



Professeur René C-Gaudreault
Chercheur universitaire
Axe oncologie, Hôpital Saint François d'Assises
Faculté de Médecine
Université Laval, Québec, Canada

Le groupement phénylurée : une « boîte à surprise » en chimie médicinale

Au Canada, les cancers sont devenus depuis quelques années la première cause de décès, ceux-ci devant les maladies cardiovasculaires. Malgré les avancées spectaculaires des dernières décennies, notamment au chapitre de la thérapeutique, il demeure de nombreux besoins à combler tant du côté de l'efficacité que de la sélectivité et de l'innocuité des médicaments anticancéreux. C'est dans ce contexte que nous avons commencé il y a quelques décennies un programme exploratoire de recherche qui permettrait de découvrir de nouveaux pharmacophores anticancéreux. Ce programme de recherche s'est d'abord fondé sur l'hybridation de familles de molécules connues comme les nitrosurées et les moutardes à l'azote. De nos travaux ont émergé une foule de dérivés, analogues et bioisostères d'un petit fragment moléculaire appelé phénylurée. Ce petit fragment moléculaire nous a permis de nombreuses découvertes, fortuites pour une majorité et renforçant un vieil adage des chimistes médicinaux à l'effet que « *De légères modifications des arrangements structuraux des atomes d'une molécule peuvent conduire à des propriétés très différentes* ». Nos travaux gravitant autour de ce fragment moléculaire ont permis la mise au jour de nouvelles avenues de recherche reliées à de nouveaux antinéoplasiques, antidiabétiques, antipsoriasiques, anti-inflammatoires, et autres.



Professeur Sébastien Fortin
Chercheur universitaire
Axe oncologie, Hôpital Saint François d'Assises
Faculté de Pharmacie
Université Laval, Québec, Canada

Cibler le cancer du sein grâce à l'activation de promédicaments par le cytochrome P450 1A1

Les cancers du sein constituent un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Malgré les progrès réalisés au cours des 75 dernières années, il existe encore peu de traitements totalement efficaces et dénués de toxicité. Les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, métastatique ou résistant aux médicaments souffrent de tumeurs très agressives et de mauvais pronostic. Dans ce contexte, des stratégies thérapeutiques innovantes sont recherchées pour améliorer à la fois l'espérance de vie et la qualité de vie de ces patientes. À cette fin, nous avons conçu et développé une nouvelle classe d'antimitotiques appelée phényl 4-(2-oxo-3-alkylimidazolidin-1-yl)benzènesulfonates (PAIB-SOs). Ces molécules sont des promédicaments cytotoxiques et sélectifs pour plusieurs cellules humaines du cancer du sein. Leur mécanisme de bioactivation implique la présence du cytochrome P450 1A1 (CYP1A1), une enzyme qui contribue à la prolifération et à la dissémination des cellules cancéreuses du sein. Les PAIB-SOs présentent une activité antiproliférative dans la plage du nanomolaire, arrêtent la progression du cycle cellulaire en phase G2/M et perturbent l'intégrité du cytosquelette. De plus, les PAIB-SOs présentent une sélectivité élevée envers les cellules cancéreuses du sein humaines exprimant le CYP1A1 et ceci indépendamment de leurs récepteurs hormonaux et de leur statut HER2. Il convient de noter que la plupart des cellules normales n'expriment pas ou peu le CYP1A1 et sont donc insensibles aux PAIB-SOs. De plus, nos travaux confirment que les PAIB-SO n'induisent que très faiblement l'expression du CYP1A1, minimisant ainsi les effets systémiques potentiels. Ces résultats supportent leur activité antitumorale significative sur le test de la membrane chorioallantoïque (CAM) et sur le modèle murin de xéno greffe MCF7 ainsi que leur très faible toxicité sur les embryons de poulet et sur la souris.