511693	12,53715
Boc-GVV-CHO	74,38844	25,37593	49,56535	34,17173	24,83324	46,51265	30,14233	47,2786	18,52737	67,6070296	44,0857024	41,28227397	60,1695084	11,04825
Captopril	78,43639	26,12365	29,12356	27,64303	25,43891	42,46625	29,42078	46,31105	20,72844	64,155002	41,9058803	39,13837904	55,1185499	12,39824
Tyrphostin 46	77,34793	23,79208	30,04584	37,38613	22,07827	63,55577	24,95572	67,7334	26,51549	80,5664968	41,0695638	39,91356489	65,4390746	11,97673
Fenvalerate	72,91362	21,94836	30,48641	26,45237	21,53459	54,54642	25,42492	46,21048	28,57136	68,7791144	41,9458058	36,51034719	43,796665	16,96983
Tyrphostin 47	78,13821	25,49113	30,29967	31,71794	26,09321	52,96498	29,02644	50,2469	23,04643	68,3068409	46,2398206	46,4042712	57,5037781	12,47602
Tyrfphostin 8	72,55044	22,95653	27,50792	30,96433	25,71766	43,42346	26,79707	49,73169	19,30191	53,6529675	37,6661839	41,82133236	53,064776	12,4264
Tyrphostin 51	89,54444	25,51116	28,75863	43,41437	22,5885	48,26091	30,09712	55,00207	29,6039	52,6064093	42,6804386	43,42306422	48,5162779	13,45116
CinnGel	80,32494	24,99078	26,59594	23,94374	20,75339	42,56741	30,57163	48,47588	18,46731	55,2099592	39,564085	37,2210797	43,5511342	11,77177
Tyrphostin 1	71,57975	23,75438	25,608	25,99419	18,33753	43,46192	25,76884	44,53458	17,37616	55,5602512	34,5962957	38,37402531	41,9904293	10,90453
CinnGel 2 Me	71,78387	24,02286	25,33702	26,91616	20,34801	40,68236	26,36206	45,39734	18,42489	61,8820398	36,8453574	36,24445841	46,661715	10,71596
Tyrphostin AG 1288	71,85283	21,20573	28,05623	27,24863	19,8341	42,42767	28,49861	46,13207	18,16205	66,1112558	39,7551345	37,60130885	48,6685371	11,99888
BN-82002	89,06528	25,74555	25,48505	25,47766	21,26512	42,28473	26,91276	46,58313	17,85197	49,6535182	36,360789	38,25907232	49,8382605	11,97649
Tyrphostin AG 1478	72,15077	23,05708	34,21608	26,53345	24,98068	64,37955	34,74008	42,93073	41,81641	54,2792173	45,7644255	40,03962599	42,8558773	14,45324
Shikonin	86,37461	80,83551	153,8768	29,49463	82,21376	98,40154	57,04287	51,67112	39,73232	75,388839	68,9760018	58,99491385	53,8715835	26,62777
Tyrphostin AG 1295	72,95192	22,39105	25,86335	25,73096	21,19939	44,21671	26,05613	50,27447	18,18755	63,7981115	38,0409035	35,48592685	50,0650306	11,65199
NSC-663284	91,86689	69,77389	45,07864	64,30429	73,0548	120,7723	35,41604	53,34343	23,94785	99,0407127	44,3420396	70,03012073	56,699075	19,55807
Tyrphostin 9	74,34656	25,11157	23,22737	33,37501	20,39263	65,64665	42,02507	36,71826	22,90829	83,3883396	37,2114194	41,23288065	42,647353	11,80119
Cyclosporin A	84,03465	25,58891	24,36526	26,14366	22,20153	47,14626	25,39684	42,08846	28,61566	59,7586819	37,7271017	36,22285114	47,2227159	12,01987
HNMPA (Hydroxy-2-naphthalenylmethyl	71,82306	26,82857	26,22352	26,33281	22,17803	44,62932	27,85147	44,05357	17,66458	61,1681303	38,8684622	38,4659965	46,5862933	11,48606
Pentamidine	76,84916	25,61791	28,94218	25,65944	27,23938	45,90038	28,78491	51,57829	15,31381	56,5056432	39,2483107	36,81566467	34,366023	11,27306
PKC-412	84,16008	53,38441	37,51598	53,86233	34,20908	89,06703	35,9968	90,90793	28,15726	82,7698634	46,455324	49,76964394	55,220196	19,51951

BVT-948	84,24985	52,25059	45,86894	53,15454	82,34193	112,5133	35,26394	50,21578	24,68594	91,3741359	55,3452311	69,5385927	55,4450279	21,29015
Piceatannol	76,13346	24,73605	32,40791	45,43695	20,32725	43,83791	25,99808	42,01514	19,08966	45,1482056	35,3609354	36,96495808	41,5382852	12,37855
B4-Rhodanine	68,04228	24,82806	29,89502	26,05386	23,07883	33,62784	27,10396	36,09012	20,41764	52,6335182	35,2245354	40,0742758	43,0271609	12,96304
PP1	77,40211	28,75643	36,91244	35,83525	38,17358	66,83578	30,90448	104,054	25,44759	82,1578622	59,6191318	42,48255791	69,9633107	15,08056
BML-268	79,07022	22,29415	29,67616	28,18349	25,17767	52,52428	27,66586	51,28186	24,50863	59,9533926	45,5423751	42,02955495	58,5734474	11,75574
Elastatinal	77,50569	26,31782	37,95466	30,07941	23,37483	52,46592	30,79552	73,45709	24,69591	62,4573139	47,3855272	42,89147206	60,8060869	11,92579
Phosphoramidon	78,65178	27,29628	34,47752	28,35555	24,28078	48,42262	26,92094	48,94506	23,00671	63,6408563	40,4149275	40,77711579	65,9653895	12,19061
PPACK	73,15372	25,02704	27,30595	26,15592	20,14815	42,94129	30,9453	46,47028	20,15975	59,3233762	38,7028234	40,04989325	60,4519483	12,85343
Z-Prolyl-Prolinal	77,31589	26,64788	30,50165	28,08611	23,4079	42,67371	30,69955	46,47637	24,85288	56,7313921	40,8838642	39,65790864	50,5472668	11,32095
Thiorphan (DL)	80,30554	23,5661	28,8855	26,9234	25,4292	41,44971	29,80764	43,48782	19,13039	52,1813523	41,8139346	40,17809354	49,3259511	11,16909
TLCK	75,82855	25,06427	36,1142	43,63343	19,65506	42,81001	31,34309	47,74194	20,06683	62,326349	41,8727977	37,40400715	52,1340127	14,00457
TPCK	85,1647	36,24475	43,24693	55,34181	53,66634	54,55882	88,7201	43,96124	42,68815	93,2606541	42,7452242	38,23276142	81,0706735	13,05765
BML-244	71,33754	27,51274	25,58426	25,06513	20,56935	41,96668	27,27473	45,19771	17,92047	62,0123737	37,8255302	39,57497863	54,8602887	11,97755
Fumagillin	70,73837	21,22197	28,28673	29,15631	24,32438	46,97661	29,4911	34,39216	16,75264	48,9434954	38,6212929	38,63748874	55,5370363	12,3562
5-nitroisatin	72,21325	24,984	34,51033	24,98093	20,74907	44,92174	29,13419	47,44098	18,78105	57,1010803	38,054116	37,30478065	54,5636603	12,47613
P32/98	73,09437	25,68536	29,61159	30,23115	22,16737	46,78457	35,27393	45,29166	20,72801	59,7678635	43,6251364	38,15630689	51,9224772	11,71935
Nafamostat mesylate	70,06104	19,82198	30,22454	23,41734	19,85517	45,80405	34,09681	41,42853	19,21479	58,1381866	36,8951214	42,54386801	40,2908786	12,15578
AG-490	94,12718	23,23353	34,86927	62,38548	22,24431	65,91345	24,39317	64,36736	24,58679	71,8820864	41,3075678	36,95177106	55,0908668	13,90888
9,10-Phenanthrenequinone	88,38849	56,55661	44,94652	58,753	89,9246	129,272	22,9826	53,8342	22,04855	98,1952398	65,924603	79,68820746	57,1733147	18,00241
AG-126	89,23606	23,70237	33,16587	29,89925	21,9231	49,5085	25,94697	47,12365	19,42255	56,1650246	40,6981622	32,83259256	50,4279376	12,61324
BML-260	73,1679	27,31154	26,8728	33,23498	43,63662	41,65127	26,41126	43,27066	18,72366	53,2666398	44,2950138	36,57673478	55,4546014	12,22696
AG-370	79,61197	24,73849	27,07974	42,30333	32,78811	53,93537	29,33076	53,66844	21,35643	59,7059515	40,3096883	41,04499626	54,0914496	12,17216
PD-144795	76,68576	27,9503	26,38984	29,58921	20,21527	45,83049	26,11167	42,30051	20,0067	57,225935	37,6680187	32,95289288	48,2218571	11,94638
AG-879	82,26854	22,88002	30,29914	29,35909	23,44143	38,43458	24,27701	33,56814	21,66956	58,5586035	35,9046079	36,31723392	40,9750171	12,85482
BML-267	79,54342	24,08856	32,14322	28,95026	25,86858	42,5354	51,14829	37,91263	18,52977	57,405021	36,7211555	34,85164819	43,8374802	11,91184
LY 294002	75,22534	25,0795	29,15232	29,24296	23,59641	56,01258	30,97063	55,19224	17,69355	53,5675231	35,0753333	36,341414	56,2308161	14,20024
BML-267 Ester	79,47108	24,05281	29,04723	24,41612	19,75791	43,83767	23,18885	44,76908	17,44637	52,2240944	39,8940758	36,26917975	44,3796865	9,884225
Wortmannin	82,76306	33,6311	36,40167	42,73131	29,01819	77,06719	63,64365	57,26128	23,74299	62,3227379	45,7113109	35,89926902	57,9514862	12,26667
OBA	69,8174	25,56965	26,21238	23,57393	19,79905	42,27747	27,36315	42,3286	19,10223	60,7269114	41,8599252	35,78009375	47,9847422	10,61261
GF 109203X	78,93138	29,95468	26,70771	34,22992	27,99183	53,22118	56,43276	59,91053	29,44124	74,2710525	70,170781	38,98669448	50,9659422	21,69829
OBA Ester	71,78547	22,17658	24,95869	24,70987	21,2121	40,7182	23,49621	48,13179	17,69207	58,1996744	35,7026386	33,0812079	50,2886015	12,4951
Hypericin	75,14574	23,15137	24,04555	25,18905	22,19499	46,10861	22,41512	44,25288	19,41382	50,4632062	34,8803005	32,43262594	48,5447007	13,26905
Gossypol	70,45865	27,42184	54,10059	40,34816	36,68248	53,64486	43,72872	61,95385	19,72386	81,484924	38,5875536	35,32500141	37,5307326	12,58183
Ro 31-8220	144,4639	114,407	45,1449	105,966	32,64767	103,4781	83,8093	129,9115	112,3017	99,3584527	77,9642704	56,45802643	80,2759899	28,053
Alendronate	73,79925	21,84832	25,38356	28,85192	21,04968	43,65074	23,40477	43,78482	17,7219	59,9719549	38,591567	38,8816097	50,046598	12,60415
Sphingosine	97,36225	38,78502	68,4289	77,73844	105,2167	79,82825	34,1945	91,69057	47,44004	54,9894214	57,985043	53,11168288	55,1336011	35,22145
H-89	78,69996	23,7595	35,53611	44,08865	24,71641	59,22429	26,5132	49,39369	16,15343	54,3737572	45,7419528	35,05168732	41,8234337	11,88402
H-8	76,99424	25,50668	31,22118	28,82394	23,21335	43,92442	27,14187	53,68087	23,47668	72,0639695	39,6626846	40,2870098	56,4869966	12,01111
Gabexate mesylate	84,36453	25,38966	34,20005	29,18506	21,70536	52,79599	26,27436	76,40941	28,56007	62,8161283	46,2392125	35,99704553	54,2664078	11,62313
Dec-RVKR-CMK	79,96427	27,35947	31,32416	31,99507	25,16626	50,7922	30,31858	48,94594	21,79476	65,1254319	43,5870761	36,7253093	62,1468563	12,18523
Z-PLG-NHOH	73,90541	24,39006	27,71108	41,08811	22,20183	43,48844	23,21681	44,27184	20,76466	64,5346849	39,9218529	35,99293859	51,0476439	13,66433
Z-FA-FMK	79,74785	28,81057	24,72592	39,56219	22,3834	41,88733	22,09595	44,84784	19,51172	65,8237198	36,708736	37,83654967	47,8263872	11,41482
Z-VAD-FMK	71,37503	21,34004	21,17728	27,49462	24,45089	34,6289	24,4193	23,2426	16,23854	32,0375697	30,7963905	31,47200391	34,4312557	10,87578
Ebelactone B	73,85208	28,58468	72,64578	33,21274	23,70653	43,57602	27,70403	57,52009	17,87146	115,268385	46,0027734	38,72337042	46,6850569	12,05275
Apstatin	70,57718	24,28884	28,28119	27,44168	21,03083	47,86023	24,2713	42,81192	19,24393	63,0870946	37,0335697	37,76014336	50,6029818	11,70824

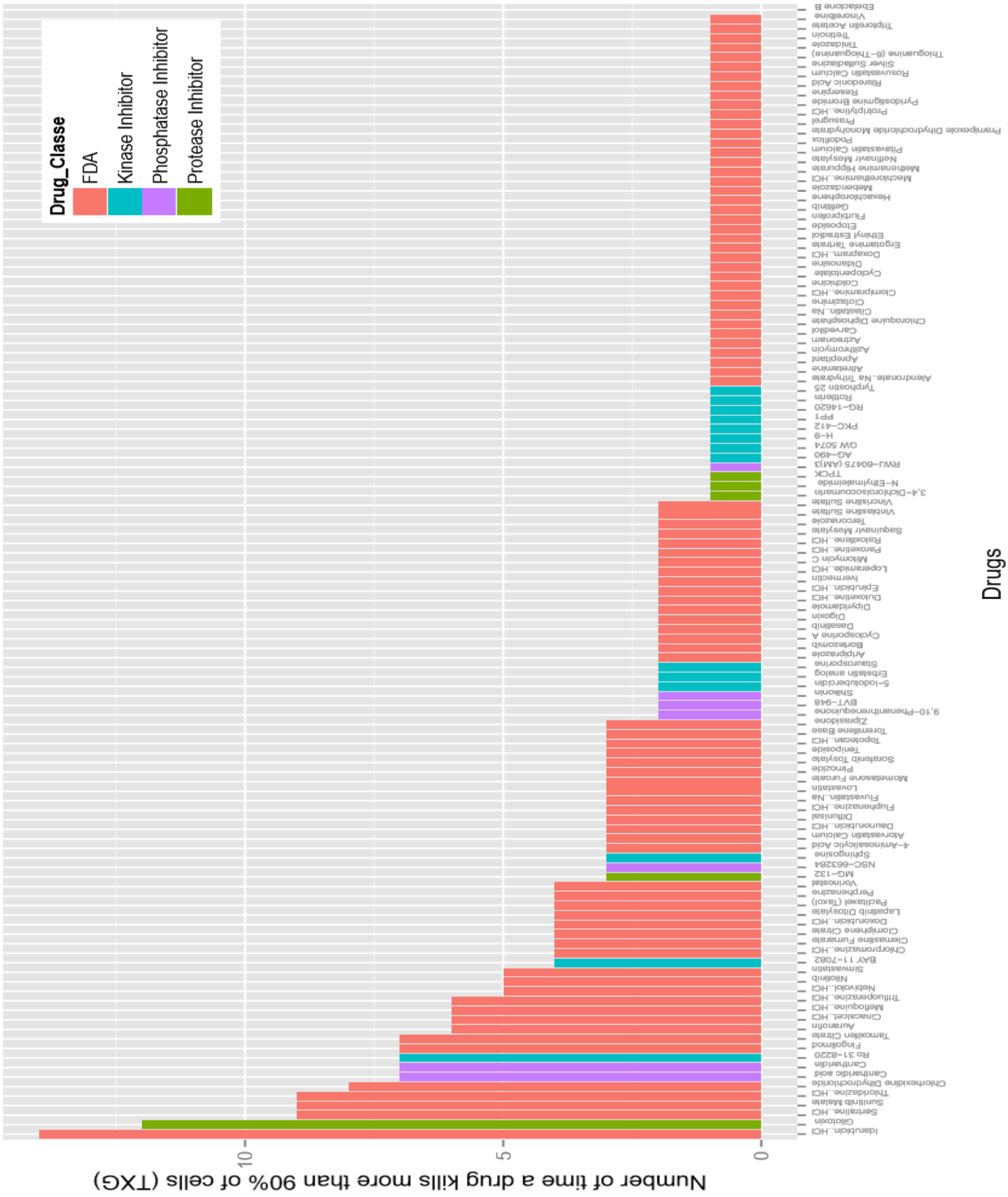
Argatroban	77,40706	23,31743	29,65359	25,52379	18,78898	43,31682	24,03719	46,07387	17,03603	52,425202	37,6813857	35,32080706	54,9919625	11,18277
URB-597	81,0319	24,34474	27,33297	41,75225	20,91561	53,81247	25,72719	46,41449	19,40137	55,4628704	40,1043387	35,3965013	44,7379144	11,23793
4-Amino-D, L-benzylsuccinic acid	76,9601	23,89548	31,87373	51,25412	20,35152	41,75033	23,7192	41,51399	19,21638	52,3308206	39,6120766	36,5960028	52,225162	11,25776
N-Ethylmaleimide	87,73048	129,4303	70,2423	64,58353	74,25659	55,48167	32,10626	44,12591	52,09629	65,0321953	41,9452985	36,51775348	49,8924848	25,26649
Acivicin	76,6957	24,30953	25,47374	30,01009	23,11563	43,54769	29,44596	33,03436	19,7021	53,9987068	33,9384432	34,21978269	41,2694022	11,92115
HA-1004	79,45027	22,97096	27,22067	31,95542	22,52396	63,20217	26,30872	62,06967	31,03357	73,7343832	45,2874923	41,06436695	60,5605558	11,23734
HA-1077	86,38928	23,87864	27,31627	29,37175	20,01587	48,56308	28,66695	62,42298	39,53424	66,3871899	43,007529	41,24640208	53,7951158	11,59254
HDBA (2-Hydroxy-5-(2,5-dihydroxybenzyl	72,89137	23,887	38,22393	27,68413	20,32731	40,20143	30,537	46,47643	21,12854	53,1251828	39,063549	39,7888978	48,8776026	12,46384
KN-62	74,43075	22,5406	30,327	34,39439	23,10251	37,51772	23,68828	42,77695	16,2626	50,4184871	30,1684707	33,25796489	38,4506231	11,95249
KN-93	82,27813	33,60557	45,98561	44,11761	32,88572	74,46024	54,5381	89,32419	24,21027	75,8456399	74,6300838	38,42193675	34,0345115	15,79505
ML-7	71,84304	22,00958	25,63218	33,39435	21,54248	44,79593	29,55639	56,38188	48,86439	61,2925591	41,1356368	35,88071524	48,2174506	10,2727
ML-9	73,87281	22,16737	25,58515	28,12573	24,62447	43,62238	33,68203	55,01453	41,47181	53,5882249	35,0459506	36,68354557	52,8808407	10,35471
2-Aminopurine	70,36209	21,96496	27,00857	23,67936	21,99638	43,89652	26,67809	40,45923	18,60852	52,7271736	36,7465088	42,65223425	49,0450249	13,10008
N9-Isopropyl-olomoucine	75,96856	19,32199	40,69238	29,05612	25,85268	34,72016	27,05727	36,89573	32,4238	53,5513508	32,9321578	40,7075455	43,0896343	28,97274
Olomoucine	71,25859	23,91693	35,82908	25,39843	30,46502	36,08724	27,55353	44,1047	24,64568	58,6102205	36,1772045	36,12001764	50,7307163	12,24079
iso-Olomoucine	74,56846	24,04305	27,29224	26,0357	27,11131	41,47449	28,12681	42,66061	18,85947	63,229	38,3833198	44,81645052	50,3127514	11,73572
Roscovitine	69,99245	25,27883	48,35526	39,24713	21,79461	36,50504	52,07591	49,50241	45,26684	66,4587652	44,454383	45,03996267	48,9719547	17,62488
Tazobactam	81,24692	25,256	31,82404	30,57021	23,76746	46,90339	32,96016	77,23208	23,73323	61,7465878	42,6596056	44,46940093	58,6130853	11,79064
Lisinopril	71,50666	27,79817	29,80347	26,1525	23,05691	47,09728	50,01484	46,58988	19,35011	59,751743	38,3442565	38,35951237	50,61617	11,91278
Enalapril	69,64888	24,53042	29,96527	30,02556	26,63352	40,72422	30,54414	43,55307	20,23257	60,0175161	35,9992891	36,31386668	51,6427574	12,4383
Cilastatin	85,75005	24,31227	47,50889	25,50982	21,10422	41,74695	26,15371	47,44736	19,87868	59,5240794	37,7337633	39,72338789	50,4436341	10,7153
PKSI-527	77,37242	26,56775	29,66165	37,46613	18,89118	41,10968	25,85361	42,21087	19,72626	56,7025747	40,5636034	35,85801043	54,3368823	12,12959
5-Iodotubercidin	77,21144	50,47833	38,84041	51,74799	21,44634	80,94946	52,36357	123,4522	37,6456	100,634334	58,8176635	39,68501042	73,8160746	12,04772
LFM-A13	73,84499	23,54949	28,81862	29,42389	21,58217	48,43496	30,65491	44,2044	19,73258	68,2740689	41,6647471	39,21295347	54,9386105	14,88185
SB-202190	74,47179	26,10665	34,6527	21,94854	21,82537	61,34593	27,29629	53,83536	18,96289	58,1957951	39,7070507	37,47277654	43,7283154	11,66634
PP2	72,48061	24,80419	36,65044	28,35463	29,10449	52,77116	27,43816	76,61141	21,22583	64,8888193	45,9772378	39,6882047	62,0906924	11,9248
ZM 336372	79,25333	24,52062	24,87063	28,03475	22,68926	45,18425	30,73408	41,11366	17,51303	51,6871484	34,7422289	35,24854254	41,9941078	11,9423
SU 4312	70,19248	25,41667	34,73404	34,3476	29,80402	56,24745	29,22734	48,77764	17,43673	58,2833515	41,3819037	39,68618913	45,0150057	12,87773
AG-1296	80,60918	24,41288	27,08974	29,15005	23,63263	45,3863	31,54524	43,02744	18,68072	76,0061513	37,0399826	36,45914376	48,8781945	13,95196
GW 5074	94,26362	35,55815	52,97434	35,11705	34,1894	62,4049	37,56226	70,33055	30,07691	58,2598045	50,5663168	53,47927398	64,5949962	24,72248
Palmitoyl-DL-carnitine Cl	66,71672	26,75304	29,67215	25,6023	23,9397	53,57151	31,12478	41,24553	18,35466	55,1402116	39,0984726	37,69831477	48,1331623	13,15485
Rottlerin	75,17598	21,56225	33,08784	24,08476	20,66104	42,14037	34,35278	29,82681	22,77018	93,2222904	34,5275864	36,2139095	34,6949126	11,55179
Genistein	75,8072	22,70487	40,8957	29,1687	23,30278	48,49454	29,39859	49,54623	21,08401	56,2978781	39,6115041	40,75909848	48,6852371	13,34539
Daidzein	73,09264	27,18706	29,55509	32,61689	21,08032	47,71181	30,39229	45,71485	20,42917	57,3564507	42,6350109	41,17225907	53,6448728	12,57626
Erbstatin analog	86,75576	63,63996	43,08603	49,54773	23,51718	95,48576	30,55312	74,69213	34,40985	104,215031	53,0719702	45,49013972	56,4762538	15,17387
Quercetin dihydrate	71,67807	23,58295	49,81373	41,56133	24,21537	59,12193	35,63234	56,00013	20,96449	66,0304648	43,0136775	45,95156519	47,9665689	12,34257
SU1498	83,00501	21,65596	28,47973	29,50325	26,21088	43,90369	28,9347	41,80131	19,45647	60,4144036	34,0268127	37,22748596	38,5314813	11,94131
ZM 449829	79,74039	68,8426	37,38816	35,88023	48,95247	72,50681	33,623	50,52531	31,15258	89,483103	49,8055578	38,8513275	71,3753215	15,33802
BAY 11-7082	103,057	130,7788	67,67703	50,17747	57,77143	113,6276	26,11556	49,94135	37,57	106,716602	53,3339575	43,70153796	66,4987455	13,8018
DRB (5,6-Dichloro-1-b-D-ribofuranosylbe	73,39166	23,41222	32,52904	29,01063	20,80249	39,09944	30,02047	42,99606	30,21957	65,9897521	38,1680108	46,74679484	52,4892843	12,4769
HBDDE (2,2',3,3',4,4'-Hexahydroxy-1,1'-bi	72,3468	25,35962	24,37241	42,52418	19,73933	38,65401	23,00167	34,96828	21,66665	40,2621712	37,7362538	36,3042633	49,9417923	25,90265
SP 600125	70,67588	23,14295	32,16885	27,34446	24,42902	41,51374	27,96321	39,08203	26,26864	60,3094643	37,8293624	37,83232579	48,2767818	12,32229
Indirubin	71,29817	24,91837	39,34187	28,97299	21,02949	36,49478	19,72479	46,79713	17,74521	38,8403012	34,7339129	37,34106019	39,2395323	9,785984
Indirubin-3'-monoxime	56,41165	17,65545	22,78745	22,20935	16,34472	30,60881	21,7056	30,81559	20,06174	37,2391627	29,8642842	37,18720889	31,6614571	10,47029
Y-27632	77,00983	30,27799	32,60699	33,95737	21,21908	54,69327	30,18252	86,11645	38,01707	69,8902059	52,2918285	44,95936882	57,6968298	12,01174

