

Cancéropôle Grand Sud-Ouest



Groupe de Travail Chimie et Cancer

1^{er} workshop
19-20 Juin, Toulouse

Programme et communications

1^{er} workshop “Chimie et Cancer”

19-20 juin 2023, LCC-IPBS, Toulouse

Programme final

Lundi 19 juin

12.30 Accueil et Installation

13.55 Introduction

14.00 – 15.30 – Session 1 - Chémobiologie

14.00	Gilles GUICHARD (CBMN, Bordeaux) - <i>Conception guidée par la structure de mimes contraints de domaines protéiques pour inhiber des interactions protéine-protéine dans un but thérapeutique</i>
14.15	Stéphanie BALLEREAU (SPCMIB, Toulouse) - <i>Synthèse de lipides marins cytotoxiques, analogues et outils chémobiologiques</i>
14.30	Eric BENOIST (SPCMIB, Toulouse) - <i>Complexes de tricarbonylrhenium(i) : briques moléculaires valorisables en cancérologie ?</i>
14.45	Bertrand LIAGRE (LABCiS, Limoges) - <i>La thérapie photodynamique : une thérapie anticancéreuse adjuvante</i>
15.00	Anne-Marie CAMINADE (LCC, Toulouse) - <i>Les dendrimères phosphorés en tant que nano-outils contre les cancers</i>
15.15	Frédéric FRISCOURT (IECB & ISM, Bordeaux) - <i>Developing and exploiting chemical biology tools, in particular, bioorthogonal chemistry, for understanding, imaging and controlling cellular glycans, as novel cancer biomarkers</i>

15.30 Pause et visite des posters

16.30 – 17.45 – Session 2 - Identification de molécules bioactives

16.30	Hugo GROULT (LIENSs, La Rochelle) - <i>Development and biological research of biomolecules and bioinspired molecules in oncology</i>
16.45	May MORRIS (IBMM, Montpellier) - <i>Shining Light on Protein Kinases in Cancer with Fluorescent Peptide Biosensors: probing kinase activities and profiling biomarker signatures in tumour biopsies</i>
17.00	Abdel-Majid KHATIB (BRIC, Bordeaux) - <i>Poisson zèbre pour l'identification de molécules anticancéreuses et anti-métastatiques</i>
17.15	Priyanka SHARMA (IPBS, Toulouse) - <i>Twist in the RNA Polymerase 2 transcription regulation in cancer</i>
17.30	Sébastien PAPOT (IC2MP, Poitiers) - <i>Design of programmed molecular systems to manipulate biological processes</i>

17.45 Cocktail et visite des posters

19.00 Fin de la 1^{ère} journée

Mardi 20 juin

9.00 – 10.30 – Session 3 – Identification de cibles et mécanismes d'action

9.00	Lydia DIF (BRIC, Bordeaux) - <i>Fascin 1 as a druggable target in hepatoblastoma</i>
9.15	Eric JULIEN (IRCM, Montpellier) - <i>Pharmaceutical composition targeting nuclear enzymes SUV4-20H1/H2 and Topoisomerase-2 for the treatment of metastatic prostate cancer</i>
9.30	Véronique GIGOUX (CRCT, Toulouse) - <i>Nanothérapies ciblées par hyperthermie magnétique ou ablation mécanique magnéto-induite</i>
9.45	Christophe GROSSET (BRIC, Bordeaux) - <i>Fighting against pediatric cancers by combining innovative chemical and biological approaches</i>
10.00	Marie LOPEZ (IBMM, Montpellier) - <i>Chimie médicinale, ProTaC et approche multivalent pour l'inhibition enzymatique et l'identification de cibles thérapeutiques anticancéreuses</i>
10.15	Philippe POURQUIER (IRCM, Montpellier) - <i>Foldamers mimicking the B-DNA surface as a new class of topoisomerase I inhibitors</i>

10.30 Pause et visite des posters

11.15 – 13.00 – Session 4 - Chimie médicinale, chimie analytique et vectorisation

11.15	Frédérique BREGIER (LABCiS, Limoges) - <i>Synthèse et caractérisation de systèmes nanoparticulaires portant des photosensibilisateurs pour des applications en thérapie photodynamique anticancéreuse</i>
11.30	Stéphane MORNET (ICMCB, Bordeaux) - <i>Chimie de surface de nanoparticules inorganiques injectables pour un meilleur contrôle pharmacocinétique en oncologie</i>
11.45	Hugo GROULT (LIENSs, La Rochelle) - <i>Applications of bioactive natural oligosaccharides in nanomedicine - Examples with the extremely small iron oxide nanoparticles platform</i>
12.00	Abdelkader TAIBI (CHU, Limoges) - <i>Effect of 5-Fluoro-Uracile + Oxaliplatin chemotherapy on the histological response of PERitoneal and hePatlc corectal metasTases in a mOuse model: PEPITO experimental study</i>
12.15	Jean-Daniel MARTY (IMRCP, Toulouse) - <i>Assembly of double-hydrophilic block copolymers triggered by metal ions: mecanistic insights and applications thereof</i>
12.30	François-Xavier TOUBLET (LABCiS, Limoges) - <i>Pharmacomodulation et vectorisation de chalcones à visée anti-cancéreuse</i>
12.45	Alexandre DAVID (IGF, Montpellier) - <i>Exploitation de l'épitranscriptome pour le diagnostic du cancer et la médecine personnalisée</i>

13.00 Buffet déjeunatoire

14.30 Fin du workshop

Table des matières

Session 1 - Chémobiologie	7
Gilles GUICHARD, CBMN, Bordeaux / Conception guidée par la structure de mimes contraints de domaines protéiques pour inhiber des interactions protéine-protéine dans un but thérapeutique	8
Stéphanie BALLEREAU, SPCMIB, Toulouse / Synthèse de lipides marins cytotoxiques, analogues et outils chémobiologiques	9
Eric BENOIST, SPCMIB, Toulouse / Complexes de tricarbonylrhenium(i): briques moléculaires valorisables en cancerologie ?	10
Bertrand LIAGRE, LABCiS, Limoges / La thérapie photodynamique : une thérapie anticancéreuse adjuvante	12
Anne-Marie CAMINADE, LCC, Toulouse / Les dendrimères phosphorés en tant que nano-outils contre les cancers ...	13
Frédéric FRISCOURT, IECB ISM, Bordeaux / Developing and exploiting chemical biology tools, in particular, bioorthogonal chemistry, for understanding, imaging and controlling cellular glycans, as novel cancer biomarkers.....	14
Session 2 - Identification de molécules bioactives	15
Hugo GROULT, LIENSs, La Rochelle / Development and biological research of biomolecules and bioinspired molecules in oncology.....	16
May MORRIS, IBMM, Montpellier / Shining Light on Protein Kinases in Cancer with Fluorescent Peptide Biosensors: probing kinase activities and profiling biomarker signatures in tumour biopsies	18
Abdel-Majid KHATIB, BRIC, Bordeaux / Poisson zèbre pour l'identification de molécules anticancéreuses et anti-métastatiques	20
Priyanka SHARMA, IPBS, Toulouse / Twist in the RNA Polymerase 2 transcription regulation in cancer	21
Sébastien PAPOT, IC2MP, Poitiers / Design of programmed molecular systems to manipulate biological processes	22
Session 3 - Identification de cibles et mécanismes d'action	23
Lydia DIF, BRIC, Bordeaux / Fascin 1 as a druggable target in hepatoblastoma.....	24
Eric JULIEN, IRCM, Montpellier / Pharmaceutical composition targeting nuclear enzymes SUV4-20H1/H2 and Topoisomerase-2 for the treatment of metastatic prostate cancer	25
Véronique GIGOUX, CRCT, Toulouse / Nanothérapies ciblées par hyperthermie magnétique ou ablation magnéto-induite	26
Christophe GROSSET, BRIC, Bordeaux / Fighting against pediatric cancers by combining innovative chemical and biological approaches.....	27
Marie LOPEZ, IBMM, Montpellier / Chimie médicinale, ProTaC et approche multivalent pour l'inhibition enzymatique et l'identification de cibles thérapeutiques anticancéreuses.....	28
Philippe POURQUIER, IRCM, Montpellier / Foldamers mimicking the B-DNA surface as a new class of topoisomerase I inhibitors	29

Session 4 - Chimie médicinale, chimie analytique et vectorisation	30
Frédérique Brégier, Univ. Limoges, LABCIS / Synthèse et caractérisation de systèmes nanoparticulaires portant des photosensibilisateurs pour des applications en thérapie photodynamique anticancéreuse	31
Stéphane Mornet, ICMCB, Bordeaux / Chimie de surface de nanoparticules inorganiques injectables pour un meilleur contrôle pharmacocinétique en oncologie	32
Hugo GROULT, LIENSs, La Rochelle / Applications of bioactive natural oligosaccharides in nanomedicine - Examples with the extremely small iron oxide nanoparticles platform.....	33
Abdelkader TAIBI, CHU, Limoges / Effect of 5-Fluoro-Uracile + Oxaliplatin chemotherapy on the histological response of PERitoneal and hePatlc corectal metasTases in a mOuse model: PEPITO experimental study.....	34
Jean-Daniel MARTY, IMRCP, Toulouse / Assembly of double-hydrophilic block copolymers triggered by metal ions : mecanistic insights and applications thereof.....	36
François-Xavier TOUBLET, LABCIS, Limoges / Pharmacomodulation et vectorisation de chalcones à visée anti-cancéreuse	37
Alexandre DAVID, IGF, Montpellier / Exploitation de l'épitranscriptome pour le diagnostic du cancer et la médecine personnalisée	38
Posters	39
P01 - Sylvia BARDET, XLIM, Limoges / Effect of 5-Fluoro-Uracile + Oxliplatin chemotherapy on the histological response of PEritoneal and hePatlc corectal metasTases in a mOuse model: PEPITO experimental study.....	40
P02 - Chloé BAZILE, CRCT, Toulouse / Targeting of folate receptor beta expressing by TAM with vectorized magnetic nanoparticles for anticancer therapies	41
P03 - Elisabeth BELLARD, IPBS, Toulouse / Plateau d'Imagerie optique du petit animal	42
P04 - Maëlle CARRAZ, PharmaDev, Toulouse / Identification et applications de molécules naturelles issues de plantes pour le Cancer	43
P05 - Guillaume CHEMIN, LABCIS, Limoges / TuLYPPE: Traitement des LYmphomes de Burkitt par Photothérapie dynamique couplée à la Photophérese Extracorporelle	44
P06 - Diana CIUCULESCU-PRADINES, IMRCP, Toulouse / A pH-triggered assembly of gold nanoparticles functionalized with a double hydrophilic block copolymer: PAA-b-PVP.....	45
P07 - Alexandre DAVID, IGF, Montpellier / Exploitation de l'épitranscriptome pour le diagnostic du cancer et la médecine personnalisée	46
P08 - Lydia DIF, BRIC, Bordeaux / Fascin 1 as a druggable target in hepatoblastoma.....	47
P09 – Mary POUPOT, CRCT, Toulouse / Characterization of a novel monoclonal antibody targeting tumor-associated macrophages.....	48
P10 - Yves GENISSON, SPCMIB, Toulouse / Development of bioinspired lipidic alkynylcarbinol prodrugs for targeted anticancer therapy	49
P11 - Véronique GIGOUX, CRCT, Toulouse / Nanothérapies ciblées par hyperthermie magnétique ou ablation magnéto-induite	50
P12 - Heinz GORNITZKA, LCC, Toulouse / Complexes d'or et d'iridium pour cibler des cellules cancéreuses.....	51
P13 - Hugo GROULT, LIENSs, La Rochelle / Bioactive λ -Carrageenan oligosaccharides coated Mn-doped iron oxide nanoparticles as potential anticancer nanodrugs.....	52
P14 - Gilles GUICHARD, CBMN, Bordeaux / Conception guidée par la structure de mimes contraints de domaines protéiques pour inhiber des interactions protéine-protéine dans un but thérapeutique.....	53

P15 - Abdel-Majid KHATIB, BRIC, Bordeaux / Poisson zèbre pour l'identification de molécules anticancéreuses et anti-métastatiques	54
P16 - Barbara LONETTI, IMRCP, Toulouse / Nanoparticules cristal liquides lipidiques stabilisées avec du PNIPAM comme système d'administration de la camptothécine	55
P17 - Marie LOPEZ, IBMM, Montpellier / Chimie médicinale, ProTaC et approche multivalent pour l'inhibition enzymatique et l'identification de cibles thérapeutiques anticancéreuses.....	56
P18 - Lengo MAMBU, LABCiS, Limoges / Les champignons habitant les lichens : un réservoir caché de nouveaux médicaments anticancéreux	57
P19 - Jean-Daniel MARTY, IMRCP, Toulouse / Assembly of double-hydrophilic block copolymers triggered by metal ions : mecanistic insights and applications thereof	58
P20 - Anne-Françoise MINGOTAUD, IMRCP, Toulouse / 10 years of photodynamic therapy in Toulouse based on polymeric vectors	59
P21 - Stéphane MORNET, ICMCB, Bordeaux / Vivoptic, une plateforme d'imagerie optique préclinique pour l'évaluation de stratégies diagnostiques et thérapeutiques.....	60
P22 - May MORRIS, IBMM, Montpellier / Shining Light on Protein Kinases in Cancer with Fluorescent Peptide Biosensors : probing kinase activities and profiling biomarker signatures in tumour biopsies	61
P23 - Virginie NAHOUM, IPBS, Toulouse / La plateforme intégrée de criblage de Toulouse PCT: du criblage au design moléculaire.....	62
P24 - Sébastien PAPOT, IC2MP, Poitiers / Design of programmed molecular systems to manipulate biological processes	63
P25 - Aubin PENNA, 4CS, Poitiers / Targeting ion channels for Cancer Therapy: Drug Development Opportunities and Challenges	64
P26 - Marie-Jeanne PILLAIRE, IPBS, Toulouse / Identification des mécanismes d'action d'agents anticancéreux en développement ou expérimentaux par une approche de génomique fonctionnelle	65
P27 - Christelle POUGET, LABCiS, Limoges / Pharmacomodulation et vectorisation de chalcones à visée anti-cancéreuse	66
P28 - Abdelkader TAIBI, CHU, Limoges / Effect of 5-Fluoro-Uracile + Oxaliplatin chemotherapy on the histological response of PERitoneal and hePatlc corectal metasTases in a mOuse model: PEPITO experimental study	67
P29 - Thierry TALOU, LCA, Toulouse / Projet SANITOSMO: développements d'un casque multi-sensoriel Odeur-Musique-Vidéo avec embouts odorisés imprimés 3D et d'un kit de stick inhalateurs odorisés pour des applications en oncologie médicale	68
Liste des participants	69

Session 1 - Chémobiologie

Conception guidée par la structure de mimes contraints de domaines protéiques pour inhiber des interactions protéine-protéine dans un but thérapeutique

Gilles Guichard

Univ. Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, CBMN, UMR 5248, IECB, Pessac

Mots-clés : inhibiteurs d'interactions protéine-protéine, peptides contraints, mimes de structures secondaires, stabilité métabolique, facteurs de transcription, chaperons d'histone

Les peptides sont des molécules de taille moyenne qui présentent des caractéristiques utiles pour le développement de nouveaux outils pharmacologiques et médicaments (par exemple, une grande diversité moléculaire et structurale, des méthodes de synthèse efficaces et une relative facilité à générer des séquences avec une affinité et une sélectivité élevées pour des cibles biologiques réputées difficiles). Toutefois, il est souvent nécessaire d'optimiser les séquences linéaires constituées d'acides aminés protéinogènes afin d'atténuer certaines de leurs limitations (conformation mal définie, faible demi-vie *in vivo* et/ou une mauvaise perméabilité membranaire). Ceci a incité les chimistes à développer des approches innovantes pour relever ces défis, parmi lesquelles l'utilisation de peptides contraints qui a conduit ces dernières années à la découverte de plusieurs candidats médicaments à différents stades d'essais cliniques [1,2].

