

Petites molécules pour grande médecine

Résumé La chémobiologie est la discipline qui se situe au carrefour de la chimie et de la biologie, cette science où la chimie apporte une compréhension atomique et moléculaire de la biologie. La chémobiologie s'impose comme un art par lequel l'invention de nouvelles structures moléculaires et la maîtrise de la réactivité permettent de perturber, d'analyser et de manipuler les processus biologiques. Les origines de la discipline, son évolution et quelques exemples historiques sont décrits dans cet article.

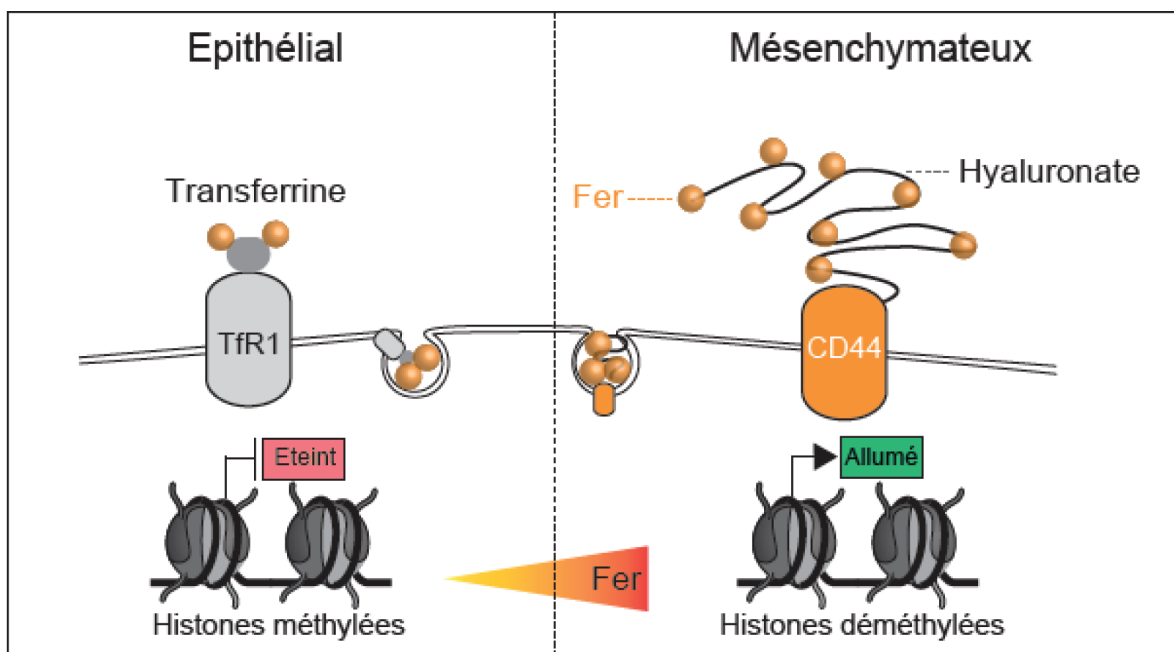
La chimie est une science de créateurs, celles et ceux qui savent comment reprogrammer la matière en agencant des atomes les uns avec les autres afin de produire de nouvelles entités et de nouvelles fonctions. C'est ainsi la science qui permet de briser et de former des liaisons entre éléments de manière contrôlée. C'est aussi celle qui unit la physique et la biologie, passant de la structure même de l'atome, brique élémentaire de la matière, à celle des molécules qui constituent les organismes vivants. La place des chimistes est donc unique en science, car ils peuvent non seulement comprendre la nature du monde mais aussi l'impacter par la création de nouveaux matériaux, de nouveaux catalyseurs, par la manipulation de nouvelles sources d'énergie, ou encore par le développement de nouveaux médicaments.

À la fin des années 1940, Linus Pauling eut une influence majeure mettant en évidence de manière précoce (avant la découverte de la double hélice de l'ADN) l'existence d'une erreur moléculaire dans la séquence d'une protéine, l'hémoglobine, qui donnait lieu à une pathologie hématologique, la drépanocytose [1]. De cette étude naquirent la notion de maladie moléculaire (« molecular disease ») et le concept de médecine moléculaire (« molecular medicine »). Ce dernier repose sur l'idée que la correction moléculaire d'une erreur par des moyens chimiques, biochimiques ou génétiques aurait pour conséquence une compensation du processus pathologique, la célèbre approche basée sur une hypothèse (« hypothesis-driven approach »). Cinq ans plus tôt, dans un courrier de George Beadle à Linus Pauling furent déjà esquissés les contours de la « chemical biology », où la chimie et la biologie s'entremêlent, contrairement à une discipline « à l'interface » n'impliquant ni l'une ni l'autre, différence sémantique suffisamment importante pour être soulignée. Cette discipline fut introduite plus tard comme « le travail en chimie qui a une pertinence biologique, ainsi que le travail en biologie qui nécessite un apport de la chimie afin d'être résolu » [2].

