Les ecteinascidines

Quand la pharmacologie marine cible la dépendance transcriptionnelle du cancer

Max Cigrang, Jolian Obid, Frédéric Coin

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, CNRS UMR7104, Inserm U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France.
cigrangm@igbmc.fr
obidj@igbmc.fr
fredr@igbmc.fr

> La plasticité phénotypique des cellules cancéreuses leur permet d'adopter divers états cellulaires afin de s'adapter à l'environnement et de développer une résistance aux thérapies anticancéreuses. Ce phénomène est particulièrement prévalent dans le mélanome cutané, un cancer très agressif et invasif. Malgré des avancées thérapeutiques majeures, notamment avec les thérapies ciblées (inhibiteurs de la voie MAPK) et les immunothérapies (inhibiteurs de points de contrôle immunitaire), la mortalité reste forte. En effet, plus de 50 % des mélanomes à un stade avancé développent des résistances aux traitements existants [1].

L'évasion thérapeutique des cellules tumorales repose sur leur capacité à osciller entre un état différencié, caractérisé par une prolifération accrue, et un état mésenchymateux ou indifférencié, leur conférant une forte capacité invasive et une résistance aux traitements [2]. Ces transitions phénotypiques sont orchestrées par des remaniements épigénétiques, où chaque état cellulaire est associé à l'activation de programmes transcriptionnels spécifiques [3]. Ainsi, les cellules différenciées du mélanome dépendent fortement de la surexpression d'oncogènes tels que *MITF (Microphtalmia-associated transcription factor)* et *SOX10 (SRY-box transcription factor 10)*, tandis que les cellules indifférenciées expriment préférentiellement *AXL*, qui code un récepteur à activité tyrosine kinase impliqué dans leur survie et leur agressivité. Actuellement, aucune stratégie thérapeutique efficace ne permet de cibler sélectivement les cellules cancéreuses indifférenciées. La « dépendance transcriptionnelle » désigne le concept selon lequel la survie des cellules cancéreuses repose sur la reprogrammation transcriptionnelle et l'expression constitutive de certains oncogènes [4]. Un des mécanismes impliqués est l'acquisition aberrante de super-amplificateurs (en anglais, *super-enhancers*). Ces structures chromatiniennes concentrent des facteurs transcriptionnels tels que CDK7, BRD4 et le complexe Médiateur, formant ainsi des condensats nucléaires à séparation de phase, qui favorisent l'expression forte d'oncogènes comme *MITF*, *SOX10* et *AXL* dans les cellules de mélanome [5, 6] (*Figure 1A*).

Les ecteinascidines synthétiques : une nouvelle classe d'inhibiteurs transcriptionnels ?

La dépendance des cellules cancéreuses à la machinerie transcriptionnelle a motivé le développement d'inhibiteurs qui ciblent des facteurs de transcription clés comme CDK7 et BRD4, mais dont l'efficacité thérapeutique est limitée en raison de leurs profils pharmacocinétiques défavorables et de leur courte durée d'action [7, 8]. Dans ce contexte, un intérêt croissant s'est porté sur les ecteinascidines, une famille de composés naturels dérivés des tuniciers marins[1], dont les propriétés anticancéreuses se révèlent particulièrement prometteuses. Les ecteinascidines synthétiques, conçues pour reproduire et améliorer les effets biologiques de ces composés naturels, offrent une sélectivité accrue et des propriétés pharmacocinétiques optimisées. Parmi elles, la lurbinectédine, dérivée de la trabectédine, a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* américaine en 2020 pour le traitement du cancer du poumon à petites cellules en rechute, ce qui a constitué la première avancée thérapeutique majeure pour cette maladie depuis quinze ans [9]. Cependant, bien que la lurbinectédine soit identifiée comme un agent interagissant avec l'ADN [10, 11], son mode d'action précis et ses effets transcriptionnels restaient mal connus, notamment concernant son impact sur les mélanomes.

