



13 & 14 Mars 2018



L'épigénétique dans la réponse du vivant

aux facteurs environnementaux

Biocitech Romainville-Grand Paris



Pierre-François Cartron
CR1 INSERM

Coordinateur scientifique EpiSAVMEN

pierre-francois.cartron@inserm.fr

Coordinateur du réseau Epigénétique du Cancéropôle Grand-Ouest
Membre du groupe de travail AVIESAN innovation thérapeutique- Epigénétique
Membre du réseau européen COST-epigenetic

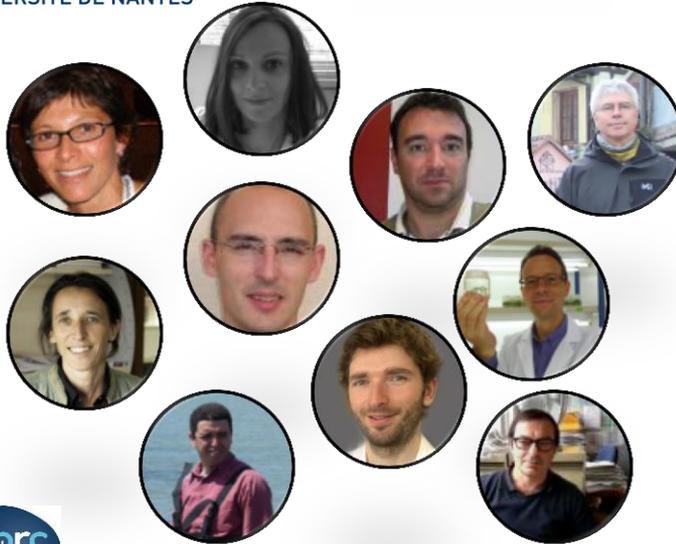


Consortium d'épigénétique de la région Pays de la Loire

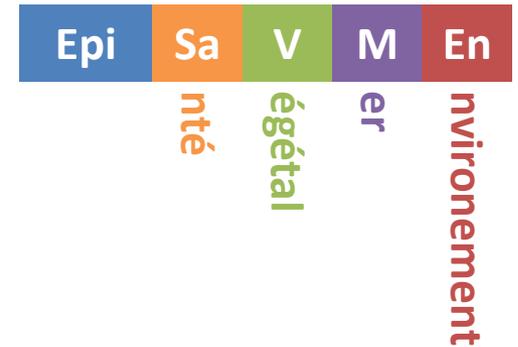


A propos d'EpiSAVMEN (www.episavmen.com)

- 10 équipes de recherche
- 3 EPST
- 1 EPIC
- 3 Université
- 1 CRLCC
- 2 associations de patients

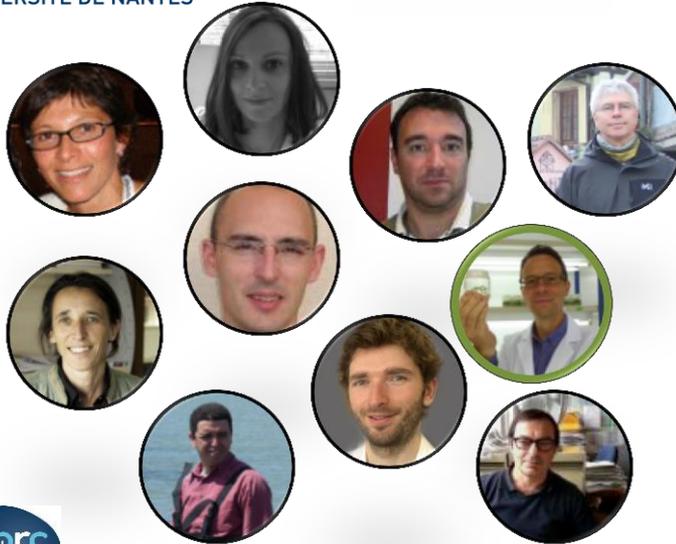


Consortium d'épigénétique de la région Pays de la Loire



A propos d'EpiSAVMEN (www.episavmen.com)

- 10 équipes de recherche
- 3 EPST
- 1 EPIC
- 3 Université
- 1 CRLCC
- 2 associations de patients



Consortium d'épigénétique de la région Pays de la Loire



Présentation du programme FolaGli

Impact de polluants sur la Santé

Développement de couple « epidrug/epimark »
pour une médecine de précision personnalisée

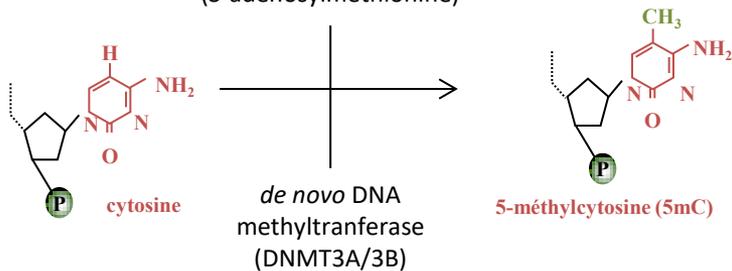


Programme de recherche FolaGli

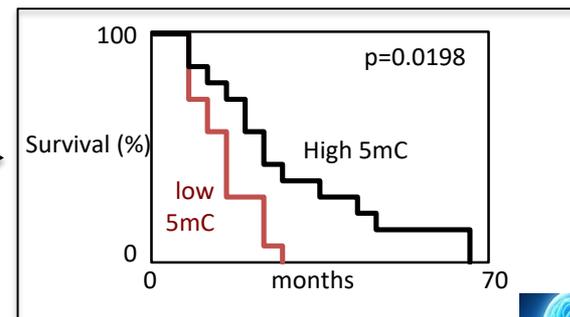


folate

SAM
(S-adenosylmethionine)