Dans le groupe, nous nous intéressons à plusieurs cibles protéiques d'intérêt thérapeutique dans le domaine du cancer comme l'ubiquitine ligase MDM2, le récepteur de la vitamine D (VDR) et le chaperon d'histone ASF1 et cherchons à élaborer des ligands protéinomimétiques originaux présentant une affinité élevée pour leur cible et des propriétés augmentées comme une résistance accrue à la protéolyse et une plus grande capacité à entrer dans les cellules par rapport aux peptides naturels [3,4]. Dans cette présentation, nous décrivons ces différents programmes et les stratégies que nous avons développées, de l'introduction d'acides aminés non naturels, à de nouvelles techniques de macrocyclisation et de modification du squelette peptidique comme les foldamères. Nous montrerons également l'apport de la biologie structurale et notamment la cristallographie, afin de guider de manière efficace la conception de ligands de haute affinité.

[1] C. Morrison, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018, 17, 531.

[2] K. Estieu-Gionnet, G. Guichard. *Exp. Opin. Drug Discov.* 2011, 6, 937-963.

[3] L. Cussol, L. Mauran-Ambrosino, J. Buratto, A. Y. Belorusova, M. Neuville, J. Osz, S. Fribourg, J. Fremaux, C. Dolain, S. R. Goudreau, N. Rochel, G. Guichard, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 2296-2303.

[4] J. Mbianda, M. Bakail, C. André, G. Moal, M. E. Perrin, R. Guerois, F. Becher, P. Legrand, S. Traoré, C. Douat, G. Guichard, F. Ochsenbein, *Sci. Adv.* 2021, 7, eabd9153.

ATOUTS

Chimie bio-organique, chimie des acides aminés, chimie des peptides et peptidomimes, chimie des foldamères, cristallographie

MODELES UTILISES

A travers nos collaborateurs :

-cancer du colon (HCT116, SW480)

-ostéosarcome (U2OS)

-cancer du sein (lignées établies à partir de PDX)

BESOINS

Intérêt pour de nouvelles cibles, souhait de valider de nouvelles molécules *in vitro* et ou *in vivo*.

Synthèse de lipides marins cytotoxiques, analogues et outils chémobiologiques

Stéphanie Ballereau 1, Yves Génisson 1, Sébastien Britton 2

1 SPCMIB, UMR5068 CNRS-Université Paul Sabatier-Toulouse III, Toulouse

2 Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, IPBS, CNRS-Université de Toulouse, Toulouse

Mots clés : Lipides bioactifs, chémobiologie, pharmacomodulation

En nous appuyant sur deux exemples, nous présenterons l'approche qui nous a conduit, à partir de composés naturels, à l'identification de familles de lipides cytotoxiques. A partir de ces lipides marins cytotoxiques, nous avons conduit une étude des relations structure-activité grâce à la synthèse chimique de nombreux analogues. Ceci a permis non seulement de définir les requis structuraux nécessaires à l'activité mais aussi d'améliorer significativement les activités et les propriétés physico-chimiques des composés.

Cette approche permet également de développer des voies de synthèse chimique modulable. Nous avons ainsi pu accéder à des sondes clickables exploitées en imagerie cellulaire par chimie click in cellulo, ainsi qu'en chémoprotéomique. Ceci a contribué à la découverte d'un mode d'action inédit pour l'une des deux familles de lipides cytotoxiques présentées.

Cette stratégie peut être adaptée à d'autres familles de composés, naturels ou synthétiques, et notre compétence en synthèse organique fine nous permet d'accéder aussi bien à des analogues qu'à des outils chémobiologiques.

ATOUTS

Synthèse organique fine de molécules bioactives ou d'outils pharmacologiques

BESOINS

Recherche de collaborations avec un expertise en chimie et chémobiologie

Complexes de tricarbonylrhénium(i): briques moléculaires valorisables en cancérologie ?

Eric Benoist

Equipe MagenTa, Laboratoire SPCMIB, UMR CNRS 5068, Université de Toulouse III Paul-Sabatier, Toulouse

Mots clés : imagerie, photoCORMs, anti-cancéreux, photoluminescence, complexes métalliques, radiopharmaceutiques

L'intérêt pour le développement de nouveaux complexes métalliques à coeur tricarbonylrhénium(I) est stimulé par leur capacité à être utilisés comme sondes d'imagerie ou en tant que composés anti-cancéreux. Au travers de différents exemples développés dans notre laboratoire, nous mettrons en évidence le potentiel de ces complexes notamment :

(i) leur propriété de phosphoréactivité :

Certains complexes mononucléaires tricarbonyl rhénium(I) $[\text{ReX}(\text{CO})_3(\text{pyta})]$ (X = Cl ou PPh₃) sont fortement émissifs à l'état solide ou photoactifs. En effet, selon le ligand auxiliaire X, les complexes de rhénium affichent une exaltation de la phosphorescence induite par agrégation (AIPE) (X = Cl) ou agissent comme un photoCORM en délivrant de manière contrôlée du CO (X = PPh₃).⁽¹⁾

(ii) leur intérêt comme agent anti-cancéreux :

Plusieurs complexes présentent des activité inhibitrice dans la gamme nanomolaire et une sélectivité prononcée pour les isoenzymes hCA IX et hCA XII contre hCA IX par rapport aux isoformes hors cible hCA I et hCA II.⁽²⁾

(iii) leur attrait en tant que radiopharmaceutique :

Un projet sur le ciblage des métastases de carcinome hépatocellulaire à l'aide d'un analogue de la somatostatine radiomarqué par un complexe de rhénium-188 (émetteur bêta moins, $E_{\text{max}} = 2,12 \text{ MeV}$, $t_{1/2} = 17 \text{ h}$) sera présenté.⁽³⁾

Références :

(1) *Efficient Photorelease of Carbon Monoxide from a Luminescent Tricarbonyl Rhenium(I) Complex Incorporating Pyridyl-1,2,4-triazole and Phosphine Ligands*; Ángel Hernández Mejías, Alexandre Poirot, Meriem Rmili, Nadine Leygue, Mariusz Wolff, Nathalie Saffon-Merceron, Eric Benoist, Suzanne Fery-Forgues *Dalton Transactions*, 2021, 50, 1313-1323

(2) *Synthesis, Crystal Structure, Inhibitory Activity and Molecular Docking of Coumarins/Sulfonamides Containing Triazolyl Pyridine Moiety as Potent Selective Carbonic Anhydrase IX and XII Inhibitors*; Yassine Aimene, Romain Eychenne, Frédéric Rodriguez, Sonia Mallet-Ladeira, Nathalie Saffon-Merceron, Jean-Yves Winum, Alessio Nocentini, Claudiu T. Supuran, Eric Benoist and Achour Seridi *Crystals*, 2021, 11, 1076

(3) *Overview of radiolabeled somatostatin analogs for imaging and therapy*; R. Eychenne, C. Bouvry, M. Bourgeois, P. Loyer, E. Benoist, N. Lepareur; *Molecules*, 2020, 25, 4012; doi:10.3390/molecules25174012

ATOUTS

Nos recherches sont axées sur la conception de marqueurs originaux et d'outils d'analyse efficaces pour des applications biomédicales à visée diagnostique et/ou thérapeutique.

Ce sont principalement des complexes métalliques modulables à façon (et bioconjuguables) pouvant être utilisés comme luminophores à longues durées de vie (complexe d'euprécium, terbium, rhénium), radiopharmaceutiques à base de technétium-99m, d'indium-111 ou de rhénium-188, PhotoCORMs (Photochemically CO-Releasing Molecules) à base de rhénium(I), inhibiteurs d'Anhydrases Carboniques humaines.

MODELES UTILISES

En recherche

BESOINS

Recherches de collaborateurs pour évaluer nos sondes en imagerie/photothérapie et/ou monter des projets collaboratifs en associant notre savoir-faire en conception de sondes d'imagerie/thérapie à une problématique biologique/médicale.

La thérapie photodynamique: une thérapie anticancéreuse adjuvante

David Léger, Frédérique Brégier, Guillaume Chemin, Vincent Chaleix, Vincent Sol, **Bertrand Liagre**

Univ. Limoges, LABCiS, UR 22722, Limoges

Mots clés : Cancer, Thérapie Photodynamique, Photosensibilisateurs, Vectorisation, Apoptose

La thérapie photodynamique (PDT) est une thérapie focale qui repose sur l'utilisation de composés chimiques appelés photosensibilisateurs (PS) qui, en présence de lumière et d'oxygène moléculaire, entraînent la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) toxiques pour les cellules cancéreuses. De nombreux PS ont été développés à partir de biomolécules naturelles mais sont peu solubles dans les systèmes aqueux ce qui reste un frein pour leur utilisation clinique. Les travaux des chimistes de l'UR 22722 visent donc à synthétiser des PS de nouvelle génération plus solubles mais également à développer des systèmes de couplage des PS pour augmenter leur solubilité et/ou augmenter leur spécificité vis-à-vis des cellules cancéreuses.

Dans le but de faciliter l'utilisation PS et de limiter les effets indésirables suite à leur utilisation, de nombreuses équipes travaillent à des stratégies de vectorisation et/ou de ciblage des tumeurs par les PS. Dans ce cadre, l'UR 22722 LABCiS travaille sur l'amélioration de l'efficacité et la spécificité de PS de type porphyrine. Nous travaillons avec le thème « chimie des molécules naturelles » afin de tester plusieurs types de stratégies de vectorisation des PS par différents nanoobjets : nanoparticules d'or, de silice, nanocristaux de cellulose. Ces nano-objets permettent un ciblage passif des tumeurs en mettant à profit l'effet EPR (enhanced permeability and retention) basé sur la pénétration dans les tumeurs via les néovaisseaux fenestrés du système vasculaire tumoral et la conjonction d'un système lymphatique dysfonctionnel qui ne permet pas aux nanoparticules de s'écouler du site tumoral. Ainsi les PS vectorisés par ces nano-objets s'accumulent préférentiellement dans les tumeurs et permettent après irradiation de la tumeur une action ciblée limitant les effets indésirables.

Par exemple, les travaux de thèse de L. Bretin ont permis de mettre en évidence l'intérêt d'une vectorisation par greffage d'un PS, la tétraphénylporphyrine (TPPOH), sur des nanoparticules de silice recouvertes de xylane (X SNPs). Il a été démontré une augmentation significative de l'efficacité anticancéreuse par PDT des TPPOH-X SNPs grâce à l'amélioration de l'internalisation cellulaire par rapport à la TPPOH libre sur 3 lignées humaines de cancer colorectal. De plus, il a été caractérisé que la mort cellulaire induite par les TPPOH-X SNPs après irradiation est dépendante de la voie apoptotique et que l'autophagie joue un rôle de résistance à la mort cellulaire. Par ailleurs, in vivo et en l'absence de toxicité, les TPPOH-X SNPs induisent une augmentation de l'efficacité de la PDT grâce à un meilleur ciblage tumoral par rapport à la TPPOH libre. Cette étude a donc permis de démontrer l'intérêt de la combinaison de la PDT et de la nanomédecine afin d'améliorer les futurs traitements anticancéreux.

ATOUTS

Biologie cellulaire, Biologie moléculaire, Biochimie, Thérapie Photodynamique (PDT), Détection de mort cellulaire, Signalisation cellulaire

MODELES UTILISES

Culture de cellules cancéreuses humaines (3 modèles principaux : cancer colorectal, cancer prostatique, lymphome)
Modèle pré-clinique par xénogreffes de cellules cancéreuses humaines sur souris Nude.

BESOINS

Echanger avec des chimistes afin d'optimiser la vectorisation de photosensibilisateurs testés ou en cours de tests.

Les dendrimères phosphorés en tant que nano-outils contre les cancers

Anne-Marie Caminade

Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, UPR8241, 205 route de Narbonne, Toulouse

Mots-clés : chimie, dendrimères, cancers

Les dendrimères sont des macromolécules de synthèse, hyper-ramifiées, dont la structure, à l'échelle moléculaire, ressemble à celle des arbres. Les dendrimères ont de nombreuses fonctions chimiques en surface qui peuvent être modifiées à la demande pour modifier les propriétés, par exemple dans le domaine du cancer [1]. Il existe trois grands domaines d'utilisation des dendrimères en tant qu'agents anti-cancéreux :

- les dendrimères ont eux-mêmes des propriétés anti-cancéreuses [2]. C'est le cas des dendrimères fonctionnalisés en surface par des composés organiques, en particulier des médicaments anti-cancéreux connus, ou dans d'autres cas de dendrimères complexant des métaux en surface [3]

- Les dendrimères sont les transporteurs de substances actives, qu'il s'agisse de petites molécules, ou de siARN anti-cancéreux, ou la combinaison des deux [4].

- il existe aussi quelques exemples (plus rares) de dendrimères qui ne sont pas cytotoxiques par eux-mêmes, mais qui dans certaines circonstances, induisent un effet cytotoxique sur des cellules cancéreuses [5]

L'équipe "Dendrimères et Hétérochimie" est spécialisée dans la synthèse de dendrimères phosphorés, et leur fonctionnalisation, en particulier pour des applications en oncologie.

Références:

[1] *Phosphorus dendrimers as nanotools against cancers*. Caminade A.-M. *Molecules*, 2020, 25, 3333

[2] *Dendrimeric nanoparticles for two-photon photodynamic therapy and imaging: synthesis, photophysical properties, innocuousness in daylight and cytotoxicity under two-photon irradiation in the NIR*. Sourdon A., Gary-Bobo M., Maynadier M., Garcia M., Majoral J.P., Caminade A.M., Mongin O., Blanchard-Desce M. *Chem. Eur. J.* 2019, 25, 3637-3649

[3] *Metallo-based phosphorus dendrimers as novel nanotherapeutic strategies to tackle cancers: A concise overview*. Chen L., Mignani S., Caminade A.M., Majoral J.P. *WIREs Nanomed. Nanobiotech.* 2019, 11, e1577.

[4] *Engineered Stable Bioactive per se Amphiphilic Phosphorus Dendron Nanomicelles as a Highly Efficient Drug Delivery System to Take Down Breast Cancer in Vivo*. Chen L., Cao L., Zhan M., Li J., Wang D., Laurent R., Mignani S., Caminade A.M., Majoral J.P., Shi X. *Biomacromolecules*, 2022, 23, 2827-2837

[5] *Poly(phosphorhydrazone) dendrimers: yin and yang of monocyte activation for human NK cell amplification applied to immunotherapy against Multiple Myeloma*. Poupot M., Turrin C.O., Caminade A.M., Fournie J.P., Attal M., Poupot R., Fruchon S. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2016, 12, 2321-2330

ATOUTS

La synthèse et la modification de dendrimères bioactifs

BESOINS

Souhait de valider des dendrimères auprès de biologistes ou cliniciens

Developing and exploiting chemical biology tools, in particular, bioorthogonal chemistry, for understanding, imaging and controlling cellular glycans, as novel cancer biomarkers

Frédéric Friscourt

European Institute of Chemistry and Biology (IECB), ISM CNRS UMR5255, University of Bordeaux, Pessac

Keywords: complex glycans, bioorthogonal chemistry, click chemistry, carbohydrate-protein interactions

Cells are covered with complex glycans (chains of monosaccharides that are covalently linked to cell surface proteins and lipids) that participate in a variety of physiological processes, including angiogenesis, embryogenesis and cell adhesion.[1] In addition, glycans have been shown to be directly involved in pathogen recognition, inflammation, innate immune responses, and the development of autoimmune diseases and cancer.[2]

Due to the posttranslational nature of glycans, applications of classical biochemical imaging tools are not amenable for tracking these complex carbohydrates in living cells. Instead, chemical biology approaches have been developed. Notably, the use of bioorthogonal chemistry (between a chemical reporter and a bioorthogonal probe) is emerging as a versatile technology for labeling and visualizing glycans.[3,4]

Our team aims to not only develop novel bioorthogonal probes for precision labeling of glycans to track them selectively in living systems,[5,6] but also to manipulate chemical reporters to help us understand and control carbohydrate-protein interactions.[7,8] This, in turn, will provide us with more selective chemical biology tools for investigating and modulating the functional roles of complex glycans in physiological and pathological conditions such as cancer.

