

LETTRE D'INFORMATION

Janvier-Février-Mars-Avril 2013

SOMMAIRE

Actualités	p1
Zoom sur...les travaux de l'équipe du Pr JP Bazureau et du Dr F Carreaux à l'ISCR de Rennes 1	p2-3
Publications	p4

Actualités

- Le prochain et 9^e colloque de l'axe Valorisation des produits de la mer en cancérologie co-organisé avec le Pr Valérie Thiéry (LIENSs, UMR CNRS 7266) aura lieu les **jeudi 13 et vendredi 14 juin 2013 à La Rochelle.**
- Le dernier **Comité de Pilotage Scientifique** du Cancéropôle Grand Ouest a eu lieu le 16 avril 2013 à Nantes et avait pour objet la sélection des lettres d'intention dans le cadre de l'appel d'offres interne du Cancéropôle Grand Ouest. Concernant l'axe Valorisation des produits de la mer en cancérologie, la lettre d'intention du projet CRIVOP « Chimiosensibilisation des tumeurs par des inhibiteurs de la voie PI3K/Akt/mTOR » porté par Hélène Bénédicti, a été retenue. La date de retour du projet finalisé est le vendredi 14 juin 2013.
- **Bourses de congrès.** L'axe dispose d'une nouvelle ligne budgétaire qui permet d'aider des étudiants à participer à un congrès national ou international en 2013. Ces bourses sont plafonnées à 1500€. Les modalités d'attribution de la bourse sont les suivantes:
 - être doctorant (4^e*, 3^e, 2^e ou 1^{ère} année) ou post-doctorant
 - nous envoyer une lettre de motivation (avec le titre complet du congrès, les dates, le lieu, le site internet)
 - avoir une communication orale acceptée ou un poster présentant des travaux inscrits dans l'un des volets thématiques de l'axe Valorisation des produits de la mer en cancérologie dans un congrès comportant une session de recherche clinique, de biologie, de nutrition ou de chimie médicinale sur le cancer (mail ou lettre d'acceptation à fournir)
 - nous envoyer le résumé de la communication orale ou par affiche (titre, nom des auteurs, texte), soumis au comité scientifique du congrès choisi
 - indiquer un budget prévisionnel des frais de congrès (inscription, transport, hébergement, restauration) et préciser quelles seraient les autres sources de financement potentielles
 - fournir avant le départ, le fichier pdf du poster ou le diaporama de votre communication orale. Chacun de ces documents devra comporter le logo du Cancéropôle et une phrase de remerciements (We thank Cancéropôle Grand Ouest, strand "Valorisation des produits de la mer en cancérologie" (www.canceropole-grandouest.com)).

A l'issu du congrès, le doctorant sera sollicité:

- pour présenter ses travaux lors des réunions d'axe ou des journées Cancéropôle Grand Ouest
- pour faire un résumé écrit d'une des conférences les plus pertinentes du congrès. Le texte pourra être publié dans une des lettres d'information de l'axe.

2 dossiers de demandes de bourses ont déjà été reçus. Dans l'attente des prochains...

* les étudiants ayant soutenu leur thèse lors de leur 4^e année et restant encore dans leur laboratoire pour finir leurs travaux.

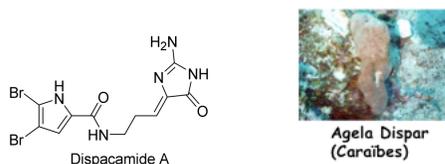
Depuis une décennie, la recherche sur les molécules d'origine marine fait l'objet d'intenses développements. Certains de ces composés naturels, extraits principalement d'organismes marins, ont été évalués en tant qu'inhibiteurs potentiels de kinases impliquées dans le cancer (comme la roscovitine, obtenue à partir d'œufs d'étoiles de mer, qui est un inhibiteur de CDK1, CDK2 et CDK5) ou pour les maladies neurodégénératives.

C'est dans cet axe que travaille particulièrement l'équipe "Nouvelles Technologies de la Synthèse Organique & Cibles Thérapeutiques (NoTeSO&Cit)" du Pr J-P Bazureau au sein du groupe Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant (ICMV) de l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes (ISCR) UMR CNRS 6226.