Kenpaullone	78,52599	40,37359	38,57991	61,83688	25,68313	51,90768	61,91881	44,15901	39,64365	77,8835174	55,4433704	53,66797392	52,2467754	15,45759
Terreic acid	75,14579	35,65313	36,32217	47,22633	33,86774	75,87484	40,64187	69,85943	24,76262	56,3227956	44,5886447	41,88407438	52,6276206	12,37841
Triciribine	73,80183	27,46231	42,8235	39,23676	24,00122	48,69509	42,08937	64,0335	29,63981	82,7065171	49,8814361	59,79881184	59,6351855	12,57364
BML-257	73,72199	26,4503	27,92304	28,64086	23,29064	46,06888	33,69849	47,15977	22,90455	61,7457078	38,9063719	39,72807912	50,6908378	12,33711
SC-514	75,18523	25,04232	30,58688	24,44595	33,77936	44,73406	31,70634	44,51973	19,40542	55,4895457	37,5447212	39,92244916	49,7455636	11,97871
BML-259	85,18877	21,09383	51,77167	41,22553	23,67838	39,55096	45,6463	47,12534	37,14785	66,1323968	46,2675217	46,46159409	46,5214564	26,84296
Apigenin	74,67912	21,9036	29,22709	28,84933	21,1524	38,14988	32,70298	39,3511	27,02471	47,2324517	37,4631874	43,85114921	43,0205797	42,61705
BML-265 (Erlotinib analog)	86,92522	25,29302	36,21208	78,94976	25,81112	81,36547	38,44895	38,57258	29,70825	73,2584197	49,3398306	48,79623562	43,469999	23,92114
Rapamycin	78,15743	25,99848	37,39339	63,10164	27,89229	53,99245	31,51065	42,80462	19,54211	53,9199845	44,9005282	34,27462444	53,7004794	12,81076

Annexe 6.


Drug_Classe
FDA
Kinase Inhibitor
Phosphatase Inhibitor
Protease Inhibitor
Number of time a drug lets less than 10% of living cells (CTG)
0
5
10
Drugs

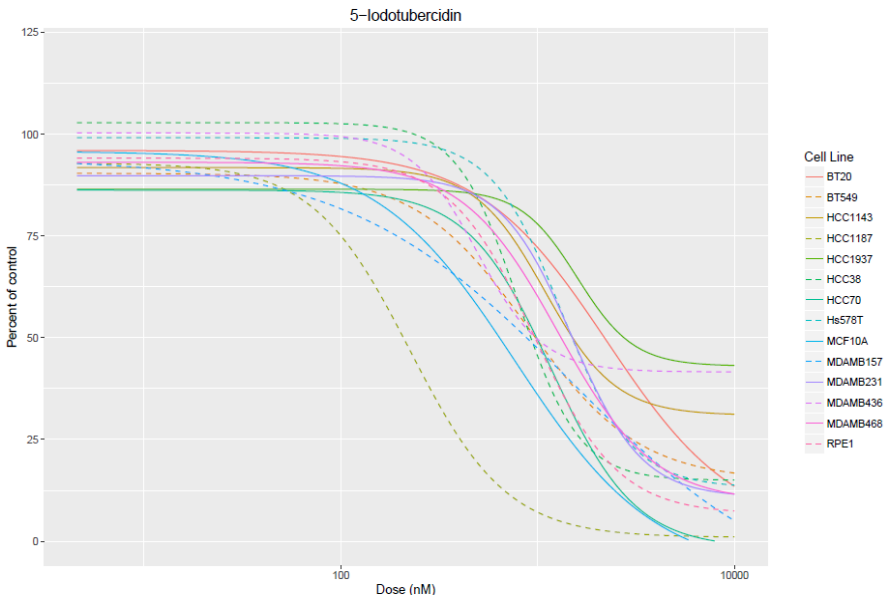
Annexe 7.

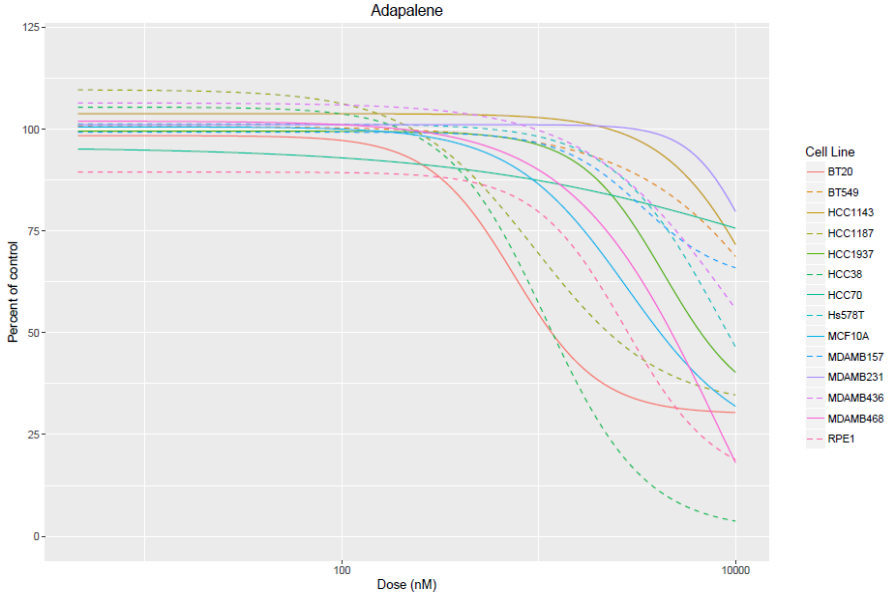

Drug_Classe
FDA
Kinase Inhibitor
Phosphatase Inhibitor
Protease Inhibitor
Number of time a drug kills more than 90% of cells (TXG)
0
5
10
Drugs

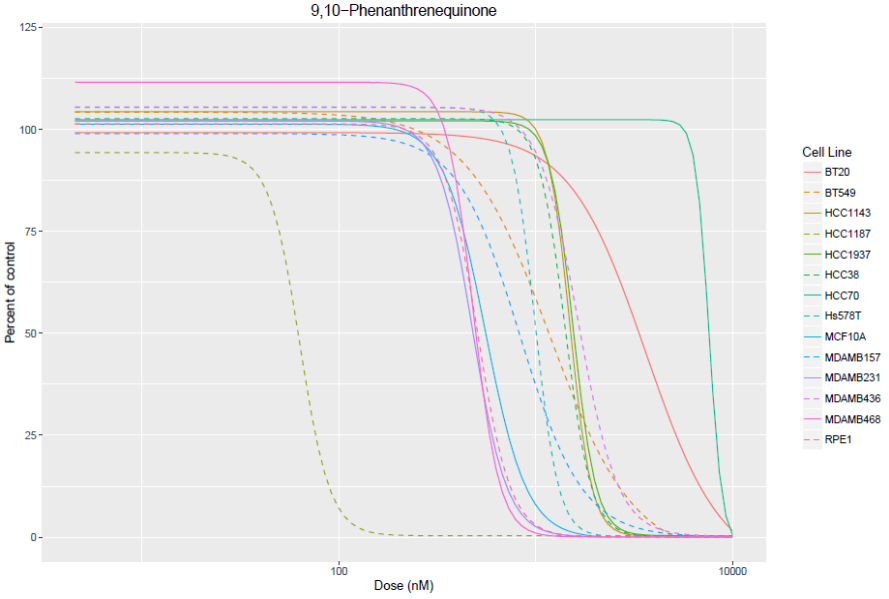
Annexe 8. Liste des 80 composés sélectionnés pour l'étape de dose-réponse.

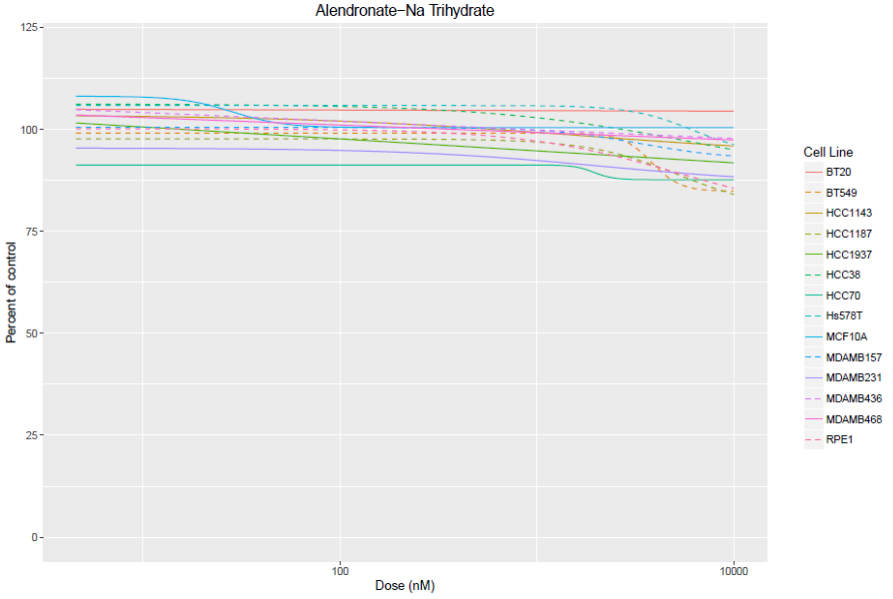
N°	Nom
1	Adapalene
2	Alendronate.Na.Trihydrate
3	Apomorphine.HCl.Hemihydrate
4	Aripiprazole
5	Auranofin
6	BAY.11.7082.
7	Bortezomib
8	BVT.948.
9	Cantharidic.acid.
10	Cantharidin.
11	Chlorpromazine.HCl
12	Ciclopirox
13	Cinacalcet.HCl
14	Clofarabine
15	Clofazimine
16	Clomiphene.Citrate
17	Cyclosporine.A
18	Dactinomycin....Actinomycin.D.
19	Dasatinib
20	Diflunisal
21	Digoxin
22	Disulfiram
23	Docetaxel..Taxotere.
24	Doxorubicin.HCl
25	Duloxetine.HCl
26	Etoposide
27	Fingolimod
28	Floxuridine
29	Fluphenazine.HCl
30	Fluvastatin.Na
31	Gemcitabine.HCl
32	Gliotoxin.
33	Gossypol.
34	Hexachlorophene
35	Idarubicin.HCl
36	Irinotecan.HCl
37	Ivermectin
38	KN.93.
39	Lapatinib.Ditosylate
40	Lovastatin

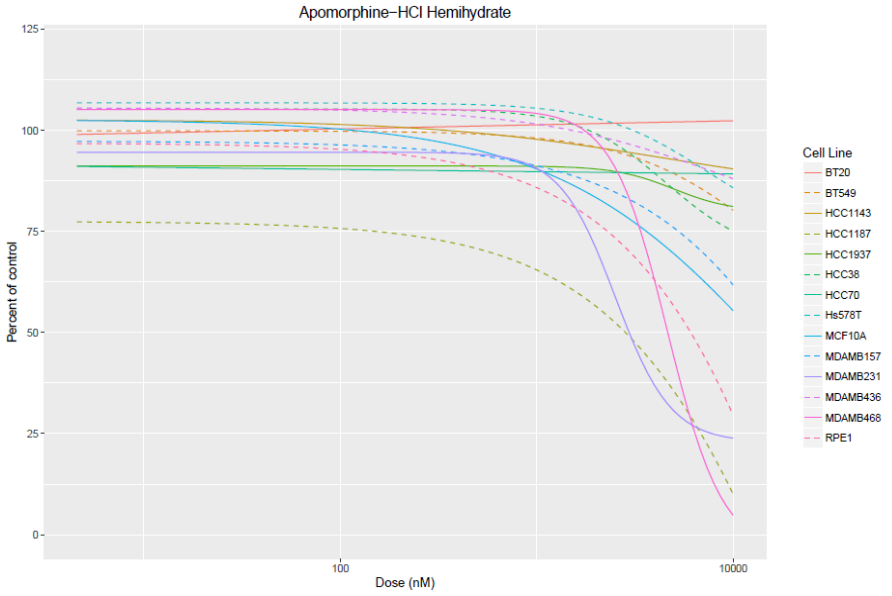
N°	Nom
41	Mebendazole
42	Mechlorethamine.HCl
43	Mefloquine.HCl
44	MG.132.
45	Mitomycin.C
46	Mitoxantrone.HCl
47	N.Ethylmaleimide..
48	Nebivolol.HCl
49	Nilotinib
50	NSC.663284.
51	Paditaxel..Taxol.
52	Paroxetine.HCl
53	Perphenazine
54	Pimozide
55	Podofilox
56	Ro.31.8220.
57	Rottlerin.
58	Sertraline.HCl
59	Shikonin.
60	Simvastatin
61	Sorafenib.Tosylate
62	Sphingosine.
63	Staurosporine.
64	Sunitinib.Malate
65	Tamoxifen.Citrate
66	Teniposide
67	Thioridazine.HCl
68	Topotecan.HCl
69	Toremifene.Base
70	Trifluoperazine.HCl
71	Triptorelin.Acetate
72	Tyrphostin.9.
73	Vinblastine.Sulfate
74	Vincristine.Sulfate
75	Vinorelbine.
76	Vorinostat
77	X5.Iodotubercidin.
78	X9.10.Phenanthrenequinone.
79	Ziprasidone.
80	ZM.449829.

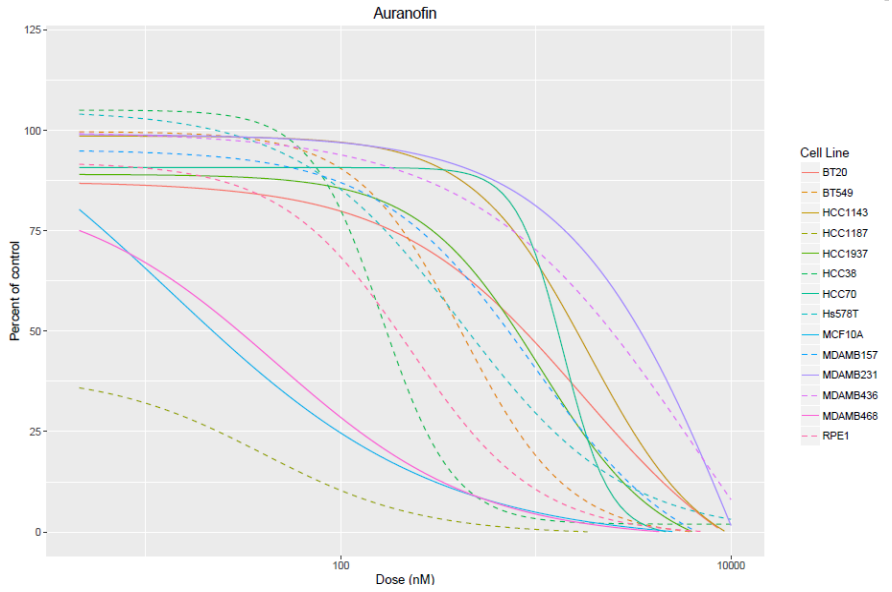

5−Iodotubercidin
Percent of control
Dose (nM)
100
10000
0
25
50
75
100
125
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

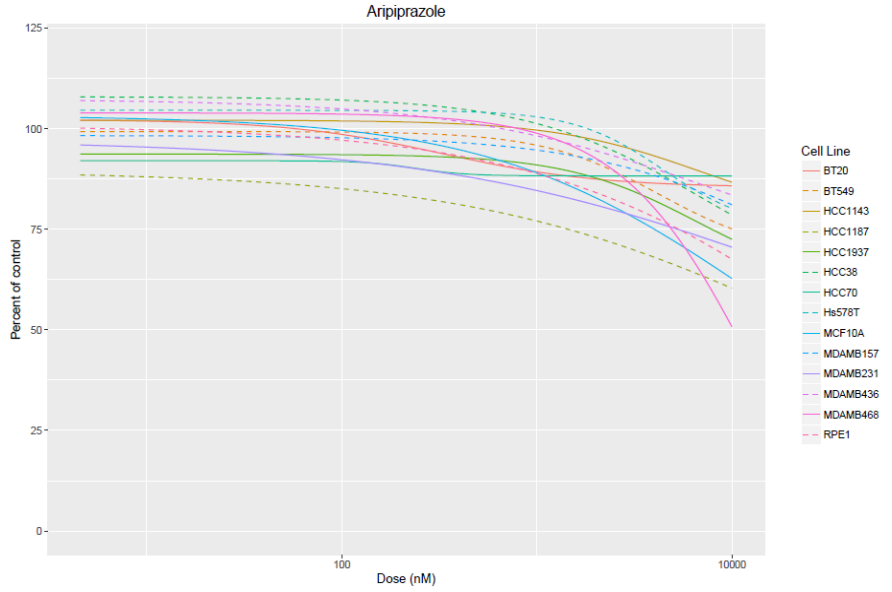

Adapalene
Percent of control
Dose (nM)
100
10000
0
25
50
75
100
125
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

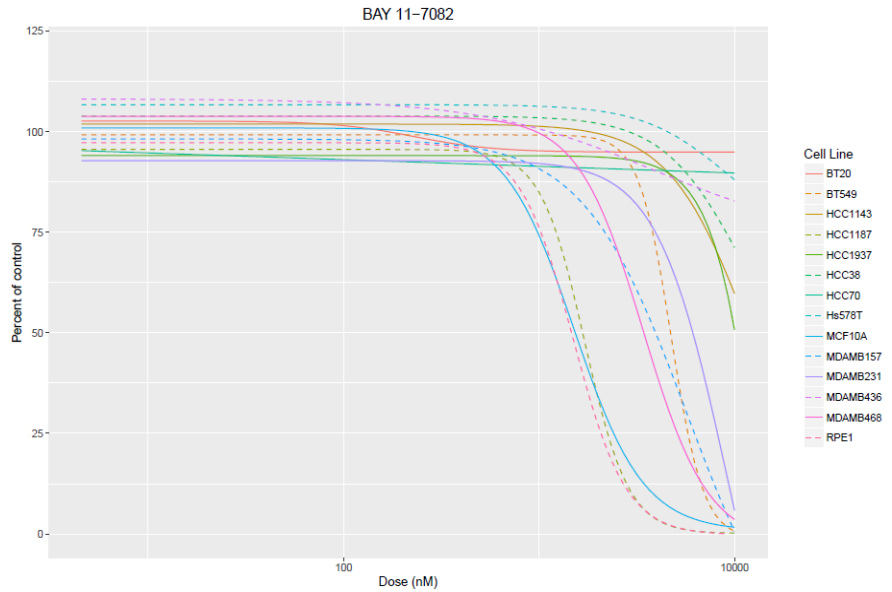

9,10−Phenanthrenequinone
Percent of control
Dose (nM)
100
10000
0
25
50
75
100
125
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

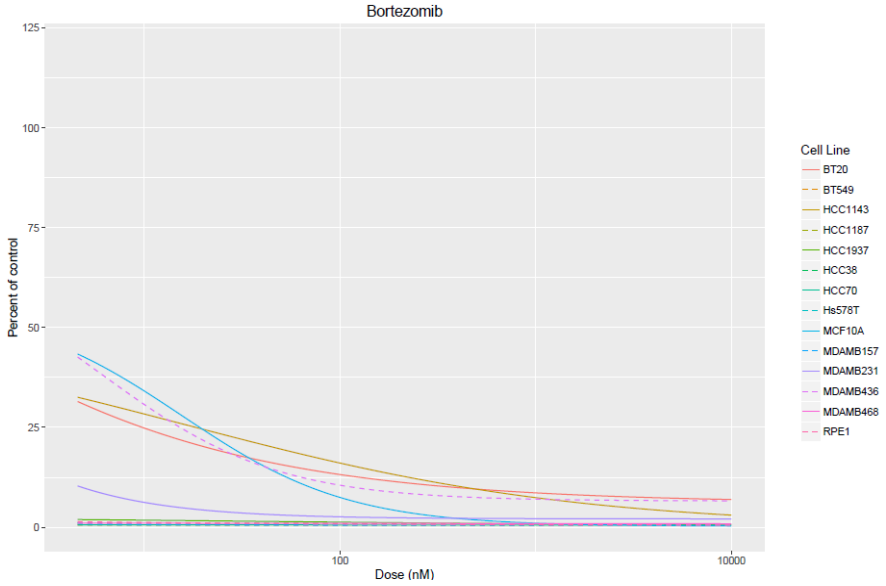

Alendronate−Na Trihydrate
Percent of control
Dose (nM)
100
10000
0
25
50
75
100
125
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