Références :

[1] Varki, A. *Nature* 2007, 446, 1023.

[2] Ohtsubo, K.; Marth, J. D. *Cell* 2006, 126, 855.

[3] Prescher, J. A.; Dube, D. H.; Bertozzi, C. R. *Nature* 2004, 430, 873.

[4] Chinoy, Z. S.; Friscourt, F. *Isr. J. Chem.* 2023, 63, e202200055.

[5] Friscourt, F.; Ledin, P. A.; Mbuja, N. E.; Flanagan-Steet, H. R.; Wolfert, M. A.; Steet, R.; Boons, G-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 5381.

[6] Favre, C.; de Cremoux, L.; Badaut, J.; Friscourt, F. *J. Org. Chem.* 2018, 83, 2058.

[7] Chinoy, Z.; Bodineau, C.; Favre, C.; Moremen K. W.; Durán R. V.; Friscourt, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58, 4281.

[8] Chinoy, Z. S.; Montembault, E.; Moremen, K. W.; Royou A.; Friscourt, F. *ACS Chem. Biol.* 2021, 16, 2307.

ATOUTS

Chimiste organicien et chémobiologiste

Glycochimie et glycobiochimie

Chimie click et bioorthogonale

MODELES UTILISES

in vitro : Cellules U2OS

Session 2 - Identification de molécules bioactives

Development and biological research of biomolecules and bioinspired molecules in oncology

Ingrid Arnaudin, Kevin Baranger, Nicolas Bridiau, Béatrice Colin, **Hugo Groult**, Thierry Maugard, Laurent Picot, Valérie Thiéry

Equipe BCBS, Biotechnologies et Chimie des Bioressources pour la Santé;
Laboratoire LIENSs, Littoral ENvironnement et Sociétés; UMR 7266 CNRS, La Rochelle université.

Mots-clés : substances naturelles, extraction, caractérisation, synthèse et propriétés de biomolécules d'intérêt, enzymologie, biocatalyse, bio-ingénierie, biothérapies et vectorisation, nano-objets pour la santé, identification de cibles thérapeutiques, pharmacodynamique

L'équipe BCBS développe pour ses projets de recherches en cancérologie une approche in extenso qui implique en amont l'extraction/identification/purification des biomolécules d'intérêts à partir de la ressource naturelle, puis leurs modifications par des procédés de chimie/biotechnologie, et enfin, en aval, leurs évaluations sur cibles thérapeutiques (in vitro) et modèles cellulaires pour élucider leurs mécanismes d'actions. Dans ce cadre de ses recherches en oncologie, elle se centre sur les oligosaccharides marins, les pigments naturels et la synthèse d'hétérocycles bio-inspirés. La présentation orale décrira de manière brève ces trois thématiques et développera plus spécifiquement les techniques spécifiques mises en œuvre, expertises et modèles biologiques d'étude.

ATOUTS

EXTRACTION : Plateforme complète d'extraction assistée par micro-ondes, ultrason ou solvant sous pression à l'échelle laboratoire et pilote, Laboratoire de microbiologie pour production de secretomes bioactifs bactériens.

IDENTIFICATION : Plateforme d'Analyse Haute Résolution de Biomolécules, systèmes multiples de chromatographie séparative analytique (UPLC, LC, GC) sur différentes phases fixes et détections associées (RID, UV, MS).

ISOLATION/PURIFICATION : Parc d'équipement d'extraction liquide/liquide, centrifugation, lyophilisation et chromatographie séparative et préparative sur différents supports.

MODIFICATION : Laboratoire avec toutes les facilités courantes en chimie organique, réacteurs micro-ondes et réacteurs biotechnologiques de transformation en conditions contrôlées. Spécialités en : Dépolymérisation de polysaccharides d'origine naturelle (production et caractérisation d'oligosaccharides bioactifs), Synthèse organique de dérivés d'hétérocycles naturels N,S, Production de peptides bioactifs par hydrolyse enzymatique.

EVALUATION BIOLOGIQUE IN VITRO : Lecteur d'absorbance avec modalité FRET possible, Mesure d'interactions par micro-thermophorèse (Nanotemper-Monolith).

EVALUATION BIOLOGIQUE IN VIVO : Salle de cultures cellulaires avec toutes les facilités courantes, Cytométrie en flux, Station de vidéo-microscopie "Live-cell" imaging, appareil de mesure de phototoxicité, Facilités courantes pour les techniques de biochimie et biologie cellulaire (électrophorèse, transblot, détecteurs, PCR,...), Laboratoire de microbiologie pour transfection/génération de plasmides à façon en vue d'établir des modèles cellulaires originaux.

NANOMEDECINE : Zetasizer Ultra (Malvern) pour mesure de taille et charge de surface, Plateforme ICP, microscopies AFM, MET (EDX), MEB, FTIR, RAMAN, Relaxomètre et ATG.

MODELES UTILISES

Expertises dans les ressources naturelles suivantes :

Micro et Macro-Algues, Plantes médicinales du littoral, Bactéries Marines

Expertises dans les familles de molécules suivantes : Polysaccharides et oligosaccharides, pigments, heterocycles - N,-S, peptides par digestion enzymatique de protéines. Également présent dans la chimiothèque : polyphénols et glycomolécules

Modèles cellulaires : Lignées cancéreuses mammaires (MDA-MB-231, MCF-7), d'hépatocarcinome (Huh7), mélanome chimiorésistant, autres. Modèles cellulaires originaux de HEK transfectées pour études spécifiques de cibles thérapeutiques en oncologie (HPSE 1-2, MMPs, ..). Macrophages murins et cross-talk inflammation/cancer.

Cibles thérapeutiques : Héparanase, MMPs, Kinases

BESOINS

- Modèles in vivo pour validation de nos molécules ou nanoformulations thérapeutiques
- Facilité d'imagerie petit-animal IRM et/ou PET/SPECT pour études de biodistributions et validation des nanoformulations
- Techniques de caractérisations avancées de nanoparticules d'oxyde de fer (SQUID, magnétométrie, TEM haute résolution)

Shining Light on Protein Kinases in Cancer with Fluorescent Peptide Biosensors: probing kinase activities and profiling biomarker signatures in tumour biopsies

May Morris

Institut des Biomolécules Max Mousseron, Pole Chimie Balard Recherche, Montpellier

Mots clés : Biosenseurs fluorescents, Kinases, Inhibiteurs allostériques, peptides, criblages

Detection of disease biomarkers constitutes a major challenge for development of diagnostics and companion assays, along with targeted therapeutics. Protein kinases (PK) are hyperactivated in many human cancers thereby constituting relevant biomarkers and attractive pharmacological targets (Fleuren et al. 2016; Roskoski R.Jr2021; Cohen et al. 2021). Although these biomarkers may be detected through antigenic, proteomic, transcriptomic or genetic approaches, there are currently no approaches that report on their functional activity for diagnostic purposes. Indeed quantification of PK expression levels alone does not convey an accurate readout of their kinase activity, which is subject to complex regulatory mechanisms. Hence technologies that report on PK activity are essential for complete appreciation of their behaviour in physio-pathological settings and can further enable the development of functional diagnostics.

In order to monitor PK activities in complex biological samples, we have developed a toolbox of fluorescent biosensors through conjugation of environmentally-sensitive probes to synthetic peptide scaffolds derived from PK substrates (Morris M.C. 2022a, 2022b). Specifically, we have engineered a CDK4-specific biosensor which enables quantification CDK4 hyperactivity in skin cancer cell lines, biopsies and melanoma xenografts (Prével C. et al. 2016; Gonzalez-Vera et al. 2017; Henri et al. 2019), a CDK6 biosensor which was implemented to compare CDK6 and CDK4 activities in lung cancer (Soamalala et al. 2020), a CDK5-selective biosensor for neuronal pathologies such as glioblastoma (Peyressatre et al. 2020), a CDK2 and a CDK1 biosensor, which weconjugated to carbon nanotubes for in vivo imaging in tumour xenografts in mice (Tilmaciu et al. 2021). These synthetic biosensors offer straightforward means of quantifying differences in PK activities between healthy and cancer cells and report on alterations in response to therapeutics in a sensitive and selective fashion.

More recently, with the aim of applying this biosensor technology to profile kinase activities in cancer, we have combined our ensemble of fluorescent biosensors to profile several CDK activities simultaneously in human biopsies (Royet et al.in preparation). This multiplex optical biosensing approach highlights distinctive PK signatures in samples derived from lymphoma, lung and pancreatic cancers, and provides unique functional information relative to kinase activities which complements their genetic, immunohistochemical and TNM characteristics, thereby enabling further stratification of patients. This fluorescent peptide biosensor technology offers potential for diagnostic purposes and may contribute to guide therapeutic decision.

Fleuren EDG, Nat Rev Cancer. 2016; 16: 83-98 / Roskoski R, Pharmacological Research. 2021; 165: 105463 / Cohen P, Nat Rev Drug Discov. 2021; 20: 551-569 / Morris MC, Life. 2022; 12: 516. <https://doi.org/10.3390/life12040516/> / Morris MC, European J Organic Chem. 2022; <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200120R1/> / Prével C, Biosensors and Bioelectronics. 2016; 85: 371-380 / Gonzalez Vera JA., Chem. Commun. 2017; 53: 6109-6112 / Henri P, Br J Dermatol. 2020; 182: 678-689 / Soamalala J, ChemBioChem. 2021; 22: 1065-1071 / Peyressatre M, Biotechnol. J. 2020; 15: 1900474 / Tilmaciu CM., Small. 2021; 17: 2007177 / Royet C, Profiling CDK kinase activities in tumour biopsies through mutiplexed biosensing with fluorescent peptides. in preparation.

ATOUTS

Technologies biosenseurs fluorescents peptidiques/protéiques

Conception et Ingénierie de biosenseurs rapporteurs d'activités kinases

Conception et Ingénierie de biosenseurs conformationnels pour le criblage d'inhibiteurs allostériques

Biochimie des peptides et des protéines

Expression et purification de protéines kinases recombinantes - chromatographie FPLC

Tests d'activité kinase par spectrofluorimétrie

Caractérisation d'interactions protéine/protéine ou protéine/peptide par spectrofluorimétrie

Développement et caractérisation d'inhibiteurs d'interface PPI et d'inhibiteurs allostériques de kinases

Culture cellulaire et biologie cellulaire, tests de prolifération

MODELES UTILISES

in vitro (protéines recombinantes) et *in cellulo* (cultures cellulaires)

technologies biosenseurs applicables *in vitro et in vivo*

BESOINS

Collaborations avec chercheurs et/ou cliniciens qui souhaiteraient étudier les activités kinases dans un contexte physiopathologique précis, étudier des voies de signalisation impliquant des PKs, développer des stratégies de diagnostic basées sur la détection de biomarqueurs kinases grâce à notre technologie biosenseur et /ou cibler ces kinases avec des inhibiteurs allostériques.

Collaborations avec chercheurs et/ou cliniciens souhaitant développer des stratégies de diagnostic basées sur la détection de biomarqueurs (kinases) dans des cancers de la peau grâce à notre stratégie de microaiguilles/biosenseurs.

Validations d'inhibiteurs allostériques de CDK4 et de CDK5 dans des modèles de cancers pertinents (poumon, pancreas, etc).

Poisson zèbre pour l'identification de molécules anticancéreuses et anti-métastatiques

G. Siegfried, I. Auguste, S. Evrard, S. Pernot, **A-M Khatib**

INSERM-BRIC 1213. Equipe-2 RyTme, Institut Bergonié, Bordeaux

Le poisson zèbre est capable de récapituler biologiquement une variété de cancers humains et fournit un modèle in vivo rapide et pertinent pour l'identification et la validation de nouveaux médicaments. La génération des cancers humains chez le poisson zèbre peut-être obtenue par diverses stratégies, notamment l'inactivation/surexpression de gènes, la transgénèse, l'inoculation tumorale et l'utilisation d'agents cancérogènes. Les tumeurs humaines induites chez le poisson zèbre sont similaires à leurs homologues humaines aux niveaux moléculaire et pathologique. Ainsi, ces caractéristiques du modèle de poisson zèbre offrent des opportunités pour l'identification de nouveaux médicaments et évaluer l'efficacité des thérapies préexistantes combinées avant leur utilisation en milieu clinique. La plateforme XenoFish (Pessac) utilise le modèle du poisson zèbre pour l'évaluation de l'efficacité de composés sur diverses lignées cellulaires cancéreuses humaines/souris et sur des tumeurs dérivées de patients. Pour estimer l'efficacité thérapeutique des composés, les embryons de poisson zèbre sont directement incubés avec les composés d'intérêt dans l'eau. L'effet des composés sur l'angiogenèse et la régénération des tissus de poissons adultes est également réalisé par XenoFish. Parce que les embryons sont optiquement transparents, il est possible de détecter les changements morphologiques des tumeurs/vaisseaux en croissance et de suivre l'invasion des cellules tumorales au niveau d'une cellule ou d'une petite population de cellules tumorales. Le poisson zèbre est un modèle de plus en plus attrayant pour promouvoir la découverte de nouveaux médicaments contre le cancer et pour évaluer diverses stratégies thérapeutiques combinées, réduisant ainsi les obstacles et le coût des essais cliniques.

ATOUTS

Analyses biologiques (prolifération, apoptose, invasion, signalisation cellulaire, etc...)

Analyses enzymatiques

Co-culture cellulaire

MODELES UTILISES

Lignées cellulaires (cancéreuses, endothéliales, immunitaires, etc)

Organoides

Poisson zèbre

Souris

Patients

BESOINS

Identification de molécules thérapeutiques

Utilisation de biosenseurs pour mesurer l'activité enzymatique

Validation par imagerie d'une activité enzymatique dans la tumeur

Twist in the RNA Polymerase 2 transcription regulation in cancer

Priyanka Sharma

Epigenetic Mechanisms in Cancer Lab, Institute of Pharmacology and Structural Biology (IPBS-UMR5089), Toulouse
<https://www.ipbs.fr/epigenetic-mechanisms-in-cancer/>

priyanka.sharma@ipbs.fr

The post-translational modifications (PTMs) of chromatin are crucial components of gene regulation mechanisms in cancer. Our lab is focused to understand the functional ramifications of one of the PTM which is arginine citrullination. Arginine citrullination is catalyzed by the peptidyl arginine deiminases (PADIs) family of enzymes. Elevated levels of PADIs are associated with diverse pathological disorders including breast, ovarian, and several other cancers, and autoimmune diseases. Among PADI members, PADI2 is the most overexpressed in primary breast tumors and its upregulation is associated with poor prognosis. We discovered that PADI2 specifically citrullinates R1810 (Cit1810) at the C-terminal domain of RNA polymerase II (CTD-RNAP2), which facilitates the transcription of key genes and cell proliferation in breast cancer cells. The absence of PADI2-mediated citrullination, results in the accumulation of RNAP2 at transcription start sites, reduced gene expression, and inhibition of cellular proliferation (Sharma et al., 2019 Molecular cell <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.016> , Beato et al. 2020 IJMS doi: doi.org/10.3390/ijms21041351. Villanueva-Cañas et al. 2022, bioRxiv <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.19.508513v1>). The main objective of this project is to design and functionally screen for specific inhibitors for PADI2 to modulate the transcriptional landscape of the cells. Towards this goal, we performed structural modeling analysis to predict and design small molecule inhibitors. Now, we are looking for a chemistry expert to join their expertise with us in this promising project. Our aim is to set up the functional screening for these inhibitors for their phenotypic effect on breast cancer and normal mammary cells. We will also analyze for inhibition potential of small molecule inhibitors on the breast cancer cells-derived organoid. With these procedures, we aim to characterize a specific inhibitor of PADI2-mediated citrullination proteins for aggressive breast cancer patients.

