

# LA SCIENCE DES RÉSEAUX

## PARTIE 1 : EN CANCÉROLOGIE, EN GÉNÉRAL

COUCKE PH A (1)

**RÉSUMÉ :** L'avalanche des données issues de la cascade des «omics», et en particulier la cartographie des interactions protéine-protéine (l'interactome), permettent aujourd'hui - grâce aux bases théoriques et scientifiques établies dans la science des réseaux, et aux développements rapides en intelligence artificielle, en particulier en «machine learning» (avec sa rapidité et sa puissance de calcul) - de disséquer la complexité et la superposition des maladies, ainsi que leur prise en charge. Ceci nous permet également de découvrir de nouveaux gènes clé, de nouveaux biomarqueurs, de nouvelles interactions avec des modalités tant thérapeutiques que diagnostiques (y compris adaptées à l'individu), et nous ouvre de nouvelles perspectives dans les domaines de la prédiction (de la réponse à un traitement) et de la prévention. Les attentes sont donc multiples dans le domaine de la santé. Nous faisons le point - de façon non exhaustive - sur certaines applications dans le domaine particulier de l'oncologie.

**MOTS-CLÉS :** Interaction protéine-protéine - Science des réseaux - Oncologie

### NETWORK SCIENCE. PART 1 : IN ONCOLOGY IN GENERAL

**SUMMARY :** The overwhelming avalanche of data issued from the omics cascade, and particularly the mapping of protein-protein interaction (interactome), allows us to dissect the complexity and overlapping of diseases, as well as their management. With the help of theoretical and scientific bases issued from network science, as well as the rapid evolution of artificial intelligence, in particular machine learning (with its high speed and capacity), we are able today to uncover new driver genes, new biomarkers, new interactions with diagnostic and therapeutic modalities (even for an individual patient). It also opens new perspectives in the fields of prediction of response to treatment as well as prevention. The expectations are particularly high and diverse in health care. We take stock non-exhaustively on some applications in the field of oncology.

**KEYWORDS :** Protein-protein interaction - Network science - Oncology

### LA SCIENCE DES RÉSEAUX EXPLIQUÉE SOMMAIREMENT

Le concept de la science des réseaux n'est pas vraiment connu ni très répandu parmi les soignants. Il s'agit d'une discipline scientifique qui étudie les liens et connexions entre les choses, plutôt que les choses en elles-mêmes. Ce concept est devenu particulièrement plus populaire depuis les travaux du physicien Albert-László Barabási, qui a réellement instauré cette discipline pendant la première décennie de ce siècle (1-3). La National Research Council la définit comme «un savoir organisé à propos des réseaux, basé sur leur étude scientifique» (4). Cette approche théorique et algorithmique des réseaux connaît une application dans quasiment tous les domaines, y compris en santé. Ces réseaux sont constitués de nœuds (*nodes*) et de liens (*links*). Ce qui caractérise les travaux de Barabási, c'est le concept de «réseaux invariants d'échelle» (*scale free networks*) (1, 2). La distribution des degrés de leurs nœuds suit une loi de puissance (relation fonctionnelle entre deux quantités : un changement relatif d'une quantité entraîne un changement relatif de l'autre quantité, en d'autres termes une quantité varie comme une puissance d'une autre  $y = ax^k$

où «a» est la constante de proportionnalité et «k», dont la valeur est négative, représente le degré de la loi), loi utilisée d'ailleurs pour modéliser de nombreux phénomènes dans différents domaines (sociologie, psychologie, technologie, physique). Ces réseaux sans échelle intègrent deux concepts primordiaux : la croissance et l'attachement préférentiel. Par croissance on entend l'augmentation des nœuds au fil du temps. L'attachement préférentiel a trait à la taille du nœud. Plus celui-ci est grand (un véritable «hub»), plus il est susceptible de recevoir des nouveaux liens. Nous n'irons pas plus loin dans l'explication mathématique du modèle qui introduit des notions diverses telles que le degré de distribution, l'indice de Hirsch (aussi appelé l'indice *Lobby*, comme mesure de centralité), la moyenne de longueur de chemin d'accès (la moyenne de la distance entre les nœuds), la corrélation entre le degré des nœuds, et le coefficient de «clustering».