Évaluation de l'efficacité des ecteinascidines contre le mélanome

Nous avons créé des ecteinascidines synthétiques de nouvelle génération, dérivées de la lurbinectédine (ecubectédine et PM54), et avons évalué l'effet de ces composés sur des cellules de mélanome en raison de leur forte addiction transcriptionnelle et de leur propension à la résistance thérapeutique. Nous avons constaté que les ecteinascidines synthétiques exercent, à très faibles concentrations (de l'ordre du nanomolaire), une forte cytotoxicité sur toute une gamme de cellules de mélanomes (dérivées de patients), quel que soit leur statut mutationnel ou leur état phénotypique, différencié ou indifférencié. Ces ecteinascidines se démarquent ainsi des inhibiteurs de MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) ou des médicaments de l'immunothérapie. Les traitements par

[1] Petits animaux marins invertébrés dont le corps est protégé par une enveloppe cellulosique appelée tunique.

m/s n° 10, vol. 41, octobre 2025
https://doi.org/10.1051/medsci/2025155

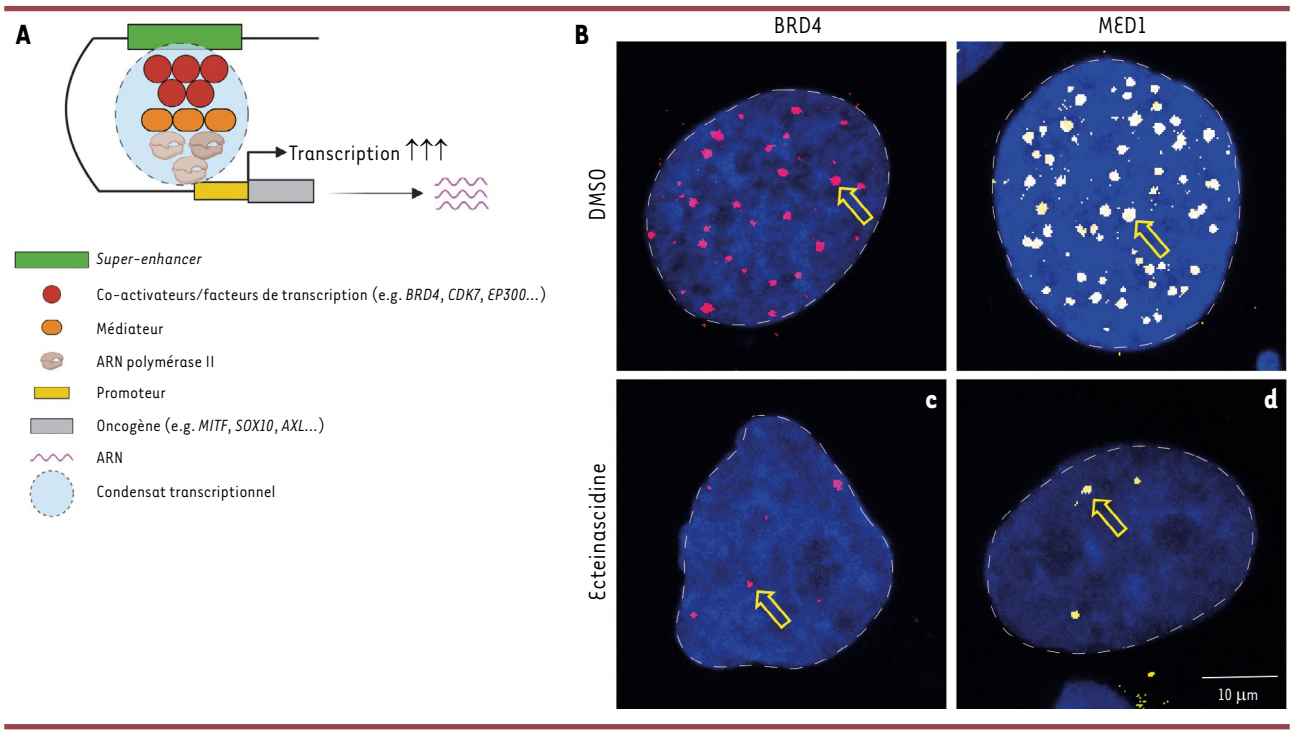

Figure 1. Perturbation des condensats transcriptionnels associés aux super-amplificateurs par les ecteinascidines synthétiques. **A.** Schéma représentant l'organisation d'un super-amplificateur (*super-enhancer*). Les régulateurs transcriptionnels (par exemple, BRD4, CDK7, EP300), le complexe Médiateur, et l'ARN polymérase II s'accumulent sur le super-amplificateur, formant un condensat transcriptionnel à séparation de phase, qui interagit avec le promoteur d'un oncogène cible et stimule fortement son expression. Figure créée avec le logiciel BioRender. **B.** Images de microscopie confocale après marquage par immunofluorescence, montrant le coactivateur BRD4 (en rouge) et la protéine MED1 du complexe Médiateur (en orange) dans des cellules de mélanome traitées avec du DMSO (diméthylsulfoxyde, témoin) ou avec des ecteinascidines synthétiques (lurbinectédine, écubectédine, PM54). Le traitement par les ecteinascidines synthétiques entraîne une inhibition de l'expression de *BRD4* et *MED1*, conduisant à la dispersion des condensats transcriptionnels associés aux super-amplificateurs et à l'inactivation des oncogènes qui en dépendent.