ATOUTS

I am master in biochemistry, molecular and cell biology

MODELES UTILISES

In vitro

Cell culture oragnoids

Mouse model

BESOINS

We need help with the synthesize of the inhibitors and are also involved in the project to improve the selected one for pharmacokinetics studies.

Design of programmed molecular systems to manipulate biological processes

Isabelle Opalinski, **Sébastien Papot**

Université de Poitiers, UMR CNRS 7285, Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP)

Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer

In our research team, we are mainly interested by "molecular programming" with the aim to explore or manipulate complex biological systems such as living cells or organisms. In other words, we design molecules that have built into their structure a chemical program enabling them to perform specific tasks autonomously within biological environments. The concept of molecular programming relies on the control of the formation and/or the breaking of chemical bonds, including covalent bonds, weak interactions and/or mechanical bonds.

Within this framework, we developed various molecular devices programmed for the selective delivery of anticancer drugs. These functional systems were designed to allow: (1) the transport in the body of potent anticancer agents in an innocuous manner toward safe tissues, (2) the efficient recognition of malignant specificities located either at the surface of cancer cells or in the tumor microenvironment and (3) the controlled release of the parent drug exclusively at the tumor site. Such compounds include programming components like self-immolative linkers, chemical amplifiers, self-opening macrocycles, enzyme-responsive biorthogonal triggers, artificial cell membrane markers etc ... allowing them to interact with living systems in a stringently controlled fashion.

ATOUS

Vectorisation et libération de petites molécules actives au sein des cellules ou du microenvironnement tumoral.

Conception de sondes enzymo-sensibles.

Fonctionnalisation des membranes cellulaires avec des marqueurs de surface artificiels - Thérapie cellulaire.

MODELES UTILISES

modèles *in vitro* : lignées cellulaires.

modèles *in vivo* : xénogreffes sous-cutanées ou orthotopiques, souris immuno-compétentes ou immuno-déprimées

Session 3 - Identification de cibles et mécanismes d'action

Fascin 1 as a druggable target in hepatoblastoma

Lydia Dif, Amandine Martin, Veronique Neaud, Violaine Moreau

BoRdeaux Institute of Oncology

Background and Aims:

Hepatoblastoma (HB) is a liver tumor that arises in children. It's a sporadic malignancy that is often very aggressive. The current treatment consists of chemotherapy. However, chemotherapy in young patients has disastrous and long-term side effects such as ototoxicity, cardiomyopathy and infertility. Thus, alternative strategies are needed. One hint is to target the most common mutations in HB. It has been demonstrated that 90% of HB tumors are mutated for the Wnt pathway effector β -catenin. This mutation leads to an aberrant constitutive activation of Wnt/ β -catenin signaling. However, β -catenin is an essential protein and is not a druggable target. Here, we investigate one of β -catenin targets, Fascin-1 that is found up-regulated in many tumors. Fascin1 affects actin organization into bundles and this leads to cell migration and invasion. Whereas Fascin-1 is absent from normal hepatocytes, we found its expression associated to the poor prognosis C2 subtype of HB. In both human and murine HB samples, Fascin-1 is associated to undifferentiated tumor cells. We further demonstrated that Fascin-1 expression modulates tumor hepatocyte differentiation status through gene expression. In this study, we investigate how Fascin-1 is able to regulate tumor cell plasticity and whether Fascin-1 is a druggable target in HB tumors.

Method: We use two classical HB model cells Huh6 and HepG2 and 3 Patient-Derived-Xenograft cell lines.

We explore the effect of Fascin-1 actin-binding activity impairment by using inhibitors NPG2044 and BDP13176, on invasion and migration using Trans-well and wound-healing assays. We follow proliferation and cell death by Flow cytometry and investigate gene expression by PCR and reporter assay.

Results: We show that the inhibition of Fascin actin-binding activity decreases cell invasion and migration as well as proliferation. We show an increase of cell death in Huh6/HepG2 cells but not in the PDX models. Differentiation genes are overexpressed and EMT genes are repressed. Yap expression, is downregulated; Yap promoter activity is downregulated and Yap is found translocated into the cytoplasm upon Fascin-1 inhibition. These data suggest that Fascin inhibition effects on cells are mediated via the Hippo pathway.

Conclusion: Fascin-1 is an interesting target in hepatoblastoma, commercialized phase-2 drugs are available and this study will confirm the potential use of those drugs in HB treatment and elucidate by which mechanism Fascin-1 inhibition impacts tumors.

ATOUTS

Etude des voies de signalisation

MODELES UTILISES

Lignées cellulaires (2D et 3D). Modèles xenogreffes souris.

BESOINS

Je souhaite collaborer avec des chimistes pour une meilleur ciblage de ma protéine.

Pharmaceutical composition targeting nuclear enzymes SUV4-20H1/H2 and Topoisomerase-2 for the treatment of metastatic prostate cancer

Francesco Calzaferri, Fatima Alhourani, Véronique Baldin, Marine Tauziet, Pierre dambun, Francesco Calzaferri, Marie Lopez, **Eric Julien**

IRCM Inserm U1194 / IBMM CNRS Montpellier

Mots clés : prostate/ epigénétique/chromatine/ lysine méthylée/ inhibiteurs/ petites molécules/combo

Synthetic lethality (SL) provides a conceptual framework for discovering drug combinations that can selectively kill cancer cells while sparing (as much as possible) normal tissues. In this regard, the emerging interplay between epigenetic enzymes and signaling pathways regulating genome integrity could be further exploited in the context of discovering new drug combination and synergistic lethality. This is the main objective of our project, which consists in the identification and characterization of the synergistic effects between genotoxic agents already used in cancer therapy and new generation of epigenetic drugs (small molecules) against DNA and lysine methyltransferases (KMTs). To this end, we have set up an efficient and reproducible workflow by combining a Tecan D300E digital dispenser and cell imaging system, which is a plate-based benchtop brightfield and fluorescent imaging system designed for whole-well live-cell analysis and cell sample characterization. This allows us to perform individual cell level analysis of drug combination effects on proliferation, survival, and DNA damage response signaling. As a result, several promising drug interactions have been identified in various cancer cell models. We will discuss about last results and strategies used for the identification and characterization of biological effects of small chemical molecules targeting chromatin proteins.

ATOUTS

- cribles de molécules chimiques sur modèles cellulaires cancer et résistants aux traitements
- cibles biologiques à activité enzymatique
- Crispr/Cas9
- analyse genome wide

MODELES UTILISES

modèles *in vitro* (cellules en culture) et *in vivo* (souris)
modèles cancer prostate, mélanome et foie

BESOINS

besoin de nouvelles drogues/petites molécules ciblant les protéines de la chromatine

Nanothérapies ciblées par hyperthermie magnétique ou ablation magnéto-induite

Véronique Gigoux

INSERM U1037-CRCT, Toulouse

Mots clés : nanothérapies, hyperthermie magnétique, nanoparticules magnétiques, force mécanique

Nos travaux s'orientent autour d'un axe "Nanothérapies ciblées des cancers : de la preuve de concept à l'étude pré-clinique". Ils sont basés sur l'utilisation de nanoparticules magnétiques (NPMs) et leur exposition à différents types de champs magnétiques, et sont appliquées principalement à l'adénocarcinome pancréatique comme modèle. 3 thématiques sont développées :

- 1) le ciblage thérapeutique par hyperthermie magnétique
 - 2) le ciblage thérapeutique par ablation mécanique magnéto-induite
 - 3) la délivrance de médicaments magnéto-induite.
-

ATOUS

Développement de stratégies de nanothérapies ciblées utilisant des nanoparticules magnétiques vectorisées pour éradiquer des cellules cancéreuses ou du microenvironnement par hyperthermie magnétique ou ablation mécanique, en réponse à l'application de champs magnétiques à haute ou basse fréquence.

MODELES UTILISES

modèles cellulaires 2D et 3D de cellules cancéreuses et fibroblastes (principalement)

BESOINS

Renforcer la thématique "drug delivery"

Fighting against pediatric cancers by combining innovative chemical and biological approaches

Christophe Grosset

University of Bordeaux, INSERM, Bordeaux Institute in Oncology, BRIC, U1312, MIRCADE team, Bordeaux

Keywords: Cancer, hepatoblastoma, Wnt/beta-catenin signalling, transcriptomic, tumour stratification, microRNA, LHX2, 3D imaging, onconanotomy.

Different malignant tumours can develop in the liver. These include hepatocellular carcinoma in adults and hepatoblastoma in children. Hepatoblastoma is characterized by activating mutations in CTNNB1 gene, which encodes beta-catenin. These genetic alterations result in an abnormal activation of the Wnt pathway and tumorigenesis.

In 2018, we performed a transcriptomic analysis of hepatoblastomas and identified a four-gene signature which divides hepatoblastomas in three groups named C1, C2A and C2B (the C2 types presenting the poorest prognosis). Our results also reported a strong upregulation of the Fanconi anemia pathway in proliferative C2A tumours and the induction of C2A-HB cell death by proteasome inhibitors. In parallel we screened a library of 1712 miRNAs using a robust dual-fluorescence reporter screening system (DF-FunREG) and selected 9 microRNAs down-regulating beta-catenin expression by targeting CTNNB1 3' untranslated region. Four of them were significantly down-regulated in tumours and the most effective miRNA, miR-624-5p, inhibited HB cells proliferation and tumour growth in vitro and in vivo. More recently, we studied the internal architecture of hepatoblastoma tissues using an integrated workflow combining 3D imaging, machine learning, mathematics and infographics. By digitally reconstituting an entire hepatoblastoma sample, we reported unique 3D ultrastructural data in onconanotomy field about the bioarchitectural organization of tumoral tissue. Finally, we reported the tumour suppressive role of LHX2, a transcriptional factor member of the LIM homeobox gene family, in liver cancers through the co-inhibition of both Wnt and MAPK/ERK pathways.

Overall, our work on hepatoblastoma shed some light on the molecular mechanisms involved in liver carcinogenesis.

ATOUTS

Maitrise d'un large éventail de technique de biologie cellulaire et moléculaire (tests cellulaires de migration, invasion, prolifération, sénescence, apoptose, clonogéniques, activité des mitochondries...).

Utilisation des approches omiques pour le transcriptome, protéome et kinome.

MODELES UTILISES

Disponibilité de modèle de tumeurs pédiatriques (hépatoblastome et gliome infiltrant du tronc cérébral) chez la souris, l'embryon de poulet.

Disponibilités de nombreux modèles cellulaires in vitro avec cellules cultivées sur monocouche en neurosphères et sphéroïdes.

Disponibilité d'un système Incucyte S3 pour suivre certaines paramètres biologiques et cellulaires en temps réel.

BESOINS

Curieux de toutes les approches de chémobiologie applicables testables dans des modèles de in vitro et in vivo de cancer.

Intéressé par le développement de vecteur et véhicule pour acides nucléiques à usage exploratoire et thérapeutique in vitro et in vivo.

Intéressé par les marquages vitaux sur des cellules vivantes (ou leur organites) analysables par microscopie en lumière blanche ou à fluorescence.

Chimie médicinale, ProTaC et approche multivalent pour l'inhibition enzymatique et l'identification de cibles thérapeutiques anticancéreuses

Marie Lopez

IBMM, Montpellier

Mots clés : Inhibiteurs enzymatiques, Epigénétiques, Sondes d'affinité, Identification de cibles, ProTaC

Notre groupe EpiGenMod, au sein de l'équipe Glycochimie et reconnaissance moléculaire de l'IBMM à Montpellier, s'attache à concevoir et synthétiser des composés chimiques d'intérêt biologique.

Un premier axe de recherche concerne la conception et la synthèse de nouveaux inhibiteurs enzymatiques pour le ciblage des mécanismes épigénétiques dans les cancers hématologiques.

Un deuxième axe de recherche concerne l'utilisation de nouvelles approches (ProTaC, multivalents, hybrides) pour améliorer l'activité, la sélectivité, les propriétés physico-chimiques ou pharmacologiques de ces inhibiteurs.

Enfin, un troisième axe de recherche consiste à concevoir et synthétiser des sondes photo-activables pour l'identification de cibles d'intérêt dans des lignées cellulaires.

ATOUS

Synthèse d'inhibiteurs enzymatiques

Conception et synthèse de sondes d'affinité pour l'identification de cibles

Tests enzymatiques d'enzymes épigénétiques (DNMT, HDAC, HMT)

Composés PROTAC

MODELES UTILISES

Culture de cellules cancéreuses humaines (3 modèles principaux : cancer colorectal, cancer prostatique, lymphome)

Modèle pré-clinique par xéno greffes de cellules cancéreuses humaines sur souris Nude.

BESOINS

Identifier des partenaires biologistes intéressés par :

- l'évaluation de composés ciblant les mécanismes épigénétiques (DNMT, HDAC, HMT), dans des lignées cellulaires, sur des modèles 3D et/ou in vivo
- la conception et la synthèse de sondes chimiques pour l'identification de cibles thérapeutiques dans des lignées cellulaires par des méthodes d'affinité
- la diversification chimique de composés biologiquement actifs

Foldamers mimicking the B-DNA surface as a new class of topoisomerase I inhibitors

Aurélie Garcin 1, Valentina Corvaglia 2, Madeleine Bossaert 3, Marie-Jeanne Pillaire 3, Ivan Huc 2, Sébastien Britton 3, Vincent Parissi 4, **Philippe Pourquier** 1

1 INSERM U1194, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM), Montpellier

2 Center for Integrated Protein Science, Department of Pharmacy, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany

3 Institut de Pharmacologie et Biologie Structurale, IPBS, Université de Toulouse, CNRS, UPS, Toulouse

4 UMR CNRS 5234, Laboratoire de Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité, Université de Bordeaux, Bordeaux

Mots clés: DNA topoisomérases; DNA mimics; Foldamers; camptothecins; resistance

DNA mimicry has been the subject of intensive research and resulted in the development of DNA analogues such as PNAs and LNAs. There are also examples of proteins with structural analogies to DNA that allow them to interact and modulate the function of various DNA-interacting factors.

We previously characterized new DNA-surface mimic molecules constituted by repetitions of dimeric units of 8-amino-2-quinolinecarboxylic acid (Q) and 8-aminomethyl-2-quinolinecarboxylic acid (mQ). The helical folding of these entities can mimic a B-DNA molecule, displaying a minor and a major groove that can be modulated depending on the dimers and of the nature of their side chains. In vitro, these mimics inhibited the catalytic activity of DNA topoisomerase I (Top1), whereas they had no effect on the activity of DNA polymerases or DNAses, the extent of the inhibition increasing with the length of these mimics. Furthermore, transfection of DNA mimics inhibited the growth of various cancer cell lines.

We further characterized the mechanism of Top1 inhibition by these DNA mimics. We found that, conversely to camptothecin (CPT) derivatives that inhibit Top1-mediated DNA relegation, DNA mimics inhibited the cleavage step of the Top1 reaction in vitro. Co-incubation of DNA mimics with CPT had an additive effect on the inhibition of Top1-mediated relaxation of supercoiled DNA, further suggesting a mechanism that is different from CPT.