Cette science des réseaux s'avère très utile en médecine, particulièrement quand il s'agit de s'attaquer à la complexité des maladies. Nul besoin d'expliquer que, dans le domaine de la santé, les soignants font face à une réelle avalanche de combinaisons thérapeutiques possibles, tant au niveau du choix des agents actifs qu'en matière de doses (posologie). L'approche quantifiée des liens entre les cibles médicamenteuses et les protéines propres à la maladie dans l'interactome protéine-protéine humain permet d'identifier des combinaisons possibles pour une maladie donnée (5).

(1) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

## LA SCIENCE DES RÉSEAUX EN CANCÉROLOGIE EN GÉNÉRAL

On évoquera - de façon non exhaustive - l'intérêt de la science des réseaux pour la découverte et le développement de nouveaux moyens thérapeutiques, la recherche de biomarqueurs spécifiques (tant pour la personnalisation des traitements, la prédiction de la réponse, mais aussi pour l'amélioration des processus de diagnostic). Afin de restreindre le sujet, nous n'aborderons pas ici son utilité dans la reconnaissance de gènes et de voies de signalisation intra-cellulaire, éléments clés dans la compréhension du développement et de la progression du cancer. Dans un deuxième article, nous illustrerons son potentiel dans le domaine plus particulier de la radiothérapie (6).

### RECHERCHE DE BIOMARQUEURS : L'APPROCHE TOPOGRAPHIQUE

Considérons une mutation génique. L'effet phénotypique de la mutation ne se limite pas au changement de fonction de ce gène unique, mais va largement au-delà dans l'interactome (celui-ci correspond aux réseaux d'interactions fonctionnelles entre les composants même des différents réseaux constitués de milliers de gènes, de métabolites et de protéines) (3). Donc la maladie est la résultante de processus multiples patho-biologiques, qui interagissent dans un réseau complexe. L'étude des constituants et de la dynamique de ces réseaux permet donc de découvrir de nouveaux biomarqueurs (signatures de l'altération du réseau et de son intégrité fonctionnelle), de mieux classer les maladies et, *in fine*, ouvre potentiellement la voie vers des traitements plus ciblés et plus efficaces individuellement (en lieu et place d'une approche dite de type «cohorte»).

Ces dernières années, grâce à des efforts soutenus de la communauté scientifique internationale, les plans de ces interactomes humains (moléculaires et phénotypiques) se sont grandement améliorés. Ils sont devenus plus complets et plus précis, ce qui permet de mieux exploiter aujourd'hui la science des réseaux.

On sait que certaines protéines (résultats finals de la transcription des gènes) sont de véritables «hubs». Ces protéines multi-connectées sont encodées par des gènes dits «essentiels». Pour des cancers pulmonaires épidermoïdes, les mutations de gènes à l'origine d'une régulation à la hausse de certaines protéines, entraînent une variation phénotypique plus importante par rapport à celle observée quand

il s'agit de mutations de gènes à l'origine d'une régulation à la baisse de la protéine (7). Pour les premiers (gènes essentiels), la localisation topographique dans le réseau est d'ailleurs clairement plus centrée par rapport à ces autres gènes, situés plus en périphérie du réseau. Ces gènes activés (à l'origine d'une régulation à la hausse), sont situés dans ce qu'on a tendance à appeler «le centre fonctionnel de l'interactome».

Il est donc fort utile d'identifier ces centres fonctionnels et les multiples connexions. Par le biais de l'étude topographique, on peut donc distinguer trois types de phénomènes (qui interagissent) : un module topologique («clustering»), un module fonctionnel (agrégation de nœuds à la fonction similaire), et un module de maladie (à l'origine de la disruption d'une fonction provoquant la maladie) (3). L'IA permet de décrire mathématiquement la topographie et la diffusion, donc les liens.