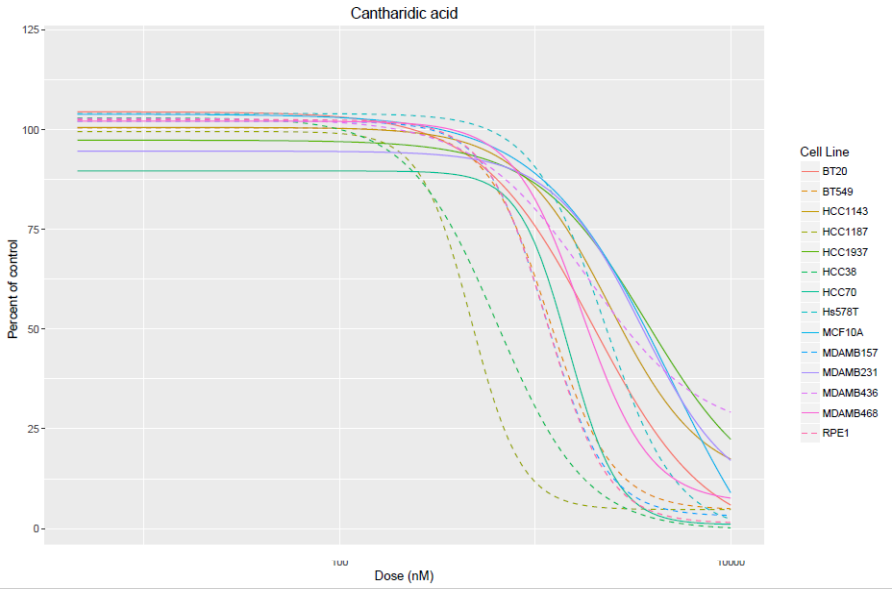

Apomorphine−HCl Hemihydrate
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

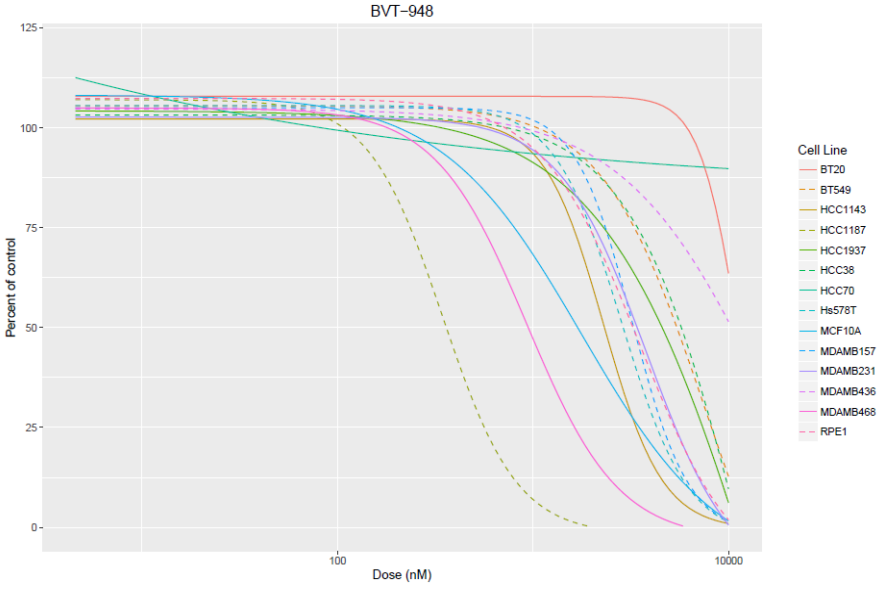

Auranofin
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

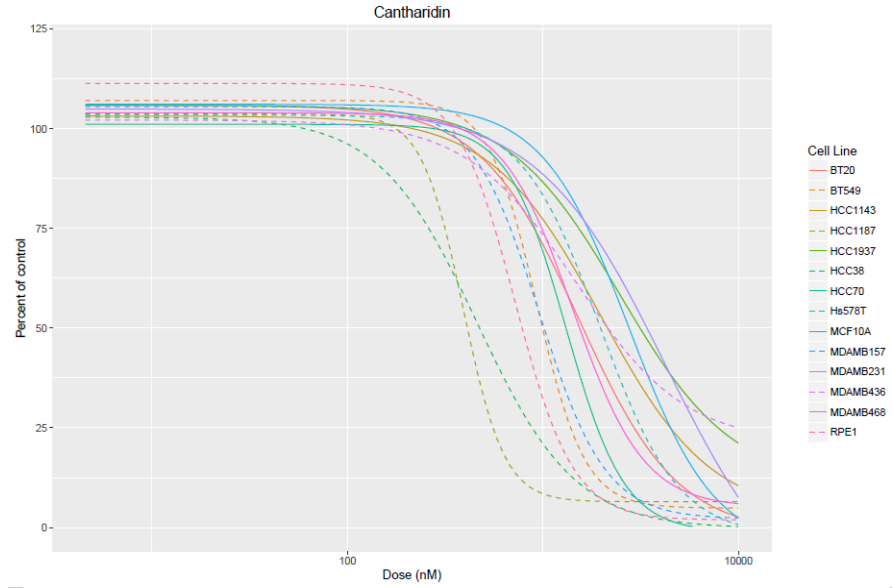

Aripiprazole
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

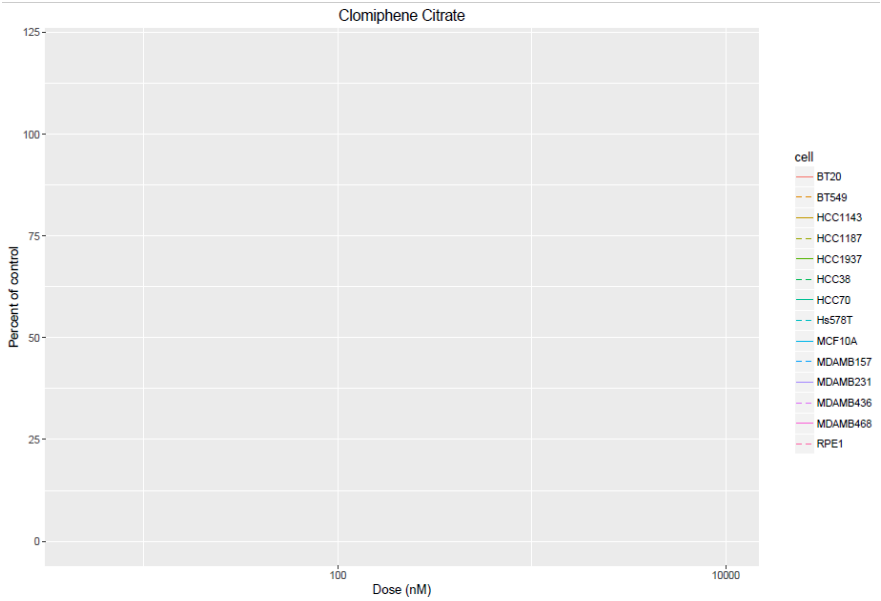

BAY 11−7082
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

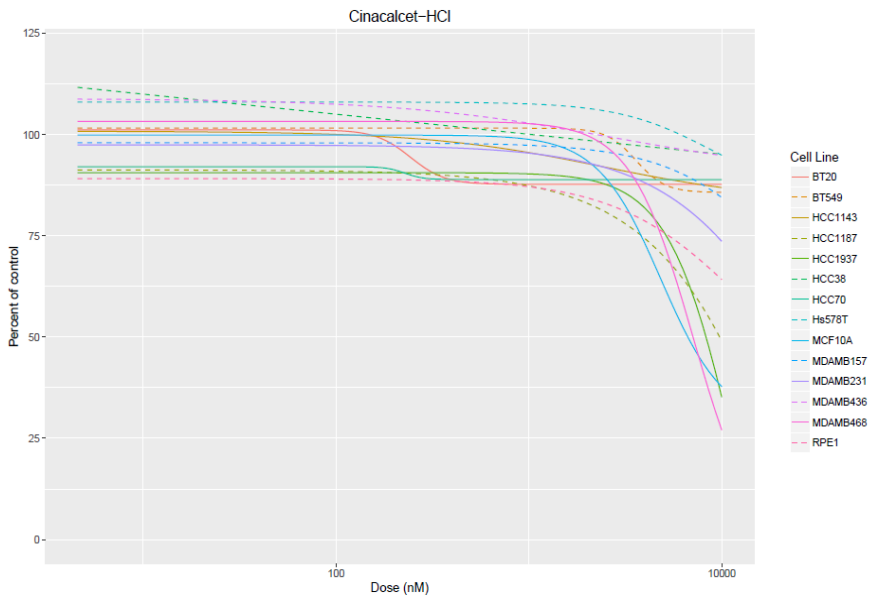

Bortezomib
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

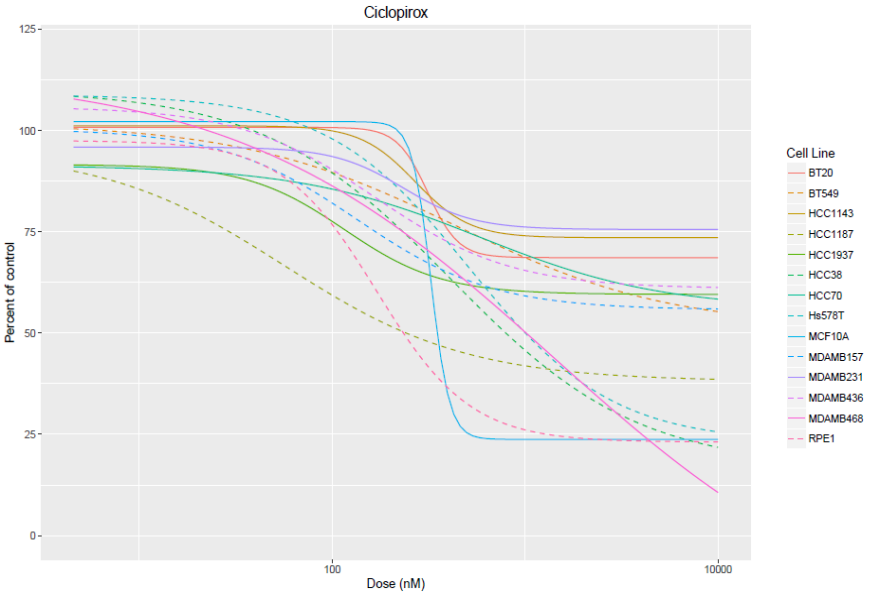

Cantharidic acid
Percent of control
125
100
75
50
25
0
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

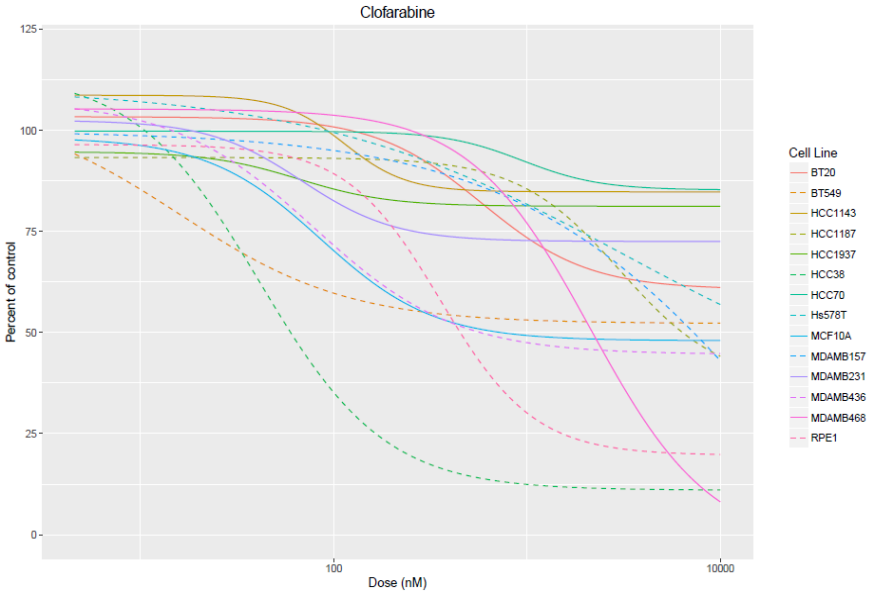

BVT−948
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

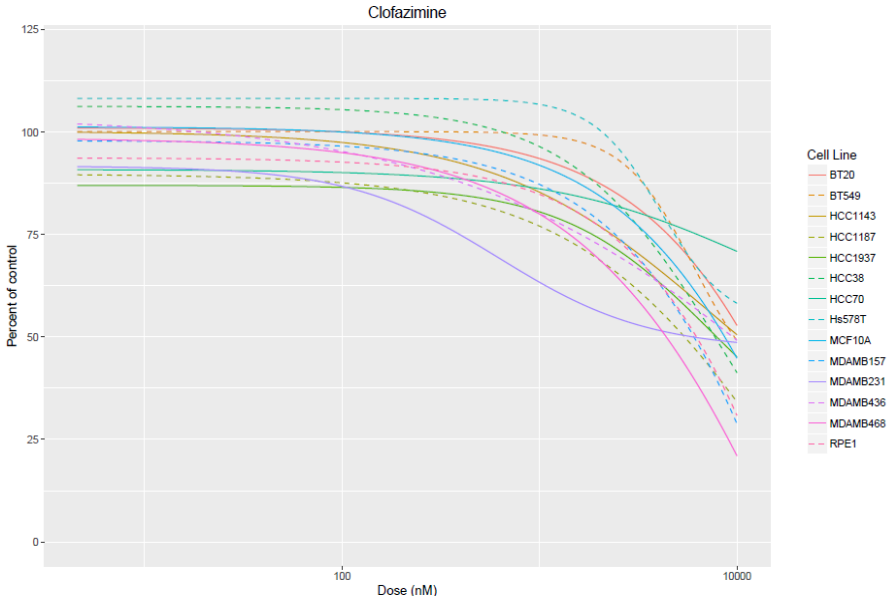

Cantharidin
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

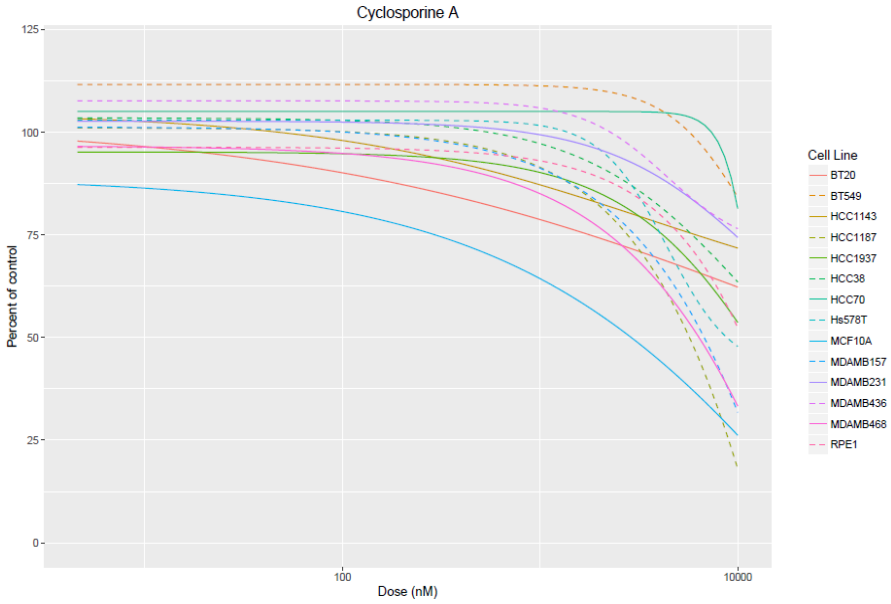

Clomiphene Citrate
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
cell
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