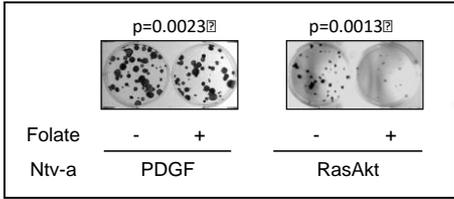
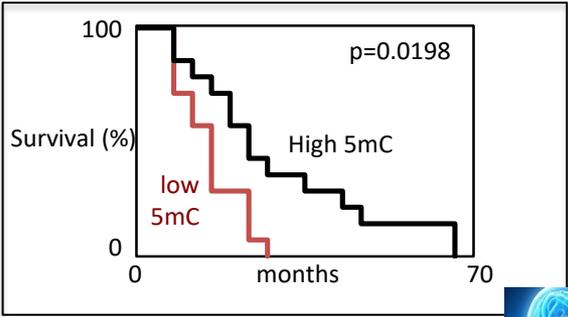
2006
Programme « FolaGli »
Développer une stratégie thérapeutique limitant l'hypométhylation globale de l'ADN via l'utilisation de folate



Programme de recherche FolaGli



2006
Programme « FolaGli »
 Développer une stratégie thérapeutique limitant l'hypométhylation globale de l'ADN via l'utilisation de folate



2007

2008

2009



Hervouet et al., Clin Cancer Res.

2010

2011



Debien et al., Clin Epigenetics.

2012



Cartron et al., Eur J Cancer.

2013

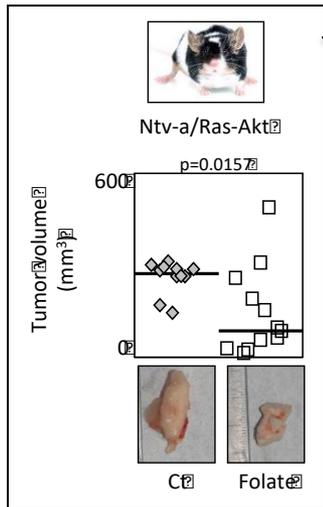
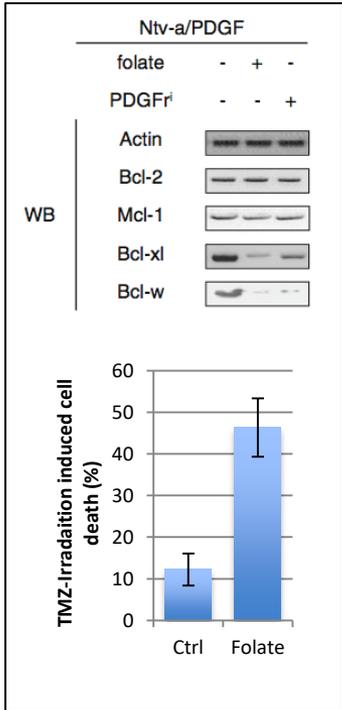
2014

2015

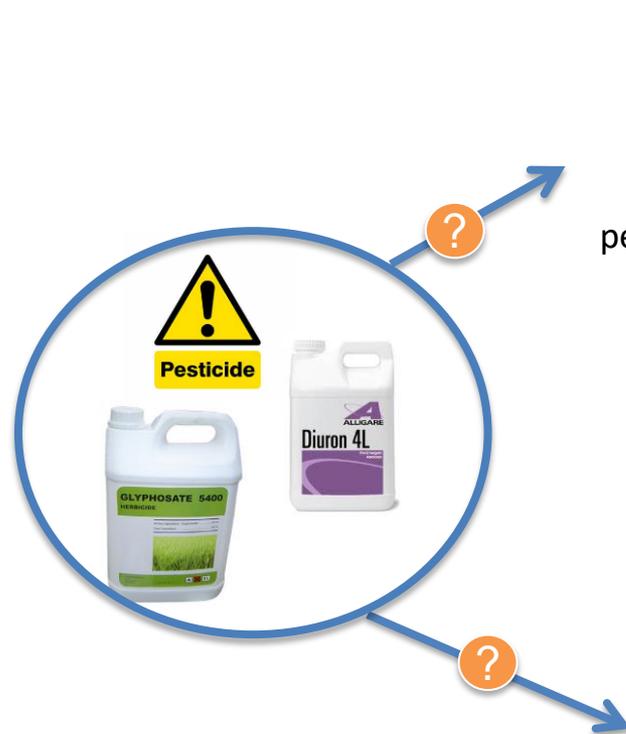
2016



FolaGli (ICO)



Programme d'étude de l'impact de polluants sur la Santé



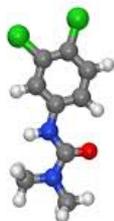
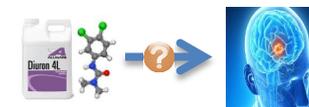
Les polluants

via une reprogrammation épigénétique
peuvent ils induire l'apparition de tumeurs ?



Les polluants peuvent ils
via une reprogrammation épigénétique
affaiblir le système immunitaire et ainsi
favoriser l'apparition de pathologies
(tumeurs)?





