

Rapport pour le GFPP suite à l'obtention d'une bourse de séjour dans le laboratoire de G. Guichard

Mon projet de thèse, que j'effectue depuis février 2019 au sein de l'équipe du Dr. Françoise Ochsenbein au CEA Saclay, combine les aspects de chimie médicinale et de biologie structurale. Plus particulièrement, mon sujet vise au design d'inhibiteurs peptidomimétiques du chaperon d'histones ASF1. Dans la continuité des recherches menées au sein de l'équipe ces dernières années, ces inhibiteurs cherchent à empêcher l'interaction entre ASF1 et le dimère d'histones H3–H4. En effet, le complexe ASF1–H3–H4 a été découvert récemment en tant que cible thérapeutique pour les cas de cancer du sein les plus graves, dits « triple-négatif ».

La stratégie d'inhibition de cette interaction protéine-protéine a d'abord reposé sur l'utilisation de ligands peptidiques, capables de rentrer en compétition avec le dimère H3–H4. Ces premières molécules inhibitrices ont montré une affinité nanomolaire pour la protéine ASF1, ainsi qu'une activité antiproliférative et anti-tumorale (Bakail *et al.* Cell Chem Biol 2019). Cependant leur stabilité et leur biodisponibilité restent limitantes pour le développement d'un futur médicament.

Dans le but d'améliorer ces propriétés, l'équipe, en collaboration avec le groupe de G. Guichard (IECB, Université de Bordeaux) a initié la génération d'une nouvelle série de molécules inhibitrices sur la base de chimères peptide-oligourées. Le but de mon projet de thèse consiste à optimiser ces inhibiteurs peptidomimétiques afin d'améliorer leur stabilité dans des milieux complexes (plasma sanguin) et leur capacité à pénétrer dans les cellules. Pour cela, j'utilise une approche itérative et pluridisciplinaire combinant la modélisation informatique, la chimie médicinale, la biologie structurale et des tests d'activité *in cellulo* et *in vivo*.

La synthèse de ces composés est effectuée dans le laboratoire de Gilles Guichard à l'IECB. En 2018, avant le début de ma thèse, j'avais effectué un premier séjour de quatre mois au sein de son équipe, au cours duquel j'ai pu me familiariser avec les méthodes de synthèse d'oligomères et de purification des chimères, composées de peptides et de monomères oligourées. Lors de ma deuxième mission dans ce laboratoire à l'automne 2020, j'ai été formée pour la synthèse de monomères urée entrant dans la composition des inhibiteurs d'ASF1. En particulier j'ai synthétisé 350 mg (6.5% rendement) et 2.75 g (48.5% rendement) de monomères N₃-(L)Val-OSu et N₃-(L)Ile-OSu, respectivement. Durant ces deux mois, j'ai également synthétisé quatre nouvelles molécules visant à améliorer les propriétés de la première série de chimères urée-peptides (Mbianda *et al.* Science Advances In Press). Enfin, j'ai exploré des pistes pour la conception d'inhibiteurs intégralement constitués de résidus oligourées (« full-urée ») (4 molécules). Lors de ce séjour, j'étais encadrée par Bo Li, un chercheur post-doctorant qui assurera la continuité des synthèses des inhibiteurs d'ASF1 pour la suite de ma thèse.

Je remercie chaleureusement le GFPP qui m'a accordé une bourse *Stages de Formation* pour mon séjour 2020 au sein du laboratoire de G. Guichard. Ceci m'a permis de financer 500 euros en frais de logement pendant mon séjour. J'espère vivement que mes travaux de recherche contribueront à valider la pertinence de la cible ASF1 dans le traitement spécifique du cancer du sein, et d'autre part à valider le processus de conception de molécules thérapeutiques « full-urée » pour le blocage des interactions protéine-protéine. Je suis convaincue que cela ouvrira à des champs d'application inédits dans la lutte contre le cancer.