Cette équipe est composée de L Paquin (MCU), S Guihéneuf (post-doctorante), J-M L'Helgoual'ch (post-doctorant), C Néagoie (post-doctorante), C Ambeu (doctorante), C Dago (doctorante), S Komaty (doctorante) et d'E Limanton (technicienne).

Auparavant, l'équipe de Jean Pierre Bazureau avait créé au sein de son unité un pôle Micro-Onde qui a été soutenu financièrement par Rennes Métropole et la Région Bretagne pour l'acquisition d'un réacteur micro-onde robotisé CEM Explorer™ 24 dédié à la synthèse de molécules à finalité thérapeutique anticancéreuse.

L'objectif des travaux de recherche de cette équipe est de synthétiser et d'évaluer des analogues d'un alcaloïde marin appartenant à la famille des alcaloïdes pyrroles-imidazoles C₁₁N₅, le Dispacamide A, extrait d'une éponge marine (*Agelas dispar*) et isolé pour la première fois en 1992 (Cafieri et al., 1996).



L'exploration pharmacologique et les évaluations biologiques de ce composé restent finalement peu décrites dans la littérature. Ceci est probablement dû au fait que le dispacamide est un précurseur biologique de l'oroïdine et de l'hyménialdisine (molécule tricyclique coudeée connue pour être très active vis-à-vis de CDK1/cyclin B: C₁₅₀ 70 nM), qui sont des métabolites clés de cette famille de molécules.

Au sein de ce laboratoire, plusieurs projets associant méthodologies innovantes de la synthèse organique (réactions tandem, domino, multi-composantes, multi-étapes) et la découverte de molécules bioactives trouvent leur place en maintenant un lien étroit avec les préoccupations éco-environnementales définies par les 12

principes de la chimie du développement durable : micro-ondes, sans solvant particulièrement (www.cnrs.fr/inc/recherche/programmes/docs/chimieverte.pdf).

C'est ainsi que la synthèse de dérivés 2-amino-imidazol-4-ones (notamment des analogues de la leucettamine B ou leucettines pour le système nerveux central SNC), a permis de développer *de novo* des molécules possédant une activité inhibitrice vis-à-vis de certaines kinases.

C'est en s'appuyant sur ce savoir-faire solide que l'équipe a synthétisé des analogues originaux du Dispacamide A portant des plates-formes imidazolin-4-ones et thiazolin-4-ones, afin d'évaluer leur impact sur l'activité de kinases impliquées dans des processus biologiques liés au cancer, exploration menée en partenariat avec la Station biologique de Roscoff, le plateau kinase d'Orléans et la plate-forme ImPACcell de Rennes.

Ces travaux principalement réalisés dans le cadre de la thèse de S Guihéneuf, encadrée par J-P Bazureau, F Carreaux et L Meijer (*ManRos Therapeutics*) ont été soutenus le 26 septembre 2012.

Les différentes étapes de synthèses inhérentes au développement des analogues du Dispacamide A ont porté sur des modifications structurales de la partie Ouest (substitution du pyrrole par un indole) et de la partie Est de la molécule (série imidazoline-4-one et série thiazolidine-4-one).

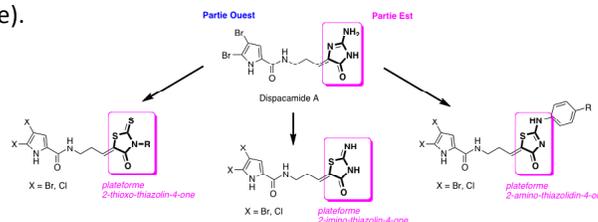
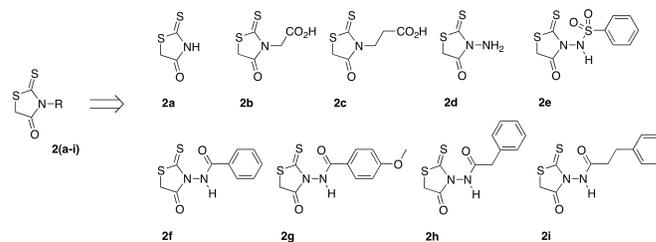


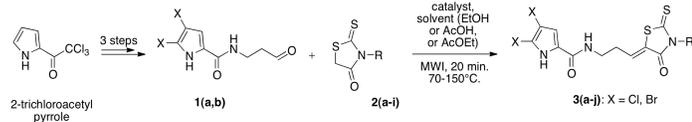
plate-forme B - plate-forme C - plate-forme D

Ainsi à partir de la plate-forme B, 8 autres plates-formes **2(b-i)** dérivées de la rhodanine commerciale **2a** ont été synthétisées et utilisées pour la pharmacomodulation de la **partie Est** du dispacamide A.

