

Ciblage de résidus acides (Glu, Asp) par des agents anticancéreux chlorés ou oxazoliniques

A. Trzeciakiewicz(1) • S. Fortin(2) • E. Moreau(1) • C. Chambon(3) • JM. Cbezal(1) • E. Miot-Noirault(1)
R. C-Gaudreault(2) • F. Degoul(1) • B. Bouchon(1)

(1)Clermont-Université, Clermont-Ferrand • (2)CRCHUQ, Hôp. St-François d'Assise, Québec (Canada) • (3)INRA Clermont-Theix

Les ChloroEthylUrées (CEUs) sont des molécules de faible poids moléculaire, développées dans le cadre de la chimiothérapie anticancéreuse. Ces composés ont des propriétés antimitotiques (1), ou pro-apoptotiques (2). Ils se lient de manière covalente à plusieurs protéines cytosoliques que nous avons en partie identifiées et caractérisées, parmi lesquelles se trouvent la beta-tubuline (acteur de la mitose) (1) et la prohibitine (PHB, régulateur du cycle cellulaire) (2). Ces liaisons covalentes avec les protéines sont réalisées par un mécanisme original de fixation mettant en jeu une estérification d'acide aminé (Glu 198 de la beta-tubuline; Asp 40 de la PHB) caractérisée par ESI-MS/MS ou MALDI-TOF/PSD. Les formes oxazoliniques de ces molécules, non chlorées, sont largement aussi actives que les formes parentes correspondantes. Nous montrons que la fixation des oxazolines antimitotiques et aussi proapoptotiques se fait sur les mêmes acides aminés que les formes chlorées, Glu 198 et Asp 40 respectivement, suggérant que les CEUs puissent être des molécules précurseurs. Les tests sur cellules B16 en culture indiquent que les formes CEU se déchlorent spontanément pour produire les formes oxazoliniques. Cette transformation se produit dans le milieu de culture, même en absence de cellules, mais se produit aussi in cellulo, et ce, même après élimination de CEU du milieu de culture. Les CEU, plus solubles que les oxazolines, pourraient donc être utilisées comme des pro-drogues dans un traitement anti-cancéreux.

(1) Bouchon B, Chambon C, Mouneton E, Papon J, Miot-Noirault E, Gaudreault RC, Madelmont JC, Degoul F. Alkylation of beta-tubulin on Glu 198 by a microtubule disrupter. *Mol Pharmacol*. 2005 Nov;68(5):1415-22.

(2) Bouchon B, Papon J, Communal Y, Madelmont JC, Degoul F. Alkylation of prohibitin by cyclohexylphenyl-chloroethyl urea on an aspartyl residue is associated with cell cycle G(1) arrest in B16 cells. *Br J Pharmacol*. 2007 Oct;152(4):449-55.