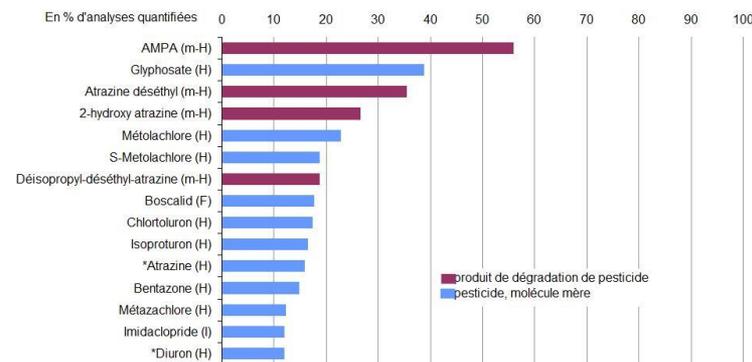
Le **diuron** est un pesticide et plus précisément, un **herbicide** du type urée substitué. Il appartient à la famille des phénylamines et à la sous classe des phénylurées. Son nom UIPAC est le N-(3,4- dichlorophényl)-N, N-diméthyl-urée.

Utilisation dans les **zones agricoles** (culture d'arbre fruitier, légume, lentilles et canne à sucre) et **non agricoles** (jardins, bords de routes, voies ferrées,...), mais aussi comme **antifouling** pour empêcher les organismes aquatiques de se fixer sur la coque des bateaux et autres objets immergés.

Utilisation interdite en 2008, mais se retrouve encore dans de nombreux produits comme les antifouling.

En 2013, le diuron se retrouvait **en excès** dans de nombreux **cours d'eau et nappes phréatiques** de la région des Pays de la Loire.

Les pesticides les plus quantifiés dans les cours d'eau de métropole en 2013



Notes : * molécule interdite ; H et m-H : herbicide ou son produit de dégradation ; F : fongicide ; I : insecticide. Le métolachlore et le S-métolachlore, son produit de remplacement autorisé, ont été distingués à ce stade de connaissance même si en pratique, les laboratoires ne les différencient pas systématiquement.
Source : agences de l'eau. Traitements : SOeS, 2015



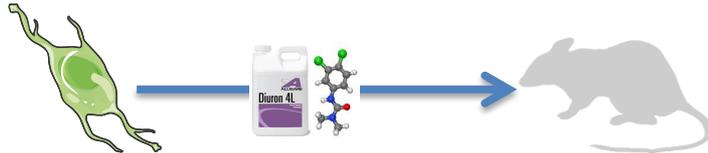
Astrocytes
(cellules cérébrales saines)



Putative oncogenic action	Experimentation#				
	1	2	3	4	5
LacZ					
Akt					
Ras					
Ras+Akt					



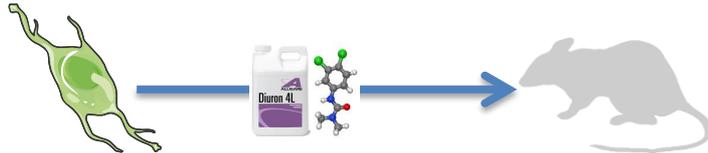
Astrocytes
(cellules cérébrales saines)



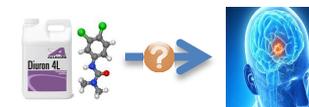
Putative oncogenic action	Experimentation#				
	1	2	3	4	5
LacZ					
Akt					
Ras					
Ras+Akt					
Diuron					



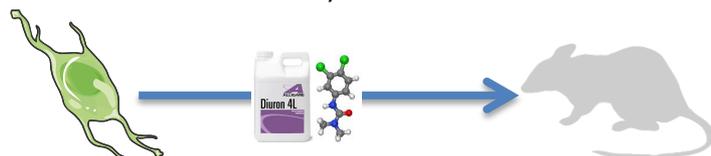
Astrocytes
(cellules cérébrales saines)



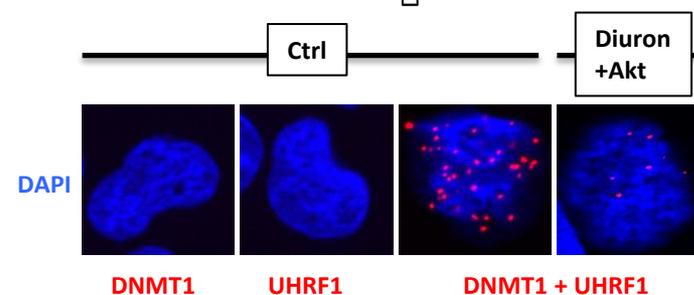
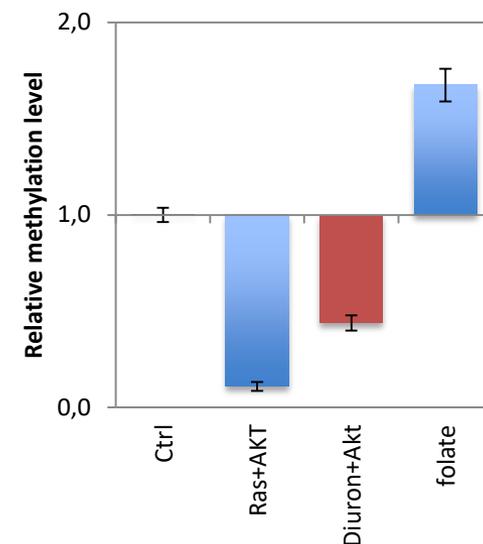
Putative oncogenic action	Experimentation#				
	1	2	3	4	5
LacZ					
Akt					
Ras					
Ras+Akt					
Diuron					
Diuron+Ras					
Diuron+Akt					



Astrocytes
(cellules cérébrales saines)

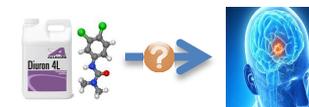


Putative oncogenic action	Experimentation#				
	1	2	3	4	5
LacZ					
Akt					
Ras					
Ras+Akt					
Diuron					
Diuron+Ras					
Diuron+Akt					