Les protéines impliquées dans le cancer ont en moyenne deux fois plus de liens que les protéines non-impliquées (8). Dans un processus malin, comme dans d'autres maladies, on observe clairement une propension élevée d'interactions entre protéines impliquées dans des processus biochimiques similaires. Ceci a une utilité pratique. Si on découvre ce genre de composants, il est plus que probable que l'on sera capable d'en découvrir d'autres à proximité dans le réseau, et qui y sont liés. Différents modules de maladie peuvent s'entrecroiser topographiquement, ce qui implique que des perturbations liées à un patho-phénotype peuvent avoir un effet sur un autre patho-phénotype. La cartographie des ces modules pathologiques correspond à l'établissement d'un «*diseasome*», ouvrant la voie vers l'établissement de nouvelles approches thérapeutiques, diagnostiques, et de prévention.

Par ailleurs, l'identification de réseaux moléculaires propres à un cancer et à un individu, est la voie royale vers le traitement personnalisé et la médecine de précision. Pour cela, il faut donc identifier les biomarqueurs du module de maladie propre à l'individu, et les comparer à un réseau de référence. Ceci permet de détecter des modules de maladies spécifiques au patient, des biomarqueurs de réseau et des gènes conducteurs (9).

Toutefois, l'identification d'un seul biomarqueur basé sur un seul gène ne permet ni spécificité, ni précision (10). L'alternative est donc de faire appel à une palette de biomarqueurs, comme cela a été le cas pour le développement, par exemple, du MammaPrint, basé sur 70 gènes (11). Le changement phénotypique

est de toute façon la résultante d'une collaboration entre de multiples gènes, dans un module fonctionnel d'un réseau. Il est donc essentiel d'identifier ces modules comme source de biomarqueurs potentiels. Les techniques de l'analyse réseau le permettent aujourd'hui. À titre d'exemple, en utilisant une approche appelée mRank, 69 gènes ont été identifiés pour les carcinomes hépatocellulaires comme biomarqueurs potentiels (10). La technique mRank fait d'abord appel à une technique itérative de détection de modules, guidée par des états phénotypiques, pour en extraire la sous-structure de la communauté de gènes du réseau global et, par la suite, classe les modules par blocs pour les hiérarchiser sur base de la centralité topologique hypergraphique.

### LA SCIENCE DES RÉSEAUX EN PHARMACOLOGIE : L'INTÉRÊT DE CERTAINS PRODUITS, EN PARTICULIER DES PRODUITS NATURELS ?

Ces concepts de réseaux sont de plus en plus utilisés en pharmacologie. Si on tient compte du concept réseau et de sa dynamique, il est très peu probable que l'on découvre une «balle magique» unique. Il est, par ailleurs, quasiment certain que l'utilisation d'une substance dite active influence effectivement plus qu'un seul nœud dans le réseau. Logiquement, il vaut mieux partir du principe qu'il est plus utile et plus efficace d'utiliser une association de plusieurs composantes actives, visant simultanément plusieurs cibles et qui interagissent. Ceci sous-tend l'approche classique par polychimiothérapie, mais en même temps, comporte aussi un risque majoré d'effets secondaires.

L'approche réseau permet d'identifier certaines cibles, et donc certains médicaments. Ceci a été utilisé pour identifier, par exemple, de possibles interactions entre produits naturels (PN) et des médicaments antinéoplasiques (AN) (12). En utilisant la banque de données du Reactome (banque de données disponible gratuitement en ligne qui liste les cibles de PN), les chercheurs ont augmenté de 61 % la couverture des voies moléculaires, par rapport à la seule utilisation du *Cancer Targetome* (regroupement d'informations issues de 4 ressources publiques, accessibles en ligne, sur l'interaction entre médicaments et cibles, et sur la bio-activité des AN approuvés par la Food and Drug Administration = FDA). Par PN, on comprend ceux qui sont issus d'organismes marins, de bactéries, de champignons et de plantes, tout comme les vitamines, les minéraux et les probiotiques. Dans l'étude citée, seuls les extraits de plantes et de champignons ont été utilisés,