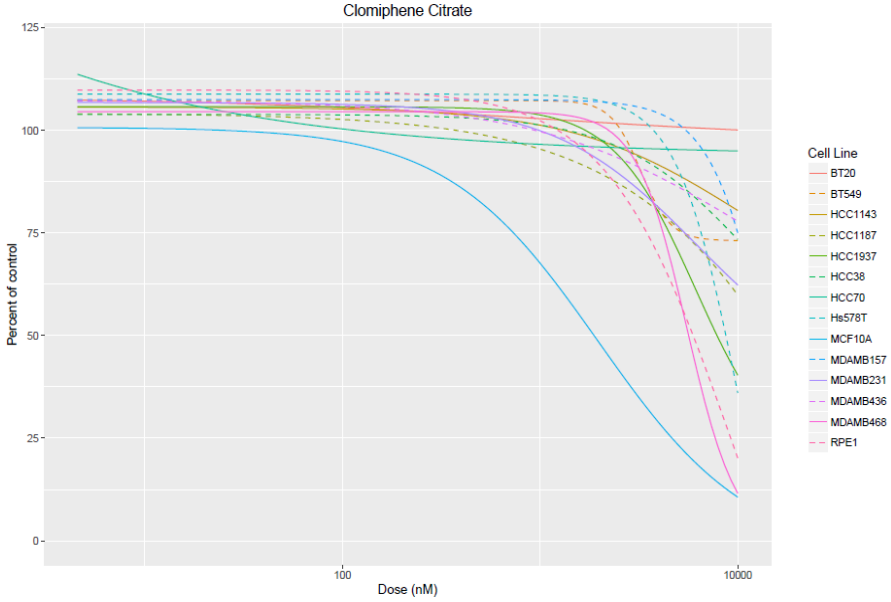

Cinacalcet−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

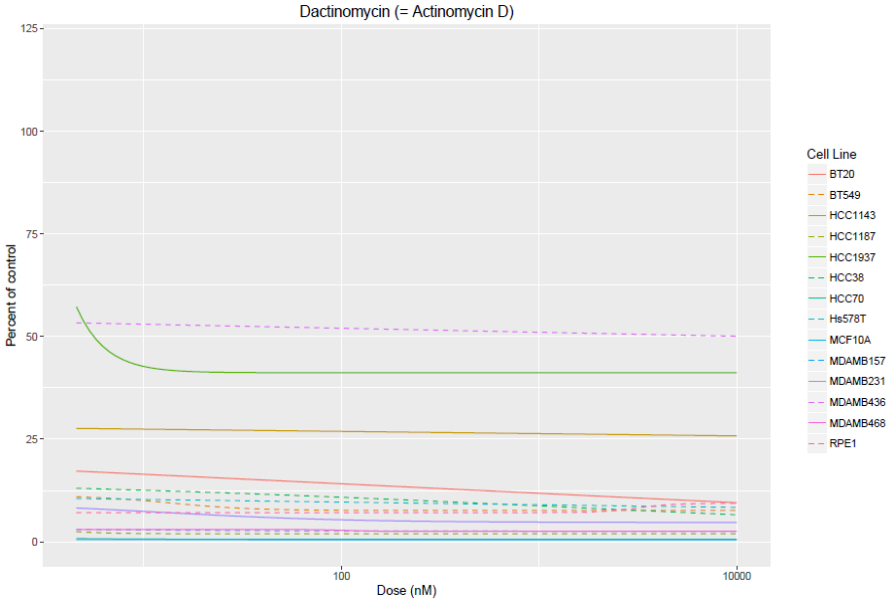

Ciclopirox
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

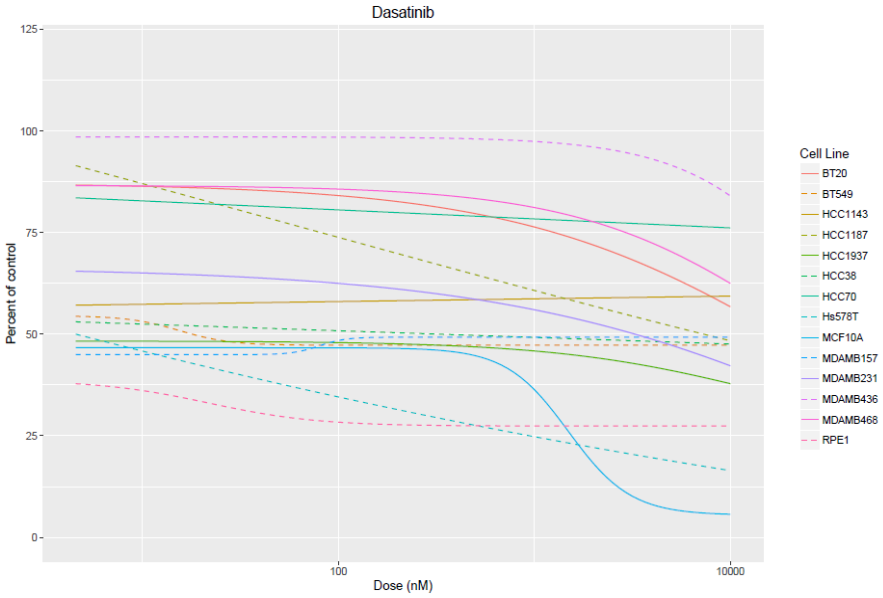

Clofarabine
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

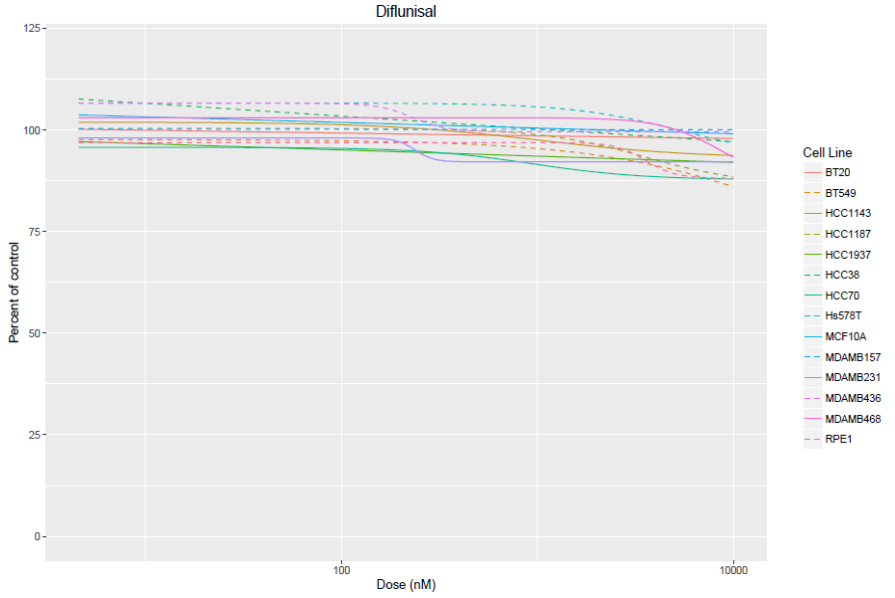

Clofazimine
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

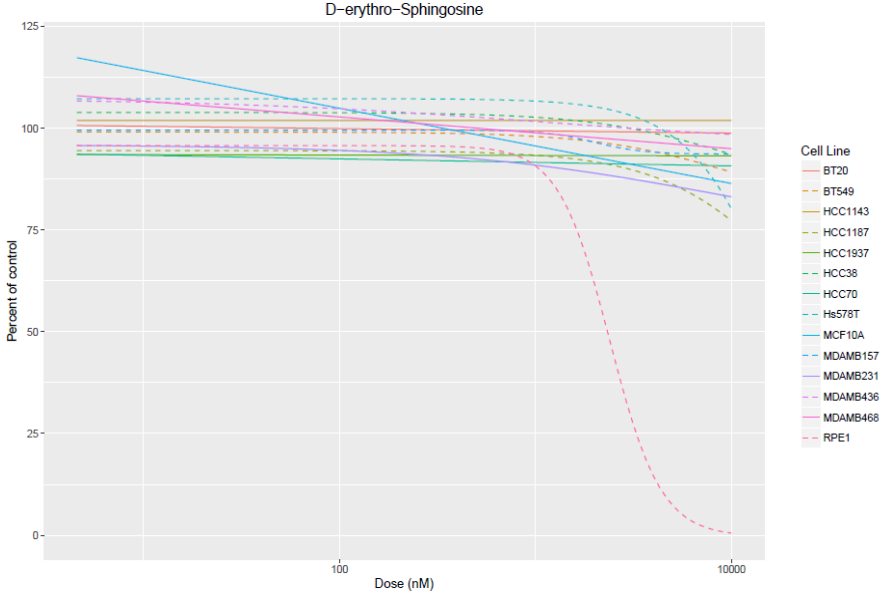

Cyclosporine A
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

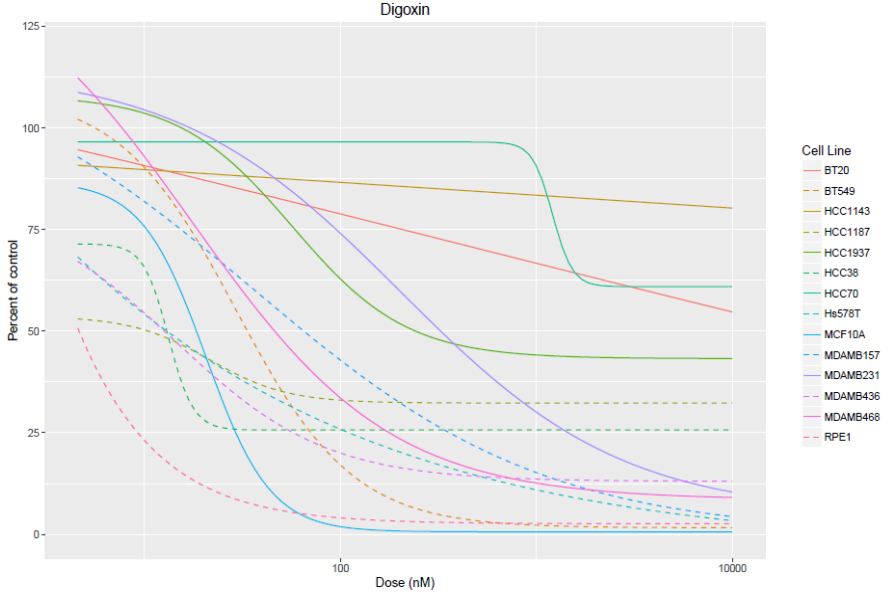

Clomiphene Citrate
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

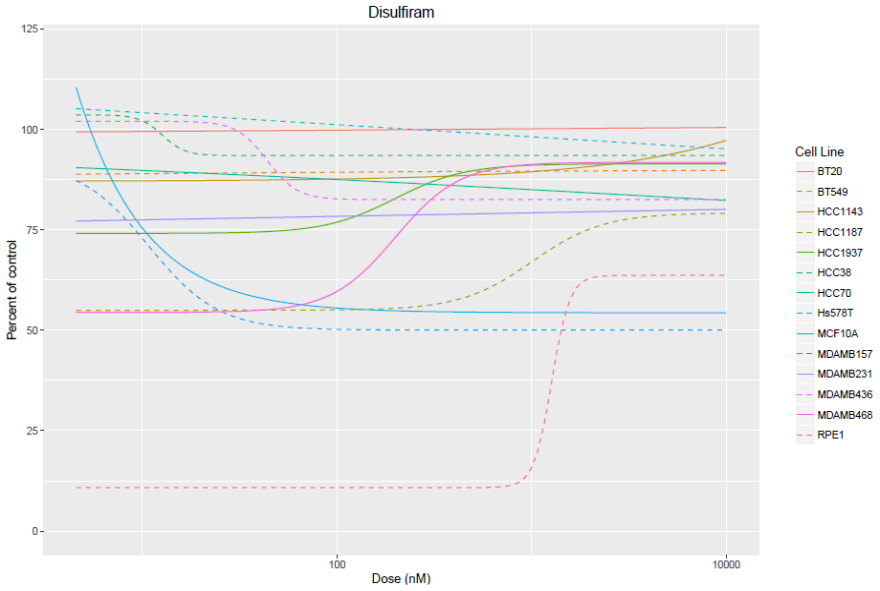

Dactinomycin (= Actinomycin D)
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