Additionally, Top1 knock-down in OVCAR4 ovarian cancer cells resulted in decreased sensitivity to the (mQQ4)₈ DNA mimic as compared to OVCAR4 control cells, suggesting that Top1 is involved in their cytotoxic effects. Transfection of HCT116 cells with (mQQ4)₈ was not associated with an increase in γ H2AX foci at 6h, and did not induce Top1-DNA cleavage complexes. Conversely, DNA mimic transfection prevented the formation of CPT-induced Top1 cleavage complexes as evaluated by the ICE assay, further suggesting that these mimics act as catalytic inhibitors of Top1. Finally, we found that several SN38-resistant HCT116 cell lines were still sensitive to the (mQQ4)₈ DNA mimic suggesting that this new class of competitive inhibitors of Top1 could be used to counteract resistance to CPT derivatives used in the clinic.

ATOUTS

Ensemble de techniques (vitro et cellulo) d'investigation d'activités anti-topoisomérase (1 ou 2) et techniques d'analyses de marqueurs d'endommagement de l'ADN.

MODELES UTILISES

Utilisation de lignées sensibles et résistantes aux inhibiteurs de topoisomérase 1 ou 2. Utilisation de modèles vivo (souris) et de sphéroïdes hétérotypiques pour tester de nouveaux agents ou de nouvelles combinaisons d'agents cytotoxiques ou cytostatiques.

BESOINS

- Besoin d'une expertise en vectorisation de molécules complexes afin d'améliorer la délivrance des nouveaux mimes d'ADN que nous étudions.
- Besoin éventuels en technologies spécifiques permettant d'identifier les voies de signalisation impliquées dans les effets cytotoxiques de cette nouvelle classe de composés.

Session 4 - Chimie médicinale, chimie analytique et vectorisation

Synthèse et caractérisation de systèmes nanoparticulaires portant des photosensibilisateurs pour des applications en thérapie photodynamique anticancéreuse

Frédérique Brégier, Soukaina Bouramtane, Luce Janice Ndzimbou, Gauthier Mark Arthur Ndong Ntoutoume, Jérémy Godard, Ludovic Bretin, Rayan Chkair, Guillaume Chemin, Aline Pinon, David Leger, Bertrand Liagre, Vincent Sol, Vincent Chaleix

Univ. Limoges, LABCiS, UR227222, Limoges

Mots clés : Thérapie Photodynamique, Photosensibilisateurs, Vectorisation, Polysaccharides, Cancer

La thérapie photodynamique ou PDT est un traitement alternatif pour le cancer. Cependant l'adressage et l'accumulation du photosensibilisateur dans les tumeurs restent un défi important. Une approche pour permettre la vectorisation dans les tumeurs est l'utilisation de nanoparticules. En effet, les tumeurs comparées aux tissus sains, présentent une plus grande perméabilité de la vascularisation et un drainage lymphatique moins efficace ce qui conduit passivement à une accumulation des nanoobjets dans les tumeurs. Au cours des dernières années, différents systèmes nanoparticulaires ont ainsi été développés au sein du laboratoire LABCiS. Un premier système portant un cœur de silice recouvert d'un xylane fonctionnalisé par des porphyrines a été élaboré. Pour accroître l'efficacité du système vis-à-vis des cellules tumorales, les porphyrines ont ensuite été fonctionnalisées par des cations triphénylphosphonium connus pour cibler les mitochondries. Souvent controversé décrié le cœur inorganique a été éliminé en travaillant sur la mise en forme de nanoparticules entièrement constituées de xylane fonctionnalisé par des porphyrines avec ou sans cation triphénylphosphonium. Un système entièrement d'origine naturel a également été synthétisé en remplaçant la porphyrine par une chlorine obtenue par hémisynthèse à partir de la chlorophylle a. Enfin un dernier système constitué d'une chlorine portant un groupement adamantyl, obtenu par hémisynthèse également à partir de la chlorophylle a, encapsulée dans des cyclodextrines portées par des nanocristaux de cellulose a également été élaboré. Les tests de phototoxicité in vitro réalisés sur des cellules de cancer colorectale HT-29 et HCT116 ont permis de mettre en évidence que l'utilisation des nanoparticules permettait à minima de conserver l'efficacité du photosensibilisateur, et voir même de l'accroître en améliorant la solubilisation de ce dernier dans les milieux biologiques. Il a également été observé que l'ajout du cation triphénylphosphonium accroît la phototoxicité des systèmes. En revanche les nanoparticules 100% organique ont présenté une efficacité moindre comparée aux nanoparticules hybrides sans doute dû à des interactions du type π -stacking entre les porphyrines à l'intérieur de la nanoparticule. L'encapsulation du photosensibilisateur dans des cyclodextrines portées par des nanoparticules devraient permettre de pallier à ce problème en dispersant le photosensibilisateur à la surface du nanoobjet et favorisant ainsi sa diffusion dans la tumeur.

ATOUTS

Depuis de nombreuses années, le laboratoire LABCiS possède une compétence nationalement et internationalement reconnue dans l'élaboration de photosensibilisateurs pour des applications en thérapie photodynamique anticancéreuse. Nous développons des photosensibilisateurs de synthèse mais également d'origine naturelle par extraction puis modification de la chlorophylle a. La conception de composés anticancéreux implique souvent des stratégies de vectorisation afin de cibler les cellules tumorales et ainsi épargner les cellules saines pour limiter les effets indésirables. Nous travaillons sur deux stratégies : un ciblage actif notamment par des polyamines et un ciblage passif par couplage à des nanoparticules.

BESOINS

Souhait de tester nos produits sur d'autres lignées que sur les lignées HCT116 et HT-29 du cancer colorectal. Nous souhaiterions aussi rencontrer une équipe pour faire des tests de thérapie sonodynamique sur les produits que nous sommes en train de développer.

Chimie de surface de nanoparticules inorganiques injectables pour un meilleur contrôle pharmacocinétique en oncologie

Megi Bejko 1,2, Clément Vecco-Garda 1, Coralie Genevois 3, Olivier Sandre 2 et **Stéphane Mornet** 1,3

1-Univ. Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, ICMCB, UMR5026, Pessac

2-Univ. Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, LCPO, UMR5629, Pessac

3-Vivoptic-TBMCORE UAR CNRS 3427 / INSERM US 005/ Univ. Bordeaux

L'un des enjeux centraux en nanomédecine pour le cancer à visée diagnostique et thérapeutique est d'améliorer l'accumulation tumorale, à ce jour trop limitée, des nanoparticules inorganiques (NPs) administrables par voie intraveineuse (i.v.). Si la surface des NPs n'est pas conçue correctement, la couronne protéique (PC) qui en résulte à l'issue de l'injection peut entraîner une biodistribution aberrante, une toxicité imprévue, une faible efficacité thérapeutique ainsi qu'une mauvaise interprétation diagnostique. Les activités développées à l'ICMCB en collaboration avec des équipes de biologistes ont pour objectif d'établir les corrélations entre les paramètres physico-chimiques caractérisant l'identité de surface de nanoparticules magnétiques PEGylées de 20 nm (MNP) utilisables en IRM avec la surabondance de certaines protéines du plasma dans la PC constituant une identité biologique responsable de leurs propriétés pharmacocinétiques (PK). Cette interconnexion entre chimie de surface et protéome constitué autour des NPs doit permettre par la suite d'orienter la composition de la PC et donc de moduler la PK des MNP en fonction d'une identité de surface préétablie.

Différentes identités physicochimiques ont fait l'objet de validations précliniques in vivo par IRM (Coll. Y. Crémillieux, ISM) et par imagerie optique (Vivoptic-TBMCORE), sur des MNP à forte relaxivité transversale pour l'IRM rendues fluorescentes dans le proche IR. Une méthode d'extraction, d'identification et de quantification de la PC par analyse LC-MS/MS par une approche label-free après différents temps d'incubation dans le plasma de souris a été développée pour révéler les protéines impliquées dans les changements de cinétique de capture hépatique (coll. A.-A. Raymond, ONCOPROT-TBMCORE). Le décryptage des corrélations entre identités synthétiques et biologiques est une étape complexe, toujours en cours, mais nécessaire pour mieux comprendre les comportements PK des MNP injectées dans l'optique d'améliorer la détection des tumeurs par IRM et d'ouvrir la voie à leur traitement par hyperthermie magnéto-induite après administration. Des méthodes de bioconjugaison d'agents de ciblage (anticorps ou fragments) sont également développées sur les NPs présentant les meilleurs profils PK pour améliorer le ciblage des tumeurs présentant des récepteurs spécifiques.

En parallèle, nous avons récemment conçu un agent bimodal cœur écorce (Au@SiO₂-fluorescent, 20nm) permettant de combiner la grande sensibilité de l'imagerie optique avec la résolution de la μ CT. Notre procédé de PEGylation correspondant à un profil PK prédéterminé nous a permis de diminuer la dose injectée en or de 25 fois par rapport aux études rapportées ultérieurement. L'imagerie optique a permis de vérifier les profils PK sur des temps plus courts et la μ CT de réaliser des quantifications des concentrations locales en NPs de façon non-invasive dans le foie et la tumeur sous-cutanée de la souris. Les observations ont en outre, montré l'hétérogénéité de l'effet EPR. Ces NPs bimodales ont aussi permis de donner des indices sur les processus d'accumulation tumorale (présence massive de NPs dans les TAMs) et d'élimination (cellule de Kupffer) grâce à des observations en TEM.

Par ailleurs, nous sommes également impliqués dans le développement de ferrofluides biocompatibles pour le traitement de tumeurs par hyperthermie magnétique intralysosomale en collaboration avec O. Sandre (LCPO) et V. Gigoux (CRCT). Ces travaux seront présentés par Véronique.

Applications of bioactive natural oligosaccharides in nanomedicine - Examples with the extremelly small iron oxide nanoparticles platform

Ingrid Arnaudin, Kevin Baranger, Nicolas Bridiau, Béatrice Colin, **Hugo Groult**, Thierry Maugard, Laurent Picot, Valérie Thiéry

Equipe BCBS, Biotechnologies et Chimie des Bioressources pour la Santé; Laboratoire LIENSs, Littoral ENvironnement et Sociétés; UMR 7266 CNRS, La Rochelle université.

Mots clés : substances naturelles, extraction, caractérisation, synthèse et propriétés de biomolécules d'intérêt, enzymologie, biocatalyse, bio-ingénierie, biothérapies et vectorisation, nano-objets pour la santé, identification de cibles thérapeutiques, pharmacodynamique

Cette thématique portée par l'équipe BCBS propose le développement de revêtements bio-fonctionnels innovants d'oligosaccharide (OS) d'origine naturelle associés à une nouvelle génération de nanoparticules d'oxyde de fer (ESIONP) pour la mise au point de traitements de thérapie ciblée et personnalisée contre le cancer. Ces revêtements OS, encore méconnus en nanomédecine, cherche à répondre à trois importants défis pour le développement à succès de nanoparticules multifonctionnelles (NP) que sont : i) garantir une élimination rénale pour s'affranchir des problèmes de toxicité issues d'une métabolisation endogène, ii) interagir et réguler des biomarqueurs du microenvironnement tumoral (MET), privilégiés actuellement pour accroître l'accumulation ciblée des NP et pour produire un effet thérapeutique, car beaucoup plus facilement accessibles que les cellules cancéreuses dans le stroma et iii) assurer des fonctions simultanées pour proposer des formulations simplifiées facilitant les synthèses à l'échelle industrielle, un prérequis pour le transfert vers la clinique. Les ESIONP apporteront une fonction diagnostique comme agent de contraste IRM positif, facilement adaptable à l'imagerie nucléaire sans modification du revêtement par dopage du noyau avec un radioisotope, représentant ainsi des sondes « reportères » avancées. Ces sondes permettent de vérifier par imagerie clinique l'accumulation tumorale et valider la possible efficacité du traitement qu'elles miment chez chaque patient pour de la médecine prédictive. Lorsqu'elles ne sont pas utilisées pour cette fonction, ces ESIONP peuvent produire un effet bioactif supplémentaire en support des OS, grâce à leurs pouvoirs d'immunomodulation des macrophages associés aux tumeurs (TAM), une cible du MET accessible, pour assister à la réponse immunitaire.

Effect of 5-Fluoro-Uracile + Oxaliplatin chemotherapy on the histological response of Peritoneal and hepatic colorectal metastases in a mouse model: PEPITO experimental study

Marie-Laure Perrin 1, Sylvia M Bardet 1, Catherine Yardin 2, Sylvaine Durand Fontanier 3, **Abdelkader Taibi** 4

1 University Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252, F-87000, Limoges, France.

2 University Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252, F-87000, Limoges, France; Cytology Department, Dupuytren Limoges University Hospital, France.

3 Digestive Surgery Department, Dupuytren Limoges University Hospital, France; University Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252, F-87000, Limoges, France.

4 Digestive Surgery Department, Dupuytren Limoges University Hospital, France; University Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252, F-87000, Limoges, France. Electronic address: abdelkader.taibi@hotmail.fr.

Keywords: Chemotherapy; Colorectal cancer; Liver metastases; PRGS; Peritoneal metastases; TRG.

Background: The histological responses (HRs) after systemic chemotherapy should be used to determine the optimal management of patients with peritoneal and liver metastasis from colorectal cancer (cPM, cLM), in curative intent. We aimed to compare HRs of cPM and cLM in metastatic mice model after chemotherapy.

Methods: Colon carcinoma CT26-luc cells were transplanted into syngeneic BALB/c mice by intraperitoneal (leading to cPM), intrasplenic (leading to cLM), or intraperitoneal + intrasplenic (leading to cPM + cLM) injections and follow up using bioluminescence during 21 days. Bi-chemotherapeutic treatment (5-fluorouracil at D11, D17, and D20, and oxaliplatin at D13 and D19) was administered. The peritoneal cancer index (PCI) and HRs using Peritoneal Regression Grading Score (PRGS) and Tumor Regression Grade (TRG) classifications were analyzed at day 21.

Results: Unlike bioluminescence rate, PCI was reduced after chemotherapy in all treated groups with cPM comparatively to controls (33 ± 9.5 vs. 19.8 ± 5 , $p = 0.002$ for cPM groups; 37.7 ± 3.6 vs. 25.2 ± 10.8 , $p = 0.0003$ for the cPM + cLM groups). The complete or major HR rates were higher in all treated groups compared to the non-treated mice (cPM, 2.29 ± 0.55 vs. 3.56 ± 1.01 ; cLM, 2.43 ± 1.89 vs. 4.86 ± 0.378 ; cPM + cLM, 2.73 ± 1.03 and 2.2 ± 0.65 vs. 3.79 ± 0.75 and 4.36 ± 0.43). The complete or major HR rates after chemotherapy were similar across the metastatic sites in 60% for cPM + cLM group.

Conclusions: The efficacy of chemotherapeutic treatment did not differ between the metastatic sites. Murine models are suitable in histological analyses to study tumor development and regression but clinical study will be performed to confirm these results.

