Pour citer cet article : Schreiber V, et al. De la découverte du poly(ADP-ribose) aux inhibiteurs PARP en thérapie du cancer. Bull Cancer (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.07.012

Bull Cancer 2015; □□: □□□

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Synthèse

De la découverte du poly(ADP-ribose) aux inhibiteurs PARP en thérapie du cancer

Valérie Schreiber, Giuditta Illuzzi, Eléa Héberlé, Françoise Dantzer

Reçu le 14 juillet 2015
Accepté le 28 juillet 2015
Disponible sur internet le :

Université de Strasbourg, biotechnologie et signalisation cellulaire, UMR7242 CNRS, laboratoire d'excellence Medalis, équipe labellisée ligue 2011, ESBS, 300, boulevard Sébastien-Brant, CS 10413, 67412 Illkirch, France

Correspondance :
Valérie Schreiber, université de Strasbourg, biotechnologie et signalisation cellulaire, UMR7242 CNRS, laboratoire d'excellence Medalis, équipe labellisée ligue 2011, ESBS, 300, boulevard Sébastien-Brant, CS 10413, 67412 Illkirch, France.
valerie.schreiber@unistra.fr

Mots clés
Poly(ADP-ribose) polymérase
Inhibiteurs PARP
Réparation de l'ADN
Chimio- et radiothérapie
BRCA1/2
Létalité synthétique

Résumé

La poly(ADP-ribosyl)ation est une modification post-traductionnelle catalysée par les poly(ADP-ribose) polymérases. PARP-1 est un détecteur moléculaire des cassures dans l'ADN qui joue un rôle essentiel dans l'organisation spatiale et temporelle de leur réparation, contribuant ainsi au maintien de l'intégrité du génome et à la survie cellulaire. Son inhibition a été rapidement proposée comme une stratégie thérapeutique pour potentialiser l'action cytotoxique des radio- et chimiothérapies. De nombreux essais cliniques sont en cours, basés sur cette approche innovante. Les inhibiteurs PARP ont révélé une autre capacité remarquable, celle d'éliminer spécifiquement des cellules tumorales mutées pour BRCA1 ou BRCA2, altérées dans le mécanisme de réparation des cassures double brin par recombinaison homologue. Cette approche thérapeutique basée sur la létalité synthétique fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase III, et un inhibiteur PARP, l'olaparib, vient d'être approuvé pour le traitement de certains cancers de l'ovaire avancés mutés génétiquement pour BRCA1. Cette revue décrit la chronologie de la découverte de la poly(ADP-ribosyl)ation jusqu'aux applications thérapeutiques prometteuses de son inhibition dans des stratégies anticancéreuses innovantes. Les avantages et les espoirs de ces approches, mais aussi les obstacles rencontrés, sont discutés.

Keywords
Poly(ADP-ribose) polymerase
PARP inhibitors
DNA repair
Chemo- and radiotherapy
BRCA1/2
Synthetic lethality

Summary

From poly(ADP-ribose) discovery to PARP inhibitors in cancer therapy

Poly(ADP-ribosyl)ation is a post-translational modification catalyzed by poly(ADP-ribose) polymerases. PARP-1 is a molecular sensor of DNA breaks, playing a key role in the spatial and temporal organization of their repair, contributing to the maintenance of genome integrity and cell survival. The fact that PARP inhibition impairs efficacy of break repair has been exploited as anticancer strategies to potentiate the cytotoxicity of anticancer drugs and radiotherapy. Numerous clinical trials based on this innovative approach are in progress. PARP inhibition has also

© 2015 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ARTICLE IN PRESS

Pour citer cet article : Schreiber V, et al. De la découverte du poly(ADP-ribose) aux inhibiteurs PARP en thérapie du cancer. Bull Cancer (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.07.012

proved to be exquisitely efficient to kill tumour cells deficient in double strand break repair by homologous recombination, such as cells mutated for the breast cancer early onset genes BRCA1 or BRCA2, by synthetic lethality. Several phase III clinical trials are in progress for the treatment of breast and ovarian cancers with BRCA mutations and the PARP inhibitor olaparib has just been approved for advanced ovarian cancers with germline BRCA mutation. This review recapitulates the history from the discovery of poly(ADP-ribosyl)ation reaction to the promising therapeutic applications of its inhibition in innovating anticancer strategies. Benefits, hopes and obstacles are discussed.