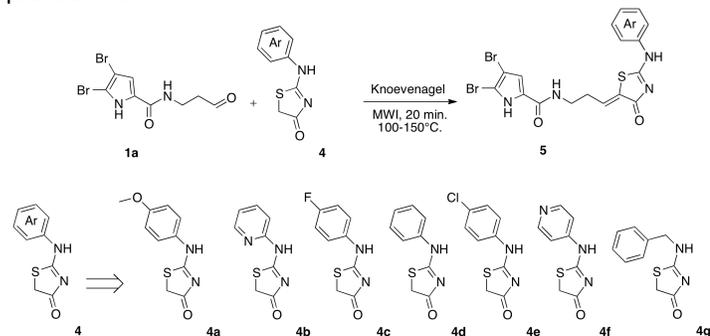


Celles-ci ont été ensuite engagées dans des réactions de condensation sous irradiation micro-onde en mettant en œuvre des conditions spécifiques (catalyseur, solvant, temps de réaction et température d'irradiation) pour chaque dérivé **2** de la rhodanine.

Cette première approche a conduit à la préparation de 10 nouveaux composés.



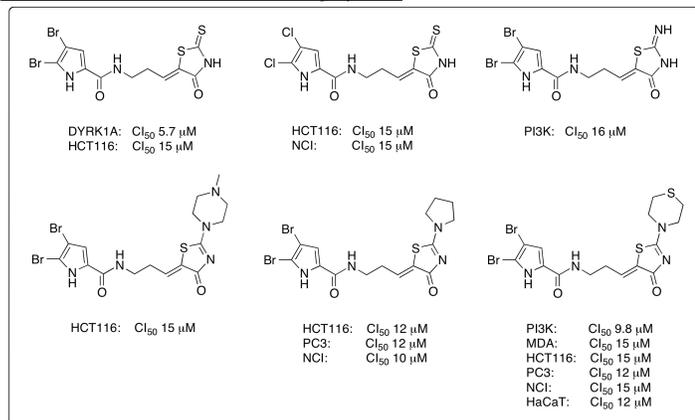
La modification de la plate-forme B N-substituée (ou rhodanine N-substituée) en plate-forme C (molécule 4 ci-dessous) a été aussi investiguée en s'appuyant sur les résultats de la série précédente.



Également, la plate-forme chimique C a donné lieu à une exploration avec le "building-block" **1a** sous irradiation micro-onde afin d'observer l'incidence du fragment 2-imino (par liaison hydrogène intermoléculaire) sur l'inhibition des protéines kinases. De ce travail, il résulte une vingtaine de composés, synthétisée avec des rendements acceptables (26-66% sur 4 étapes) et une maîtrise de chacune des étapes.

Ces nouveaux dérivés ont été l'objet d'évaluations biologiques d'inhibition de protéines kinases impliquées dans le cancer et des tests de cytotoxicité. Parmi ces nouveaux composés, certains sont actifs vis-à-vis de protéines kinases (notamment PI3K) et de certaines lignées tumorales.

Sélection de résultats biologiques:



L'ensemble des résultats biologiques contenu dans la seconde partie des travaux de thèse de S Guihéneuf montre que l'introduction respective des plates-formes B N-substituées C et D en partie Est du dispacamide A naturel s'avère pertinente pour l'émergence d'activités biologiques telles qu'une liaison au site actif de la PI3K ou d'effets cellulaires.

Le laboratoire a pour objectif d'utiliser ces résultats préliminaires sachant que la construction par synthèse organique de ces molécules en 4 étapes est bien maîtrisée, en particulier la condensation de Knoevenagel sous irradiation micro-onde (avantages et limites de la méthode en fonction des « building blocks » mis en jeu).

Les prochains travaux consisteront à élargir cette librairie de composés chimiques en effectuant une vaste étude de relation structure activité (RSA), source indispensable pour envisager l'émergence de projets translationnels.