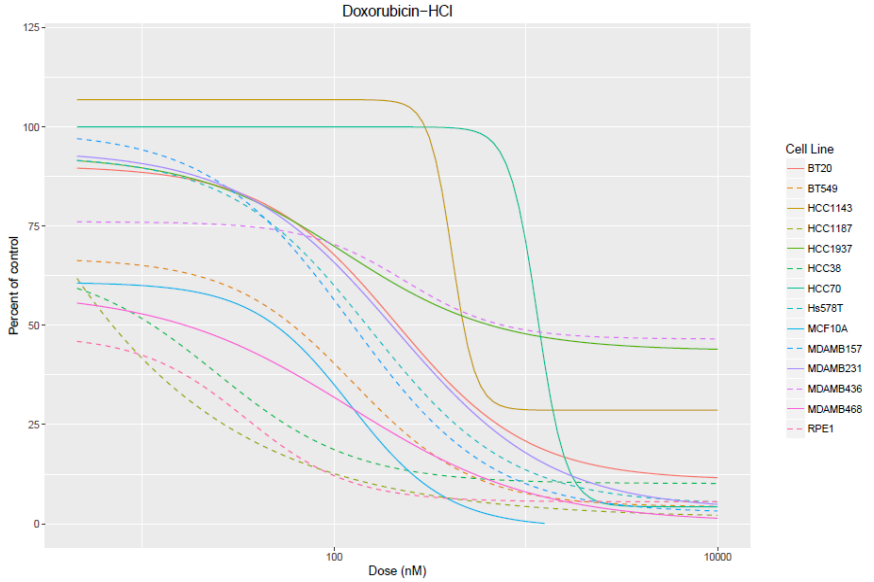

Dasatinib
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

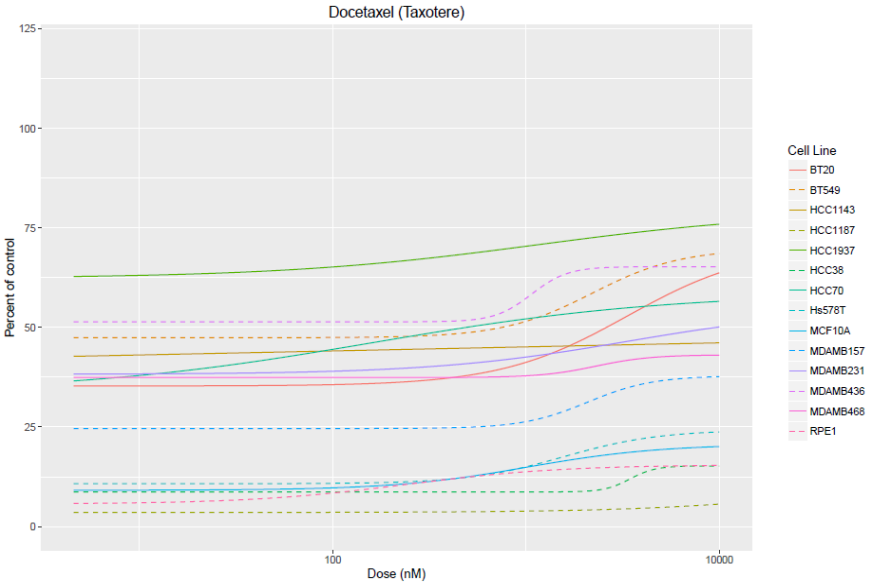

Diflunisal
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

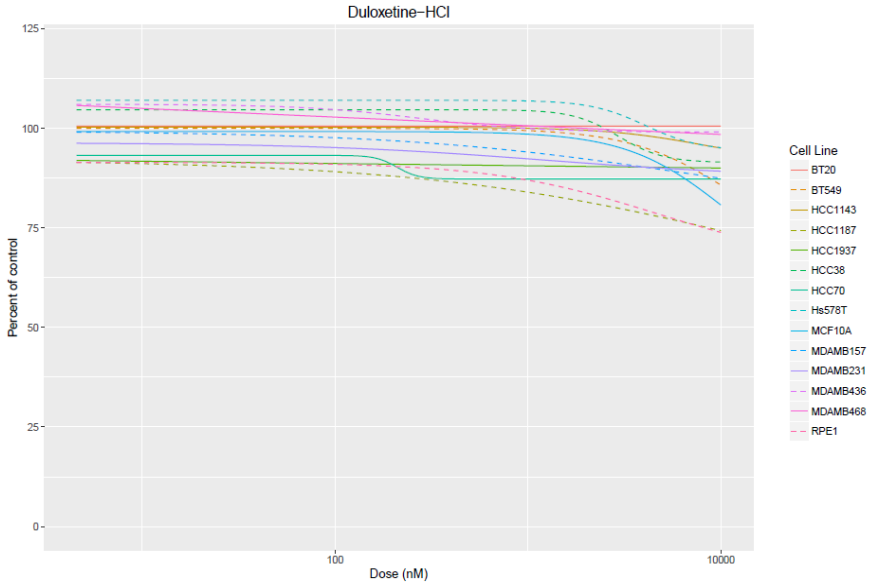

D−erythro−Sphingosine
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

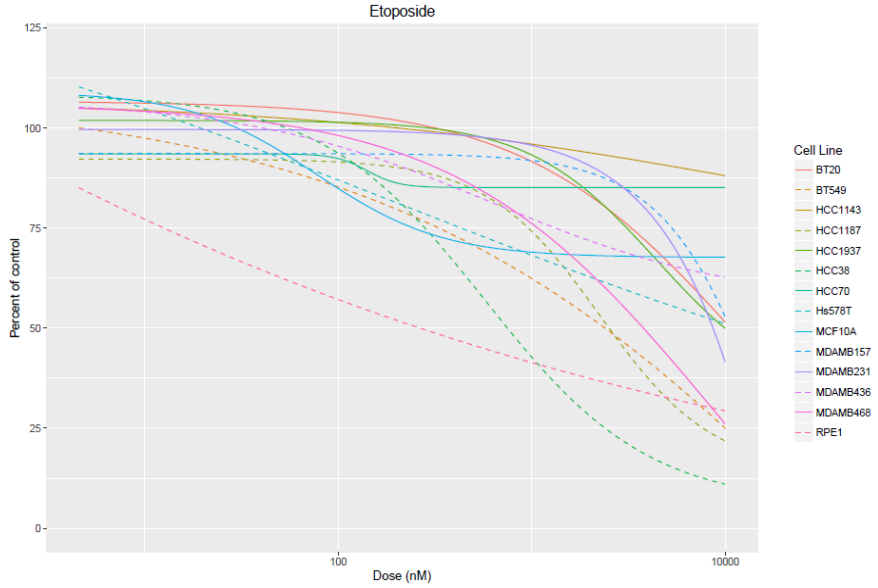

Digoxin
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

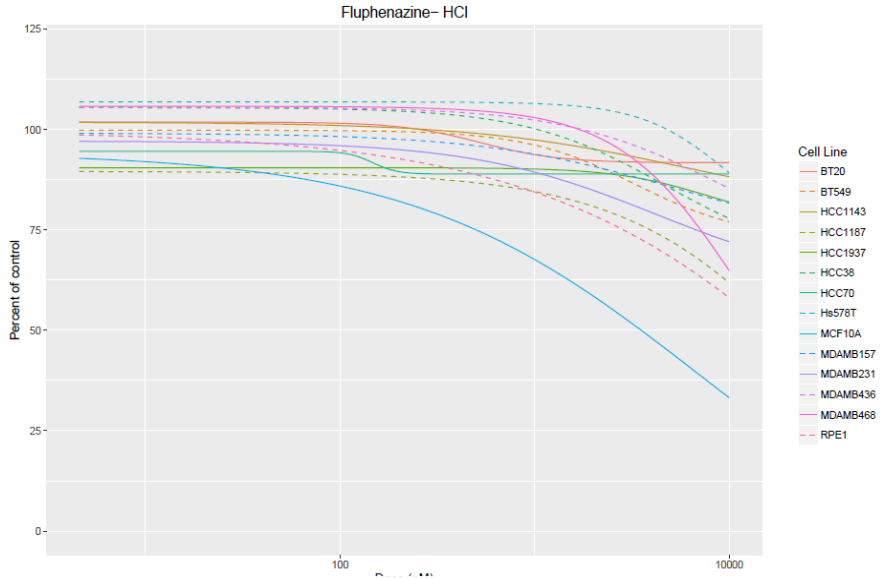

Disulfiram
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

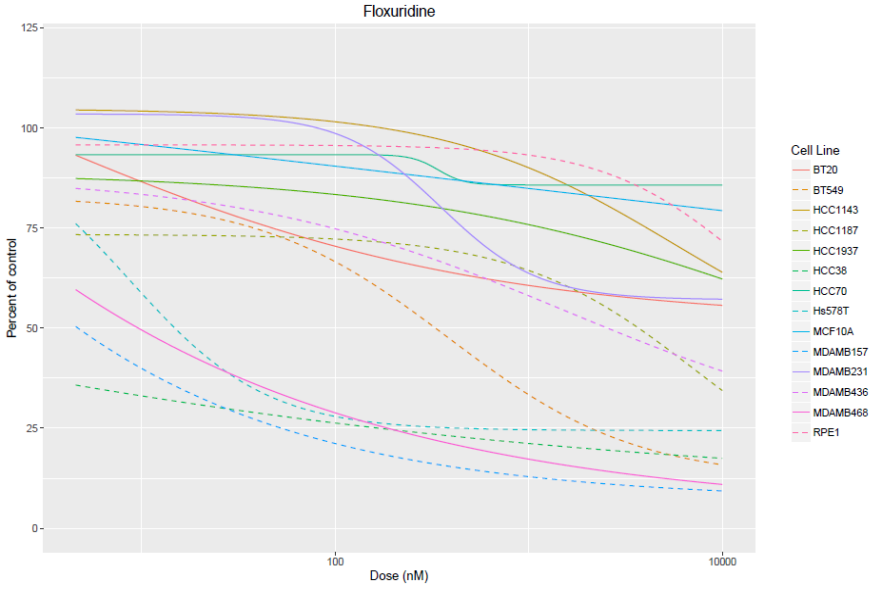

Doxorubicin−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

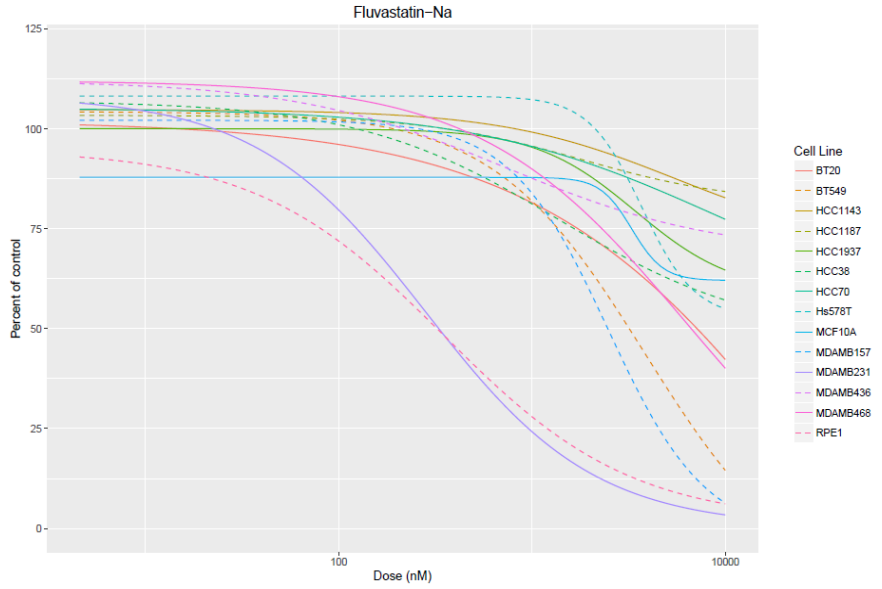

Docetaxel (Taxotere)
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

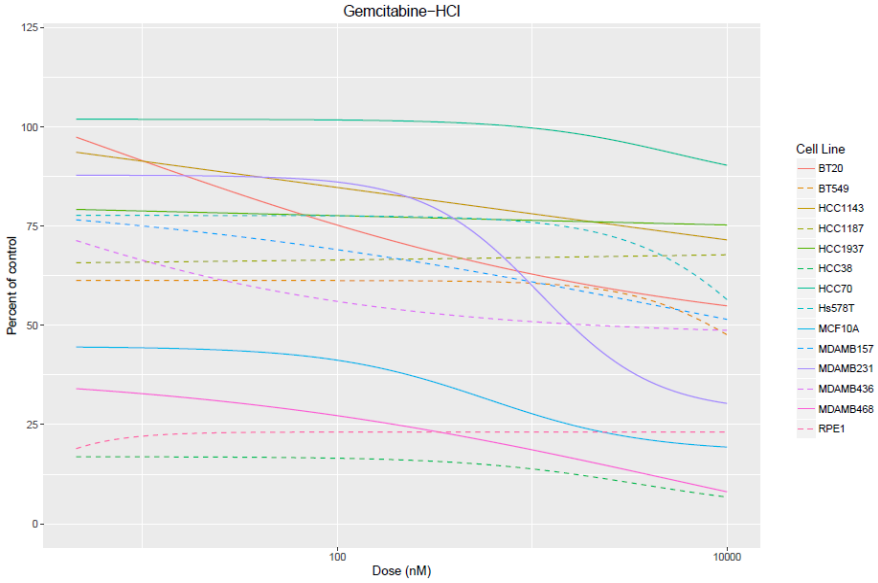

Duloxetine−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

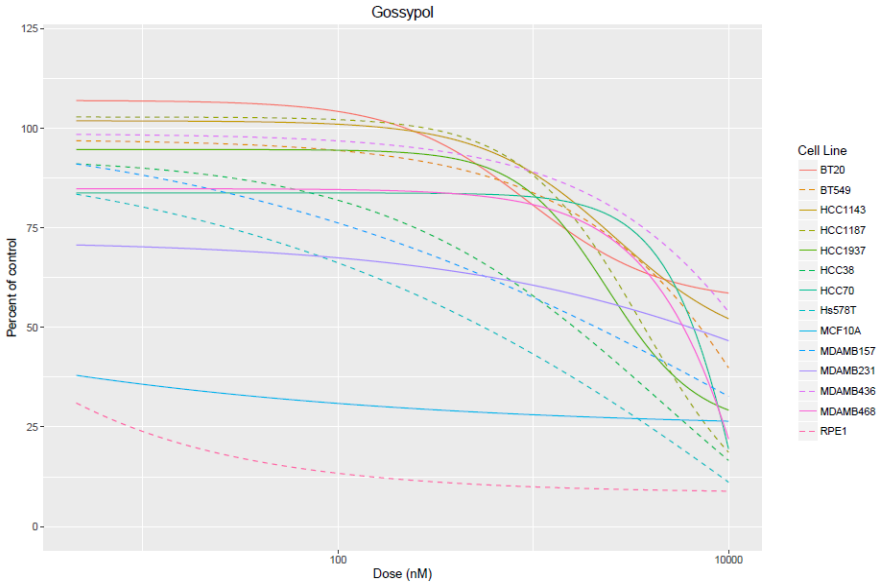

Etoposide
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

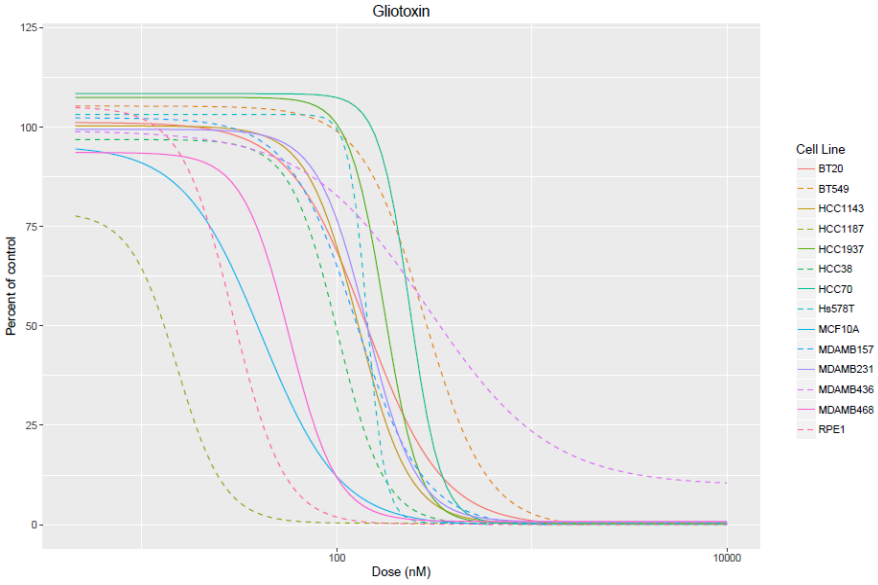

Fluphenazine- HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

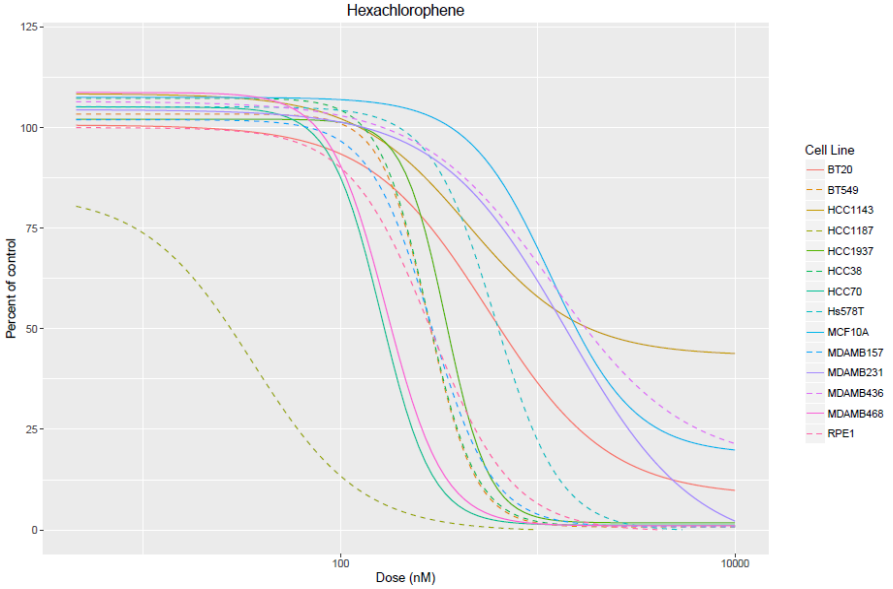

Floxuridine
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

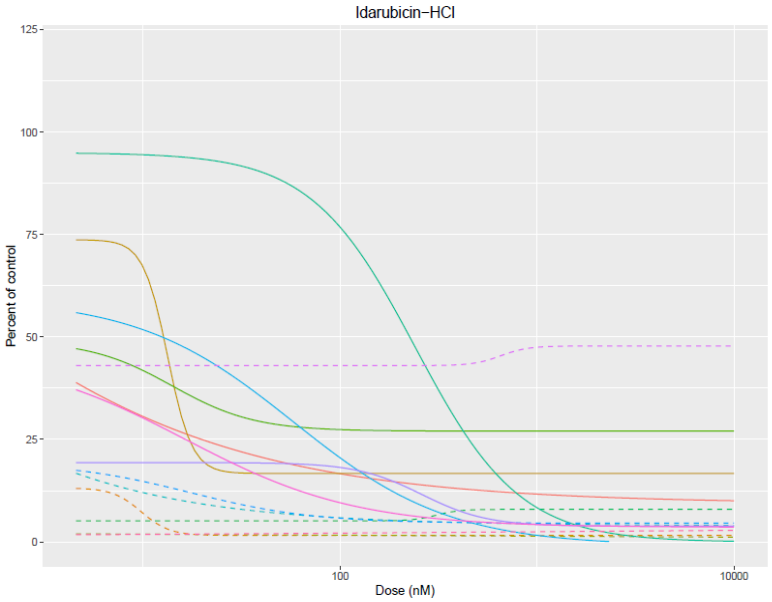

Fluvastatin-Na
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

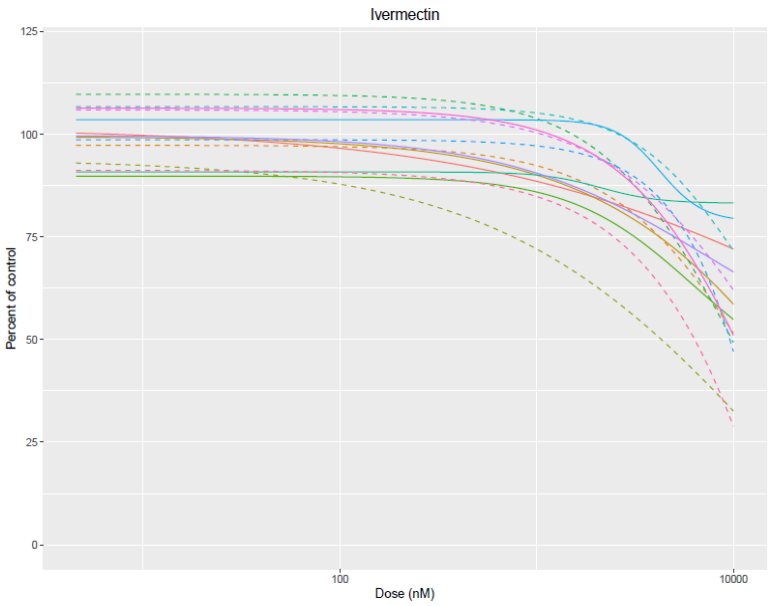

Gemcitabine−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

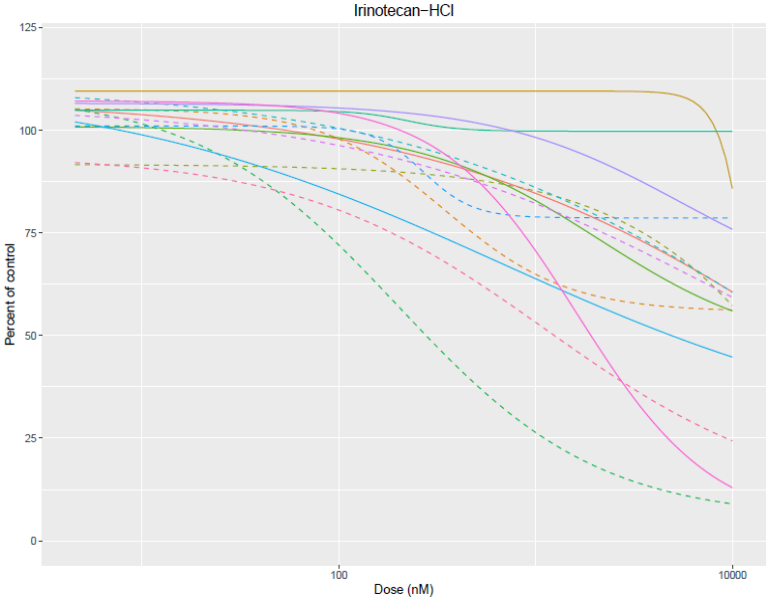

Gossypol
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

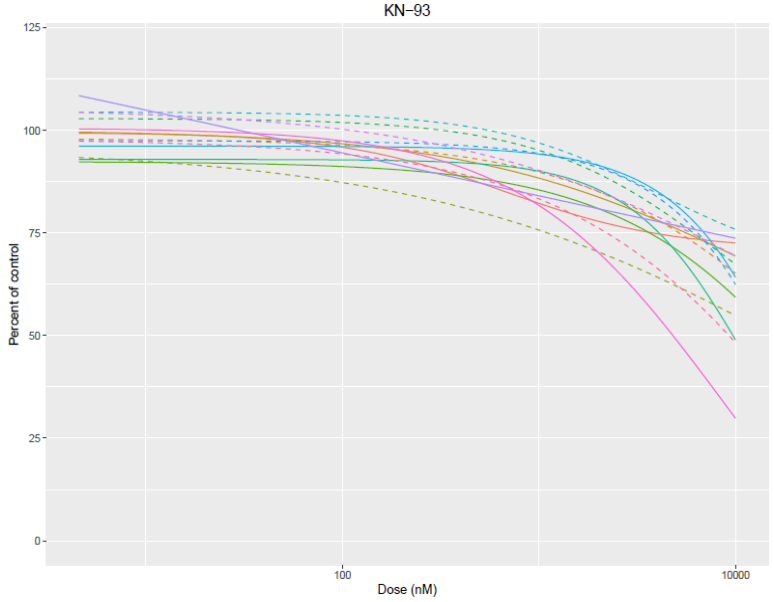

Gliotoxin
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

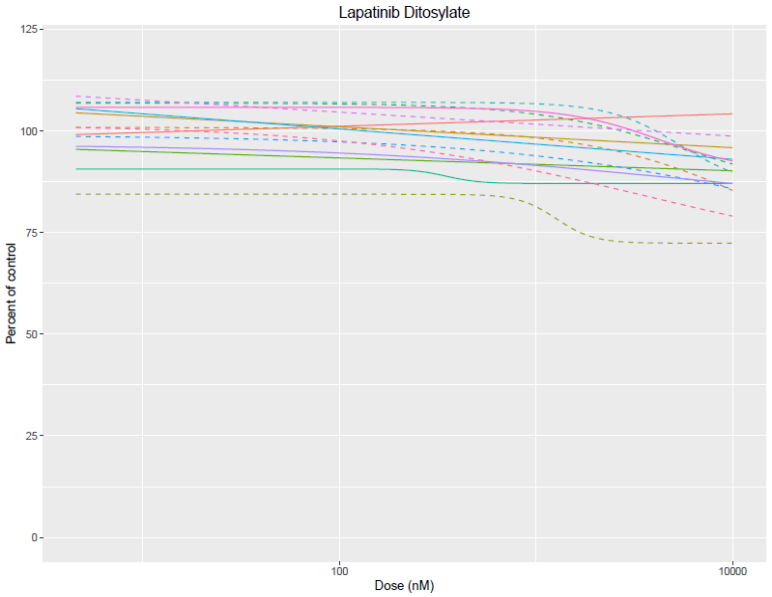

Hexachlorophene
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

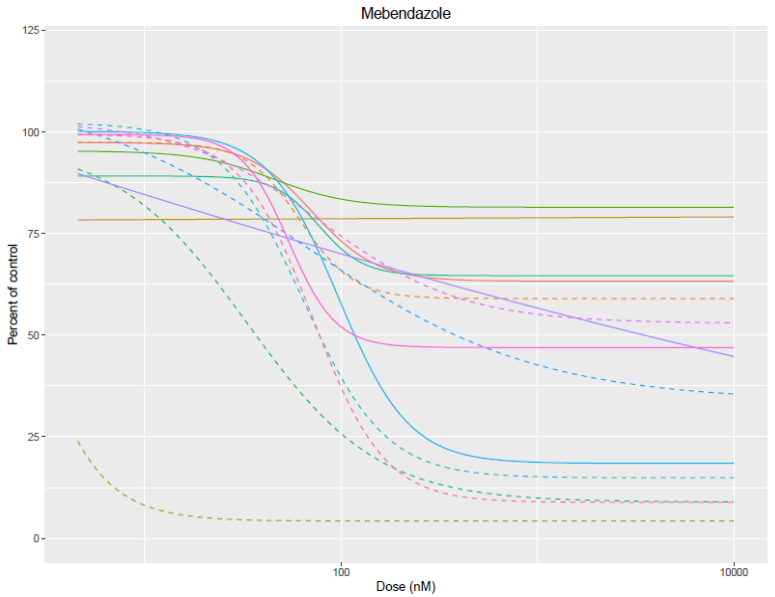

Idarubicin−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

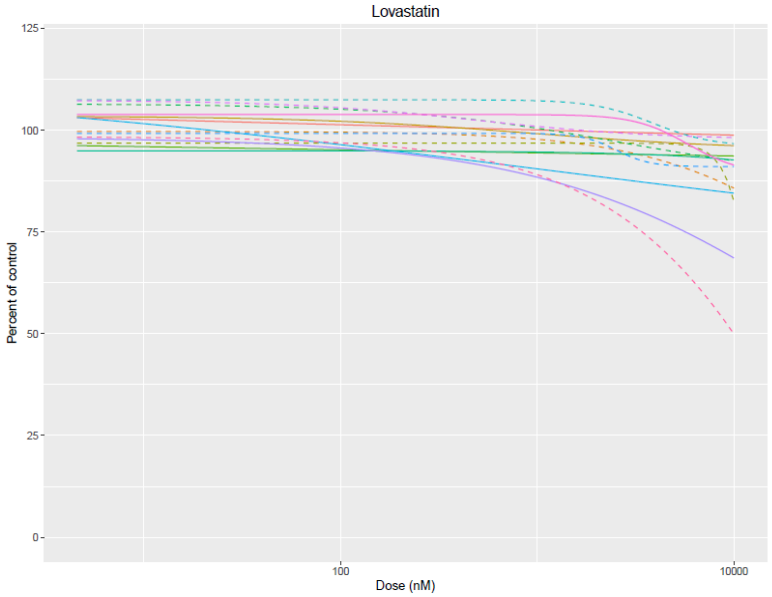

Ivermectin
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