ATOUTS

- Microscopie multiphotonique (Taibi et al, Plos one 2019)
- Analyse de la réponse histologique : validation de la classification du TRG, PRGS (Taibi et al, EJSO, 2020, Taibi et al Surg Oncol, 2020)
- chirurgie du petit animal type souris (Taibi et al, Plos one 2019, et Taibi et al EJSO 2020)
- chirurgie de l'animal avec gabarit moyen : lapin (Projet GASTRONANO (CORC 2022, SATT 2020), projet PIPALIM (Ligue contre le cancer 2020)
- Application de chimiothérapie par voie Intraveineuse, intrapéritonéale, et par aérosol (Taibi et al, Ann surg oncol, 2020, 2022, et 2022)

MODELES UTILISES

- Culture cellulaire
- modèles de métastases pétonéales de souris : Taibi et al, Plos one, 2019
- modèles de métastases péritonéales et hépatiques de souris : Perrin et Taibi, EJSO, 2023

BESOINS

- Travail sur les nanoparticules de chimiothérapies par voie intrapéritonéale ou systémique
- Travail sur l'immunothérapie et la réponse immunitaire

Souhaiterions travailler avec des équipes qui maîtrisent

- les nanoparticules de chimiothérapie ou nouvelle formulation de molécule de chimiothérapie
- la spectrométrie de masse
- les nouvelles techniques de détection de micrométastases : électronique, 3D, etc....
- les nouvelles techniques d'application de chimiothérapie : aérosolisation multi-vectorielle
- les nouveaux modèles de métastases péritonéales ou alternatives au modèle animal : organoïdes ou tumoroïde

Assembly of double-hydrophilic block copolymers triggered by metal ions: mecanistic insights and applications thereof

Jean-Daniel Marty, Barbara Lonetti, Anne-Françoise Mingotaud, Laure Gibot, Diana Ciuculescu-Pradines, Stéphane Gineste and Christophe Mingotaud

Laboratoire des IMRCP, Université de Toulouse, CNRS UMR 5623, Toulouse

Mots-clés : colloïdes, vectorisation, IRM, PET

Mixing double-hydrophilic block copolymers containing an ionizable complexing block and a neutral block with polyvalent metal ions (e.g., Cu²⁺, Zn²⁺...) leads to the spontaneous formation of polymeric colloids.¹ Recently, we demonstrated that copolymers made of poly(acrylic acid) and poly(ethylene oxide) blocks interact efficiently with different ions (Gallium, Copper, Zirconyl, Gadolinium...) and forms nano-objects with a diameter of 20 nm.²⁻⁴

These particles are biocompatible and surprisingly stable, even after dilution or under dialysis. Therefore, they were tested as contrast agent for magnetic resonance imaging (MRI). In vivo, these nano-objects are well tolerated by rats and show surprisingly good stability, fast urinary elimination, low RES uptake, and superior magnetic relaxivity properties even at high magnetic field. With long blood remanence this new type of Gd probe could be used for MRI at lower concentrations than currently used contrast agents. The easiness to elaborate such hybrid systems enables their use in various medical multimodal imaging techniques^{2,5} or as catalysts by combining different ions with specific properties.⁴ Additionally, these assemblies can be used as template leading to the formation of inorganic nanoparticles (GdPO₄, iron oxide, Prussian blue...) with high colloidal stability and controlled morphology.⁶

1 G. Layrac, C. Gérardin, D. Tichit, S. Harrison, M. Destarac. Polymer 2015, 72, 292-300.

2 C. Frangville, Y. Li, C. Billotey, D.R. Talham, J. Taleb, P. Roux, J.-D. Marty, C. Mingotaud Nano Lett. 2016, 16, 4069-4073.

3 S. Gineste, B. Lonetti, M. Yon, J. Giermanska, E. Di Cola, M. Sztucki, Y. Coppel, A.-F. Mingotaud, J.-P. Chapel., J.-D. Marty, C. Mingotaud JCIS, 2022, 609, 698-706

4 M. Mestivier, J.R. Li, A. Camy, C. Frangville, C. Mingotaud, F. Benoît-Marquié, J.-D. Marty Chem Eur. J., 2020, 26, 14152-14158

5 C. Mingotaud, J.-D. Marty, C. Frangville, D.R. Talham FR patent (FR3043330 - 2017-05-12 BOPI 2017-19).

6 N. M. Pinkerton, L. Behar, K. Hadri, B. Amouroux, C. Mingotaud, D.R. Talham, S. Chassaing, J.-D. Marty. Nanoscale 2017, 9, 1403-1408.

ATOUTS

Formulation de nanovecteurs à base de polymères

Caractérisation d'objets colloïdaux : techniques de diffusion du rayonnement (SAXS, lumière...), fluorescence, RMN....

MODELES UTILISES

in vitro (test de toxicité sur cellules en interne au laboratoire IMRCP)

in vivo (en collaboration avec le CREFRE à Toulouse et Lyon) : modèles de souris et de rats

BESOINS

- Souhait de valider un vecteur auprès de biologistes ou cliniciens

- Identifier des fonctionnalisations d'intérêt auprès des biologistes

Pharmacomodulation et vectorisation de chalcones à visée anti-cancéreuse

François-Xavier Toublert, Benjamin Rioux, Aurélie Laurent, Aurélie Leveque, Frédérique Martin, Aline Pinon, Yves Champavier, Catherine Fagnere, Vincent Sol, Bertrand Liagre, Christelle Pouget

Université de Limoges, LABCiS, UR 22722, Limoges

Mots-clés : synthèse - pharmacomodulation - vectorisation - chalcones - cancer

Les chalcones sont des composés naturels largement répandus dans le règne végétal et sont douées de nombreuses propriétés biologiques telles que des activités antioxydante, anti-infectieuse, anti-inflammatoire et anti-cancéreuse.

Nos travaux de recherche portent sur la conception de nouvelles molécules anti-cancéreuses, avec une structure de base chalcone. Plusieurs projets sont en cours au sein de l'équipe mais ont tous un cheminement commun :

- d'une part pharmacomoduler des chalcones décrites, en modifiant les substituants présents sur les noyaux aromatiques et ainsi déterminer les composés les plus actifs appelés « hits ». Une fois les mécanismes d'actions étudiés, nous effectuerons des pharmacomodulations pour obtenir des « leads ».
 - d'autre part, nous essayons de vectoriser nos molécules pour augmenter leur solubilité, biodisponibilité et leur sélectivité vis-à-vis des cellules cancéreuses, et ce par 2 méthodes :
 - > Ciblage passif à partir de nanoparticules : elles sont composées de nanocristaux de cellulose et de cyclodextrines et elles pourront cibler de façon spécifique les cellules cancéreuses grâce à l'effet EPR.
 - > Ciblage actif via le couplage des chalcones à différents motifs : triphénylosphonium ou polyaminés.
-

ATOUTS

- synthèse de flavonoïdes (notamment chalcones)
- pharmacomodulation de molécules d'origine naturelle
- synthèse de nanocristaux de cellulose pour vectorisation passive
- vectorisation active par couplage à des motifs polyaminés

MODELES UTILISES

Nos molécules sont testées in vitro par les biologistes de LABCiS sur les lignées colo-rectales HT29 et HCT116, et prostatiques DU145 et PC3.

BESOINS

Nous souhaiterions collaborer avec une équipe de biologistes qui s'intéressent aux topoisomérases afin de définir les interactions entre nos molécules et ces enzymes et ainsi renforcer un des projets actuels. Nous voudrions aussi travailler avec des biologistes souhaitant des molécules chimiques présentant une analogie structurale avec des chalcones et/ou des flavonoïdes.

Exploitation de l'épitranscriptome pour le diagnostic du cancer et la médecine personnalisée

Amandine Amalric 1,2, Aurore Attina 2, Amandine Bastide 1,2, Sébastien Relier 1, Jérôme Vialaret 2, Eric Rivals 3, Christophe Hirtz 2 **Alexandre David** 1,2

1 IGF, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier

2 IRMB, Univ Montpellier, INSERM, CHU Montpellier, CNRS, Montpellier

3 LIRMM, Univ. Montpellier, CNRS, Montpellier

Ces trois dernières années, les modifications chimiques de l'ARN (a.k.a. épitranscriptome) ont été identifiées comme une nouvelle variable épigénétique, intervenant dans toutes les étapes de la régulation de l'expression génique et régulant les grandes fonctions biologiques. Un nombre croissant de ces modifications chimiques est associé à des pathologies humaines et près de la moitié des enzymes régulant ces voies présentent des mutations dans des maladies neurologiques, développementales, métaboliques, cardiovasculaires et les cancers. Dans un contexte tumoral, ces modifications peuvent favoriser l'évolution de la maladie, la dissémination, l'acquisition de résistance aux thérapies conventionnelles et la récurrence. Nous avons établi sur Montpellier une plateforme technologique spécialisée dans l'étude de l'épitranscriptome pour des applications principalement cliniques. En combinant spectrométrie de masse, développement d'outils informatiques et intelligence artificielle, notre consortium a pu mettre en évidence que (1) Les modifications de l'ARN sont hautement sensibles au stress cellulaire et/ou environnemental et définissent un état cellulaire/tissulaire (Analytical Chemistry 2022, Amalric et al, soumis) ; (2) elles peuvent également participer à l'évolution du cancer et sa réponse au traitement (Nature Communications 2021) ; (3) l'analyse multiplexe de l'épitranscriptome (tissulaire et circulant) permet d'établir des signatures exploitables à des fins diagnostiques et pronostiques (brevet n°2108279).

ATOUTS

- Analyse de la chimie des ARN par spectrométrie de masse (plus de 50 marques chimiques) à partir d'échantillons cellulaires ou cliniques (tissus, fluides biologiques, coupes FFPE)
- Couplage LC-MS/MS et machine learning pour l'identification de signatures de biomarqueurs
- Purification des espèces d'ARN (rRNA, mRNA, tRNA, miRNA)
- Ribo-séquencing (ou ribosome profiling) pour l'étude de l'impact des marques chimiques sur le contrôle traductionnel

MODELES UTILISES

- Échantillons cliniques (tissus, sang)
- Lignées cellulaires cancéreuses (colon, gliome) modifiées (CRISPR) ou non

BESOINS

Je souhaite principalement faire profiter la communauté du GSO de nos développements et participer à des collaborations.

Posters

P01 - Effect of 5-Fluoro-Uracile + Oxliplatin chemotherapy on the histological response of PEeritoneal and hePatlc corectal metasTases in a mOuse model: PEPITO experimental study

Sylvia Bardet, Marie-Laure Perrin, Catherine Yardin, Sylvaine Durand Fontanier, Abdelkader Taibi

University Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252, Limoges

Mots clés : Colorectal cancer, peritoneal metastases, liver metastases, chemotherapy, PRGS, TRG

The histological responses (HRs) after systemic chemotherapy should be used to determine the optimal management of patients with peritoneal and liver metastasis from colorectal cancer (cPM, cLM), in curative intent. We aimed to compare HRs of cPM and cLM in metastatic mice model after chemotherapy.

Methods: Colon carcinoma CT26-luc cells were transplanted into syngeneic BALB/c mice by intraperitoneal (leading to cPM), intrasplenic (leading to cLM), or intraperitoneal + intrasplenic (leading to cPM cLM) injections and follow up using bioluminescence during 21 days. Bi-chemotherapeutic treatment (5-fluorouracil at D11, D17, and D20, and oxaliplatin at D13 and D19) was administered. The peritoneal cancer index (PCI) and HRs using Peritoneal Regression Grading Score (PRGS) and Tumor Regression Grade (TRG) classifications were analyzed at day 21.

Unlike bioluminescence rate, PCI was reduced after chemotherapy in all treated groups with cPM comparatively to controls (33 ± 9.5 vs. 19.8 ± 5 , $p=0.002$ for cPM groups; 37.7 ± 3.6 vs. 25.2 ± 10.8 , $p=0.0003$ for the cPM+cLM groups). The complete or major HR rates were higher in all treated groups compared to the non-treated mice (cPM, 2.29 ± 0.55 vs. 3.56 ± 1.01 ; cLM, 2.43 ± 1.89 vs. 4.86 ± 0.378 ; cPM+cLM, 2.73 ± 1.03 and 2.2 ± 0.65 vs. 3.79 ± 0.75 and 4.36 ± 0.43). The complete or major HR rates after chemotherapy were similar across the metastatic sites in 60% for cPM+cLM group.

The efficacy of chemotherapeutic treatment did not differ between the metastatic sites. Murine models are suitable in histological analyses to study tumor development and regression but clinical study will be performed to confirm these results.

ATOUTS et MODELES UTILISES

Compétences dans les tests *in vivo* (petits et gros animaux, développement de modèles cancéreux, chirurgie et imagerie bioluminescence ou multiphotonique sur animal anesthésié) et *in vitro* (survie, imagerie biophotonique 1 photon / 2 photons sur cellules vivantes - dépolarisation membrane, potentiel mitochondrial, apoptose, ...)

BESOINS

élaborer de nouvelles collaborations

P02 - Targeting of folate receptor beta expressing by TAM with vectorized magnetic nanoparticles for anticancer therapies

Chloé Bazile 1, Clement Vecco-Garda 2, Marcin Domagala 1, Pascal Clerc 1, Fabien Gava 1, Henry Costes 2, Philippe Rochaix 3, Loïc Ysebert 1,3, Camille Laurent 1,3, Stéphane Mornet 2, Véronique Gigoux 1, Mary Poupot 1

1 INSERM UMR1037-Cancer Research Center of Toulouse ERL 5294 CNRS University Toulouse III Paul-Sabatier

2 CNRS – UMR5026 - Institute of Condensed Matter Chemistry of Bordeaux – Bordeaux INP

3 IUCT- Oncopole; Toulouse

Tumor-associated macrophages (TAM) are well known as protecting tumor cells against apoptosis, immune attacks and therapies. Elimination of these pro-tumoral TAM remains a challenge in cancer therapies. Several ways of TAM targeting exist, however they are not specific, potentially leading to serious adverse effects.

We produced and patented a monoclonal antibody called 6-25 capable to specifically recognize the nurse-like cells (NLC), TAM of the chronic lymphocytic leukemia (CLL), and TAM from different solid cancers. We showed that the 6-25 antibody recognizes the folate receptor beta (FR β) at the surface of these cells and is internalized in these cells without inducing any toxicity. The FR β is also expressed by the M2 monocytes-derived macrophages (M2M) but not by the M1 monocytes-derived macrophages (M1M) or other myeloid cells.

The goal of the project is to produce a tool that specifically targets and kills pro-tumoral TAM in the tumor in order to sensitize cancer cells to chemo- or immunotherapies.

In cancer treatment, magnetic hyperthermia represents an emerging approach with promising therapeutic potential. The magnetic hyperthermia induces an increase of the temperature following the localized application of a high frequency alternating magnetic field (AMF) to a tumor containing magnetic nanoparticles (MNP), leading to cell death. Iron oxide MNP are highly biocompatible and non-toxic (rapid degradation with iron cations recycling), which allows their combination with conventional therapies.

Thus, we develop a magnetic nanoparticle based on a PEGylated iron oxide MNP functionalized with the 6-25 mAb (MNP-6-25) as a specific tool to target pro-tumoral TAM expressing the FR β or IgG control as a negative control thanks to a Michael reaction, and a fluorophore, the Cyanine 5, allowing its detection.

For this study, two cellular models were used: M2M as expressing FR β at their surface, and M1M as negative control without FR β at their surface. M2M and M1M were obtained by the culture of monocytes from healthy donors in the presence of appropriate cytokines cocktails.

First, we showed that MNP-6-25 were not toxic toward M1M and M2M in a concentration up to 64 $\mu\text{g Fe}_2\text{O}_3/\text{ml}$ after 72h incubation. Then, MNP-6-25 binds specifically M2M but not M1M, with a maximum of binding at 48h of incubation at 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Finally, confocal microscopy imaging showed that MNP-6-25 accumulated in the lysosome of M2M.

In the perspective, we plan to evaluate the efficacy and the specificity of MNP-6-25 to kill FR β expressing M2M upon application of magnetic field in vitro, before conducting pre-clinical analyzing the impact pro-tumoral TAMs depletion of TAMs on tumor growth, in a murine model of non-small cell lung cancer characterized by a high level of TAMs in its microenvironment.

