



Institutional Repository - Research Portal

Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche

researchportal.unamur.be

RESEARCH OUTPUTS / RÉSULTATS DE RECHERCHE

Conception, synthèse et étude d'inhibiteurs de la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO), une cible prometteuse pour le traitement du cancer

Moineaux, Laurence; Charlier, Caroline; Dolusic, Eduard; Larrieu, Pierre; Pilotte, Luc; Colau, Didier; Stroobant, Vincent; Galleni, Moreno; Masereel, Bernard; Van den Eynde, Benoît; Wouters, Johan; Frédérick, Raphaël

Publication date:
2010

Document Version
Première version, également connu sous le nom de pré-print

[Link to publication](#)

Citation for published version (HARVARD):

Moineaux, L, Charlier, C, Dolusic, E, Larrieu, P, Pilotte, L, Colau, D, Stroobant, V, Galleni, M, Masereel, B, Van den Eynde, B, Wouters, J & Frédérick, R 2010, 'Conception, synthèse et étude d'inhibiteurs de la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO), une cible prometteuse pour le traitement du cancer', Brussels, Belgique, 7/12/10, p. Abstracts, Séminaire des jeunes chercheurs Télévie 2011, Brussels, Belgium, 7 December 2010.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Conception, synthèse et étude d'inhibiteurs de la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO), une cible prometteuse pour le traitement du cancer

Laurence Moineaux,^a Caroline Charlier,^a Eduard Dolušić,^a Pierre Larrieu,^b Luc Pilotte,^b Didier Colau,^b Vincent Stroobant,^b Moreno Galleni,^c Bernard Masereel,^a Benoît Van den Eynde^b Johan Wouters,^a Raphaël Frédérick^a

^a Drug Design and Discovery Center (D3C), Université de Namur (FUNDP), 61 Rue de Bruxelles, B-5000 Namur, Belgique; ^b Institut Ludwig pour la recherche dans le cancer, Institut de Duve, Université Catholique de Louvain, 74 Avenue Hippocrate B-1200 Bruxelles, Belgique; ^c Centre d'ingénierie des protéines (CIP), Université de Liège, Institut de Chimie B6, Sart-Tilman, Liège, Belgique
Tél: 081/724569 Fax : 081/725440

Laurence.moineaux@fundp.ac.be; Raphael.frederick@fundp.ac.be

L'immunothérapie est une nouvelle stratégie prometteuse dans le traitement du cancer. Les méthodes employées visent à stimuler le système immunitaire afin qu'il reconnaisse et détruise les cellules tumorales. Pourtant, *in vivo*, les cellules cancéreuses sont capables de développer des mécanismes permettant aux tumeurs de résister et d'échapper au système immunitaire. Parmi ces mécanismes, deux enzymes représentent les acteurs essentiels : l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) et la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) [1-3]. Ces enzymes catalysent la dégradation d'un acide aminé essentiel, le tryptophane (Trp) en kynurénine (Kyn) pour former ensuite différentes molécules physiologiquement actives telles que l'acide quinoléique et le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Ceci résulte en une diminution locale en Trp qui affecte de manière importante la prolifération des lymphocytes T. L'activité d'IDO et de TDO est donc particulièrement immunosuppressive ce qui en fait des cibles thérapeutiques de choix pour le traitement du cancer. Jusqu'à présent, une seule famille d'inhibiteurs de la TDO a été décrite dans la littérature. Parmi ces composés, le 680C91 est un des inhibiteurs les plus intéressants. Il est caractérisé par un squelette de type 3-(2-pyridin-3-yl)vinyl-indole et présente une forte affinité pour TDO ($K_i=42\text{nM}$) [4-5]. Par contre, *in vivo*, celui-ci présente une faible biodisponibilité orale probablement due en partie à une faible solubilité.

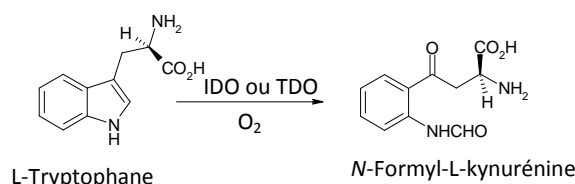


Figure : Métabolisme de transformation du Trp en N-Formyl-L-kynurénine catalysée par IDO ou TDO.

Ce projet, financé par le Télévie (FNRS grant 7.4.543.07) et mené en collaboration avec les équipes des Pr Benoît Van Den Eynde (LICR, UCL) et Moreno Galleni (CIP, ULG), a pour but de concevoir de nouveaux inhibiteurs spécifiques de TDO et de caractériser leur mode d'interaction avec l'enzyme en utilisant une approche théorique et expérimentale.

Nous présenterons, la conception, l'identification et la caractérisation de nouveaux inhibiteurs de TDO. Deux stratégies ont été envisagées : la première implique la synthèse d'analogues du 680C91 afin d'en améliorer la solubilité et l'activité *in vivo* tandis que la deuxième stratégie repose sur l'utilisation d'un criblage virtuel en vue d'identifier de nouveaux hits. Afin d'évaluer l'activité de ces inhibiteurs potentiels, un test d'inhibition enzymatique a été mis au point en utilisant l'enzyme TDO de *Ralstonia metallidurans* (rmTDO), préalablement surexprimée et purifiée.^[6] Ce test a permis de mettre en évidence différents inhibiteurs indoliques et non indoliques aux propriétés intéressantes (bonne inhibition de TDO, solubilité et stabilité améliorées, etc). Dans ce poster, l'étude des propriétés structurales des nouveaux inhibiteurs (cristallographie) ainsi que la rationalisation par modélisation moléculaire de leur mode de liaison au sein du site actif de l'enzyme seront présentées.

Références:

- 1) Uyttenhove, C., and *al.*, (2003), **Nat Med**, 9, 1269-1274
- 2) Van den Eynde, B., and *al.*, (2010), WO2010008427
- 3) Batabyal D. and *al.*, (2007), **JACS**, 129, 15690-15701
- 4) Salter and *al.* (1994), **Neuropharmacology**, 34, 217-227
- 5) Madge and *al.*, (1996), **Bioorg Med Chem Lett**, 6(7), 857-860
- 6) Zhang and *al.* (2007), **Biochem**, 46, 145-155