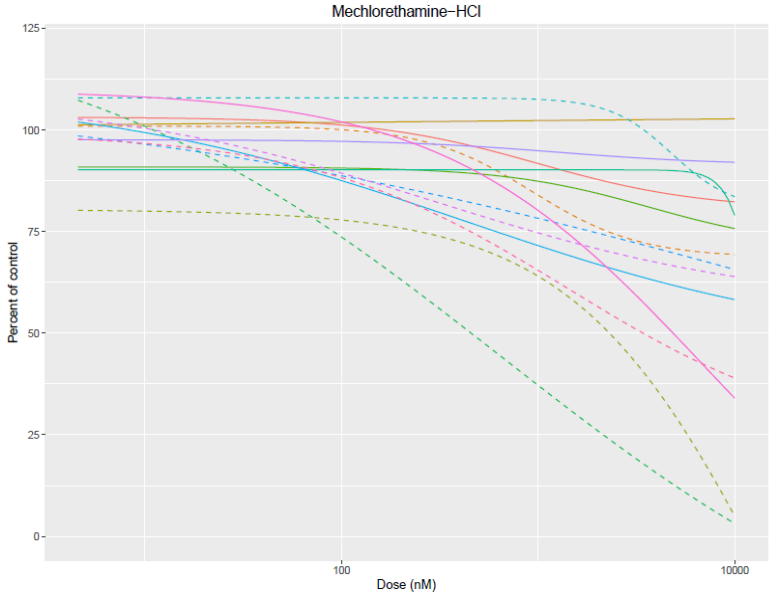

Irinotecan−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

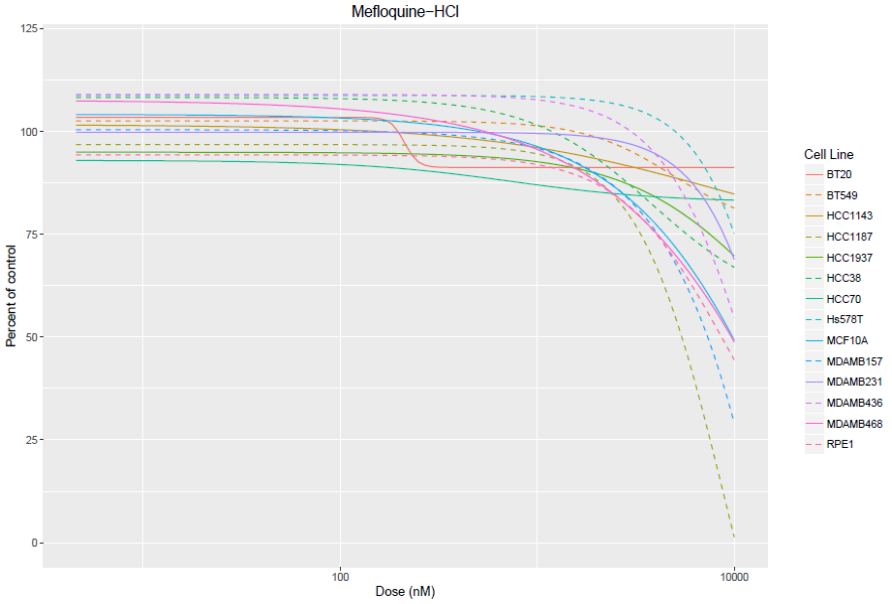

KN−93
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

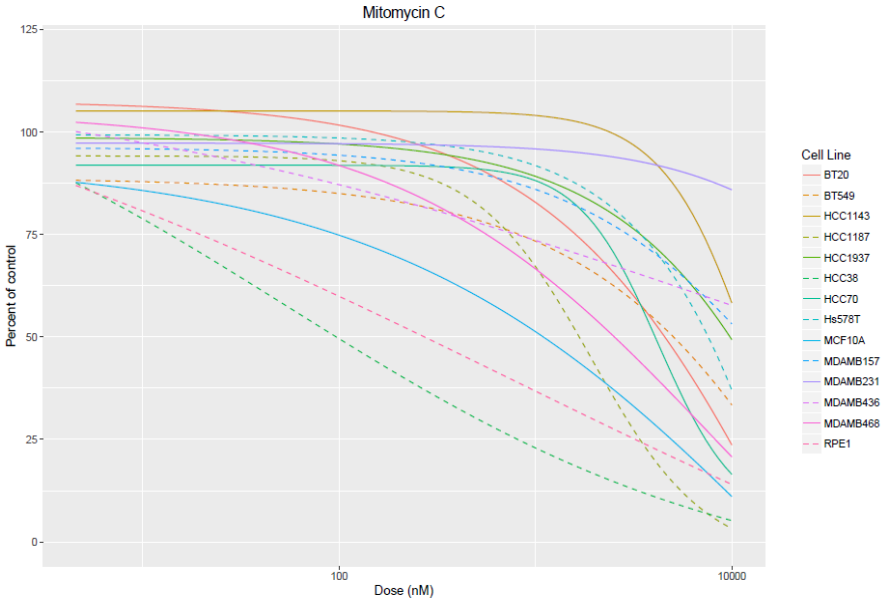

Lapatinib Ditosylate
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

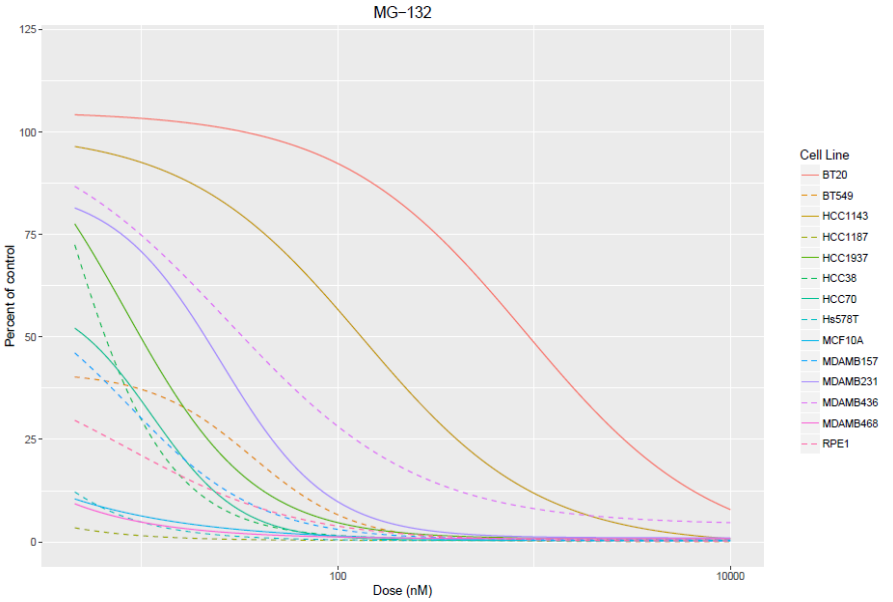

Mebendazole
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

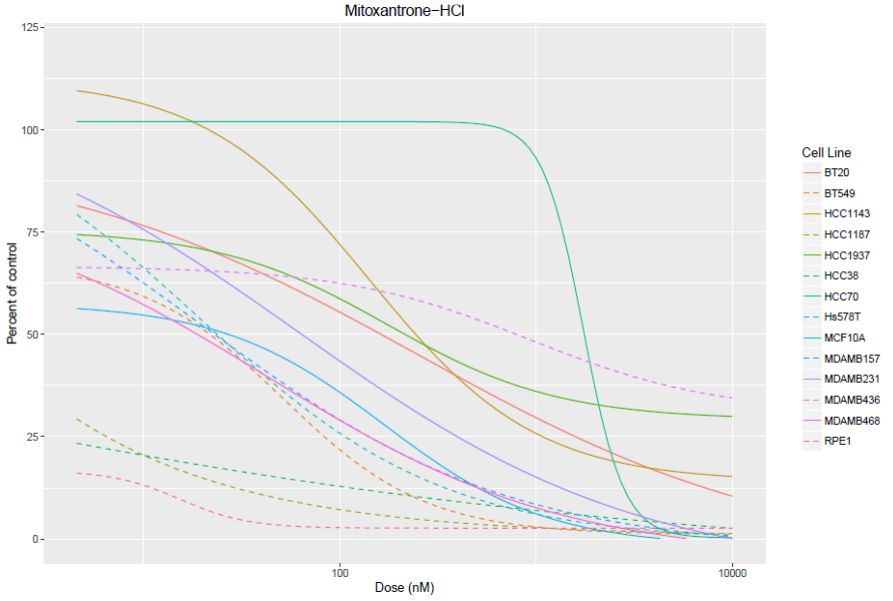

Lovastatin
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

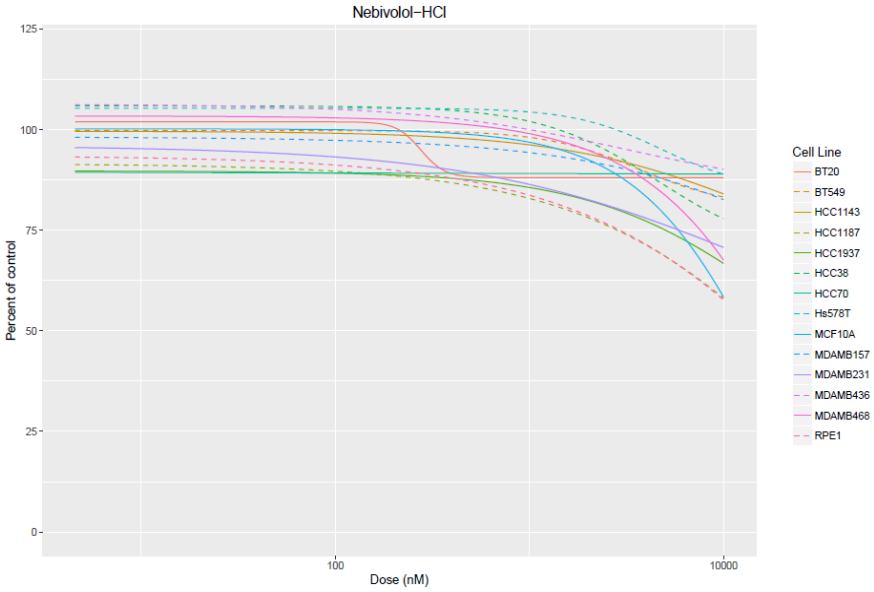

Mechlorethamine−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

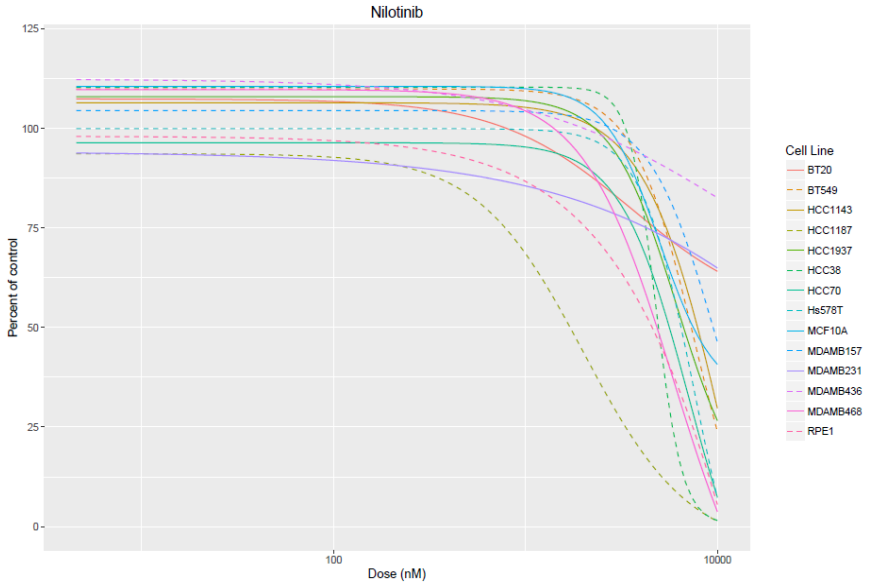

Mefloquine−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

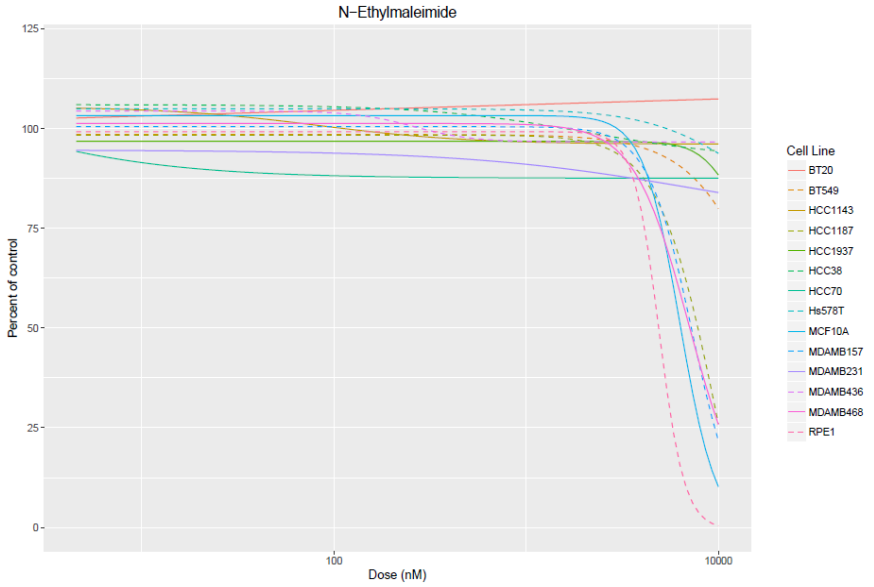

Mitomycin C
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

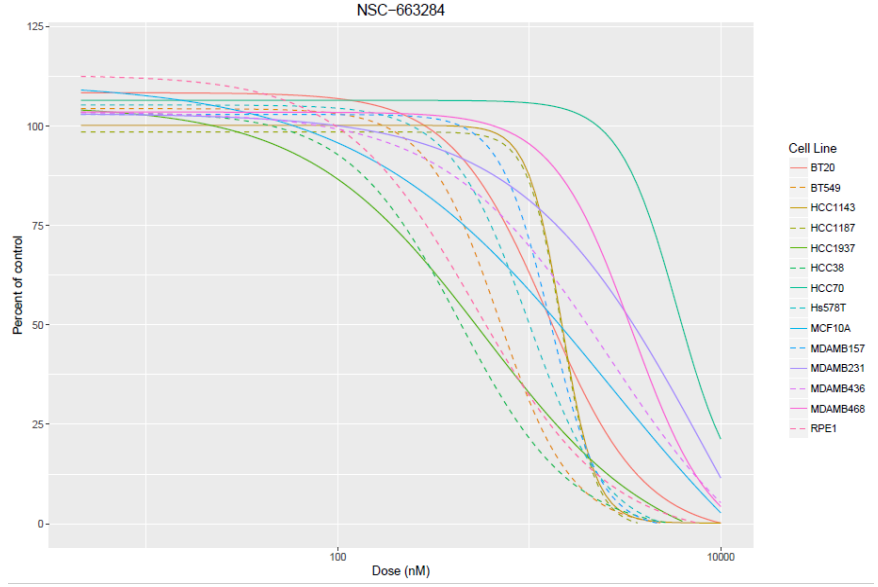

MG−132
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

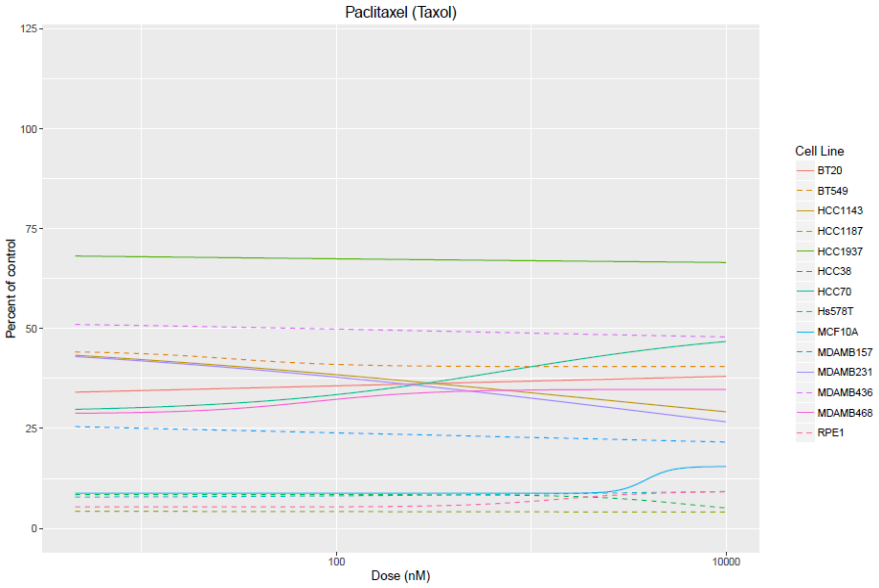

Mitoxantrone−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

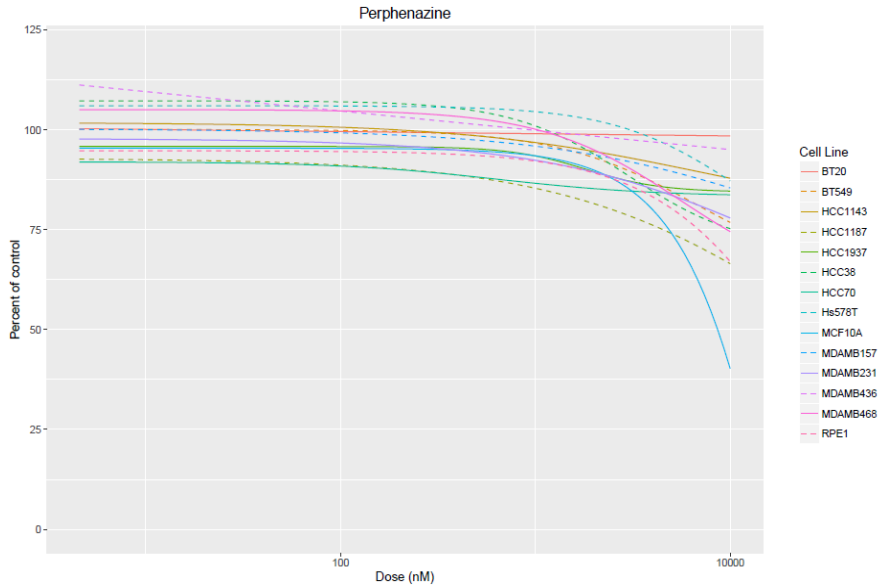

Nebivolol−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

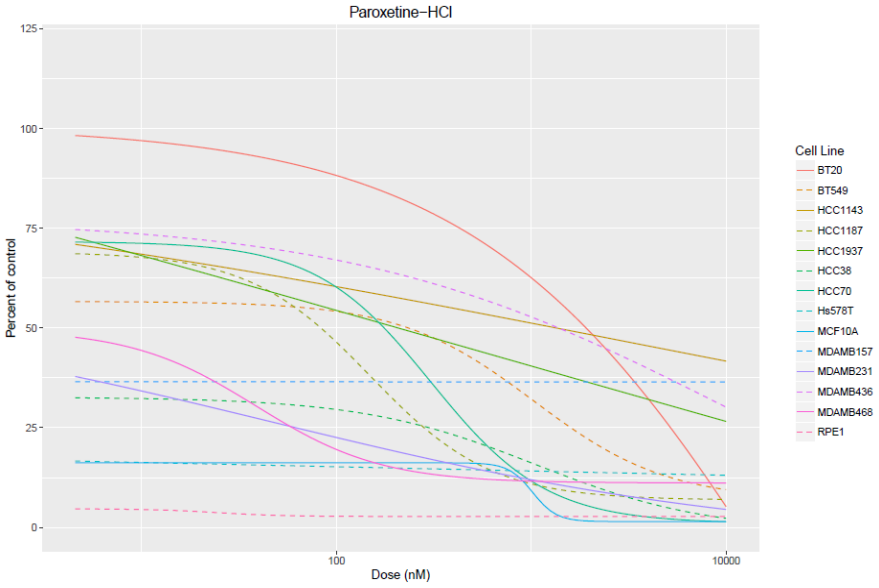

Nilotinib
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

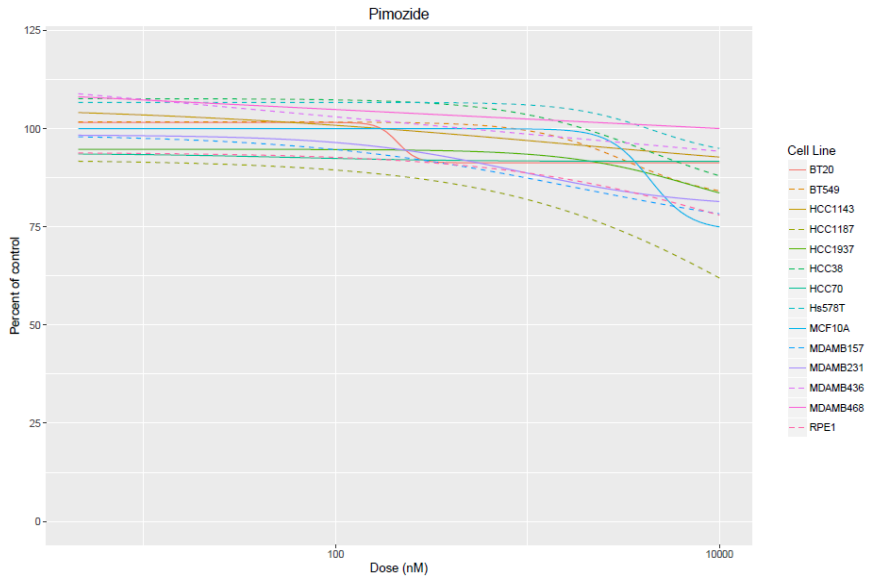

N−Ethylmaleimide
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

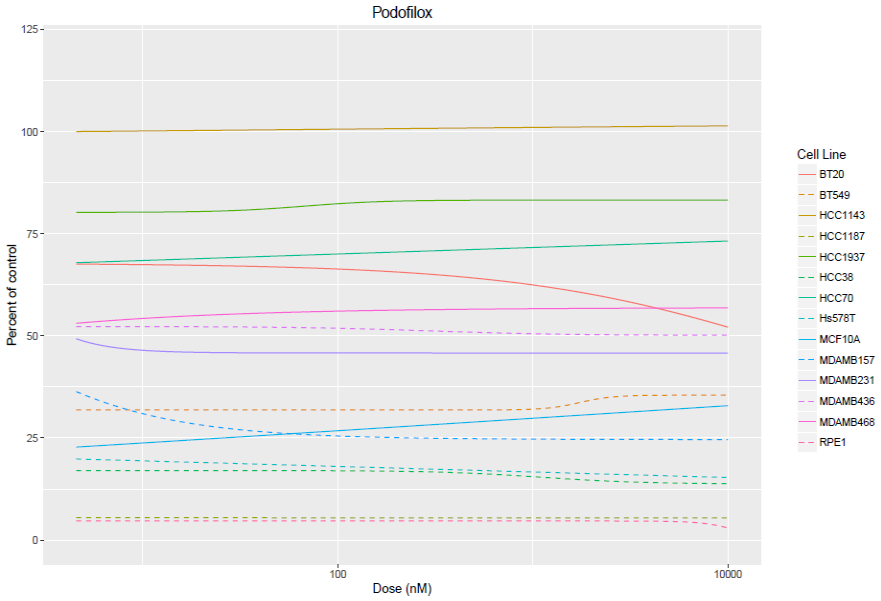

NSC−663284
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

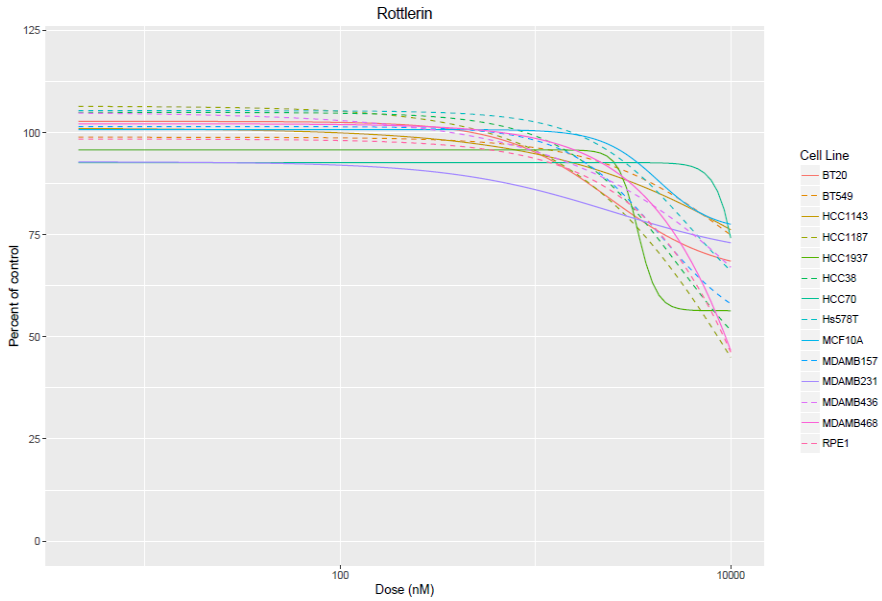

Paclitaxel (Taxol)
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

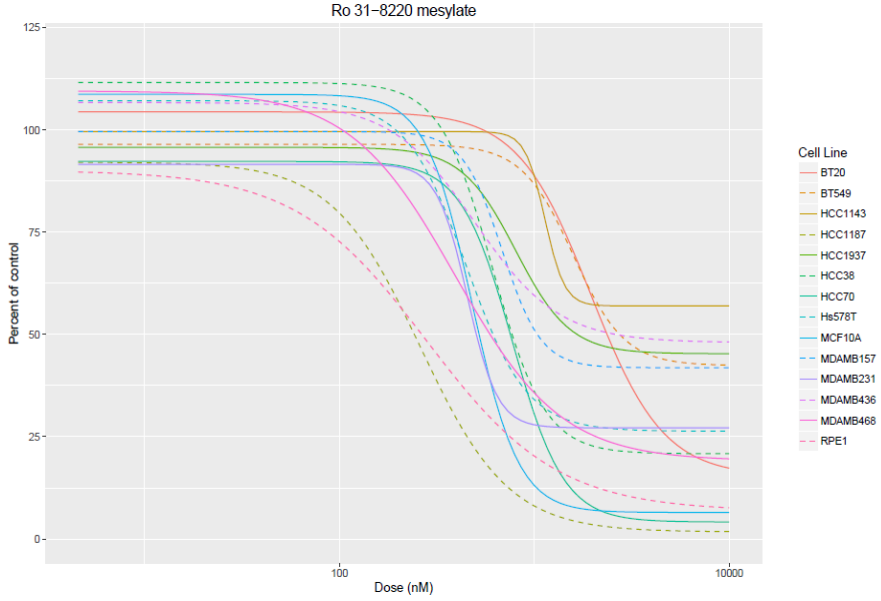

Perphenazine
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

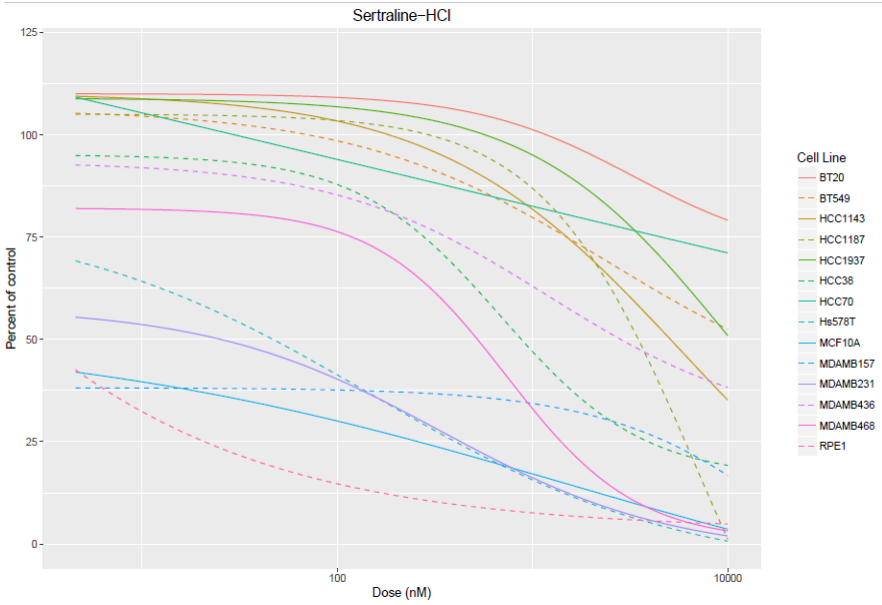

Paroxetine−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

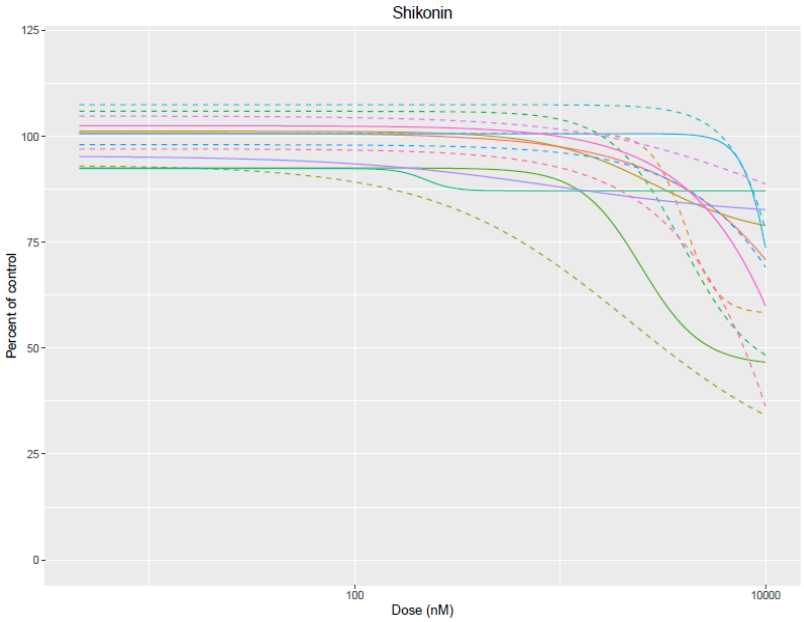

Pimozide