Ces travaux ont été présentés avec clarté et dynamisme par S Guihéneuf à la Session Jeunes Chercheurs lors des 7^{èmes} Journées du Cancéropôle Grand Ouest les 2 et 3 Avril 2013 aux Sables d'Olonne.

Publication associée au projet

Guihéneuf S, Paquin L, Carreaux F, Durieu E, Meijer L, Bazureau J-P. An efficient approach to dispacamide A and its derivatives. (2012). *Org Biomol Chem*. 10:978-87.

Contacts

Jean-Pierre Bazureau

jean-pierre.bazureau@univ-rennes1.fr

François Carreaux

francois.carreaux@univ-rennes1.fr

Ludovic Paquin

ludovic.paquin@univ-rennes1.fr

Solène Guihéneuf

solene.guiheneuf@univ-rennes1.fr

Sélection de publications des équipes de l'axe

Bruel A, Logé C, Tauzia ML, Ravache M, Le Guevel R, Guillouzo C, Lohier JF, Oliveira Santos JS, Lozach O, Meijer L, Ruchaud S, Bénédicti H, **Robert JM**. Synthesis and biological evaluation of new 5-benzylated 4-oxo-3,4-dihydro-5H-pyridazino[4,5-b]indoles as PI3K α inhibitors. (2012). *Eur J Med Chem*. 57:225-33.

Coulibaly WK, Paquin L, Bénie A, Bekro YA, Durieu E, Meijer L, **Bazureau JP**. Synthesis of N,N'-bis(5-arylidene-4-oxo-3,5-dihydro-4H-imidazol-2-yl)diamines bearing various linkers and biological evaluation as potential inhibitors of kinases. (2012). *Eur J Med Chem*. 58:581-90.

Julienne CM, **Dumas JF**, Goupille C, Pinault M, Berri C, Collin A, Tesseraud S, Couet C, Servais S. Cancer cachexia is associated with a decrease in skeletal muscle mitochondrial oxidative capacities without alteration of ATP production efficiency. (2012). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 3 :265-75.

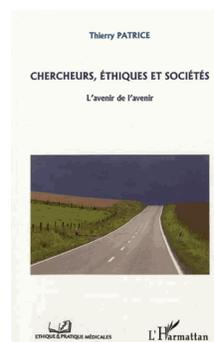
DHA effect on chemotherapy-induced body weight loss: an exploratory study in a rodent model of mammary tumors.

Hajjaji N, Couet C, Besson P, **Bougnoux P**. DHA effect on chemotherapy-induced body weight loss: an exploratory study in a rodent model of mammary tumors. (2012). *Nutr Cancer*. 64 :1000-7.

Boulahjar R, Ouach A, Matteo C, Bourg S, Ravache M, le Guével R, Marionneau S, Oullier T, Lozach O, Meijer L, Guguen-Guillouzo C, Lazar S, Akssira M, Troin Y, Guillaumet G, **Routier S**. Novel tetrahydropyrido[1,2-a]isoindolone derivatives (valmerins): potent cyclin-dependent kinase/glycogen synthase kinase 3 inhibitors with antiproliferative activities and antitumor effects in human tumor xenografts. (2012). *J Med Chem*. 2012 55 :9589-606

Pereira M de F, **Thierry V**. One-pot synthesis of pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivatives via iron-promoted aryl nitro reduction and aerobic oxidation of alcohols. (2012). *Org Lett*. 14 :4754-7

Le Professeur Thierry Patrice, médecin au sein du département laser et photochimiothérapie du CHU de Nantes, est internationalement connu pour ses travaux concernant l'**action de la lumière sur les tissus vivants en cancérologie**, a publié le livre intitulé « Chercheurs, éthiques et sociétés , L'avenir de l'avenir » aux Éditions L'Harmattan (septembre 2012).



Remerciements à Jean-Pierre Bazureau, à François Carreaux et à Solène Guihéneuf pour leur participation à la rédaction de cette lettre.

Cette lettre est à votre disposition si vous souhaitez communiquer en deux mots, deux lignes ou en deux pages sur une molécule, un résultat, une soutenance de thèse, un test biologique, une publication, une date de congrès ou toute autre suggestion.

Contact: Aurore Douaud-Lecaille, chargée de coordination
douaud@med.univ-tours.fr - 02.47.36.60.59