Ce n'est que dans les années 1980 que Stuart Schreiber, incontestablement l'un des chimistes les plus créatifs de sa génération, marqua la biologie en profondeur. Alors qu'il venait d'achever la synthèse totale de la plériplanone B, une phéromone sexuelle produite par une espèce de cafard, son équipe perçut l'impact réel de la chimie sur la biologie en étudiant l'effet du produit naturel sur cet insecte [3]. Cette étude permit à Schreiber de comprendre l'importance d'une stratégie orthogonale à celle annoncée par Pauling, une approche basée sur la découverte (« discovery-based

approach »). Ne connaissant pas le mécanisme d'action de la molécule bioactive, Schreiber comprit rapidement qu'il ne pouvait adopter une approche basée sur une hypothèse de travail mais qu'il devait exploiter le phénotype induit par la molécule pour en découvrir la cible, si bien qu'il se rapprocha conceptuellement des méthodes utilisées en biologie moderne, en particulier celles de la génétique classique (« forward genetics »), qui consistent à identifier le produit d'un gène responsable d'un phénotype, ou en d'autres termes la cible biologique d'une molécule active. C'est en modifiant chimiquement la rapamycine et la trapoxine que Schreiber isola plus tard mTOR et une déacétylase d'histone [4-5], travaux qui ont permis le développement de nouveaux médicaments dérivés de la rapamycine, et qui ont donné naissance à l'épigénétique. Ces travaux furent transformateurs, introduisant l'utilisation systématique de molécules biologiquement actives en qualité de sondes moléculaires pour perturber l'homéostasie cellulaire et identifier de nouveaux processus d'intérêts thérapeutiques. Il est intéressant de constater que Schreiber conduisit ses recherches seul avec son équipe, positionnant ainsi la chimie au centre de la biologie et de la médecine.

Pour notre part, inspirés par les travaux de Pauling, ceux de Woodward, de Lehn et de Schreiber, notre approche résulte essentiellement du mariage entre la réactivité en synthèse organique et la chimie supramoléculaire, afin de comprendre et parfois d'anticiper le phénotype induit par une petite molécule. Cela nous a notamment permis de mettre en évidence le rôle universel du fer et du cuivre dans la régulation de la plasticité épigénétique et métabolique, au cours des processus métastatiques, inflammatoires et immunitaires [6]. Notre équipe a mis en évidence la dépendance des cellules cancéreuses persistantes (aussi nommées cellules souches cancéreuses dans un autre contexte) au fer et au cuivre, ainsi que la vulnérabilité de ces cellules à la mort par ferroptose. Ces travaux nous ont permis de développer de nouvelles molécules dérivées de produits naturels, capables de bloquer le fer dans le compartiment lysosomal, forçant ainsi ces cellules à produire et accumuler des espèces réactives de l'oxygène toxiques. Par ailleurs, nous avons découvert le rôle ubiquitaire de la glycoprotéine transmembranaire CD44 dans l'internalisation de fer complexé aux hyaluronates, une voie endocytaire exacerbée dans les cellules à fort pouvoir métastatique (voir *figure*). Ces travaux ont également permis de montrer que le fer est un facteur limitant dans la régulation épigénétique de la plasticité cellulaire impliquée dans la résistance et les processus métastatiques. Notre immersion dans la biologie du cancer



Rôle de la glycoprotéine transmembranaire CD44 dans l'internalisation de fer. Les cellules cancéreuses dans l'état épithélial maintiennent un niveau basal de fer modéré qui est internalisé par le couple transferrine et son récepteur membranaire TfR1. La marque d'histone répressive H3K9me2 est élevée et les gènes métastatiques sont réprimés au niveau transcriptionnel (éteint). Dans l'état mésenchymateux (métastatique), les cellules internalisent le fer lié aux hyaluronates par endocytose de son récepteur membranaire CD44. Les déméthylases dépendantes du fer réduisent le niveau de H3K9me2 qui conduit à une augmentation de l'expression des gènes mésenchymateux et métastatiques (allumé). Ainsi, la protéine membranaire CD44 régule l'expression des gènes au niveau du noyau en sur-régulant l'internalisation de fer.

à l'Institut Curie a fortement contribué à stimuler notre imagination et à identifier des questions engageantes dont les réponses pourraient conduire à des traitements innovants.

« *Nature is dominated by chemically favoured processes. While biology is prone to evolution, universal principles of physical chemistry are not (at least not on the same time scale). It is my opinion that life has evolved mechanisms to circumvent undesired chemistry. Therefore, it is sensible to exploit small molecules to unravel the many mysteries of cell biology* », tel est l'enseignement que nous avons tiré de nos nombreux échecs et rares succès.

[1] L. Pauling *et al.*, Sickle cell anemia, a molecular disease, *Science*, **1949**, 110, p. 543-548.

[2] Chemical Biology, *Engineering and Science*, **1954**, XVII, p. 9-13.

[3] S.L. Schreiber, C. Santini, Cyclobutene bridgehead olefin route to the American cockroach sex pheromone, periplanone-B, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, p. 4038-39.

[4] S.L. Schreiber *et al.* A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex, *Nature*, **1994**, 369, p. 756-758.

[5] S.L. Schreiber *et al.*, A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p, *Science*, **1996**, 272, p. 408-411.

[6] R. Rodriguez *et al.*, CD44 regulates epigenetic plasticity by mediating iron endocytosis, *Nature Chem.*, **2020**, 12, p. 929-938.

Raphaël RODRIGUEZ,

Directeur de recherche CNRS, Institut Curie, Paris.

* Raphael.Rodriguez@curie.fr

Les défis de la
Chimie

**Chimie et
VACCINS**

Mardi
28 Septembre
2021

Retrouvez l'intégralité du colloque en rediffusion sur la chaîne YouTube de la Fondation :

www.youtube.com/watch?v=eu6cuXYz0ns&list=PLVyl5fvd1nCmb2kftH3SAvJrBDSH2cLyl

Fondation de la Maison de la Chimie