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

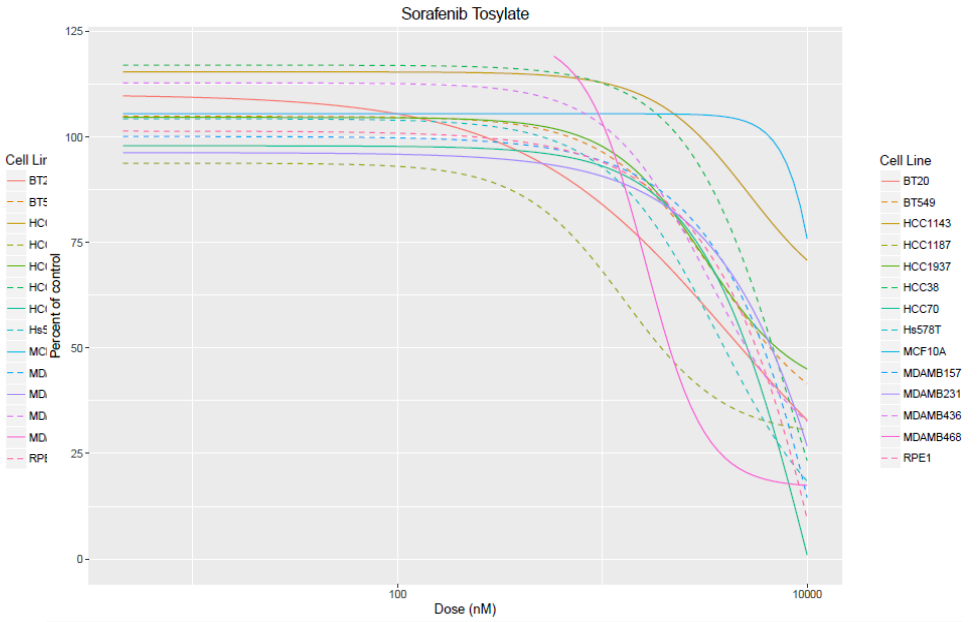

Podofilox
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

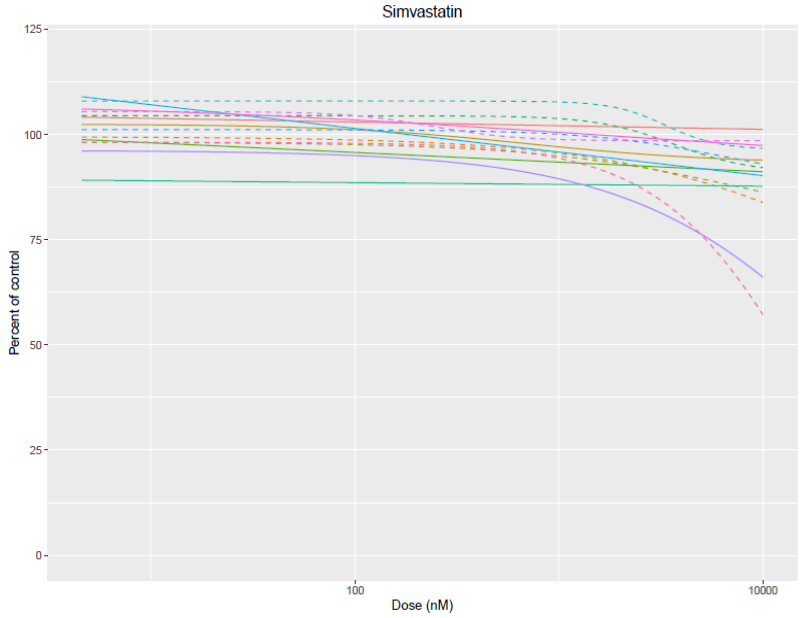

Rottlerin
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

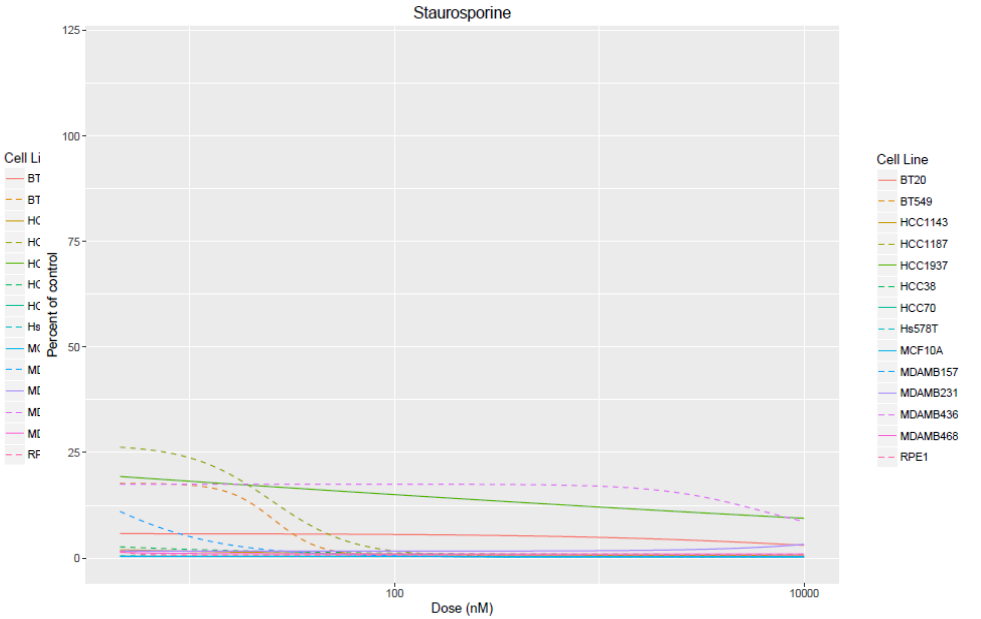

Ro 31−8220 mesylate
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

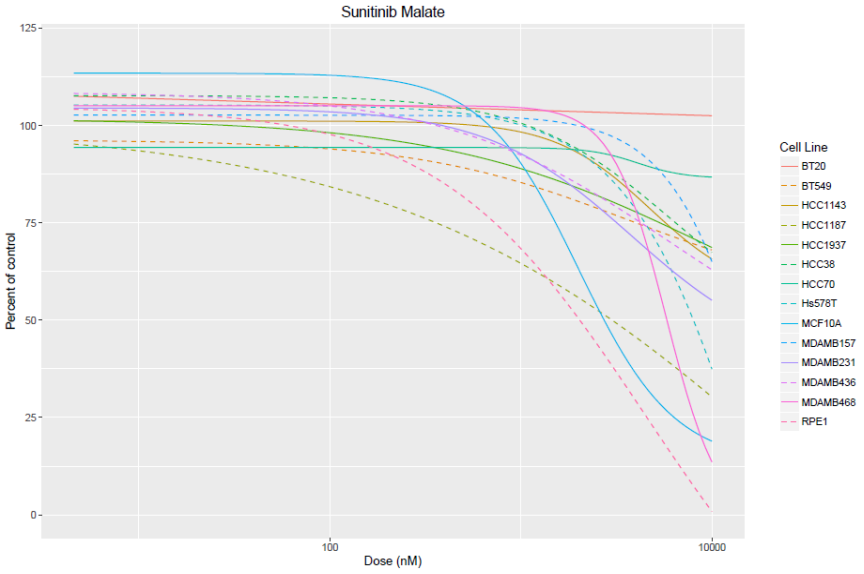

Sertraline−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

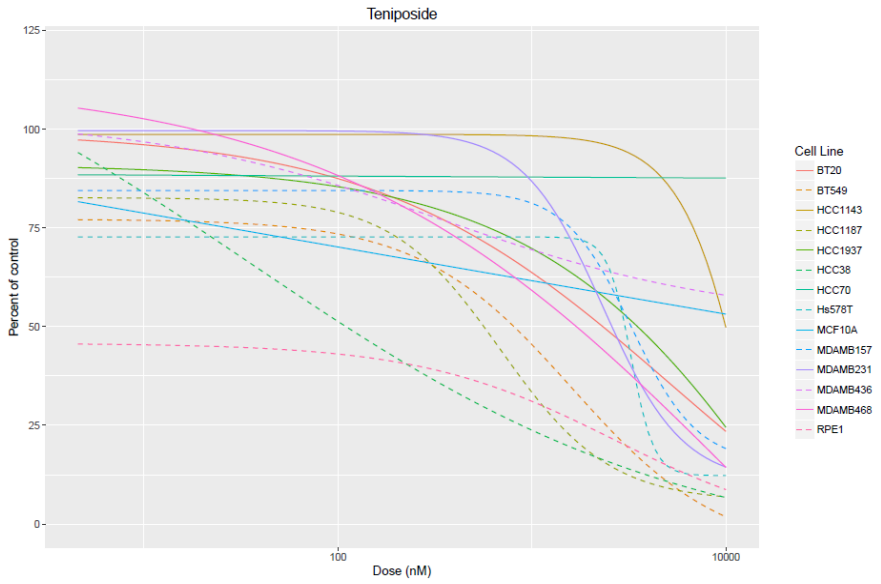

Shikonin
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)

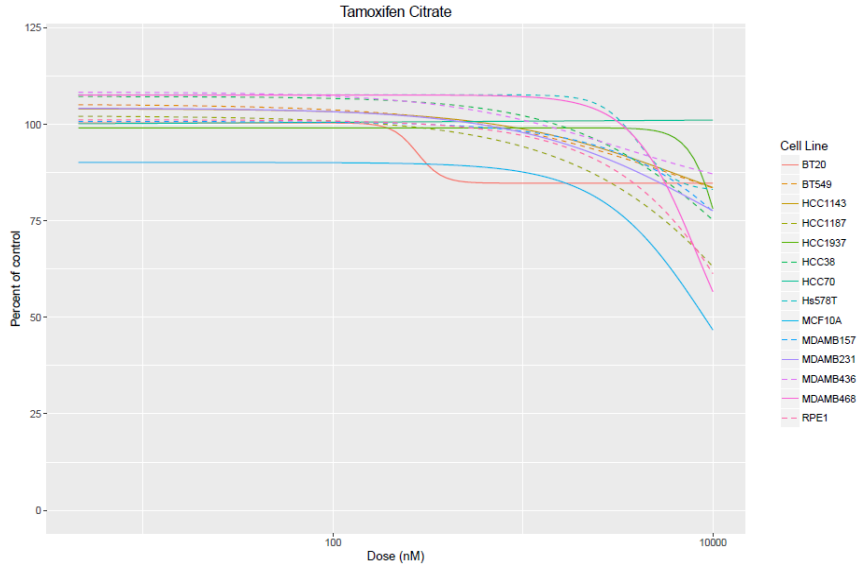

Sorafenib Tosylate
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

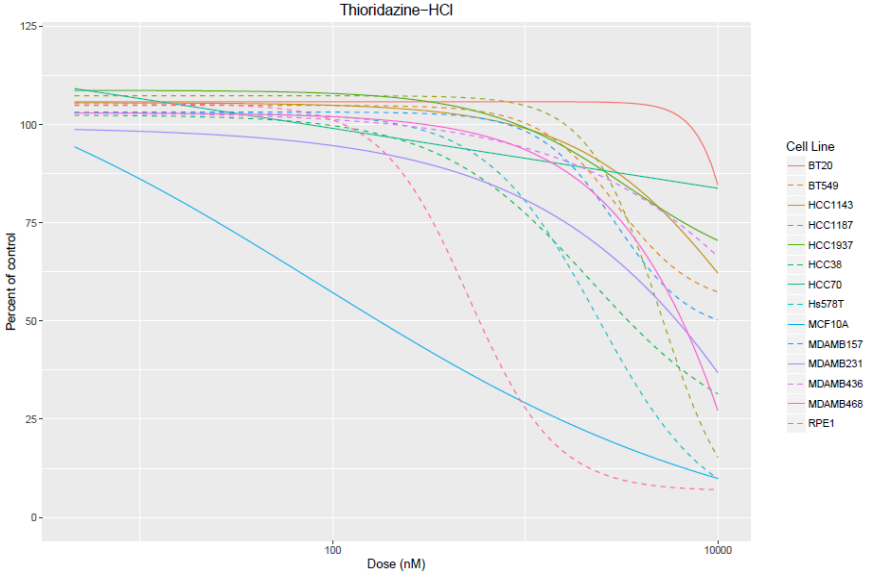

Simvastatin
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)

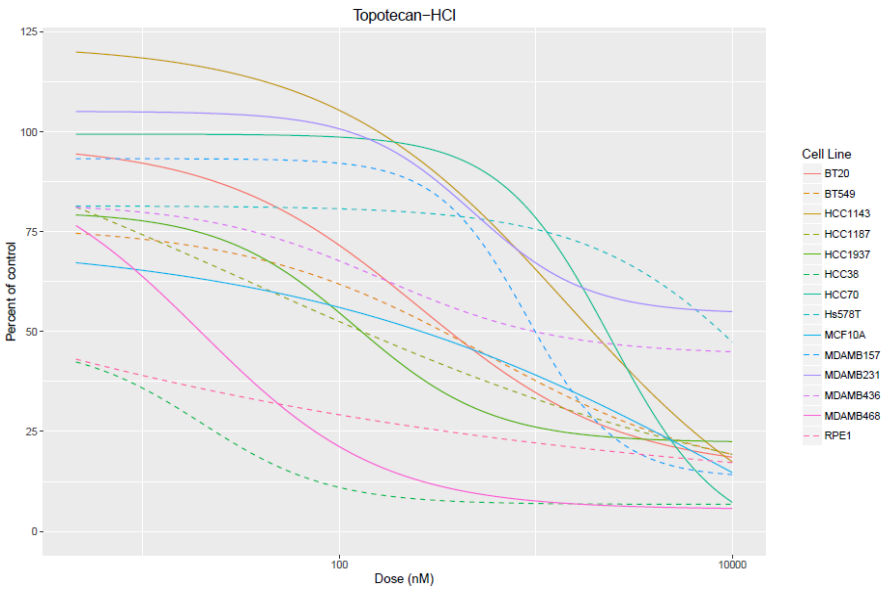

Staurosporine
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

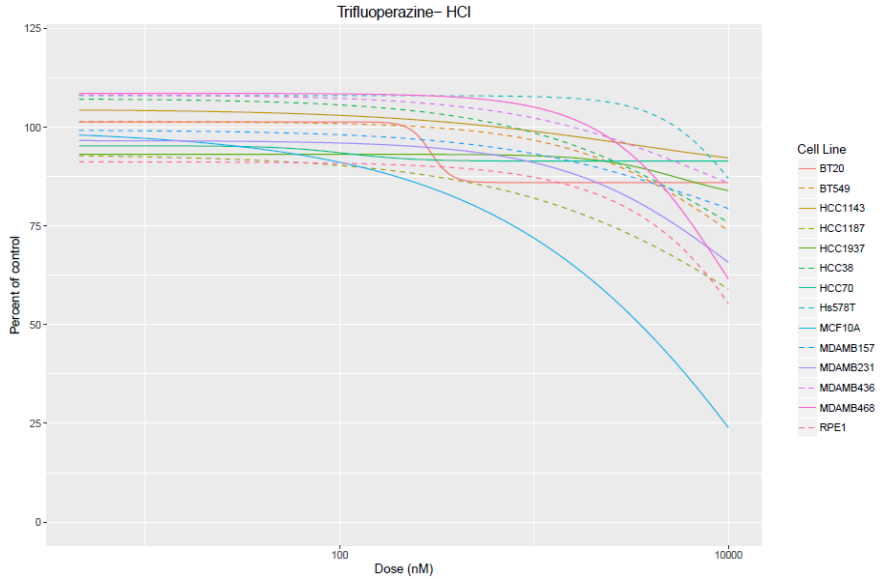

Sunitinib Malate
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

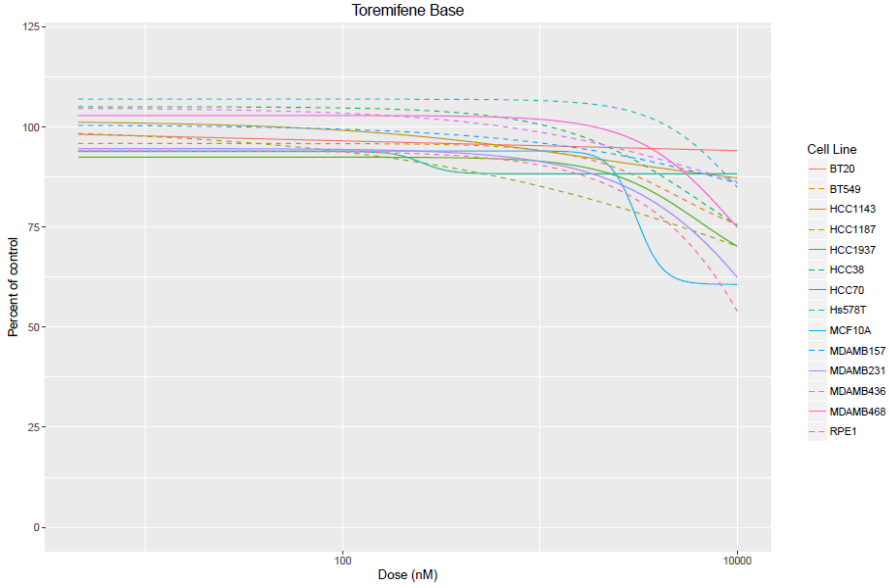

Teniposide
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

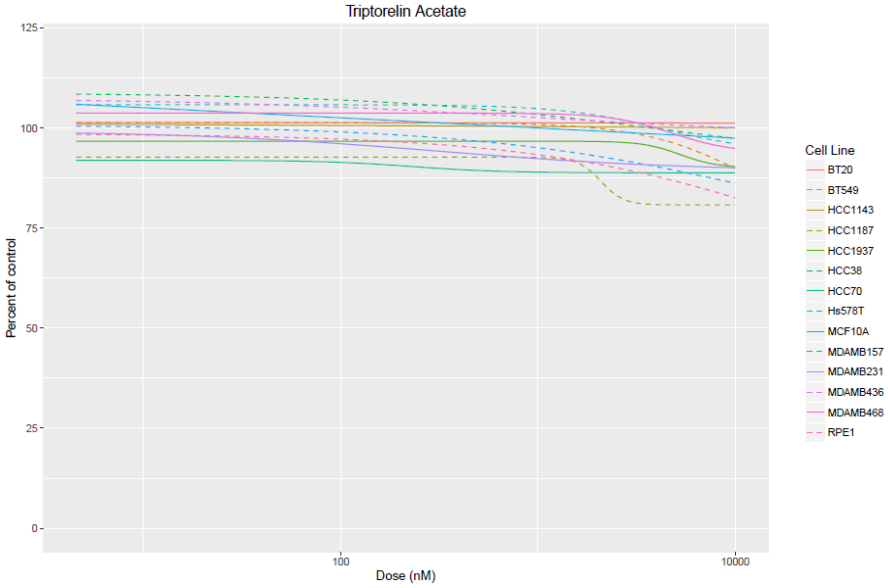

Tamoxifen Citrate
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

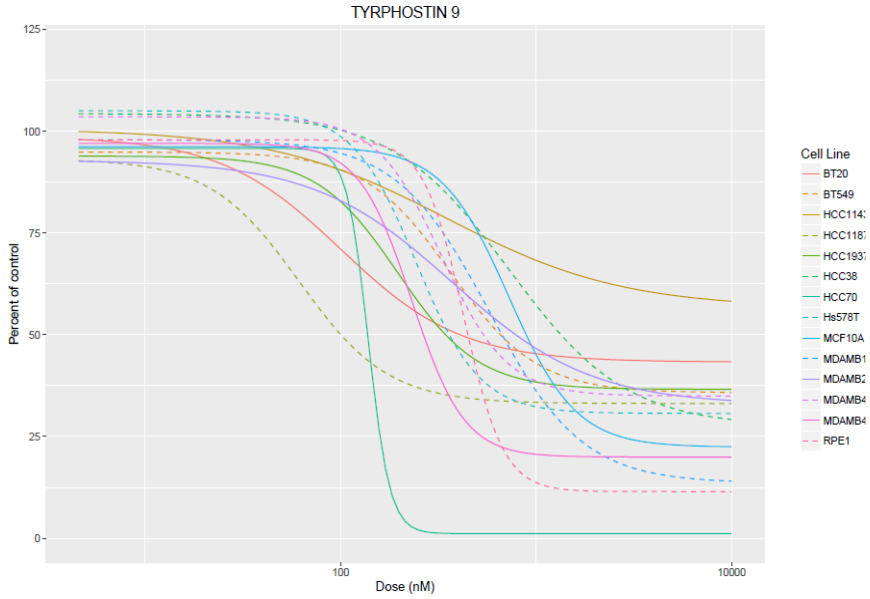

Thioridazine−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

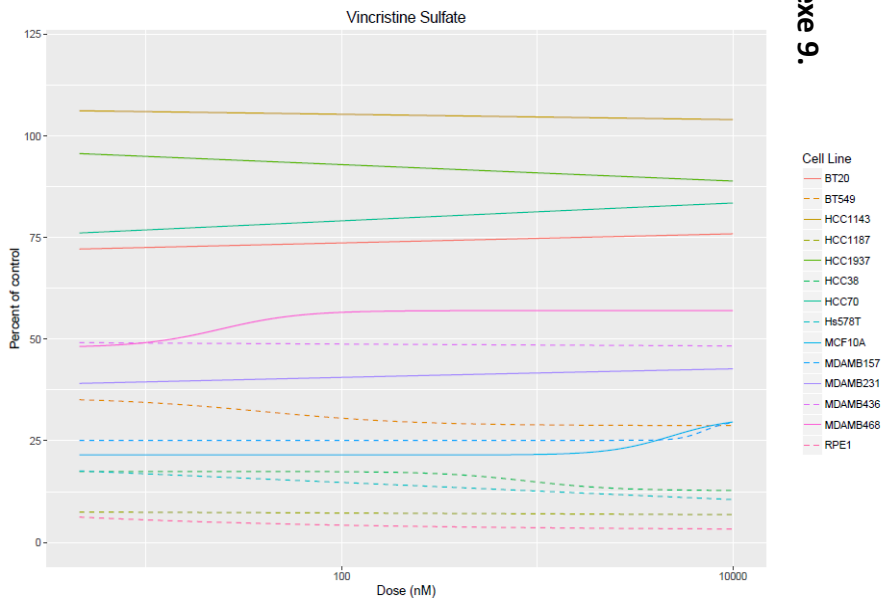

Topotecan−HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

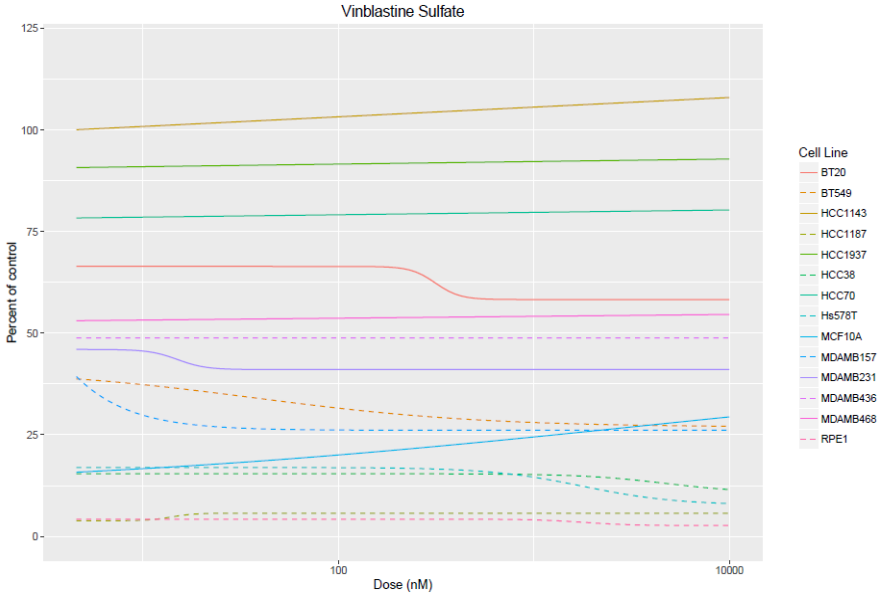

Trifluoperazine− HCl
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

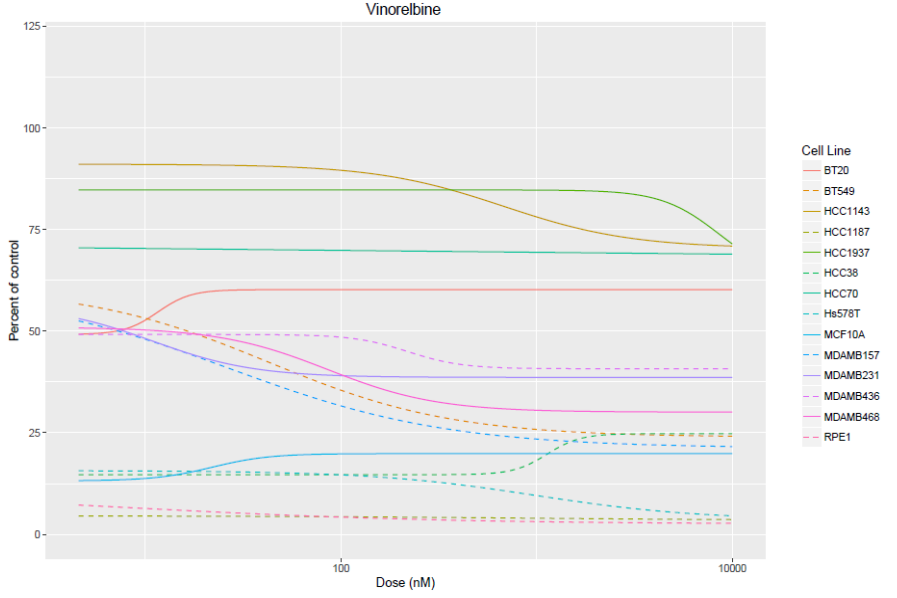

Toremifene Base
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

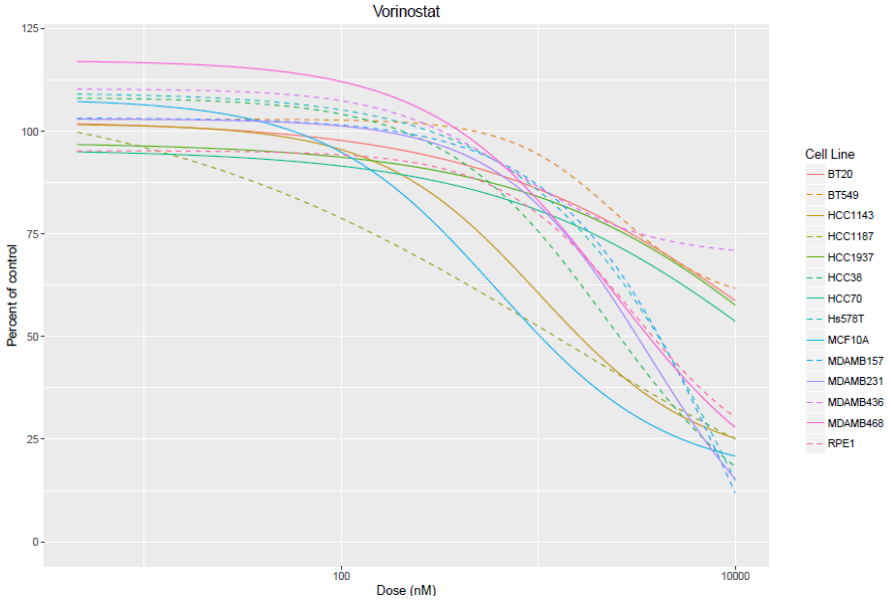

Triptorelin Acetate
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

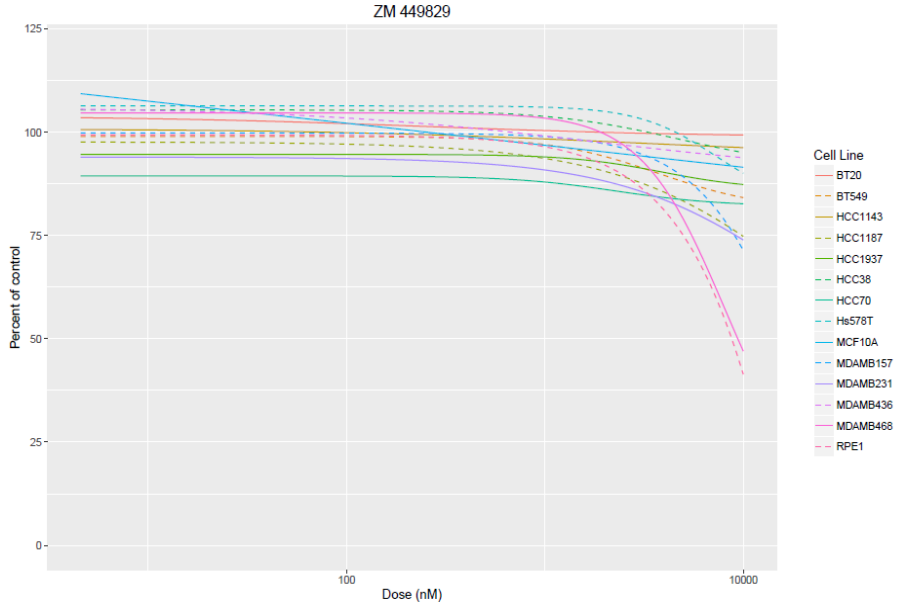

TYRPHOSTIN 9
Percent of control
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