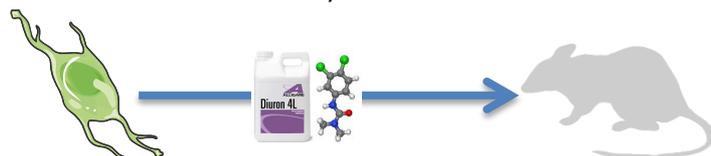


➔ Perte du complexe majeur responsable du maintien de la méthylation de l'ADN

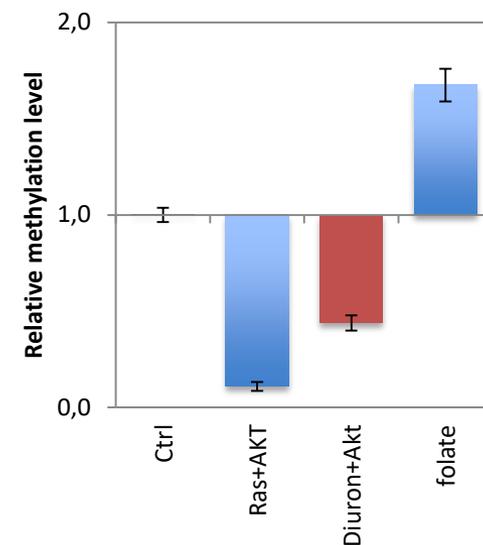
➔ Augmentation d'expression d'une protéine « à fonction déméthylante de l'ADN »: APOBEC γ



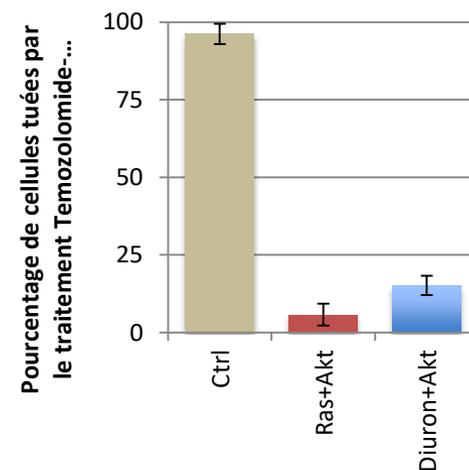
Astrocytes
(cellules cérébrales saines)



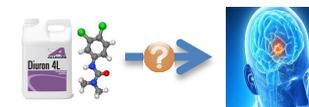
Putative oncogenic action	Experimentation#				
	1	2	3	4	5
LacZ					
Akt					
Ras					
Ras+Akt					
Diuron					
Diuron+Ras					
Diuron+Akt					



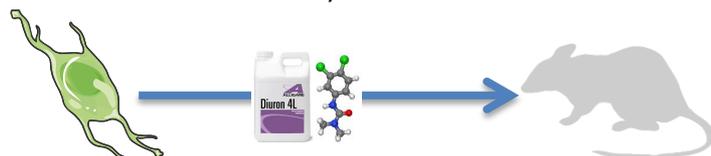
➔ Déméthylation de gènes anti-apoptotiques (bcl-w) induisant un phénomène de résistance à la thérapie standard anti-GBM.



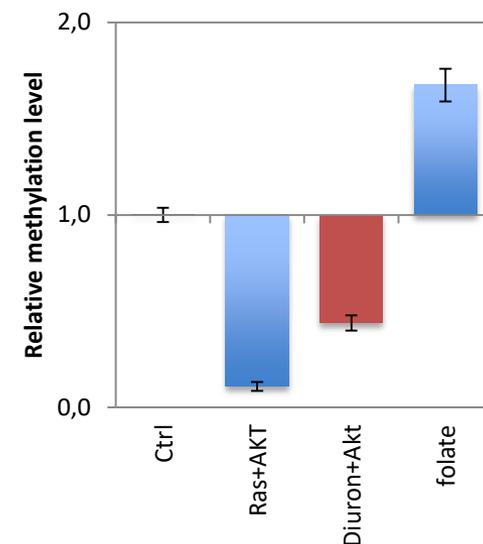
Programme d'étude de l'impact de polluants sur la Santé



Astrocytes
(cellules cérébrales saines)

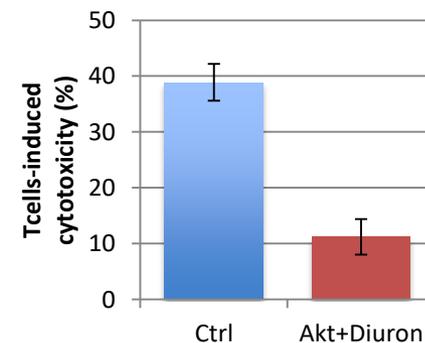


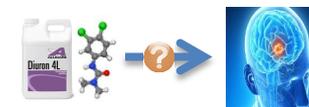
Putative oncogenic action	Experimentation#				
	1	2	3	4	5
LacZ					
Akt					
Ras					
Ras+Akt					
Diuron					
Diuron+Ras					
Diuron+Akt					