ecteinascidines synthétiques conduisent à la production de cassures double brin de l'ADN et à une forte apoptose. Leur effet cytotoxique a été confirmé *in vivo* sur des modèles murins de xénogreffes de mélanome : l'administration d'ecteinascidines synthétiques à ces souris par voie intraveineuse pendant trois semaines consécutives a entraîné une franche régression de la croissance tumorale.

Effets transcriptionnels des ecteinascidines

Afin de caractériser le mécanisme d'action des ecteinascidines synthétiques, nous avons effectué des analyses transcriptomiques par séquençage nucléotidique des ARN messagers, qui ont permis de constater que de nombreux gènes dépendants des super-amplificateurs étaient fortement sous-exprimés après traitement. Les ecteinascidines synthétiques semblaient surtout affecter l'expression des gènes surexprimés dans un type cellulaire donné : par exemple, l'expression des gènes *MITF* et *SOX10* était spécifiquement inhibée dans les cellules tumorales différenciées, alors que celle de *AXL* était uniquement inhibée dans les cellules tumorales indifférenciées. Cependant, il convient de souligner que seule l'expression d'un petit nombre de gènes était affectée par les ecteinascidines synthétiques dans chacun de ces deux types de cellules. Ces gènes se sont avérés coder essentiellement des protéines impliquées dans la régulation transcriptionnelle (*e.g. BRD4*, *CDK7*, *CDK12*, *CDK13*, *EP300*, *CBP*) ainsi que des protéines du complexe Médiateur (*e.g. CDK8*, *MED1* et *MED13*), qui sont impliquées dans le maintien des super-amplificateurs. La diminution de l'expression de ces gènes, qui se produit rapidement après le traitement par les ecteinascidines synthétiques, est suivie de celle des gènes dont la transcription dépend des super-amplificateurs.

Afin de mieux comprendre les effets transcriptionnels complexes des ecteinascidines synthétiques, nous en avons synthétisé une forme biotinylée afin de cartographier leurs sites de liaisons sur l'ADN par la méthode de Chem-Map (*chemical mapping*) [12]. Étonnamment, nous avons constaté que les ecteinascidines synthétiques ne se lient pas à tout le génome, contrairement à d'autres agents chimiothérapiques comme les

