

Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de télomérase « ligands G-quadruplex »

**MORJANI Hamid, MACADRE Jérôme, DOUARRE Céline,
EDDABRA Lahcen, GOMEZ Dennis, WENNER Thomas,
TRENTESAUX Chantal et RIOU Jean-François**

*Laboratoire d'Onco-Pharmacologie, JE 2428, IFR 53, UFR de Pharmacie, 51096 Reims,
France*

L'extrémité du télomère est composée d'un ADN simple-brin riche en guanine qui peut adopter des structures particulières comme la "T-loop" ou le G-quadruplexe, une structure à quatre brins de l'ADN formée par les répétitions de guanines. L'ADN simple-brin télomérique est le substrat de la télomérase, une enzyme nécessaire à la réplication du télomère qui est surexprimée dans la majorité des cellules cancéreuses et qui participe au processus de tumorigenèse. La formation d'un G-quadruplexe au niveau du télomère bloque l'activité de la télomérase et représente une stratégie originale pour rechercher de nouveaux agents anticancéreux. Grâce à une approche combinant le criblage et la synthèse rationnelle, plusieurs séries de molécules ont été identifiées pour se fixer spécifiquement au quadruplexe télomérique. Ces dérivés dénommés sous le terme générique de « ligands de l'ADN G-quadruplexe » sont capables de bloquer la réplication des télomères dans les cellules cancéreuses et provoquent la sénescence répllicative et/ou l'apoptose après un délai de plusieurs cycles cellulaires. Les travaux de notre équipe portent d'une part sur la caractérisation des mécanismes d'action cellulaires et moléculaires de ces ligands. D'autre part, et à l'aide de modèles cellulaires résistants à ces ligands, nous avons démontré que le télomère représente la cible d'action intracellulaire principale de ces molécules ainsi que l'existence implicite d'une résistance aux ligands de l'ADN G-quadruplexe due à des modifications des protéines du télomère ainsi qu'à une modification de la réponse cellulaire à l'induction de l'apoptose et/ou la sénescence en fonction du « ligand » qui a servi à la sélection. En collaboration avec des partenaires académiques et industriels l'optimisation de ces ligands en dérivés pharmacologiquement actifs devrait permettre la validation *in vivo* de ce nouveau concept thérapeutique.