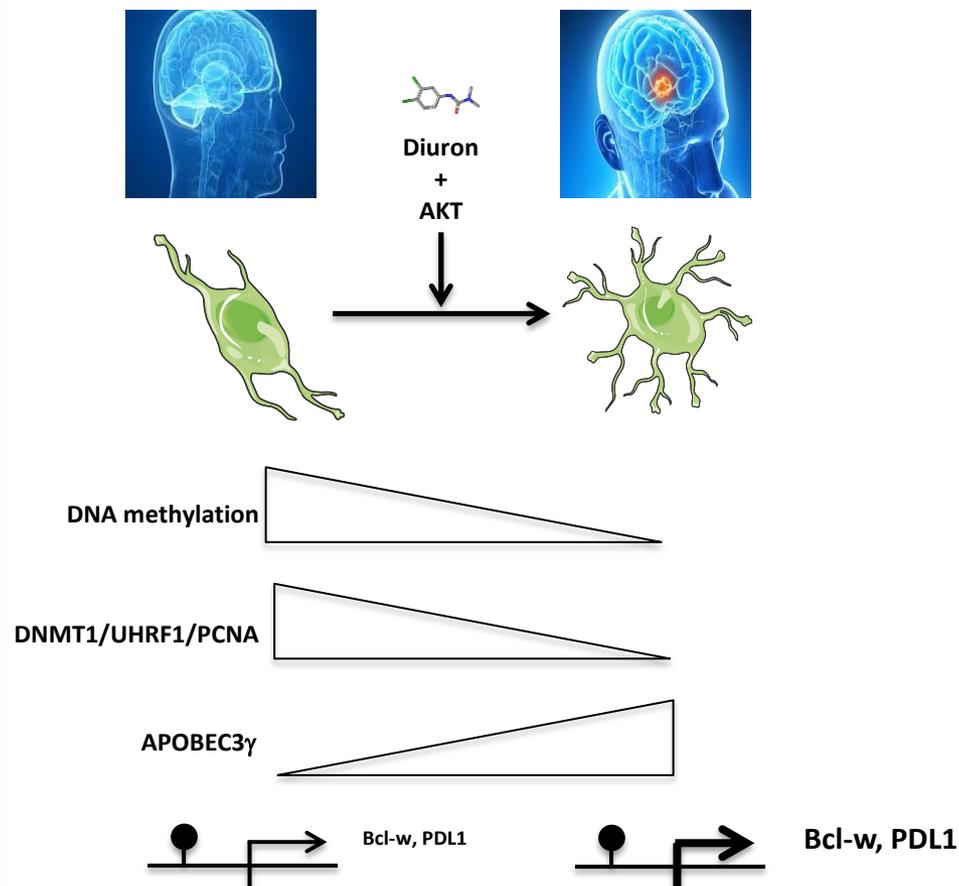
➔ Déméthylation de gènes anti-apoptotiques (bcl-w) induisant un phénomène de résistance à la thérapie standard anti-GBM.

➔ Déméthylation de gènes d'échappement au système immunitaire (PD-L1)



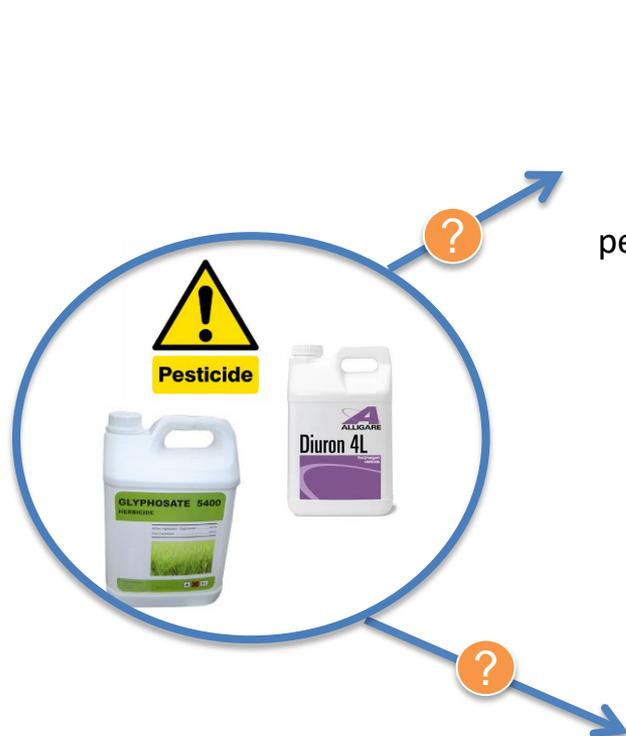


Abstract graphic



THE TAKE-HOME MESSAGE

- Le Diuron **seul** n'est pas oncogénique pour les gliomes
- Le Diuron est **oncogénique** pour les gliomes en association **avec « un autre hit oncogénique »**
- Les tumeurs Diuron/Akt-induites sont résistantes à la thérapie standard anti-GBM.
- Les tumeurs Diuron/Akt-induites échappent au système immunitaire



Les polluants



via une reprogrammation épigénétique
peuvent ils induire l'apparition de tumeurs ?

