

## **Proposition de thèse 2021-2024**

### **Ciblage thérapeutique des chaperons d'histone par la conception rationnelle d'agents chimiques biomimétiques inhibiteurs d'interaction**

Responsable de stage : Françoise Ochsenbein

Laboratoire : Institut de Biologie Intégrative de la cellule (I2BC), Département de BioB3S, Equipe Assemblage Moléculaire et Intégrité du génome

CEA Saclay, Institut Joliot/Département I2BC/ SB2SM/LBSR

Batiment 144

91191 Gif sur Yvette cedex

site web: <https://www.i2bc.paris-saclay.fr/spip.php?article1019>

Ecole Doctorale de Rattachement : ED 425 Innovation thérapeutique

Le chaperon d'histones ASF1 joue un rôle crucial dans le maintien de l'information épigénétique portée par les histones H3-H4. La surexpression d'ASF1B induit la prolifération des cellules tumorales et constitue un marqueur performant de mauvais pronostic pour le cancer du sein. ASF1 est également impliqué dans le vieillissement cellulaire et est nécessaire au cycle de certains virus pathogènes. Ces propriétés font d'ASF1 une cible thérapeutique nouvelle et ont motivé la conception d'inhibiteurs peptidiques. Par une approche de design rationnel, l'équipe a effectué le design de peptides atteignant une affinité nanomolaire pour ASF1, et montré leur activité antiproliférative sur des lignées cellulaires en culture (Brevet WO 2013/072636, Bakail et al. Cell Chem Biol 2019). L'injection directe de ces peptides dans des greffes de tumeurs de souris a montré leur activité anti-tumorale in vivo, validant ainsi la cible. Cependant, ces peptides montrent un certain nombre de limitations : ils pénètrent peu dans les cellules et sont dégradés rapidement in vivo par des protéases.

Le projet de thèse aura pour but l'optimisation de ces composés inhibiteurs de ASF1 sur une base rationnelle en combinant le design in silico réalisé dans l'équipe, des analyses structurales, la mesure précise de la pénétration cellulaire ainsi que la stabilité des composés dans un milieu complexe. L'objectif principal de la thèse est d'aboutir à la sélection de composés inhibiteurs ainsi que des sondes moléculaires pour explorer l'effet de l'inhibition d'ASF1 dans les cellules et in vivo et démontrer leur potentiel thérapeutique. Les molécules sélectionnées seront ensuite testées pour leur activité in vivo sur des modèles cancéreux, prioritairement de cancers du sein triple négatif et du pancréas en collaboration avec un laboratoire de recherche translationnelle de l'Institut Curie.

Les techniques utilisées lors de la thèse incluront la biologie structurale (mesure des interactions par RMN, ITC, cristallographie) de la bioinformatique structurale (modélisation moléculaire), de la biochimie (production de ASF1 et de partenaires), et de la biologie cellulaire, (tests de pénétration cellulaire, tests d'activité antiproliférative).

Compétences requises : Master 2 ou diplôme d'ingénieur incluant une formation en Biologie moléculaire / biologie cellulaire / biotechnologie (Bac+5)

Thèse financée par un contrat ANR accepté en 2020

#### **Selection de références de l'équipe sur le sujet**

1. Mousson F, Lautrette A, Thuret JY, Agez M, Courbeyrette R, Amigues B, Becker E, Neumann JM, Guerois R, Mann C, Ochsenbein F. Structural basis for the interaction of Asf1 with histone H3 and its functional implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(17):5975-80. doi: 10.1073/pnas.0500149102. PubMed PMID: 15840725; PubMed Central PMCID: PMC1087920.
2. Mousson F, Ochsenbein F, Mann C. The histone chaperone Asf1 at the crossroads of chromatin and DNA checkpoint pathways. *Chromosoma*. 2007;116(2):79-93. doi: 10.1007/s00412-006-0087-z. PubMed PMID: 17180700.

3. Agez M, Chen J, Guerois R, van Heijenoort C, Thuret JY, Mann C, Ochsenbein F. Structure of the histone chaperone ASF1 bound to the histone H3 C-terminal helix and functional insights. *Structure*. 2007;15(2):191-9. doi: 10.1016/j.str.2007.01.002. PubMed PMID: 17292837.
4. Gaubert A, Courbeyrette R, Guerois R, Ochsenbein F, inventorsPeptides that Inhibit the Interaction Between ASF1 and Histones, and Use Thereof 2013.
5. Bakail M, Rodriguez-Marin S, Hegedus Z, Perrin ME, Ochsenbein F, Wilson AJ. Recognition of ASF1 Using Hydrocarbon Constrained Peptides. *Chembiochem*. 2018. doi: 10.1002/cbic.201800633. PubMed PMID: 30512234.
6. Bakail M, Gaubert A, Andreani J, Moal G, Pinna G, Boyarchuk E, Gaillard MC, Courbeyrette R, Mann C, Thuret JY, Guichard B, Murciano B, Richet N, Poitou A, Frederic C, Le Du MH, Agez M, Roelants C, Gurard-Levin ZA, Almouzni G, Cherradi N, Guerois R, Ochsenbein F. Design on a Rational Basis of High-Affinity Peptides Inhibiting the Histone Chaperone ASF1. *Cell Chem Biol*. 2019. doi: 10.1016/j.chembiol.2019.09.002. PubMed PMID: 31543461.
7. Mbianda J, Bakail M, Andre C, Moal G, Perrin ME, Pinna G, Guerois R, Becher F, Legrand P, Traore S, Douat C, Guichard G, Ochsenbein F\*. Optimal anchoring of a foldamer inhibitor of ASF1 histone chaperone through backbone plasticity. *Sci Adv*. 2021;7(12). doi: 10.1126/sciadv.abd9153. PubMed PMID: 33741589.