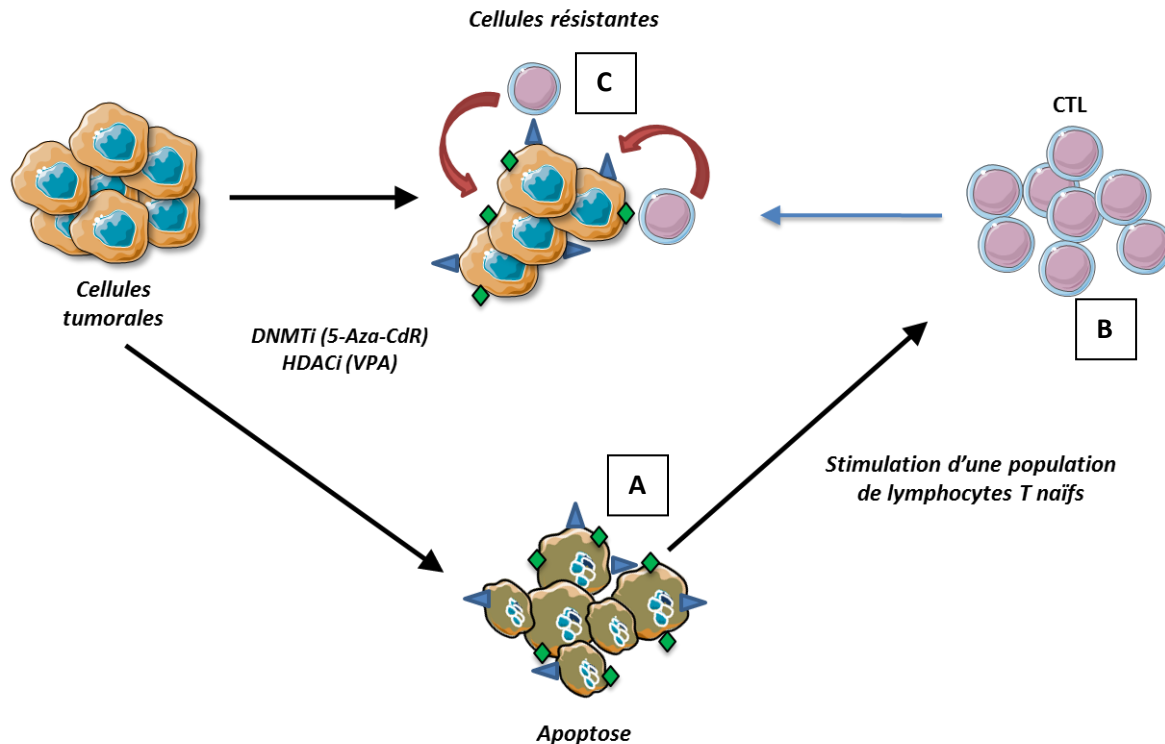


## Les agents épigénétiques : Une stratégie d'immunothérapie pour le traitement du mésothéliome



Les agents épigénétiques sont une classe de molécules anti-cancéreuses prometteuse notamment dans le cadre de stratégie d'immunothérapie. Nous avons montré au laboratoire que la combinaison de certains de ces agents conduits à une mort 'immunogène' des cellules de mésothéliome pleural malin. En effet, ces agents augmentent l'expression de molécules à la surface des cellules tumorales qui vont les rendre reconnaissable par le système immunitaire et vont aussi tuer une partie de ces cellules (A). Cette source de cellules mortes qui exprime des molécules 'immunogènes' vont stimuler les cellules immunitaires (B) qui vont alors pouvoir agir sur les cellules tumorales qui ont résistées à la toxicité du traitement (C). Ainsi, en agissant sur un nombre limité de cellules de mésothéliome et donc en utilisant des doses faibles d'agents épigénétiques, il serait possible d'activer nos défenses naturelles pour se défendre contre ces cellules cancéreuses. Nous souhaitons maintenant optimiser les agents épigénétiques, en collaboration avec des chimistes (Dr Philippe Bertrand, Poitiers), et les combinaisons d'agents épigénétiques afin d'obtenir des réponses thérapeutiques plus importante et sans risque pour les patients.

### Publications réalisées sur ce sujet :

- Zwick V, Nurisso A, Simões-Pires C, Bouchet S, Martinet N, Lehotzky A, Ovadi J, Cuendet M, Blanquart C, Bertrand P. **2016**. Cross metathesis with hydroxamate and benzamide BOC-protected alkenes to access HDAC inhibitors and their biological evaluation highlighted intrinsic activity of BOC-protected dihydroxamates. *Bioorg Med Chem Lett*. 26(1):154-9.

- Zwick V, Chatzivasileiou AO, Deschamps N, Roussaki M, Simões-Pires CA, Nurisso A, Denis I, Blanquart C, Martinet N, Carrupt PA, Detsi A, and Cuendet M. **2014**. Aurones as histone deacetylase inhibitors: identification of key features. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(23):5497-5501.
- Gueugnon F, Cartron PF, Charrier C, Bertrand P, Fonteneau JF, Gregoire M, and Blanquart C. **2014**. New histone deacetylase inhibitors improve cisplatin antitumor properties against thoracic cancer cells. *Oncotarget*. 30;5(12):4504-15.
- Cartron PF, Blanquart C, Hervouet E, Gregoire M and Vallette FM. **2013**. HDAC1-mSin3a-NCOR1, Dnmt3b-HDAC1-Egr1 and Dnmt1-PCNA-UHRF1-G9a regulate the NY-ESO1 gene expression. *Molecular Oncology*. 7(3):452-63.
- Roulois D, Blanquart C, Panterne C, Gueugnon F, Grégoire M, Fonteneau JF. **2012**. Downregulation of MUC1 expression and its recognition by CD8(+) T cells on the surface of malignant pleural mesothelioma cells treated with HDACi. *Eur J Immunol*. 42(3):783-9.22
- Leclercq S, Gueugnon F, Boutin B, Guillot F, Blanquart C, Rogel A, Padieu M, Pouliquen D, Fonteneau J-F, Gregoire M. **2011**. 5-aza-2'-deoxycytidine/valproate combination induces CTL response against mesothelioma. *Eur Resp J*. 38(5):1105-16.
- Guillot F, Boutin B, Blanquart C, Fonteneau J-F, Robard M, Grégoire M, Pouliquen D. **2011**. Vaccination with epigenetically treated mesothelioma cells induces immunisation and blocks tumour growth. *Vaccine*. 26;29(33):5534-43.
- Blanquart C, François M, Charrier C, Bertrand P, Gregoire M. **2011**. Pharmacological Characterization of Histone Deacetylase Inhibitor and Tumor Cell-Growth Inhibition Properties of New Benzofuranone Compounds. *Curr Cancer Drug Targets*. 11(8):919-28.