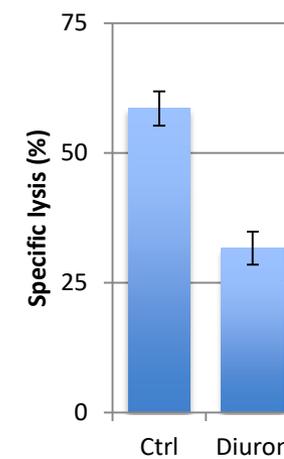
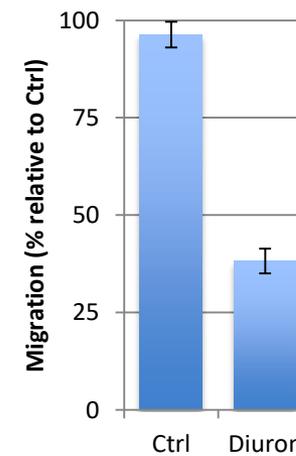
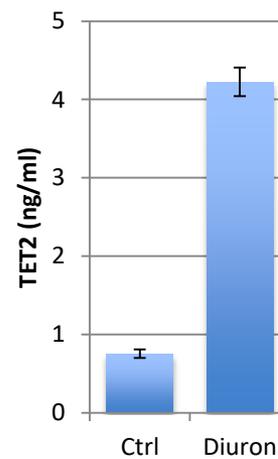
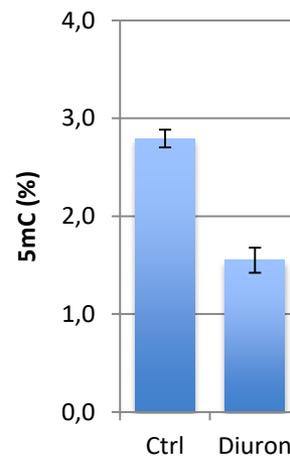
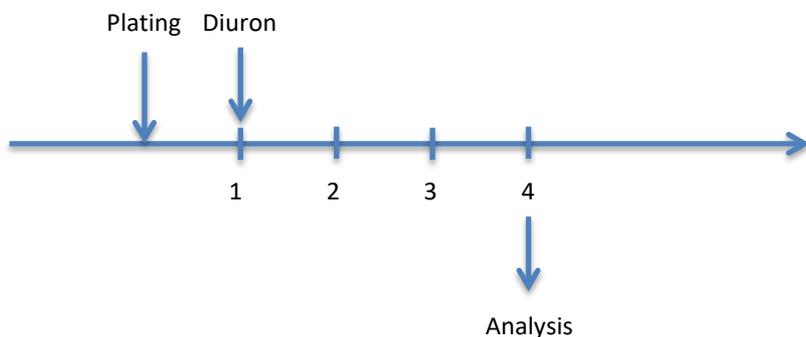
Les polluants peuvent ils
via une reprogrammation épigénétique
affaiblir le système immunitaire et ainsi
favoriser l'apparition de pathologies
(tumeurs)?



Programme d'étude de l'impact de polluants sur la Santé



Plasmacytoid dendritic cells (Cd1)



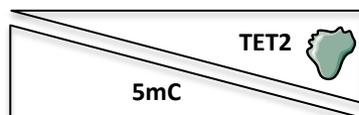
Abstract graphic

Plasmacytoid
dendritic cells
(Cal1)



↓ Cytotoxicity
toward tumor
cells

↓ Migration
capacities



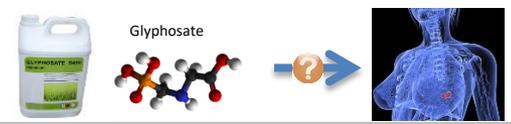
THE
TAKE-HOME MESSAGE



→ Le Diuron reprogramme épigénétiquement les pDC et affaiblit « les fonctions immunitaires » de ces cellules.

→ Pas de TET2 inhibiteurs disponibles



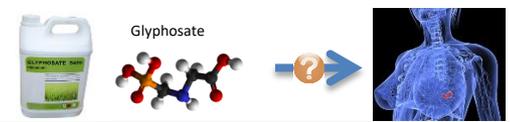


PubMed Glyphosate increases ER α and induces Breast Cancer (PMID: 23756170)

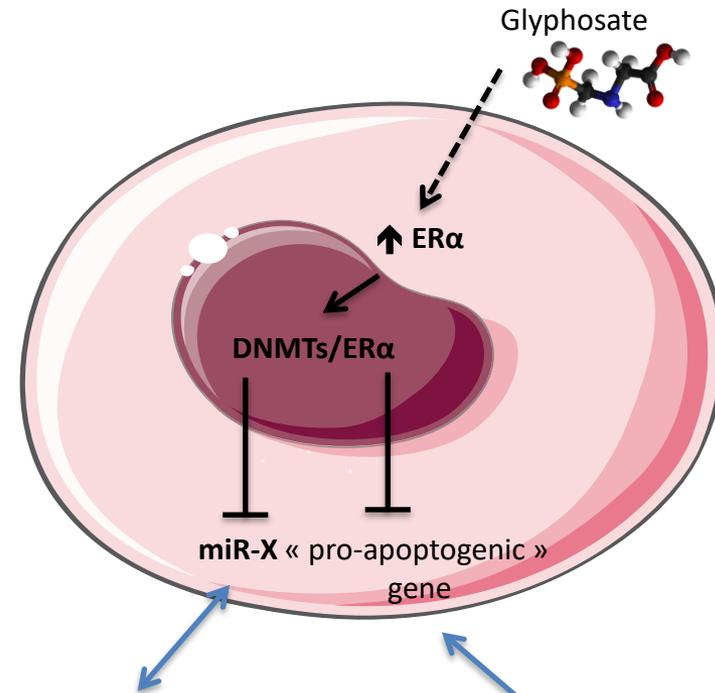
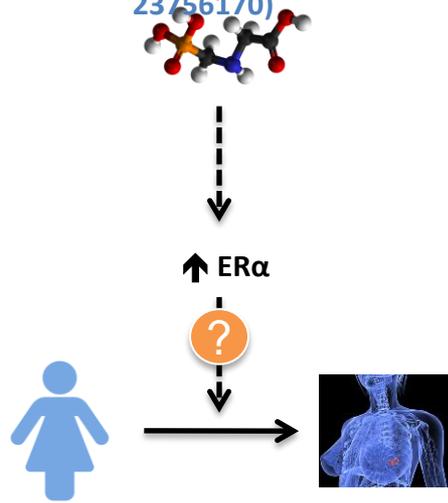