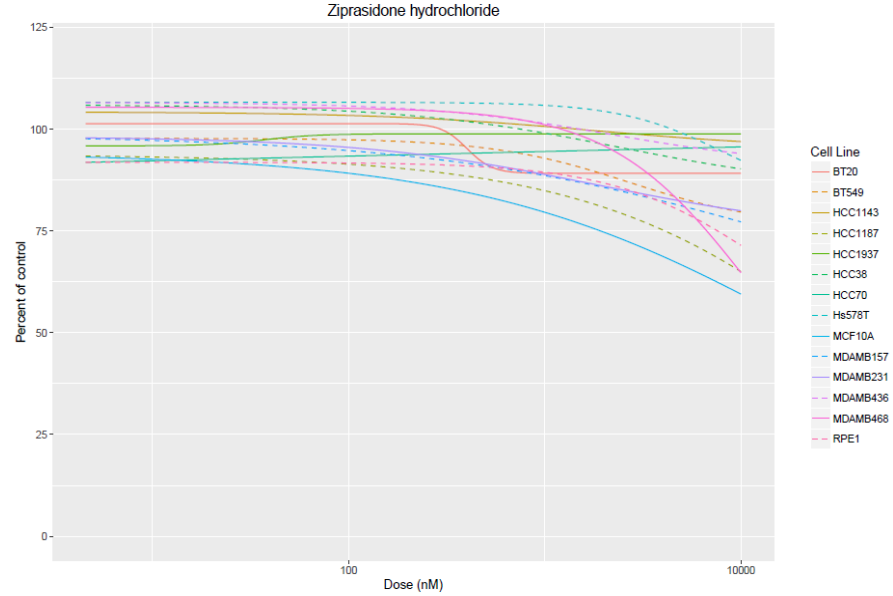

Vincristine Sulfate
Percent of control
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1


Vinblastine Sulfate
Percent of control
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1


Vinorelbine
Percent of control
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1


Vorinostat
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1


ZM 449829
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1


Ziprasidone hydrochloride
Percent of control
125
100
75
50
25
0
100
10000
Dose (nM)
Cell Line
BT20
BT549
HCC1143
HCC1187
HCC1937
HCC38
HCC70
Hs578T
MCF10A
MDAMB157
MDAMB231
MDAMB436
MDAMB468
RPE1

Annexe 10. Présentations et posters.

I. Présentations orales

-Présentation d'Unité_Département de recherche translationelle_ Institut Curie
Juillet 2016. *Studying drug sensitivity in in Triple Negative Breast Cancer : Enter the third world!*

-Présentation d'Unité_U932 Immunité et Cancer_Institut Curie
Octobre 2016. *Understanding mechanisms of resistance to treatment in Triple Negative Breast Cancer: Identification of markers predicting sensitivity/resistance to treatment and compounds leading to potential new therapeutic schemes.*

-Montpellier-France, Octobre 2016
SIRIC Workshop-Résistance au Traitement. *Drug Repurposing to overcome resistance to treatment in triple negative breast carcinoma.*

-Présentation d'Unité_Département de recherche translationelle_ Institut Curie
Janvier 2018*. Triple negative breast cancer drug screening : Even cells get the blues.*

-Présentation d'Unité_Département de recherche translationelle_ Institut Curie
Février 2019. *Even cells get the blues : Deciphering serotonin metabolism and emerging therapeutic opportunities in TNBC.*

-Roscoff 2019
15èmes Journées Scientifiques de l'Ecole Doctorale de Cancérologie. *Implication du métabolisme de la sérotonine dans les cancers du sein triple négatifs et perspectives thérapeutiques.*

II. Présentations affichées

-Cavtat-Croatia, September 2019.
EMBO Worshop-The ubiquitin system : Biology, mechanisms and roles in disease. *Identification of Auranofin as a portent NF-κB inhibitor that exhibit strong cytotoxic activity in triple negative breast cancer cells lines.*

-Paris-France, Juin 2019
Young Research in Life Science Annual Meeting. *Drug Repurposing strategy identifies Serotonergic Modulation as a new therapeutic option in Triple Negative Breast Cancer.*

-Egmond Aan Zee-Pays Bas, Avril 2019
IABCR 2019-31st International Association for Breast Cancer Research. *Drug Repurposing strategy identifies Serotonergic Modulation as a new therapeutic option in Triple Negative Breast Cancer.*

-New York-USA, Mars 2019.
Nature Conference-The Tumour Cell: Plasticity, Progression and Therapy. *The specific contribution of ZEB1 expression and RhoA activation to cell polarity remodeling during early stages of TGKβ-induced EMT*.

-Lyon-France, Mars 2019.
2nd Workshop-Cancer Cells On Chip. *Study of cell migration and nucleus stiffness using microfluidic devices in Triple-Negative Breast Cancer cell lines.*

-Barcelone-Espagne, Novembre 2018.
Retraite d'Unité_U932 Immunité et Cancer. *Drug Repurposing Strategy Identifies New Therapeutic Targets in Triple Negative Breast Cancers.*

-Roscoff 2018
14èmes Journées Scientifiques de l'Ecole Doctorale de Cancérologie. *Etude des mécanismes de résistance au traitement dans les cancers du sein triple négatifs : recherche de marqueurs de sensibilité/résistance et recherche de nouveaux schémas thérapeutiques par criblage de molécules à haut débit.*

III. Conférences et workshops assistés

-Bordeaux-France, Mai 2019
Meet2Win. 5th European Innovative Oncology Partenering Convention.

-Rochefort-en-Yvelines-France, Juillet 2018
Ecole de l'innovation thérapeutique 2018-Aviensan-Ariis.

-Paris-France, Novembre 2017
PACRI Career Development in oncology workshop: Planning your career in Academia & beyond.

-Albufeira-Portugal, Octobre 2016
Summer School in Translational Cancer Research-Cancer Core Europe.

-Lisbonne-Portugal, Octobre 2016
Microscopy workshop "High-Resolution Light Microscopy: Cancer Cell Migration in Space and Time".

IV. Comité de thèse

05 Février 2018_Institut Curie
Personnes présentes : Sergio ROMAN-ROMAN, Fabien REYAL, Raphael Gaillard, Franck Perez, Jacques Camonis et Marie Christine Multon.
Compte rendu disponible en annexe 11.

Annexe 11. Comité de thèse du 05 Février 2018.

RAPPORT DU COMITE DE THESE

Ce formulaire constitue une aide à l'avancement du travail de thèse du/de la doctorant(e). L'original est à adresser au secrétariat de l'école doctorale, des copies au/à la doctorant(e), au/à la responsable de la thèse et au directeur de l'équipe d'accueil.

DOCTORANT(E) : Alice PINHEIRO		DATE DU COMITE : 5 février 2018
COMPOSITION	Responsable de la thèse :	Sergio Roman-Roman
	Co direction éventuelle :	Fabien Reyal
	Membres du comité :	Frank Perez, Raphaël Gaillard, Jacques Camonis
	Référent de l'école doctorale	Marie-Christine Multon

	CRITERES	**AVIS**		**Commentaires**
		-	+	
1	Maitrise du sujet dans son ensemble tant du point de vue des concepts scientifiques et techniques.		**+**	Alice nous a fait un très bon exposé de son travail, en mettant le focus sur les résultats du criblage en 2D sur des lignées TNBC et en choisissant de s'intéresser plus particulièrement aux molécules psychoactives. La cytotoxicité de ces molécules n'ayant jamais été décrite sur les TNBC, un travail de compréhension du mécanisme d'action a été mené de façon très rationnelle. Alice maîtrise les techniques utilisées pour son sujet de thèse mais a aussi une connaissance extensive de la littérature.
2	Objectifs clairement définis et exposés		**+**	Alice nous a présenté les objectifs de sa thèse mais a choisi de ne présenter qu'une partie des résultats de façon à orienter notre discussion sur la meilleure façon de les présenter, afin d'être en mesure de les publier dans une revue à fort impact.
3	Utilisation de méthodologies qui ne sont pas d'usage courant dans le laboratoire ; si oui, lesquelles ?		**+**	Alice a contribué à la mise en route d'un nouveau laboratoire et toutes les méthodologies utilisées étaient donc à mettre au point.
4	Collaborations établies ou envisagées, si oui, lesquelles ?		**+**	En fonction du profil des hits sortis du screening, une collaboration avec le laboratoire de Raphaël Gaillard a été établie

				Collaboration avec l'équipe de physico-chimie de Curie
5	Progression du projet		+	Alice est environ à mi-thèse, et le projet est bien avancé. Néanmoins, il faut maintenant prioriser les manips de façons à pouvoir publier cette partie du travail.
6	Cohérence du projet.		+	Excellente : on attend aussi les résultats du criblage 3D
7	Capacité à formuler des hypothèses		+	Très bonne
8	Capacité de synthèse		+	Excellente
9	Curiosité scientifique et motivation		+	Excellente
10	Présentations orales (posters – communications orales – maitrise de l'anglais)		+	Présentations dans le cadre des réunions de département et au congrès inter-SIRICs (résistance aux traitements). Présentera ses travaux à Roscoff cette année. Bonne maîtrise de l'anglais.
11	Publications		+/-	3 publications mais pas encore de papier dans le cadre de sa thèse.
12	Formations complémentaires suivies		+	Agrément animaleries Cours de chimiothérapie anti-tumorale de l'IGR DU Valorisation de la Recherche
13	Intégration dans l'équipe			L'équipe vient d'être crée …

- : point faible du doctorant + : point fort du doctorant

Quelle est la qualité de la communication entre la doctorante et le / la directeur de thèse – si nécessaire, veuillez expliciter les problèmes rencontrés et les points de vue de chacun
Semble très bonne

Progression du projet et appréciation générale : Bonne progression, excellente connaissance du sujet, très bonne démarche scientifique.
Il a été demandé à Alice de nous envoyer sous peu le plan de la publication de son travail afin que nous puissions l'aider à optimiser l'impact du papier.

Le / la doctorant(e) devra fournir un rapport indépendant et éventuellement faire part de ses remarques.
Le rapport nous a été envoyé

Fait à : Institut Curie-Paris
Le : 5 février 2018

Le référent de l'ED remplit le questionnaire. M-C. Multon.

Annexe 12. Collaborations diverses initiées au cours de la thèse

Les différents travaux que j'ai pu mener au cours de cette thèse ont mené à différentes collaborations scientifiques et diverses de par leur nature scientifique dont à la volée :

- L'équipe du Dr Elaine Del-Nery, responsable de la plateforme de criblage de l'institut Curie pour la mise en place des criblages en 2D et en 3D.

- L'équipe du Dr Glauco R. Souza, président et CSO de la société Nano3D Biosciences (Houston-Texas, USA) pour le développement des modèles cellulaires triple négatifs en 3-Dimensions utilisant la technique de lévitation magnétique.

- L'équipe du Dr Franck Perez, pour la réalisation de signatures de protéines membranaires présentes à la surface des lignées cellulaires triple négatives « NanoCellSign » utilisant des anticorps de type *nanobodies*.

- L'équipe du Dr Raphael Rodriguez et Christian Müller pour l'étude de la sensibilité du composé ironomycine dans les lignées triple négatives.

- L'équipe du Dr Meng-Er Huang et Elie Hatem pour l'étude du stress oxydant dans la réponse au l'auranofin.

- L'équipe du Dr Robert Weil et Emmanuel Laplantine pour l'étude de l'implication de la voie NFkb et des rafts lipidiques dans et l'analyse de la sensibilité à l'auranofin.

- L'équipe du Dr Pierre Genin pour l'étude de l'autophagie dans les lignées triple négatives.

- L'équipe du Dr Philippe Benaroch et Jovan Nikolic pour l'établissement des co-cultures 3D de lignées triple négatives et de macrophages en vue d'analyser leurs interactions.

- L'équipe du Dr Thomas Walter et Joseph Boyd pour l'analyse du criblage phénotypique des 2 lignées triple négatives par des outils de « Bioimage informatics ».

- L'équipe du Dr Véronique Stoven et Benoit Playe pour l'étude chemoinformatique et l'analyse de la diversité chimique des molécules utilisées pour ces différents criblages.

- L'équipe du Dr Elisabetta Marangoni, Fariba Nemati et toute le service du laboratoire d'investigation préclinique (LIP) pour les expérimentations animales réalisées dans le cadre de tout ce travail de thèse.

- le Dr Pierre Gestraud de la plateforme de bioinformatique de l'institut Curie pour les analyses effectuées pour ce projet.

- L'équipe du Dr Eliane Piaggio et Nicolas Nuñez, pour le projet de caractérisation des *checkpoints* immunitaires des lignées triple négatives et de leur modulation par les agents de chimiothérapie conventionnels.

- L'équipe du Dr Manuel Théry et Yoran Margaron pour le projet MATADOR et l'étude de la polarité des lignées triple négatives et du lien entre la position du centrosome et le degré d'EMT.

- L’équipe du Dr Cécile Sykes et Patricia Davidson pour les études de migration cellulaires en systèmes microfluidiques.

- L’équipe du Dr Raphael Gaillard, Pierre Rocheteau et Mylène Fefeu pour la collaboration centrée autour du système sérotoninergique et des antidépresseurs.

- L’équipe du Dr Jean-Marie Launay et Jacques Callebert pour leur expertise en dosage de la sérotonine.

- L’équipe du Dr Keyvan Rezai, directeur du service de pharmacologie de l’institut Curie ainsi que François Lokiec, pour leurs conseils et leur aide à la détermination des éléments pharmacologiques évaluées dans ce projet de thèse.

- L’équipe du Dr Anne Caignard et Louise Rethacker, ainsi qu’Eric Vivier de la société Innate Pharma pour le projet immunitaire autour du gène KIR2DL1 et les cellules NK.

- L’équipe du Dr Antonin Morillon et Julien Jarroux leurs connaissances et leur aide à l’analyse du LncRNA HAR1A identifié.

- Enfin, toute l’équipe de la Valorisation et des Partenariats Industriels de l’institut Curie, ainsi que le Cabinet en Propriété Intellectuelle ICOSA pour les échanges, le stage pratique à leur côté, la rédaction du brevet déposé issu de ce travail et l’aide financière accordée Carnot pour la preuve de concept *in vivo* du projet SEMBREC.

université PARIS-SACLAY
ÉCOLE DOCTORALE
Cancérologie, biologie, médecine, santé (CBMS)

Title : Implication of serotonin metabolism in triple negative breast cancers and clinical perspectives.

Keywords : triple negative breast cancers, serotonin metabolism, biomarkers, screening.

Abstract : Triple negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive form of breast cancers. It accounts for 15-20% of breast cancers. No progress in survival has been achieved since the advent of standard chemotherapy protocols. TNBC is an important clinical challenge. They have the worst outcome among breast cancer subgroups. Given their poor prognosis, their assumed heterogeneity, and absence of any alternative specific targeted therapy, chemotherapy remains the only TNBC treatment. Despite an often good initial response to treatment, more than a half of patients do not achieve a pathological complete response, with a frequent and fast tumor relapse. Several therapeutic approaches have been identified preclinically, but none of these molecules have been shown to be effective on all of these patients. There is a urge for the identification of new treatments. An interesting strategy is the repurposing of medical compounds that were initially not intended for the treatment of a given disease. This strategy takes advantage of the extremely expensive initial research and development effort. This process is potentially efficient and cost-effective as previous clinical trials have been performed and pharmacokinetics/pharmacodynamics and toxicity have been already explored. In order to develop new treatment schemes we addressed the following question: Is there available drugs with strong activity in TNBC? To do so, we performed a high-throughput drug screening on 12 TNBC cell lines to reflect the dramatic heterogeneity of the disease. From this drug discovery program, several interesting compounds were identified with significant anti-tumor potential against TNBC. More particularly, psychoactive compounds regulating serotonin metabolism (*ie* antidepressant drugs and notably serotonin selective reuptake inhibitors-SSRIs) were found to be highly effective "*hits*".

My thesis work turned to the comprehension of serotonin implication in TNBC physiopathology to understand if modulating its metabolism could be of therapeutic interest for TNBC management. Different biological aspects were investigated concerning serotonin effects on TNBC cellular models (serotonin adjunction *in vitro* or endogenous synthesis inhibition). In addition, I established a comprehensive map of the serotonergic landscape in TNBC (biosynthetic capacity, transporters, receptors) that led to the identification of therapeutic targets that would be of interest in the treatment of cancer: HTR1D and HTR1B. Indeed, by blocking these promising targets (with chemical inhibitors or siRNA knockdown) we observed a strong reduction in cell viability in our large panel of TNBC cell lines. Remarkably, we found that their expression levels were associated to poor prognosis in breast cancer, and notably in TNBC subtype with huge dichotomy observed in the outcome, allowing future stratification of TNBC patient management and selection for further targeted therapies. These results pinpoint HTR1D and HTR1B as strong prognosis biomarkers in TNBC. Immunohistochemistry staining was also conducted to confirm the presence of these targets at the protein level in tumor samples. Moreover, I could identify a microRNA regulating one of these receptors: has-miR-599. Consistently, expression levels of this microRNA demonstrated a prognostic impact on TNBC survival. While *ex vivo* data of one SSRI and the dual antagonist of HTR1D/HTR1D receptors shown encouraging efficacy, their preclinical evaluation assessed in a TN PDX model could not allow to demonstrate any significant effect on tumor growth *in vivo*. As a matter of fact, serotonin metabolism is a complex system and TNBC heterogeneity does not permit to conclude on the therapeutic proof of concept of the serotonergic modulation in TNBC with this first attempt. A scientific manuscript of this work is being prepared for publication.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France

Titre : Implication du métabolisme de la sérotonine dans les cancers du sein triple négatifs et perspectives cliniques.

Mots clés : cancer du sein triple négatif, métabolisme de la sérotonine, biomarqueurs, criblage.

Résumé : Les cancers triple négatif (TN) représente la forme la plus agressive des cancers du sein, avec un pourcentage de décès importants. Il existe une grande hétérogénéité au sein de cette maladie en termes de présentation clinique initiale, de caractéristiques biologiques, de sensibilité au traitement et d'évolution. Aucun progrès en survie n'a été réalisé depuis l'avènement des protocoles de chimiothérapie standards. En effet, malgré une bonne réponse initiale au traitement, 65% des patientes résistent aux thérapies actuelles et récidivent ce qui leur confère un pronostic particulièrement sombre. Il y a donc urgence à identifier de nouveaux protocoles de traitement et de nouvelles molécules efficaces pour ces patientes. Une stratégie de plus en plus intéressante actuellement est celle du repositionnement de composés médicaux qui n'étaient initialement pas destinés au traitement d'une maladie donnée. Cette approche a pour avantage de profiter de l'effort de recherche et développement initial extrêmement couteux et de profiter des études pharmacologiques déjà disponibles. J'ai ainsi effectué au cours de ma thèse un criblage de composés chimiques à haut débit sur 12 lignées de cancers du sein TN afin de prendre en compte leur hétérogénéité. A l'issue de ce crible, plusieurs composés se sont avérés intéressants de par leur potentiel anti-cancéreux. Plus particulièrement, des molécules psychoactives impliquées dans le métabolisme de la sérotonine (*ie* antidépresseurs, et notamment les inhibiteurs de recapture de la sérotonine-SSRI) sont apparues comme des « *hits* » forts. Suite à ces résultats, mon travail de thèse s'est orienté plus particulièrement vers la compréhension de l'activité de ces molécules et du métabolisme de la sérotonine dans nos modèles TN afin de comprendre pourquoi ces composés pouvaient présenter un intérêt dans le traitement de ces cancers. Différents aspects biologiques ont ainsi été investigués pour ces antidépresseurs.

J'ai ainsi étudié le rôle exercé par la sérotonine sur mes modèles cellulaires. D'autre part, j'ai entrepris une cartographie des acteurs du métabolisme de la sérotonine afin de caractériser mes modèles. J'ai ainsi découvert deux récepteurs à la sérotonine majoritairement présents, HTR1D et HTR1B, qui ont fait l'objet de recherches approfondies. J'ai ainsi pu démontrer l'intérêt de ces deux récepteurs comme cibles thérapeutiques potentielles dans les cancers triple négatifs. Grace à une étude rétrospective j'ai pu mettre en évidence une corrélation statistiquement significative entre le niveau d'expression de chacun de ces deux récepteurs et la survie des patientes TN. Nous observons ainsi une nette discrimination entre les deux groupes de cancers exprimant peu ou fortement ces gènes. J'ai ainsi pu mettre en évidence que ces deux récepteurs représentent des biomarqueurs pronostiques forts des patientes TN. L'étude immunohistochimique, a permis de confirmer la présence de ces récepteurs dans les tumeurs TN. Par ailleurs**,** j'ai pu identifier un micro ARN régulant l'expression de l'un des récepteurs dans les lignées TN. De façon cohérente, j'ai pu observer un effet pronostique significatif du niveau d'expression de ce micro ARN sur la survie des patientes TN. L'efficacité des composés de type SSRI et d'un antagoniste de nos deux récepteurs a pu être vérifiée sur des cultures *ex vivo* issues de PDX notamment résistantes aux chimiothérapies. L'évaluation préclinique de ces composés a pu être testée sur un premier modèle murin TN de type PDX mais n'a cependant pas permis de démontrer d'efficacité antitumorale *in vivo*. En effet, la complexité du métabolisme de la sérotonine, tout comme l'hétérogénéité biologique des TN requièrent des études plus approfondies afin de pouvoir faire la preuve de concept du ciblage thérapeutique de ces récepteurs et de la modulation du métabolisme de la sérotonine dans ces cancers. Ces travaux font l'objet d'un manuscrit en préparation pour publications dans le cadre de cette thèse.