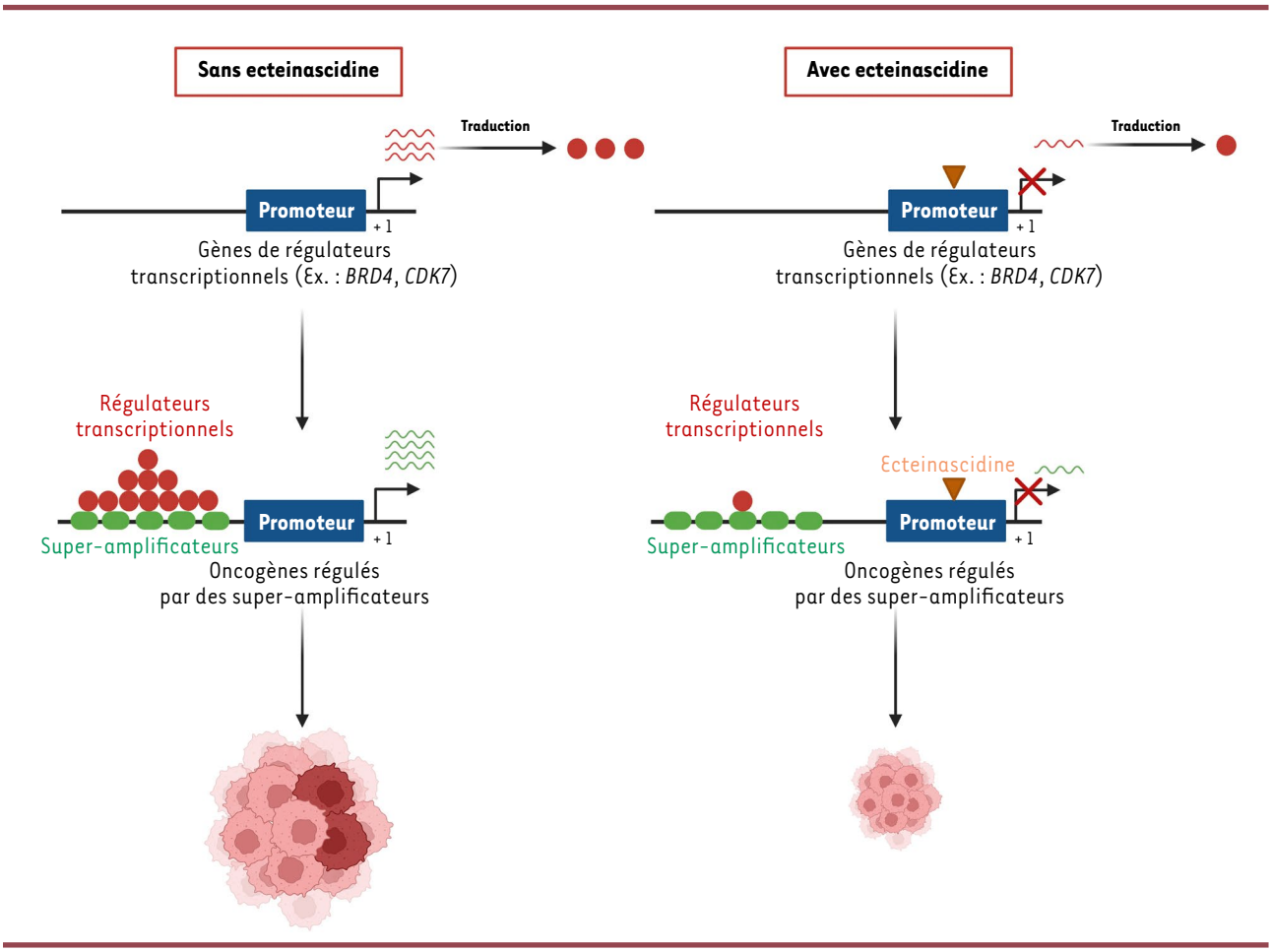

Figure 2. Mécanisme d'inhibition transcriptionnelle induite par les ecteinascidines synthétiques. En conditions normales, les régulateurs transcriptionnels s'accumulent sur les super-amplificateurs sous forme de condensats favorisant l'expression des oncogènes et la croissance tumorale. Après un traitement par une ecteinascidine synthétique, celle-ci se lie aux promoteurs des gènes codant des régulateurs transcriptionnels et inhibe ainsi leur transcription. Cette inhibition empêche le recrutement de ces régulateurs transcriptionnels aux super-amplificateurs et la formation des condensats transcriptionnels, entraînant ainsi la répression des oncogènes dépendant des super-amplificateurs et l'arrêt de la croissance tumorale. Figure créée avec le logiciel BioRender.

dérivés du platine, mais semblent se lier spécifiquement à des régions activement transcrites riches en îlots CpG, comme les super-amplificateurs ou les promoteurs d'oncogènes. De nouveau, nous avons observé une spécificité d'action des ecteinascidines synthétiques, qui se lient par exemple au promoteur et au super-amplificateur de l'oncogène *MITF* uniquement dans les cellules différenciées du mélanome, et non pas dans les cellules indifférenciées, qui n'expriment pas *MITF*. Cependant, les ecteinascidines synthétiques se lient systématiquement à des promoteurs de gènes codant des facteurs de transcription ou des coactivateurs exprimés ubiquitairement, pour inhiber leur transcription. Nous avons montré que la perte d'expression des gènes régulateurs de la transcription comme *BRD4* perturbe considérablement les condensats transcriptionnels (*Figure 1B*), et conduit en conséquence à l'inactivation des super-amplificateurs. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que les ecteinascidines synthétiques provoquent initialement une inactivation des promoteurs contrôlant l'expression des gènes codant des facteurs de transcription et des coactivateurs, ce qui perturbe les condensats transcriptionnels et entraîne l'inactivation secondaire des promoteurs des oncogènes dépendant des super-amplificateurs, de concert avec la liaison directe des ecteinascidines synthétiques à ces oncogènes (*Figure 2*).