↑ ER α

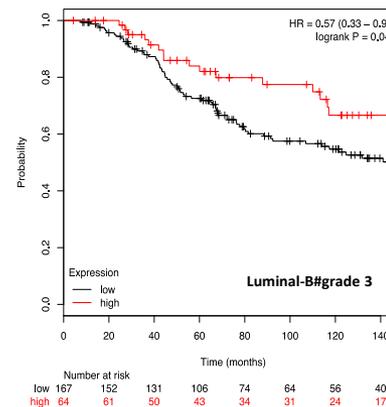




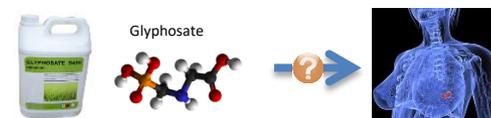
PubMed **Glyphosate increases ER α and induces Breast Cancer (PMID: 23756170)**



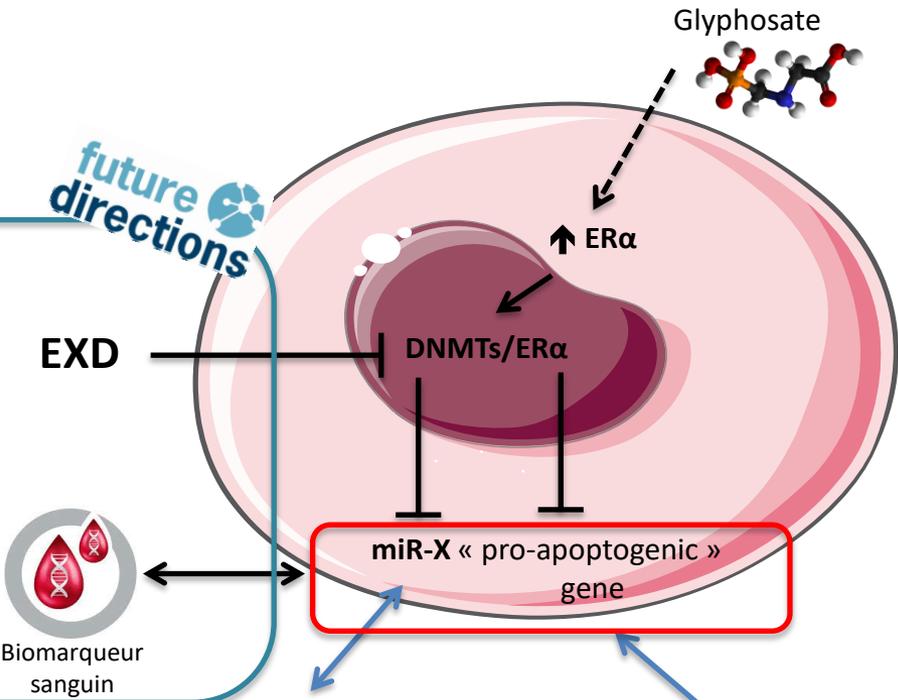
Bioamarqueur de mauvais pronostic



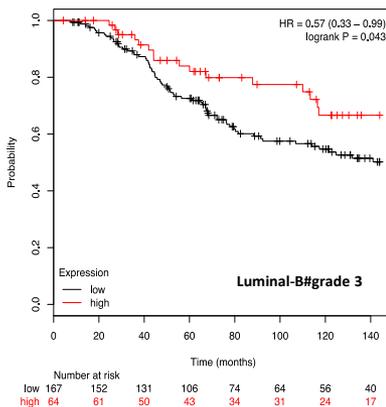
Résistance à la mort cellulaire



Médecine de précision et personnalisée
 ou un agent thérapeutique cible un acteur moléculaire spécifique (ici DNMT/ER) lors de son administration chez des patients sélectionnés via la détection de biomarqueurs (niveau d'expression du miR-X et de méthylation du « pro-apoptotique gene »)



Bioamarqueur de mauvais pronostic



Résistance à la mort cellulaire

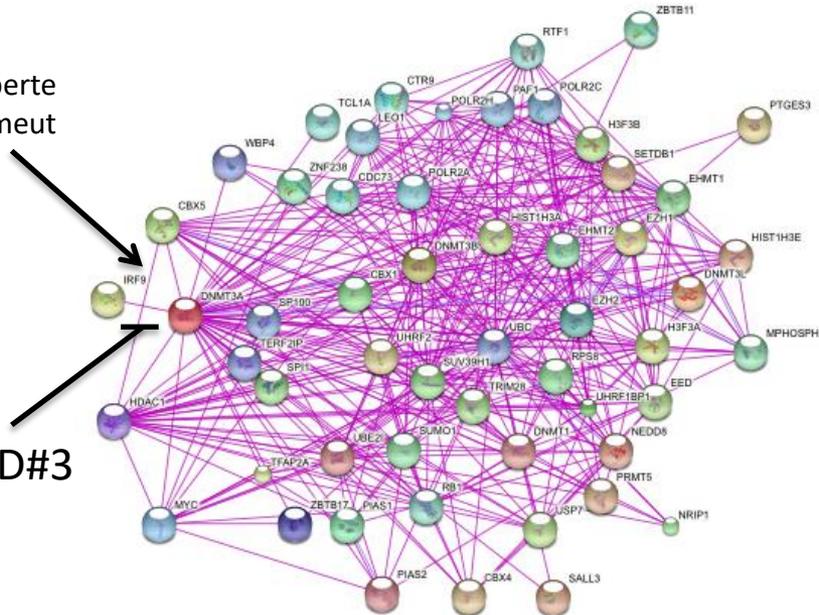
Molecule	Development stage	Selectivity/ Generation		Mode of action	
EXD	laboratory	Selective DNMT/protein-x interaction	HIGH	II I	Disruption of interaction (5)

Epigenetic player/Protein-X Disruptor:

A new concept of design for a new generation of molecules having an high resolution in epigenetic reprogramming of cells overcoming the low specificity of global inhibitors