et uniquement quand il s'agit d'un composant isolé. Pour certains d'entre eux, la FDA a d'ailleurs déjà émis un avis d'innocuité quant à leur consommation par l'homme. Par cette approche réseau, le nombre de voies couvertes est significativement augmenté, tout comme d'ailleurs le nombre de cibles dans chacune de ces voies. En étudiant par ailleurs les gènes responsables, le groupe a retrouvé 24 voies enrichies de gènes n'ayant aucune interaction avec un moyen AN classique mais, par contre, ayant au moins une affinité augmentée (utile) pour un PN. Il semblerait bien que ce groupe a mis le doigt sur la complémentarité potentielle entre AN classiques et PN. L'équipe fait plusieurs constats : il y a une topologie similaire entre les cibles des PN et les cibles des AN dans les réseaux biologiques sélectionnées (Reactome et Targetome). Deuxième constat : l'approche mathématique typique de la science des réseaux permet de quantifier la centralité des nœuds cibles (cibles pour les PN uniquement, cibles pour les AN uniquement, et cibles pour les deux c'est-à-dire AN et PN), et de déterminer le degré de centralité. L'interaction entre AN et PN peut être expliquée par différents phénomènes : ceux liés à des changements de pharmacocinétique, des mécanismes coalistiques (on parle d'un mécanisme «coalistique» quand deux composants interagissent pour en former un troisième, nouveau) ou par des actions indépendantes. On comprend tout de suite l'intérêt économique de telles approches. Ces PN sont, par définition, naturellement disponibles et sont donc utilisables à moindre coût. N'oublions pas non plus qu'un tiers des moyens AN développés par le secteur industriel entre 1981 et 2014 sont, au départ, issus du monde des plantes (13). Par ce type d'approche, l'équipe de Portland (Or, USA) a identifié parmi d'autres, la «rocaglamide», un produit naturel issu de la plante *Aglaia*, qui cible la protéine NF-κB1 (protéine centrale pour plusieurs processus, qui fonctionne comme activateur transcriptionnel impliqué dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire donc liés au cancer, à l'inflammation et la croissance cellulaire). À la lecture des articles déjà publiés sur la rocaglamide, ils se sont rendus compte de son effet antitumoral (du moins dans des conditions expérimentales, *in vitro* et *in vivo*), mais accessoirement aussi d'un potentiel effet protecteur au niveau des cellules saines (12).

Un groupe indien a identifié par l'analyse des cibles thérapeutiques et tumorales (les voies de signalisation tumorale), dans les réseaux de protéines (PPI network), ainsi que les données de «docking moléculaire» la tétrandrine

présente dans les racines de *S. terandra* (extrait de plante qui fait également partie de la médecine traditionnelle chinoise). Les cibles de cette «tétrandrine» sont les voies de signalisation mTOR, PI3K-Akt, Jak-STAT et MAPK, voies bien connues par les oncologues (14). Les protéines cibles sont p53, Myc, Jun, MAPK, Ras, mTOR, CyclinD1 et Akt, fréquemment visées par les moyens AN utilisés actuellement en oncologie médicale.