ATOUTS

Cytométrie en flux, microscopie, nanoparticules, hyperthermie magnétique

MODELES UTILISES

Macrophages dérivés de donneurs sains, modèle co culture 2D et modèle co culture 3D

BESOINS

Besoin de l'avis de cliniciens sur l'hyperthermie magnétique, besoin d'autres connaissances sur les nanoparticules utilisés dans le cadre du cancer

P03 - Plateau d'Imagerie optique du petit animal

Elisabeth Bellard, Muriel Golzio

IPBS-CNRS, UMR5089

Mots clés : Cancer, bio distribution, vectorisation, fluorescence, bioluminescence

L'imagerie est devenue un outil indispensable pour l'étude et la compréhension des processus biologiques comme la modélisation des interactions entre différents organes ou tissus, l'évaluation de modèles animaux, l'étude préclinique pour la validation de nouveaux concepts thérapeutiques... La complexité des animaux modèles ainsi que la volonté d'en réduire le nombre, pour des considérations éthiques, conduisent les laboratoires à utiliser des méthodes d'étude et d'analyse non invasives. Les techniques optiques telles que la bioluminescence et la fluorescence offrent aujourd'hui la possibilité d'un suivi spatio-temporel de façon non invasive et peu onéreuse.

Les travaux développés au sein de l'IPBS s'intéressent à ces deux méthodes d'imagerie: la fluorescence car elle offre la possibilité de travailler avec plusieurs longueurs d'onde et offre des réponses très rapides (ms) et la bioluminescence car elle offre une bonne sensibilité en profondeur. Il est aussi parfois possible d'accéder aux organes et tissus par chirurgie, on parle alors de microscopie intravitale. Pour la fluorescence, nous disposons de différents systèmes permettant du suivi aux échelles du corps entier (Nuance2 CRI spectrale, Fluobeam infrarouge), d'un organe (Macroscopie champ large et confocal) ou de la cellule (Multiphoton 7MP Zeiss). Pour la bioluminescence, nous disposons d'un système adapté pour le suivi du corps entier à la cellule.

Nos études montrent la possibilité de suivre en temps réel et de façon non invasive le transfert et la régulation de gènes [1] (fusion avec un gène rapporteur), l'étude du développement de tumeurs [2] ainsi que l'évaluation de traitements anti-tumoraux et l'étude de la bio-distribution de molécules thérapeutiques [3]. De plus, avec les développements instrumentaux (microscopie multiphotonique, multi-analyse spectrale, ...) ainsi que les sondes spécifiques appropriées (notamment dans le proche infrarouge), il est possible de cibler des récepteurs spécifiques et d'imager des processus biologiques plus en profondeur [4].

1- Safe and efficient novel approach for non-invasive gene electrotransfer to skin. Pasquet L. et al. *Sci Rep.* 2018 Nov 15;8(1):16833.

2- Coustets M. et al. Development of a near infrared protein nanoprobe targeting Thomsen-Friedenreich antigen for intraoperative detection of submillimeter nodules in an ovarian peritoneal carcinomatosis mouse model. *Biomaterials.* 2020 May; 241:119908.

3- Fruchon S. et al. Biodistribution and Biosafety of a Poly (Phosphorhydrazone) Dendrimer, an Anti-Inflammatory Drug-Candidate. *Biomolecules.* 2019 Sep 11;9(9).

4- Gui P. et al. The Protease-Dependent Mesenchymal Migration of Tumor-Associated Macrophages as a Target in Cancer Immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2018 Nov;6(11):1337-1351.

ATOUTS

Imagerie *in vivo* par microscopie de fluorescence et bioluminescence du transfert et de la régulation de gènes rapporteurs, du développement de tumeurs, de l'évaluation de traitements anti-tumoraux et de la bio-distribution de molécules thérapeutiques.

MODELES UTILISES

Modèles murins *in vivo*.

BESOINS

Nous pouvons fournir des outils d'imagerie pour le suivi *in vivo* de la bio distribution de molécules thérapeutiques ou pour évaluer les effets de traitements antitumoraux.

P04 - Identification et applications de molécules naturelles issues de plantes pour le Cancer

Maëlle Carraz, Noufou Ouedraogo, Valérie Julian, Stéphanie Bosch, Romain Duval, Moumouni Koala, Arnaud Besson

UMR152 PharmaDev, Université de Toulouse, IRD, UPS, 31062 Toulouse cedex 9, France.

Département Médecine Pharmacopée Traditionnelles et Pharmacie (MEPHATRA-PH), IRSS, CNRST, 03 BP 7192 Ouagadougou 03, Burkina Faso.

UMR5088 MCD, Université de Toulouse, IRD, UPS, 31062 Toulouse cedex 9, France.

UMR261 MERIT, Faculté de pharmacie de Paris, IRD, Université Paris Cité, 75006 Paris, France

Mots clés : plantes médicinales, métabolites secondaires, prolifération cellulaire, fluorophore

Les plantes médicinales utilisées empiriquement en médecine traditionnelle constituent potentiellement un réservoir de molécules structurellement originales avec des activités pharmacologiques utiles dans le traitement de diverses pathologies dont le cancer. Grâce à des partenariats avec des chercheurs de l'hémisphère Sud, nous travaillons à valoriser ces plantes et ces molécules. Nous présenterons ici quelques exemples de recherches menées pour l'identification de molécules naturelles anti-hépatocarcinome et utiles en imagerie intracellulaire.

ATOUS

Extraction et purification de produits naturels

Analyses RMN et LC/MS

Mise en place de modèles cellulaires et criblages

RT-qPCR, western Blot, Microscopie de fluorescence, etc.

MODELES UTILISES

Lignées cellulaires tumorales et saines, humaines et murines, d'hépatocarcinome, de fibroblastes, de macrophages, de peau, etc.

BESOINS

Recherche de collaboration avec des chimistes pour un développement autour des molécules déjà identifiées.

Besoin de collaboration avec des biologistes pour diversifier mes modèles biologiques et/ou l'explorer des voies moléculaires en lien avec les activités pharmacologiques identifiées.

Partenariat en chimie - biologie pour développer des projets communs et recherche de financements.

P05 – TuLYPPE : Traitement des Lymphomes de Burkitt par Photothérapie dynamique couplée à la Photophérèse Extracorporelle

Guillaume Chemin, Rayan Chkair, Vincent Sol, Frédérique Brégier, Bertrand Liagre

Université de Limoges, LABCiS UR22722

Mots clés : thérapie photodynamique, chimie organique, biologie cellulaire et moléculaire, photophérèse, optique, fluide, optomécanique

La photothérapie dynamique (PDT) fait l'objet d'une grande attention depuis plusieurs années dans l'arsenal thérapeutique de plusieurs cancers dit « solides » (cutané, colorectal, prostate). La PDT se présente comme une stratégie thérapeutique utilisant des photosensibilisateurs (PS) non cytotoxiques en l'absence de photoactivation puis actifs sous illumination. Actuellement peu d'études s'intéressent au traitement par PDT dans les cancers dits « circulants », parmi eux, l'incidence élevée du lymphome de Burkitt et son caractère agressif, illustre la nécessité de nouveaux traitements tels que la PDT pour améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients atteints. L'idée innovante du projet TuLYPPE consiste à utiliser un système de photophérèse extracorporelle (PEC) qui est une méthode thérapeutique irradiant les leucocytes de façon non spécifique, préalablement collectés par aphérèse et de l'associer à la PDT en utilisant des PS innovants ciblant les cellules cancéreuses circulantes.

ATOUS

L'interface Chimie-Biologie est l'essence même de l'équipe LABCiS. Ce laboratoire est en effet constitué de chimistes, biologistes, pharmaciens qui travaillent sur des projets communs interdisciplinaires, les chimistes conçoivent les molécules actives; :photosensibilisateurs innovants et les biologistes mettent en place les modèles in vitro et in vivo:

- Évaluation de l'activité antiproliférative par test au MTT
- Détermination d'une activité apoptotique par quantification de la fragmentation de l'ADN cellulaire et cytométrie en flux (AnnexinV, Iodure de propidium)
- Détermination des voies de signalisations cellulaires activées suite au traitement (activation des voies des caspases, instabilité mitochondriale...)
- Analyse des autres types mort cellulaire (nécrose, autophagie)
- Travail In Vivo sur modèle murin Xénogreffes de cellules cancéreuses humaines et/ou utilisation de modèles transgéniques : Analyse de la biodistribution des PS, l'efficacité anti-tumorale (marquage histologique, volume des tumeurs) et l'analyse physiologique des souris traitées

MODELES UTILISES

- Lignées cellulaires de lymphomes de Burkitt (BL2, RAJI)
- Souris Nude et Xénogreffes de cellules cancéreuses humaines
- Modèle transgénique murin (fourni par l'équipe du Pr Jean Feuillard : CRIBL UMR CNRS7276 INSERM1262, Université de Limoges), mimant le lymphome de Burkitt (Kovalchuk et al., Burkitt lymphoma in the mouse. J Exp Med. 2000, 10.1084/jem.192.8.11)

BESOINS

- Besoin de compétences dans les techniques d'activation des photosensibilisateurs : système d'irradiation, conditions expérimentales...
- Analyse in silico de la pénétration des photosensibilisateurs dans les membranes et organites cellulaires
- Quantification des principes actifs sur les nanoplateformes pour de la « drug delivery » anticancéreuse

P06 - A pH-triggered assembly of gold nanoparticles functionalized with a double hydrophilic block copolymer: PAA-b-PVP

Marjorie Yon 1, Barbara Lonetti 1, Dominique Goudeneche 2, Jean-Daniel Marty 1, **Diana Ciuculescu-Pradines** 1

1 Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimiques et Photochimiques (IMRCP), Toulouse

2 Centre de Microscopie Electronique Appliquée à la Biologie (CMEAB), Toulouse

Assemblies of gold nanoparticles (AuNPs) have been widely studied for their applications in biological fields such as medical imaging or radiotherapy. Due to the high atomic number of Au, AuNPs are able to absorb X-ray and then to be used as contrast agents for Computed Tomography (CT) imaging, as well as agents to treat tumors through radiosensitization. Indeed, the collective properties obtained through assembly confers a higher performance leading to interesting systems for theranostic field. To trigger these assemblies, AuNPs are generally functionalized with stimuli-responsive polymers (temperature, pH, light...).

In this work, we have synthesized a double hydrophilic block copolymer, poly(acrylic acid)-block-poly(vinylpyrrolidone) (PAA-b-PVP), which interacts with preformed or in situ synthesized AuNPs through the PVP block. Interestingly, lowering pH to value lower than 3, below the pKa of PAA, enables to induce the formation of well-controlled nanostructures with tunable composition. In addition, the size of the nano-objects is quite homogeneous and can be changed by playing on the concentrations of polymer and gold.

ATOUTS

synthèse des nanoparticules métalliques, fonctionnalisation, DLS, TEM, potentiel zeta

BESOINS

besoin de trouver des problématiques en biologie et /ou clinique nécessitant des systèmes nanohybrides.

P07 - Exploitation de l'épitranscriptome pour le diagnostic du cancer et la médecine personnalisée

Amandine Amalric 1,2, Aurore Attina 2, Amandine Bastide 1,2, Sébastien Relier 1, Jérôme Vialaret 2, Eric Rivals 3, Christophe Hirtz 2, **Alexandre David** 1,2

1 IGF, Univ. Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier

2 IRMB, Univ Montpellier, INSERM, CHU Montpellier, CNRS, Montpellier

3 LIRMM, Univ. Montpellier, CNRS, Montpellier

Ces trois dernières années, les modifications chimiques de l'ARN (a.k.a. épitranscriptome) ont été identifiées comme une nouvelle variable épigénétique, intervenant dans toutes les étapes de la régulation de l'expression génique et régulant les grandes fonctions biologiques. Un nombre croissant de ces modifications chimiques est associé à des pathologies humaines et près de la moitié des enzymes régulant ces voies présentent des mutations dans des maladies neurologiques, développementales, métaboliques, cardiovasculaires et les cancers. Dans un contexte tumoral, ces modifications peuvent favoriser l'évolution de la maladie, la dissémination, l'acquisition de résistance aux thérapies conventionnelles et la récurrence. Nous avons établi sur Montpellier une plateforme technologique spécialisée dans l'étude de l'épitranscriptome pour des applications principalement cliniques. En combinant spectrométrie de masse, développement d'outils informatiques et intelligence artificielle, notre consortium a pu mettre en évidence que (1) Les modifications de l'ARN sont hautement sensibles au stress cellulaire et/ou environnemental et définissent un état cellulaire/tissulaire (Analytical Chemistry 2022, Amalric et al, soumis) ; (2) elles peuvent également participer à l'évolution du cancer et sa réponse au traitement (Nature Communications 2021) ; (3) l'analyse multiplexe de l'épitranscriptome (tissulaire et circulant) permet d'établir des signatures exploitables à des fins diagnostiques et pronostiques (brevet n°2108279).

P08 - Fascin 1 as a druggable target in hepatoblastoma

Lydia Dif, Amandine Martin, Veronique Neaud, Violaine Moreau

BoRdeaux Institute of Oncology

Background and Aims:

Hepatoblastoma (HB) is a liver tumor that arises in children. It's a sporadic malignancy that is often very aggressive. The current treatment consists of chemotherapy. However, chemotherapy in young patients has disastrous and long-term side effects such as ototoxicity, cardiomyopathy and infertility. Thus, alternative strategies are needed. One hint is to target the most common mutations in HB. It has been demonstrated that 90% of HB tumors are mutated for the Wnt pathway effector β -catenin. This mutation leads to an aberrant constitutive activation of Wnt/ β -catenin signaling. However, β -catenin is an essential protein and is not a druggable target. Here, we investigate one of β -catenin targets, Fascin-1 that is found up-regulated in many tumors. Fascin1 affects actin organization into bundles and this leads to cell migration and invasion. Whereas Fascin-1 is absent from normal hepatocytes, we found its expression associated to the poor prognosis C2 subtype of HB. In both human and murine HB samples, Fascin-1 is associated to undifferentiated tumor cells. We further demonstrated that Fascin-1 expression modulates tumor hepatocyte differentiation status through gene expression. In this study, we investigate how Fascin-1 is able to regulate tumor cell plasticity and whether Fascin-1 is a druggable target in HB tumors.

Method: We use two classical HB model cells Huh6 and HepG2 and 3 Patient-Derived-Xenograft cell lines.

We explore the effect of Fascin-1 actin-binding activity impairment by using inhibitors NPG2044 and BDP13176, on invasion and migration using Trans-well and wound-healing assays. We follow proliferation and cell death by Flow cytometry and investigate gene expression by PCR and reporter assay.

Results: We show that the inhibition of Fascin actin-binding activity decreases cell invasion and migration as well as proliferation. We show an increase of cell death in Huh6/HepG2 cells but not in the PDX models. Differentiation genes are overexpressed and EMT genes are repressed. Yap expression, is downregulated; Yap promoter activity is downregulated and Yap is found translocated into the cytoplasm upon Fascin-1 inhibition. These data suggest that Fascin inhibition effects on cells are mediated via the Hippo pathway.

Conclusion: Fascin-1 is an interesting target in hepatoblastoma, commercialized phase-2 drugs are available and this study will confirm the potential use of those drugs in HB treatment and elucidate by which mechanism Fascin-1 inhibition impacts tumors.

P09 - Characterization of a novel monoclonal antibody targeting tumor-associated macrophages

Marcin Domagała 1, Sophie Gazzola 1, Julie Bordenave 1, Marie Tosolini 1, Frédéric Pont 1, Bastien Gerby 1, Pauline Gravelle 1, Frederic Lopez 1, Philippe Rochaix 1,2, Camille Laurent 1,2, Jean-Jacques Fournie 1, Loïc Ysebaert 1,2, **Mary Poupot 1**

1 INSERM UMR1037-Cancer Research Center of Toulouse ERL 5294 CNRS Université Toulouse III Paul-Sabatier

2 IUCT-Oncopole; Toulouse

Key words: antibody, macrophage, tumor associated macrophages, antibody drug conjugate, folate receptor beta

Tumor microenvironment (TEM) is highly involved in tumor development and chemoresistance. Among the cellular components of TEM, tumor associated macrophages (TAM) are modified macrophages educated by the tumor to promote its development. Many studies aim to target the TAM that are present in most cancers. Being able to eliminate or deactivate these cells is today a challenge in cancer therapies.