Introduction

De la découverte du PAR à la famille PARP

Le poly(ADP-ribose), décrit pour la première fois en 1963, est une molécule complexe synthétisée par les poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) [1,2] (*figures 1 et 2*). Dans cette réaction appelée poly(ADP-ribosyl)ation, ou PARylation, les PARP hydrolysent le NAD^+ et polymérisent des résidus d'ADP-ribose pour former un long polymère éventuellement branché, fortement chargé négativement, sur des protéines acceptrices (réaction d'hétéromodification), et sur elles-mêmes dans la réaction d'automodification (*figure 2*). Ce PAR peut être dégradé par les activités endo- et exo-hydrolases d'une autre enzyme, la poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG). Pendant plus de 30 ans, PARP-1 et PARG ont été considérées comme les seules enzymes capables de respectivement synthétiser et dégrader le PAR. Cette modification post-traductionnelle si particulière a été alors largement étudiée pour son implication dans la réponse aux dommages à l'ADN, la surveillance et le maintien de l'intégrité du génome [1,2]. De nombreux travaux ont mis en évidence le rôle prépondérant du PAR dans l'organisation spatiale et temporelle de la réparation des cassures dans l'ADN, par l'ouverture locale de la chromatine par la poly(ADP-ribosyl)ation (PARylation) des histones, le recrutement de facteurs de réparation au site endommagé et le contrôle de la progression du cycle et de la survie cellulaire [1,2]. L'importance de PARP dans la réponse aux dommages a été clairement démontrée par la génération indépendante de modèles de souris $Parp^{-/-}$ déficientes en PARP, sensibles aux agents endommageant l'ADN. La découverte inattendue d'une synthèse de PAR résiduelle dans les cellules $Parp^{-/-}$ traitées par un agent alkylant et l'identification simultanée par différents laboratoires de l'existence de nouvelles protéines possédant une activité de PARylation a totalement bouleversé le domaine. Ces PARP constituent une famille de 17 protéines [3], dont le membre fondateur, renommé PARP-1, reste non seulement le plus caractérisé à ce jour, mais aussi le plus actif. PARP-2 et PARP-3 sont à l'heure actuelle les seules nouvelles PARP à également être activées par l'ADN endommagé [4]. Toutefois, d'autres membres de la famille PARP

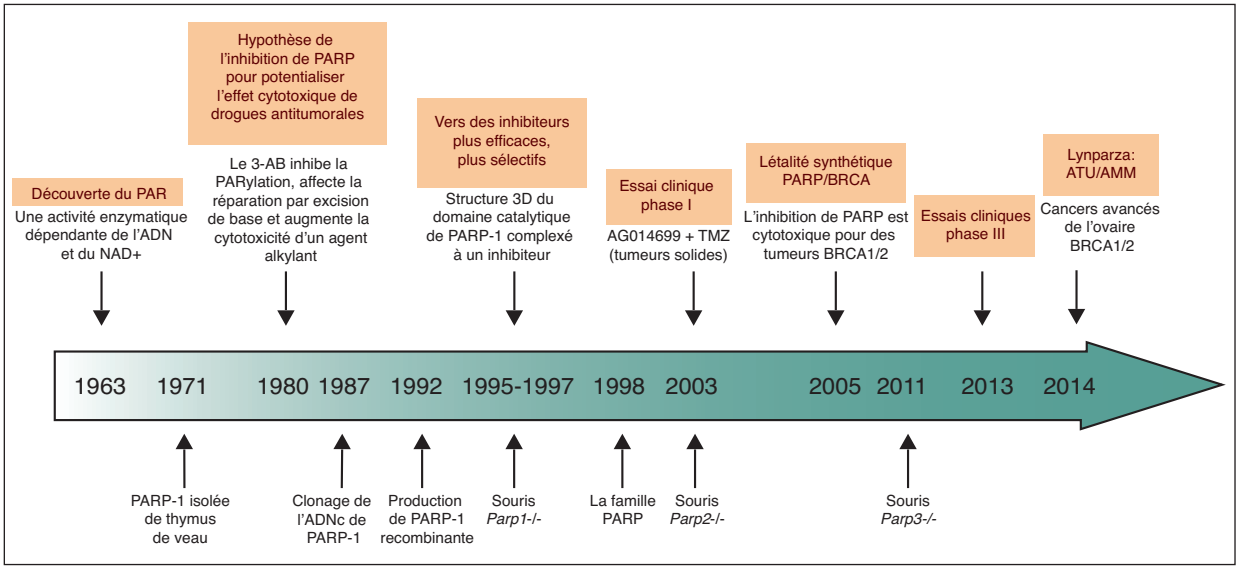

FIGURE 1

De la découverte du PAR aux essais cliniques, 50 ans d'efforts

Axe chronologique résumant les découvertes majeures dans le domaine de la PARylation.

ARTICLE IN PRESS

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/6190097

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/6190097

Daneshyari.com