### LA SCIENCE DES RÉSEAUX EN PHARMACOLOGIE : QUELLES ASSOCIATIONS AVEC ET ENTRE ANTINÉOPLASIQUES CLASSIQUES ?

Les substances AN font partie de l'arsenal classique en oncologie. Ces AN ne sont pas très spécifiques, malheureusement. On observe donc, lors de leur utilisation en clinique, la survenue fréquente d'effets secondaires multi-systémiques. Vu la complexité de la maladie cancéreuse ciblée, on a tendance à associer plusieurs AN. Les chercheurs en développent continuellement des nouveaux, dont on espère qu'ils seront plus spécifiques. Ceci représente bien entendu un effort de recherche considérable, à des coûts exorbitants. Il serait plus économique de détecter des substances déjà utilisées pour d'autres indications. En utilisant l'approche réseau, en récupérant les signatures transcriptomiques perturbées propres à la maladie provenant du Cancer Genome Atlas (accessible en ligne à l'adresse suivante <https://portal.gdc.cancer.gov>) pour 5 pathologies cancéreuses distinctes (adénocarcinome du sein et du côlon, cancer épidermoïde du poumon, cancer hépatocellulaire, et adénocarcinome de la prostate), et les caractéristiques propres des 430 AN considérés (en particulier leur structure chimique et leur mécanisme d'action, disponibles en ligne aux adresses suivantes : <https://www.opentargets.org> et <https://lincsproject.org>), les chercheurs concluent que le paclitaxel (drogue ciblant le fuseau), de par sa localisation topographique dans le réseau multicouches, est un candidat sérieux dans les associations d'AN visant ces 5 types de cancers (ce qui, *de facto*, est effectivement appliqué en clinique) tout comme d'autres drogues du fuseau (la vinblastine et la vincristine) (15). Accessoirement, ils ont découvert des gènes non liés au cancer qui pourraient servir de cibles potentielles. Une substance qui revient de façon récurrente dans les associations possibles ainsi découvertes est la carbétocine (un analogue d'ocytocine utilisée pour les hémorragies post-partum). On retrouve aussi d'autres candidats comme des antidiépresseurs (la phénelzine et la tranlylcypromine

- des inhibiteurs de la monoamine oxydase), des antithyroïdiens (méthimazole et carbimazole). Ils ont également observé une position assez proche dans le réseau pour un sédatif et hypnotique (la clométhiazole, utilisée dans le sevrage alcoolique). Malheureusement, dans cette étude, les immunomodulateurs n'ont pas été analysés et pourtant, ceux-ci sont largement utilisés aujourd'hui pour différents types de cancers (15).

Une équipe chinoise a utilisé NEXGB (Novel framework for EXtreme Gradient Boosting), un modèle de prédiction basé sur l'intégration de plusieurs réseaux, en utilisant les données du PPI (Protein-Protein Interaction network, disponible en ligne sur [ppi-net.org](http://ppi-net.org)), en y superposant les caractéristiques protéiques de lignées cellulaires (CCLE = Cancer Cell-Line Encyclopedia, disponible sur <https://sites.broadinstitute.org/ccle/>) ainsi que les modules protéiques résultant des effets entre AN et ces lignées cellulaires cancéreuses (5). Ils ont testé NEXGB sur deux banques de données établies (en l'occurrence Oncology-screen, correspondant à un total de 4.176 combinaisons sur 29 lignées avec 21 AN, et en particulier DrugCombDB, totalisant 69.436 combinaisons avec 76 lignées et 764 AN).

Le modèle NEXGB fait encore mieux et permet de mettre en lumière des liens entre certaines lignées cancéreuses et certaines associations d'AN. L'analyse algorithmique permet de gagner énormément de temps par rapport à l'approche plus classique, basée sur du dépistage à haut débit (HTS = High Throughput Screening; tester différents candidats sur une batterie de lignées sélectionnées) (16). Ceci devient extrêmement laborieux dès le moment où on s'intéresse aux multiples combinaisons possibles d'AN, à des doses variées.

Les substances AN manquent souvent de spécificité d'action (effets secondaires fréquents) et rapidement, s'installe également une résistance aux traitements. Pour certains, la solution résiderait dans la prudence avec laquelle ces AN sont utilisés. Des voix s'élèvent pour changer la donne en matière de chimiothérapie. Il serait souhaitable - en lieu et place de l'approche actuelle qui consiste à frapper fort d'emblée avec un cocktail explosif et toxique d'AN - de pousser le cancer intelligemment et progressivement dans une évolution Darwinienne, qui aboutit sur une voie sans issue où sa capacité de résistance s'épuise (17). Il s'agit là, toutefois, d'un réel changement de paradigme thérapeutique.



