

Découverte de nouvelles cibles thérapeutiques dans les cancers pédiatriques réfractaires par une approche de *reverse pharmacologie*

L'incidence des cancers pédiatriques ne décline pas. On estime qu'environ 250 000 enfants sont affectés chaque année à travers le monde. Les avancées thérapeutiques récentes ne bénéficient qu'aux patients vivant dans les pays développés. Et même dans les pays les plus riches, une grande proportion des cancers pédiatriques restent difficiles à traiter et certains demeurent incurables. Par ailleurs, les coûts associés au développement de médicaments en oncologie augmentent de manière si importante que les traitements deviennent inaccessibles pour un nombre croissant de patients. Dans ce contexte, des stratégies innovantes, plus efficaces et moins coûteuses sont nécessaires afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer de nouveaux traitements pour les enfants atteints de cancer. Le *drug repurposing* ou **repositionnement de médicaments** s'inscrit parfaitement dans cette démarche : il consiste à identifier de nouvelles indications thérapeutiques pour des molécules déjà disponibles sur le marché et dont le profil de toxicité est connu (effets indésirables, contre-indications et profil pharmacocinétique). Cela permet de considérablement réduire le temps de transfert vers la clinique des résultats obtenus en laboratoire tout en diminuant les risques d'échec.

Notre travail de recherche se focalise principalement sur les **tumeurs du système nerveux central** (ex : gliomes de haut-grade et médulloblastome) **et périphérique** (ex : neuroblastome), qui représentent à elles-seules plus de 50% des cas de cancers pédiatriques en France¹. Notre approche consiste à utiliser des outils robotiques afin de tester un grand nombre de médicaments sur des cellules provenant de ces tumeurs. Nous avons ainsi évalué environ 3700 médicaments sur des modèles de neuroblastome et de gliome de haut grade et nous avons pu identifier 76 molécules d'une part, et 123 molécules d'autre part, démontrant une efficacité *in vitro* contre ces deux pathologies. Nous avons ensuite utilisé des outils bio-informatiques et de biologie moléculaire afin de prioriser ces molécules et valider les plus prometteuses. En parallèle, nous cherchons à caractériser le mécanisme d'action anti-cancéreux de ces médicaments, qui ont été développés à l'origine pour traiter des pathologies distinctes du cancer (ex : hypertension artérielle, infections parasitaires...).

Le soutien apporté par l'association *Eva pour la vie* nous a permis d'entreprendre 2 approches complémentaires pour identifier les cibles moléculaires de deux classes de médicaments présentant des propriétés anti-cancéreuses prometteuses : les bêtabloquants et les antihelminthiques de la classe des benzimidazoles. La première approche, dite *in silico*, repose sur l'utilisation d'un **algorithme prédictif** tandis que la seconde est basée sur l'utilisation de la **chimie click**.

Dans un premier temps, nous avons fait appel au Dr Pedro Ballester (chef d'équipe au sein du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille) afin d'utiliser un algorithme prédictif développé au sein de son équipe de recherche. Pour chacun des 5 médicaments étudiés, une liste de 21 à 23 cibles thérapeutiques potentielles a ainsi été établie sur la base de leur structure chimique. Parmi les cibles moléculaires identifiées, certaines sont déjà connues et validées, mais d'autres ne le sont pas et ouvrent de nouvelles perspectives dans la

¹ Source Institut National du Cancer (<https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Epidemiologie-des-cancers-pediatriques/Incidence-des-cancers-pediatriques>)

compréhension du mécanisme d'action anti-cancéreux de ces médicaments. Nous utilisons actuellement un ensemble de techniques biophysiques et biochimiques afin de valider et de caractériser l'interaction de ces molécules avec leurs cibles thérapeutiques potentielles nouvellement identifiées.

En parallèle de cette approche *in silico*, nous avons développé une méthode innovante, basée sur la chimie click, afin d'identifier des cibles moléculaires encore inconnues à ce jour. Cette approche repose sur la greffe d'une petite modification chimique à un agent pharmacologique d'intérêt, le rendant ainsi compatible avec les réactions de chimie click. L'agent pharmacologique peut alors être combiné avec une molécule fluorescente afin de le visualiser dans les cellules ou les tissus, ou être couplé avec des billes magnétiques pour pouvoir l'isoler. Cette technique permet ainsi de réaliser un grand nombre d'analyses comme la détermination de la localisation subcellulaire et tissulaire par microscopie à fluorescence ou la caractérisation de l'interactome² par spectrométrie de masse. Avec l'aide des chimistes de notre équipe de recherche, les Drs Paul Bremond et Sébastien Combes, nous avons synthétisé des dérivés clickables pour 4 de nos molécules. D'après les tests de cytotoxicité réalisés *in vitro*, les dérivés clickables possèdent les mêmes propriétés anti-cancéreuses que les molécules parentales, et peuvent donc être utilisées pour étudier leur mécanisme d'action. Nous avons ainsi pu visualiser pour la première fois l'un de nos médicaments à l'intérieur des cellules de gliome de haut-grade. De plus, nos analyses par spectrométrie de masse nous ont permis d'identifier plusieurs nouvelles cibles thérapeutiques dans les gliomes et le neuroblastome. Ces résultats ouvrent d'importantes perspectives non seulement pour la caractérisation des mécanismes d'action anti-cancéreux des médicaments en général, mais également pour la compréhension de la biologie des tumeurs du système nerveux central et périphérique.

Les travaux décrits dans ce rapport d'activité sont actuellement en cours de finalisation et devraient faire l'objet de plusieurs publications dans les prochains mois. De plus, ils devraient également conduire à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques et à la mise en place d'essais cliniques innovants pour le traitement des tumeurs réfractaires de l'enfant.

² c'est à dire l'ensemble des cibles moléculaires interagissant avec le médicament au sein de la cellule tumorale