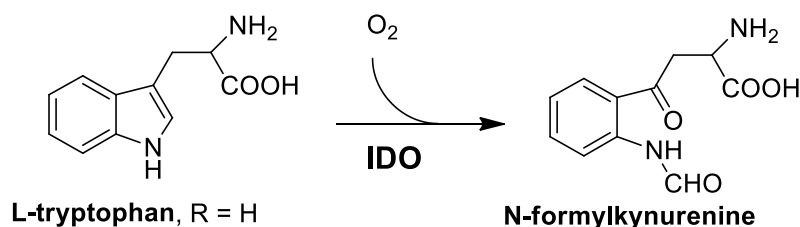


Etude d'analogues des alcaloïdes marins wakayine et tsitsikammamine comme agents immunothérapeutiques potentiels : synthèse et évaluation biologique

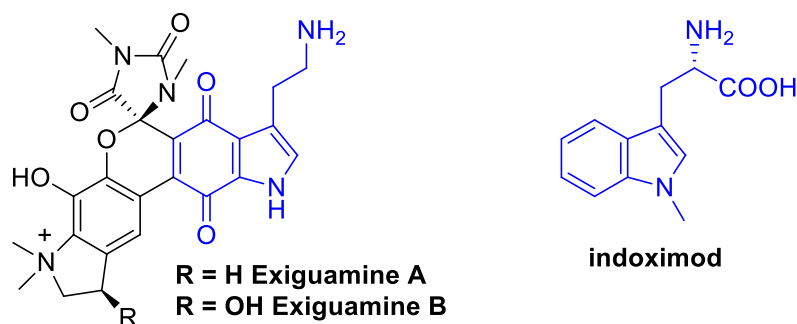
Laboratoire SPCMIB, directeur de thèse : Evelyne DELFOURNE (delfourn@chimie.ups-tlse.fr)

Le cancer est une des premières causes de décès dans les pays développés. Parmi les traitements explorés ces dernières années, l'immunothérapie qui vise à stimuler une réponse efficace du système immunitaire constitue un domaine relativement neuf et prometteur. L'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO) est l'enzyme qui catalyse la première et étape limitante de la voie de catabolisation du tryptophane qui aboutit notamment à l'acide kynurénique ou au NAD.

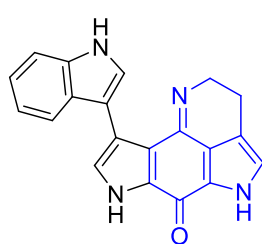


Différents travaux récents ont montré que l'IDO était impliquée dans la capacité qu'ont certaines tumeurs à supprimer toute réponse immunitaire, notamment en bloquant la prolifération des lymphocytes T.¹ De plus, il a été observé que beaucoup de tumeurs expriment cette enzyme de façon constitutive² et qu'un accroissement du niveau de son expression dans différentes cellules tumorales était souvent associé à un mauvais diagnostic de survie dans différents types de cancer.³ D'où l'hypothèse, que l'inhibition de l'IDO devrait augmenter l'efficacité de certains traitements anticancéreux.

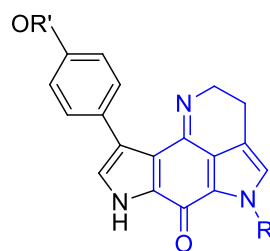
Différents inhibiteurs de cette enzyme ont été décrits, dont certains comme les exiguanines A et B, issus du milieu marin ($K_i = 41$ et 260 nM respectivement),⁴ mais à ce jour, seulement trois composés parmi lesquels, le méthyl tryptophane (indoximod), sont en essais cliniques ($K_i = 19-53$ μM).⁵⁻⁶



La wakayine et les tsitsikammamines A et B sont des alcaloïdes marins de la famille des pyrroloquinolines qui ont montré des propriétés cytotoxiques principalement liées à leur capacité d'inhiber les topoisomérases.⁷ Plus récemment, nous avons montré que certains de leurs analogues, tel que le méthoxy-tsitsikammamine présentaient des activités inférieures au micromolaire vis-à-vis de l'inhibition de l'IDO.⁸



wakayine



R' = H, R = H, tsitsikammamine A
 R' = H, R = Me, tsitsikammamine B
 R' = Me, R = H, méthoxy-tsitsikammamine

Sur la base d'une étude de modélisation moléculaire, dans le but de définir de nouveaux inhibiteurs, nous nous proposons d'étudier différents analogues comportant des substituants encombrés sur le cycle pyrrole non constitutif du motif pyrroloquinoline.

Références

- 1-Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2841-2888.
- 2-Uyttenhove, C. ; Pilote, L. ; Theate, I. ; Stoobant, V. ; Colau, D. ; Parmentier, N. ; Boon, T. ; Van den Eynde, B. *J. Nat. Med.* **2003**, *9*, 1269.
- 3-Muller, A. J.; DuHadaway, J. B.; Donover, P. S.; Sutando-Ward, E.; Prendergast, G. C. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 312.
- 4-Brastianos, H. C.; Vottero, E. ; Patrick, B. O.; Van Soest, R. ; Matainaho, T. ; Mauk, A. G.; Andersen, R. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16046-16047.
- 5- Jiang, T.; Sun, Y.; Yin, Z.; Feng, S.; Sun, L.; Li, Z. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 185-201.
- 6-Katz, J. B.; Muller, A. J. ; Prendergast, G. C. *Immunol. Rev.* **2008**, *222*, 206.
- 7-Delfourne, E. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 910.
- 8-Dolusic, E.; Larrieu, P.; Colette, D.; Rives, A.; Blanc, S.; Fraser, G.; Wouters, J.; Van den Eynde, B.; Maseree, B.; Delfourne, E.; Frédérick, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *11*, 4351-4356.