Complexe dont la perte d'intégrité promeut l'agressivité tumorale

EXD#3



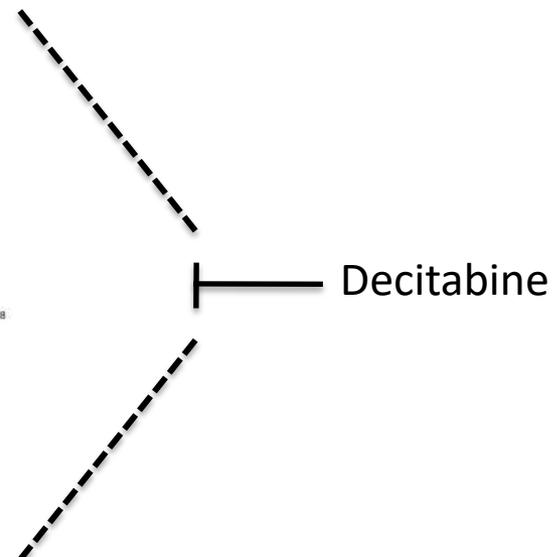
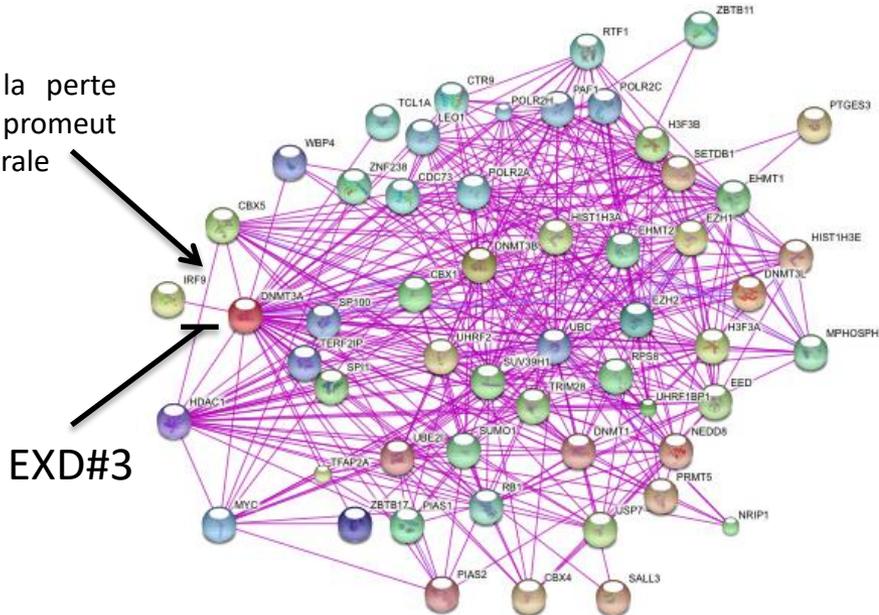


Molecule	Development stage	Selectivity/ Generation			Mode of action
EXD	laboratory	Selective DNMT/protein-x interaction	HIGH	II	Disruption of interaction (5)

DNMT inhibitors	Development stage	Selectivity/ Generation			Mode of action
Decitabine	FDA approved	Broad spectrum inhibitors of DNMTs	LOW	I	Trapping (1)
SGI-110	Phase II				Trapping (1)
Cladribine	Phase I/II				SAM-binding site inhibition (2)
Procainamide	FDA approved	DNMT1, or DNMT3A or DNMT3B selective inhibitors	MEDIUM	II	Inhibition of catalytic domain (3)
MG98 (antisense)	Phase I/II	Expression inhibition (4)			

Epigenetic player/Protein-X Disruptor:
 A new concept of design for a new generation of molecules having an high resolution in epigenetic reprogramming of cells overcoming the low specificity of global inhibitors

Complexe dont la perte d'intégrité promeut l'agressivité tumorale



Conclusion générale

- Nos travaux pourraient permettre d'identifier des mécanismes moléculaires épigénétiques par lesquels une exposition aux polluants pourrait induire ou prédisposer à la survenue de certains cancers.
- Les mécanismes ainsi mis en évidence pourraient permettre de mettre en évidence des biomarqueurs:
 - de prédisposition à la survenue de cancers suite à une exposition aux polluants
 - cibles pour le développement de drogues épigénétiques innovantes utilisables en thérapie (ou en prévention??)



Contact: pierre-francois.cartron@inserm.fr



Apoptose and tumor progression team # Dr FM Vallette

Groupe Apoptose, Cancer et Epigénétique



Joséphine Briand



Anais Robin



Arulraj Nadaradjane



Nina Guyon



Gwenola Cartron



Mario Campone



Jean-Sébastien Frenel

DES QUESTIONS ?



MERCI POUR VOTRE ATTENTION !



S Perruche (Besançon University, France)
E Hervouet (Besançon University, France)



Contact: pierre-francois.cartron@inserm.fr

Epimarks
Epidrugs IncRNA
Clinical trials
BIG DATA
Epigenome
EPI MUNOMOLATION

EPI NANTES

4thEpiCongress organized by REpicGO, COST EpichemBio and EpiSAVMEN

16 & 17 october 2018
IRS-UN

www.repicgo.fr > Epimeetings

INVITED SPEAKERS

- JP Issa (Philadelphia, USA)
- SA Ciafrè (Rome)
- D Guianvarc'h (Paris)
- S Ait-Si-Ali (Paris)
- V Boeva (Paris)
- A Bardet (Strasbourg)
- Y Vassetzky (Paris)
- J Tost (Paris)

DES QUESTIONS ?



**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION !**



Contact: pierre-francois.cartron@inserm.fr