

Des outils chimiques pour reprogrammer les cellules tumorales.

Paola B. ARIMONDO^{a,b}, Marie LOPEZ^a, Ludovic HALBY^c

^a ETaC FRE3600 CNRS, Toulouse, France

^b Epigenetic Chemical Biology, Institut Pasteur, Paris, France

^c MFO CNRS, USR3129, Oxford, UK

L'épigénétique joue un rôle essentiel dans la régulation de l'expression de gènes et est impliquée dans des pathologies comme les cancers. Quand en 2001 le génome humain a été séquencé, la communauté scientifique a imaginé que ceci permettrait d'expliquer l'origine et de guérir nombreuses pathologies. Il est rapidement devenu évident que le génome seul ne permet pas d'expliquer la diversité phénotypique et l'impact de l'environnement sur celle-ci. En effet, toutes les cellules de notre corps ont la même séquence d'ADN cependant une cellule de neurone diffère d'une cellule de foie. Ainsi, bien qu'ayant le même ADN, les cellules ne lisent pas les mêmes séquences. Elles ont reçu le même livret d'instructions, mais ne lisent pas les mêmes chapitres ! Les modifications épigénétiques participent à indiquer à la cellule quels chapitres lire et donc quel gène exprimer. Principalement, l'épigénétique est constituée des modifications chimiques de l'ADN et des histones qui régulent l'accès à l'information génétique et donc le phénotype. Ces modifications chimiques sont réversibles, ce qui est un avantage capital pour un chimiste médicinal car il est donc envisageable de les cibler et les modifier pour changer le phénotype cellulaire et ainsi traiter des maladies comme le cancer. En effet, les anomalies du profil épigénétique sont impliquées dans l'initiation et la progression du cancer, ainsi en les modulant chimiquement il est possible de reprogrammer les cellules cancéreuses vers un état moins agressif. La méthylation de l'ADN est une modification épigénétique qui est dérégulée dans les tumeurs. Deux inhibiteurs ciblant cette méthylation sont actuellement utilisés en clinique pour traiter des leucémies (Dacogen™ et Vidaza®) (1). En utilisant plusieurs stratégies chimiques (2-5), nous avons développé de nouveaux inhibiteurs de la méthylation de l'ADN qui sont capables de déméthyler les promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs dans les cellules cancéreuses et réactiver leur expression (6-8). De plus, nous avons appliqué les mêmes stratégies chimiques pour moduler la méthylation des histones.

Références :

- Vispé, Deroide, Davoine, Desjobert, Lestienne, Fournier, Novosad, Bréand, Besse, Busato, Tost, De Vries, Cussac, Riond, Arimondo
Consequences of combining siRNA-mediated DNA methyltransferase 1 depletion with 5-aza-2'-deoxycytidine in human leukemic KG1 cells. **2015**
Oncotarget 6(17):15265-82.

2. Ceccaldi, Rajavelu, Champion, Rampon, Jurkowska, Jankevicius, Sénamaud-Beaufort, Ponger, Gagey, Dali Ali, Tost, Vriz, Ros, Dauzonne, Jeltsch , Guianvarc'h, Arimondo In quest of C5-DNA methyltransferase inhibitors: from screening to the effect on zebrafish embryo development. *ChemBioChem* **2011**, 12, 1337-1345
3. Ceccaldi, Rajavelu, Ragozin, Sénamaud-Beaufort, Bashtrykov, Testa, Dali-Ali, Maulay- Bailly, Amand, Guianvarc'h, Jeltsch, Arimondo Identification of Novel Inhibitors of DNA Methylation by Screening of a Chemical Library. *ACS Chem Biol.* **2013** 8(3):543-8
4. Gros, Chauvigné, Poulet, Menon, Ausseil, Dufau, Arimondo Development of a universal radioactive DNA methyltransferase inhibition test for high-throughput screening and mechanistic studies. *Nucl. Acids Res.* **2013**, 41(19):e185.
5. Asgatay, Champion, Marloie, Drujon, Senamaud-Beaufort, Ceccaldi, Erdmann, Rajavelu, Schambel, Jeltsch, Lequin, Karoyan, Arimondo, Guianvarc'h Synthesis and Evaluation of Analogues of N-Phthaloyl-l-tryptophan (RG108) as Inhibitors of DNA Methyltransferase 1. *J Med Chem.* **2014** 57(2):421-34.
6. Erdmann, Halby, Fahy, Arimondo Targeting DNA Methylation with Small Molecules: What's Next? *J Med Chem.* **2015** 58(6):2569-83
7. Gros, Fleury, Nahoum, Faux, Valente, Labella, Cantagrel, Rilova, Bouhlel, David- Cordonnier, Dufau, Ausseil, Mai, Mourey, Lacroix, Arimondo New Insights on the Mechanism of Quinoline-based DNA Methyltransferase Inhibitors *J Biol Chem* **2015** 290(10):6293-302.
8. Halby, Menon, Rilova, Pechalrieu, Masson, Faux, Bouhlel, David-Cordonnier, Novosad, Aussagues, Samson, Lacroix, Ausseil, Fleury, Guianvarc'h, Ferroud, Arimondo Rational Design of Bisubstrate-Type Analogues as Inhibitors of DNA Methyltransferases in Cancer Cells. *J Med Chem.* **2017** 60(11):4665-4679.

Mots Clés : Epigénétique, Inhibiteurs, Interactions ADN-protéines, Méthylation de l'ADN et des histones.