## AUTRES EXEMPLES D'APPLICATIONS EN CANCÉROLOGIE

On utilise aussi la science des réseaux pour permettre d'identifier les comorbidités dans le contexte du cancer pulmonaire, en partant de la similarité entre les ontologies de ces maladies (18). L'ontologie s'intéresse à la genèse des entités médicales (maladies, signes cliniques, biologiques et radiologiques, les symptômes et les syndromes). En représentant le cancer pulmonaire et les comorbidités comme un réseau, on peut identifier le degré de similarité entre le cancer pulmonaire et, par exemple, les pathologies vasculaires, cardiaques, pulmonaires, les anomalies des systèmes immunitaire, osseux, pancréatique et métabolique («diseasome», où les nœuds sont des maladies et les liens les corrélations). Les auteurs veulent aller plus loin dans leur investigation en explorant les gènes reliés à ces maladies, représentés dans un réseau communautaire multicouches, pour détecter des chevauchements, et éventuellement identifier de nouveaux moyens thérapeutiques.

Un dernier exemple, dans cette sélection bien entendu non exhaustive, est l'utilité de la science des réseaux pour identifier un mécanisme de tolérance immunitaire en cancérologie, et élaborer de nouvelles hypothèses. Ceci a été fait dans l'adénocarcinome pulmonaire, avec l'espoir de découvrir un mécanisme qui explique la tolérance immunitaire de l'hôte par rapport à l'intrus que représente l'adénocarcinome. En étudiant le réseau régulateur des gènes pour l'adénocarcinome pulmonaire, les chercheurs ont découvert un module fonctionnel constitué de plusieurs gènes (dont PSG : Pregnancy Specific Glycoprotein) (19). En recherchant dans le TCGA (The Cancer Genome Atlas), on observe que 20 % des patients avec des cancers du poumon, de l'utérus, du sein et du côlon ont un PSG élevé et ceci est associé à un mauvais pronostic. Les autres gènes qui font partie de ce cluster, et qui sont eux aussi présents dans le placenta, pourraient également avoir un effet potentiellement délétère en matière de survie. Ce PSG est plus qu'utile pendant la grossesse, grâce à son effet modulateur sur la réponse immunitaire car il initie la production de cellules régulatrices CD-4 T-regs qui contiennent CTLA-4 et freinent ainsi la réponse immunitaire, empêchant le rejet de l'embryon d'abord et du fœtus par la suite. Il l'est nettement moins du point de vue du patient souffrant de cancer, quand ces régulateurs T-regs empêchent les cellules immunocompétentes de s'attaquer à des cellules tumorales qui ont

acquis des néo-antigènes par leurs mutations, et qui se différencient donc clairement des cellules saines. L'avantage potentiel d'un point de vue du traitement anti-cancéreux réside dans l'élaboration d'anticorps anti-PSG qui n'auraient pas comme effet secondaire une possible réaction auto-immunitaire, comme c'est le cas quand on bloque le CTLA-4. D'ailleurs, pendant la grossesse, on observe que la jeune femme enceinte qui souffre d'une maladie auto-immune (comme par exemple l'arthrite rhumatoïde) est généralement moins symptomatique.

## CONCLUSIONS

L'explosion de la quantité et de la qualité des données provenant de sources variées (complexosome) implique des méthodes d'analyse basées sur la puissance et la rapidité des technologies analytiques développées dans le domaine de l'IA, et une approche quantitative et scientifique dont les préceptes ont été établis par les pionniers de la science des réseaux (20).

L'hypothèse de base qui sous-tend cette approche est que la maladie est la traduction d'une perturbation holistique et complexe (génétique et épigénétique). La maladie est rarement la résultante d'une seule anomalie génétique. Par conséquent, le concept thérapeutique de «balle magique», traditionnellement largement répandu en oncologie, est une vue de l'esprit, et de loin trop réductionniste. Mais ce constat est aussi valable dans d'autres domaines de la médecine.