Vers une nouvelle classe d'inhibiteurs universels des super-amplificateurs ?

Ces mécanismes ont été validés dans d'autres modèles tumoraux, notamment dans le cancer du poumon à petites cellules, suggérant que les ecteinascidines synthétiques pourraient constituer des

inhibiteurs universels des super-amplificateurs, indépendamment de la nature phénotypique des cellules cancéreuses. Il importe de noter que les cellules non tumorales (fibroblastes, kératinocytes) sont beaucoup moins sensibles aux ecteinascidines synthétiques, probablement en raison de leur faible dépendance aux super-amplificateurs.

Nos travaux ont mis en lumière le mode d'action des ecteinascidines synthétiques dans l'inhibition de la transcription oncogénique, ouvrant la voie à une optimisation chimique de ces composés à visée thérapeutique [13]. Sur la base de ces résultats, des essais cliniques de phase I ont débuté pour évaluer leur efficacité contre divers cancers solides à des stades avancés, y compris les mélanomes (NCT05841563, EudraCT 2022-002031-65). ◊

Ecteinascidins: When marine pharmacology targets the transcriptional dependency of cancer

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Schadendorf D, Akkooi ACJ van, Berking C, *et al.* Melanoma. *Lancet* 2018 ; 392 : 971-84.
2. Kozar I, Margue C, Rothengatter S, *et al.* Many ways to resistance: How melanoma cells evade targeted therapies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019 ; 1871 : 313-22.
3. Wouters J, Kalender-Atak Z, Minnoye L, *et al.* Robust gene expression programs underlie recurrent cell states and phenotype switching in melanoma. *Nat Cell Biol* 2020 ; 22 : 986-98.
4. Bradner JE, Hnisz D, Young RA. Transcriptional addiction in cancer. *Cell* 2017 ; 168 : 629-43.
5. Berico P, Nogaret M, Cigrang M, *et al.* Super-enhancer-driven expression of *BAHCC1* promotes melanoma cell proliferation and genome stability. *Cell Rep* 2023 ; 42 : 113363.
6. Eliades P, Abraham BJ, Ji Z, *et al.* High *MITF* expression is associated with super-enhancers and suppressed by CDK7 inhibition in melanoma. *J Invest Dermatol* 2018 ; 138 : 1582-90.
7. Berico P, Cigrang M, Davidson G, *et al.* CDK7 and MITF repress a transcription program involved in survival and drug tolerance in melanoma. *EMBO Rep* 2021 ; 22 : e51683.
8. Donati B, Lorenzini E, Ciarrocchi A. BRD4 and cancer: going beyond transcriptional regulation. *Mol Cancer* 2018 ; 17 : 164.
9. Trigo J, Subbiah V, Besse B, *et al.* Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 645-54.
10. Costanzo F, Martínez Diez M, Santamaría Nuñez G, *et al.* Promoters of ASCL1- and NEUROD1-dependent genes are specific targets of lurbinectedin in SCLC cells. *EMBO Mol Med* 2022 ; 14 : e14841.
11. Santamaría Nuñez G, Robles CMG, Giraudon C, *et al.* Lurbinectedin specifically triggers the degradation of phosphorylated RNA polymerase II and the formation of DNA breaks in cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2016 ; 15 : 2399-412.
12. Yu Z, Spiegel J, Melidis L, et al. Chem-map profiles drug binding to chromatin in cells. *Nat Biotechnol* 2023 ; 41 : 1265-71.
13. Cigrang M, Obid J, Nogaret M, *et al.* Pan-inhibition of super-enhancer-driven oncogenic transcription by next-generation synthetic ecteinascidins yields potent anti-cancer activity. *Nat Commun* 2025 ; 16 : 512.