



www.cnrs.fr



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 27 FEVRIER 2012

Face aux résistances du cancer, de nouvelles molécules voient le jour

Une équipe franco-italienne menée par des chercheurs du CNRS et de l'Inserm¹ vient de découvrir une nouvelle famille de composés qui pourrait permettre de traiter de nombreux cancers, notamment des tumeurs cérébrales et des cancers de la peau. Brevetées par le CNRS, ces molécules bloquent la voie de signalisation Hedgehog, une chaîne de réactions moléculaires dont le dérèglement serait impliqué dans plusieurs cancers. Ces composés pourraient à terme constituer de nouveaux médicaments, mais, dans un premier temps, ils devraient s'avérer de précieux outils pour mieux comprendre le rôle de la voie Hedgehog dans le développement de ces tumeurs et la résistance aux traitements de celles-ci. Effectués en collaboration avec le Laboratoire d'innovations thérapeutiques (CNRS / Université de Strasbourg), ces travaux sont publiés dans le *Journal of Medicinal Chemistry*.

La voie de signalisation Hedgehog est une cascade de réactions biochimiques complexes. Très active lors de l'embryogenèse, elle participe à la prolifération et à la différenciation des cellules, ainsi qu'à la mise en place de nombreux tissus. Chez l'adulte, elle joue notamment un rôle clé dans le maintien de cellules souches dans le cerveau. Le dérèglement de cette voie participerait au développement de nombreux cancers, notamment de tumeurs cérébrales très agressives chez l'enfant.

A l'origine des dysfonctionnements affectant la voie Hedgehog, on trouve notamment des mutations d'un récepteur membranaire appelé Smoothened, maillon essentiel permettant l'activation de cette voie. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont développé des molécules capables de bloquer Smoothened. Grâce à ces composés antagonistes² du récepteur, ils sont parvenus à enrayer le développement de certaines tumeurs. Cependant, les expériences menées sur des modèles animaux et chez l'Homme font état de l'apparition de résistances à ces traitements. De nouvelles mutations de Smoothened dans les cellules tumorales rendent inefficaces les antagonistes chargés de l'inactiver. Voilà pourquoi il est important d'en trouver de nouveaux et de mieux comprendre les mécanismes liés à ces résistances.

Pour découvrir de nouveaux composés antagonistes de Smoothened, l'équipe de chercheurs coordonnée par Martial Ruat a adopté une stratégie originale : un criblage virtuel de banques de molécules informatisées. Parmi quelque 500 000 molécules répertoriées dans ces banques, ils ont recherché celles dont la structure serait susceptible de produire le même effet que les molécules connues pour bloquer

¹ Au sein de l'Unité « Neurobiologie & développement » (CNRS), en lien avec l'Université de Sienna (Italie)

² Est antagoniste une substance qui, en se fixant sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une autre substance, empêche d'obtenir l'ensemble ou une partie des effets produits habituellement par la cellule. Ici les antagonistes ont un effet « inverse » de celui du récepteur « muté ».



www.cnrs.fr



Smoothened. Sur une vingtaine de molécules candidates, les chercheurs en ont sélectionné une. Puis, en modifiant légèrement sa structure afin de l'optimiser, ils ont découvert une famille de composés, appelés MRT. Ils ont ensuite testé leur activité biologique sur des cellules de souris en culture. Résultat : les composés MRT, et plus particulièrement l'un d'entre eux, l'acylguanidine MRT83, bloquent la prolifération des cellules suspectées d'être à l'origine de tumeurs cérébrales. De plus, ces nouveaux composés inhibent Smoothened avec une activité égale ou supérieure à celle de composés déjà connus.

Plusieurs années de tests sont nécessaires avant que de nouvelles molécules prometteuses telles que les composés MRT puissent être commercialisées comme médicaments. Néanmoins, leurs propriétés pourraient permettre d'en savoir plus sur le fonctionnement, la structure tridimensionnelle et la localisation des récepteurs Smoothened. Ces composés MRT aideraient ainsi à comprendre l'origine des résistances que développent les tumeurs. Ces travaux pourraient déboucher sur la découverte de nouvelles cibles et stratégies thérapeutiques pour combattre certains cancers.

Bibliographie

Acylthiourea, Acylurea and Acylguanidine Derivatives with potent Hedgehog inhibiting Activity. Antonio Solinas, Hélène Faure, Hermine Roudaut, Elisabeth Traiffort, Angèle Schoenfelder, André Mann, Fabrizio Manetti, Maurizio Taddei and Martial Ruat. *Journal of Medicinal Chemistry*. 23 février 2012.

Contacts

Chercheur | Martial Ruat | T 01 69 82 36 41 | ruat@inaf.cnrs-gif.fr
Presse CNRS | Priscilla Dacher | T 01 44 96 46 06 | priscilla.dacher@cnrs-dir.fr