Voir la problématique par la perspective d'un réseau (multicouches), en étudiant ses nœuds et ses liens, permet d'engranger des bénéfices tant au niveau du diagnostic, du traitement, mais également en matière de prédiction de réponse et de prévention. La science des réseaux n'est pas simplement une nouvelle stratégie pour analyser les mécanismes biologiques et pathologiques. C'est une approche «unificatrice qui s'attaque à la complexité de la biologie et de la maladie, de manière informative à des fins diagnostiques et thérapeutiques» (21).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Barabási A-L, Albert R. Emergence of scaling in random networks. *Science* 1999;**286**:509-12.
2. Barabási A-L. Scale-free networks: a decade and beyond. *Science* 2009;**325**:412-3.
3. Barabási A-L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011;**12**:56-68.

4. National Research Council. 2005. Network Science. Washington, DC: The National Academies Press. Available from: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/11516/network-science>. Dernière consultation 29/01/2024.
5. Cheng F, Kovács IA, Barabási AL. Network based prediction of drug combinations. *Nat Commun* 2019;**10**:1197.
6. Coucke PhA. La science des réseaux. Partie 2 : en radiothérapie. *Rev Med Liege* 2024;**79**;Suppl 1: S129-S132.
7. Wachi S, Yoneda K, Wu R. Interactome-transcriptome analysis reveals the high centrality of genes differentially expressed in lung cancer tissues. *Bioinformatics* 2005;**21**:4205-8.
8. Johnsson PF, Bates PA. Global topological features of cancer proteins in the human interactome. *Bioinformatics* 2006;**22**:2291-7.
9. Zhang Y, Chang X, Xia J, et al. Identifying network biomarkers of cancer by sample-specific differential network. *BMC Bioinformatics* 2022;**23**:230.
10. Shang H, Liu Z-P. Network-based prioritization of cancer biomarkers by phenotype-driven module detection and ranking. *Comput Struct Biotechnol J* 2022;**20**:206-17.
11. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;**375**:717-29.
12. Chamberlin SR, Blucher A, Wu G, et al. Natural products target networks reveal potential for cancer combination therapies. *Front Pharmacol* 2019;**10**:557.
13. Newman DJ, Gragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod* 2016;**79**:629-61.
14. Bhagya N. Network pharmacology based investigation on the mechanism of tetrandrine against breast cancer. *Phytomedicine Plus* 2023;**3**:100381.
15. Federico A, Fratello M, Scala G, et al. Integrated network pharmacology approach for drug combination discovery: a multi-cancer case study. *Cancers* 2022;**14**:2043.
16. Macarrón R, Hertzberg RP. Design and implementation of high throughput screening assays. *Mol Biotechnol* 2011;**47**:270-85.
17. Hawkes N. Drug resistance: the next target for cancer treatment. *BMJ* 2019;**365**:12228.
18. Rustamaji HC, SuhaRrini YS, Permana AA, et al. A network analysis to identify lung cancer comorbid diseases. *Applied Network Sci* 2022;**7**:30.
19. Mathews JC, Nadeem S, Pouryahya M, et al. Functional network analysis reveals an immune tolerance mechanism in cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;**117**:16339-45.
20. Filetti S. Medicine in the era of network science. *Endocrine* 2019;**66**:433-4.
21. Loscalzo J, Barabási A-L, Silvermann EK. Network Medicine: complex systems in human disease and therapeutics. Cambridge Massachusetts: Harvard University Press;2017. Available from: <http://uionv.com/Joseph%20Loscalzo%20Network%20Medicine%20Complex%20Systems.pdf> . Dernière consultation 29/01/2024.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Coucke Ph A, Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.  
Email : [pcoucke@chuliege.be](mailto:pcoucke@chuliege.be)