We recently produced a new antibody specifically directed against TAM. We have chosen chronic lymphoblastic leukaemia (CLL) as a model, which is a hemological malignancy with only 50% complete remission and a deleterious effect of treatment on the immune system of patients. Residual disease resistance is due to the intrinsic properties of cancer cells but also to their close contact with nurse like cells (NLC) in the lymph nodes. We defined NLC as CLL's TAM, infiltrating lymph nodes and associated with disease aggressiveness in a contact-dependent manner.

The target of this antibody, called 6-25, has been shown to be the folate receptor beta (FRbeta) expressed exclusively by M2-like macrophages, including TAM from different tumors, and embryonic cells. Interestingly, some tumor cell lines with a macrophage phenotype such as MV4-11 express FRbeta and are therefore recognized, in a lesser extent than M2-like macrophages, by the 6-25 mAb. This antibody was found to have no direct in vitro toxicity on NLC or CLL-B cells, but is internalized in NLC and M2-like macrophages. These characteristics made 6-25 mAb an excellent candidate for incorporating an antibody drug conjugate (ADC) approach. Thus, ADC version of 6-25 was generated, by binding the antibody to the PBD drug (6-25-PBD). Initial in vitro experiments with 6-25-PBD showed selective toxicity toward M2-like macrophages but not M1-like macrophages not expressing FRbeta. This ADC was also found to be toxic toward MV4-11 with an IC50 of 47 nM.

The 6-25 mAb being able to target MV4-11 in xenografted mouse, the perspective will be to test the in vivo toxicity of 6-25-PBD on this mouse model before moving on to a more complex xenografted model to target TAM and eliminate them in the tumor.

ATOUS

Cultures de lignées primaires de macrophages et lymphocytes T gamma delta

Polarisation de macrophages in vitro (2D/3D) et culture de macrophages associés aux tumeurs (2D)

Cytométrie en flux

Microscopie à fluorescence

expérimentation animale

MODELES UTILISES

Macrophages *in vitro* (2D/3D) et macrophages associés aux tumeurs de leucémie lymphoïde chronique

lignées primaires de lymphocytes T gamma delta

lignées tumorales diverses

Cellules patients leucémie lymphoïde chronique

Modèle xénogreffe lignées tumorales+lymphocytes (dans l'avenir:+macrophages)

BESOINS

Je souhaite optimiser la toxicité et la productivité de mon anticorps anti-FRbeta, par éventuellement d'autres couplages avec d'autres molécules.

P10 - Development of bioinspired lipidic alkynylcarbinol prodrugs for targeted anticancer therapy

Margaux Bossuat 1,2,3, Nadège Preuilh 3, Antonio Peixoto 3, Stéphanie Ballereau 1, Frédéric Rodriguez 1, Isabelle Fabing 1, Vania Bernades-Genisson 2, Valérie Maraval 2, Remi Chauvin 2, Sébastien Britton 3, **Yves Genisson** 1

1 SPCMIB, UMR 5068, CNRS-Université Toulouse III, Toulouse

2 LCC, UPR 8241, CNRS, Toulouse

3 Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, IPBS, Université de Toulouse, CNRS, Toulouse

Keywords: Marine natural products; acetylenic lipids; prodrugs; covalent anticancer agents

Naturally occurring acetylenic lipids are a unique source of inspiration for the development of novel pharmacologically relevant compounds.

A subfamily of anti-cancer chiral Lipidic AlkynylCarbinols (LACs) was devised by introducing an (hetero)aromatic ring, such as a phenylene, between the aliphatic chain and the dialkynylcarbinol warhead. The resulting Phenyl diAlkynylCarbinols (PACs) or heteroaromatic analogues were shown to exhibit enhanced intrinsic stability, while preserving the range of cytotoxic activity against HCT116 colon cancer cells and U2OS osteosarcoma cells, with IC50 values down to 42 nM for a PAC eutomer.

A set of 30 racemic PACs with various substitution patterns and motifs were synthesized via three alternative routes. Enantioenriched PACs were prepared by the Carreira procedure for asymmetric addition of terminal alkynes to aldehydes, modified for ynals. Quasi-enantiopure samples were produced by chiral supercritical fluid chromatographic resolution of a racemic sample. Viability assays on HCT116 and U2OS cells allowed the generalization of the structure-activity relationships established for non-aromatic DACs, in particular regarding the absolute configuration of the eutomeric carbinol center.

Thanks to fluorescent labelling, an alkyne-tagged clickable PAC probe confirmed that, similarly to other LACs presenting a dialkynylcarbinol warhead, PACs behave as cytotoxic pro-drugs: after enantiospecific bio-oxidation of the secondary carbinol center by the HSD17B11 Short-chain Dehydrogenase/Reductase, the resulting ynones covalently modify surrounding cellular proteins as Michael acceptors, leading to endoplasmic reticulum stress, ubiquitin-proteasome system inhibition and apoptotic cell death.

Finally, comparing the cellular bioactivation of a panel of PACs by HSD17B11 and its paralog HSD17B13 provided the first insights into the design of LAC prodrugs with enhanced selectivity.

Altogether this work provides evidence that the PAC series offers a promising direction to evolve synthetic LAC into bioinspired anticancer prodrugs with an original mechanism of action.

ATOUTS

- Synthèse organique de petites molécules chirales bio-inspirées sous forme énantio pure
- Chimie thérapeutique précoce, pharmacomodulation de touche, prise en compte de la chiralité
- Conception et développement d'actifs et de sondes

BESOINS

- souhait d'établir des contacts avec des partenaires biologistes en quête d'approches et d'outils chimiques pour appréhender leurs problématiques et valider leurs hypothèses
- souhait de mieux faire connaître nos expertises et savoir-faire en chimie pour la biologie et la santé

P11 - Nanothérapies ciblées par hyperthermie magnétique ou ablation magnéto-induite

Véronique Gigoux

INSERM U1037-CRCT

mots clefs : nanothérapies, hyperthermie magnétique, nanoparticules magnétiques, force mécanique

Nos travaux s'orientent autour d'un axe "Nanothérapies ciblées des cancers : de la preuve de concept à l'étude pré-clinique". Ils sont basés sur l'utilisation de nanoparticules magnétiques (NPMs) et leur exposition à différents types de champs magnétiques, et sont appliquées principalement à l'adénocarcinome pancréatique comme modèle. 3 thématiques sont développées :

- 1) le ciblage thérapeutique par hyperthermie magnétique
- 2) le ciblage thérapeutique par ablation mécanique magnéto-induite
- 3) la délivrance de médicaments magnéto-induite.

P12 - Complexes d'or et d'iridium pour cibler des cellules cancéreuses

Catherine Hemmert, Céline Deraeve, Marie-Lise Maddelaine, Olivier Cuvillier, Jean-Luc Stigliani, Bernard Malavaud, **Heinz Gornitzka**

Equipe "Chimie et Biologie Médicinale pour l'Oncologie", LCC-CNRS, Toulouse

Mots clés : or, iridium, Nrf2, PDT

Nous avons développé des complexes hybrides d'or dans lesquels sont impliqués des dérivés de l'artémisinine. Ces complexes présentent des activités anticancéreuses considérables et un mécanisme d'action très original, une action inhibitrice sur le facteur de transcription Nrf2.

Un autre axe de recherche concerne les complexes d'iridium. Nous développons des complexes destinés à être utilisés en thérapie photodynamique. Pour rendre les complexes sélectifs, nous vectorisons nos complexes. Les premiers résultats sont encourageants.

ATOUTS

Notre équipe travaille depuis plus de 15 ans dans le domaine de la synthèse de complexes organométalliques pour des applications biomédicales. En collaboration avec les biologistes et les cliniciens de notre équipe, nous développons des complexes d'or et d'iridium pour le traitement des cancers de la prostate et de la vessie en particulier, et du cancer en général.

MODELES UTILISES

Tous nos complexes sont testés *in vitro* sur une série représentative de cellules cancéreuses humaines et sur des cellules non cancéreuses.

BESOINS

Nous recherchons des spécialistes en microscopie confocale et en microscopie électronique (TEM), ainsi que des spécialistes en pharmacocinétique (ADME).

P13 - Bioactive λ -Carrageenan oligosaccharides coated Mn-doped iron oxide nanoparticles as potential anticancer nanodrugs

M. Porta, S. Carregal-Romero, C. Daviaud, L. Martínez-Parra, A. Urkola-Arsuaga, C. Manseur, J.-M. Piot, I. Fruitier-Arnaudin, J. Ruíz-Cabello, **H. Groult**

Equipe BCBS, Biotechnologies et Chimie des Bioressources pour la Santé; Laboratoire LIENSs, Littoral ENvironnement et Sociétés; UMR 7266 CNRS, La Rochelle université.

λ -Carrageenan (λ -Car) are polysaccharides displaying promising antitumoral effects. However, its use as a bioactive coating for anticancer nanoparticles (NP) is limited due to its high molecular weight and unwanted proinflammatory and anticoagulant properties. Their depolymerization in oligosaccharides (OS) can overcome these issues, providing new candidates with better innocuity and specificity. Surprisingly, such OS have not yet been included in any NP. Here, we proposed Mn-doped iron oxide NP coated with λ -Car OS to assess original PK properties and antitumor performances.

P14 - Conception guidée par la structure de mimes contraints de domaines protéiques pour inhiber des interactions protéine-protéine dans un but thérapeutique

Gilles Guichard

Univ. Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, CBMN, UMR 5248, IECB, Pessac

Mots-clés : inhibiteurs d'interactions protéine-protéine, peptides contraints, mimes de structures secondaires, stabilité métabolique, facteurs de transcription, chaperons d'histone

Les peptides sont des molécules de taille moyenne qui présentent des caractéristiques utiles pour le développement de nouveaux outils pharmacologiques et médicaments (par exemple, une grande diversité moléculaire et structurale, des méthodes de synthèse efficaces et une relative facilité à générer des séquences avec une affinité et une sélectivité élevée pour des cibles biologiques réputées difficiles). Toutefois, il est souvent nécessaire d'optimiser les séquences linéaires constituées d'acides aminés protéinogènes afin d'atténuer certaines de leurs limitations (conformation mal définie, faible demi-vie in vivo et/ou une mauvaise perméabilité membranaire). Ceci a incité les chimistes à développer des approches innovantes pour relever ces défis, parmi lesquelles l'utilisation de peptides contraints qui a conduit ces dernières années à la découverte de plusieurs candidats médicaments à différents stades d'essais cliniques [1,2].

Dans le groupe, nous nous intéressons à plusieurs cibles protéiques d'intérêt thérapeutique dans le domaine du cancer comme l'ubiquitine ligase MDM2, le récepteur de la vitamine D (VDR) et le chaperon d'histone ASF1 et cherchons à élaborer des ligands protéinomimétiques originaux présentant une affinité élevée pour leur cible et des propriétés augmentées comme une résistance accrue à la protéolyse et une plus grande capacité à entrer dans les cellules par rapport aux peptides naturels [3,4]. Dans cette présentation, nous décrivons ces différents programmes et les stratégies que nous avons développées, de l'introduction d'acides aminés non naturels, à de nouvelles techniques de macrocyclisation et de modification du squelette peptidique comme les foldamères. Nous montrerons également l'apport de la biologie structurale et notamment la cristallographie, afin de guider de manière efficace la conception de ligands de haute affinité.

[1] C. Morrison, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018, 17, 531.

[2] K. Estieu-Gionnet, G. Guichard. *Exp. Opin. Drug Discov.* 2011, 6, 937-963.

[3] L. Cussol, L. Mauran-Ambrosino, J. Buratto, A. Y. Belorusova, M. Neuville, J. Osz, S. Fribourg, J. Fremaux, C. Dolain, S. R. Goudreau, N. Rochel, G. Guichard, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 2296-2303.

[4] J. Mbianda, M. Bakail, C. André, G. Moal, M. E. Perrin, R. Guerois, F. Becher, P. Legrand, S. Traoré, C. Douat, G. Guichard, F. Ochsenbein, *Sci. Adv.* 2021, 7, eabd9153.

P15 - Poisson zèbre pour l'identification de molécules anticancéreuses et anti-métastatiques

G. Siegfried, I. Auguste, S. Evrard, S. Pernot, **A-M Khatib**

INSERM-BRIC 1213. Equipe-2 RyTme, Institut Bergonié

Le poisson zèbre est capable de récapituler biologiquement une variété de cancers humains et fournit un modèle in vivo rapide et pertinent pour l'identification et la validation de nouveaux médicaments. La génération des cancers humains chez le poisson zèbre peut-être obtenue par diverses stratégies, notamment l'inactivation/surexpression de gènes, la transgénèse, l'inoculation tumorale et l'utilisation d'agents cancérigènes. Les tumeurs humaines induites chez le poisson zèbre sont similaires à leurs homologues humaines aux niveaux moléculaire et pathologique. Ainsi, ces caractéristiques du modèle de poisson zèbre offrent des opportunités pour l'identification de nouveaux médicaments et évaluer l'efficacité des thérapies préexistantes combinées avant leur utilisation en milieu clinique. La plateforme XenoFish (Pessac) utilise le modèle du poisson zèbre pour l'évaluation de l'efficacité de composés sur diverses lignées cellulaires cancéreuses humaines/souris et sur des tumeurs dérivées de patients. Pour estimer l'efficacité thérapeutique des composés, les embryons de poisson zèbre sont directement incubés avec les composés d'intérêt dans l'eau. L'effet des composés sur l'angiogenèse et la régénération des tissus de poissons adultes est également réalisé par XenoFish. Parce que les embryons sont optiquement transparents, il est possible de détecter les changements morphologiques des tumeurs/vaisseaux en croissance et de suivre l'invasion des cellules tumorales au niveau d'une cellule ou d'une petite population de cellules tumorales. Le poisson zèbre est un modèle de plus en plus attrayant pour promouvoir la découverte de nouveaux médicaments contre le cancer et pour évaluer diverses stratégies thérapeutiques combinées, réduisant ainsi les obstacles et le coût des essais cliniques.

P16 - Nanoparticules cristal liquides lipidiques stabilisées avec du PNIPAM comme système d'administration de la camptothécine

Arianna Balestri 1, Simon Harrisson 2, Costanza Montis 1, Debora Berti 1, Laure Gibot 3, **Barbara Lonetti** 3

1 Department of Chemistry "Ugo Schiff", University of Florence and CSGI, Florence, Italy

2 IMRCP, UMR5623 CNRS, Université de Toulouse

3 LCPO, UMR 5629 CNRS, ENSCBP, University of Bordeaux, Pessac

À ce jour, l'un des principaux objectifs de la nanomédecine a été la solubilisation des molécules thérapeutiques et leur libération contrôlée vers le site cible de la maladie grâce à la formulation de nanovecteurs (NV). Les assemblages lipidiques sont toujours considérés comme les candidats les plus appropriés pour la délivrance de médicaments en raison de leur biocompatibilité et de leur similitude avec la membrane plasmique. En particulier, les assemblages lipidiques complexes, appelés cubosomes, sont considérés comme l'un des vecteurs de délivrance de médicaments les plus prometteurs pour la délivrance in vivo de molécules d'intérêt pharmaceutique et d'imagerie, telles que des anti-cancéreux ou des agents de contraste. Dans cette optique, une nouvelle classe de NV, constituée du monooléate de glycérol lipidique (GMO), a été développée à l'aide d'un polymère thermosensible poly(N-isopropylacrylamide)-b-poly(N,N-diméthylacrylamide) (PNIPAM-PDMA).

Ce travail rapporte une étude physico-chimique et biologique d'une bibliothèque de nanoparticules cubiques, la formulation standard Pluronic F127, un mélange de PNIPAM et F127 et deux polymères PNIPAM-PDMA qui sont hautement lipophiles et affines aux membranes modèles bio-pertinentes.

Nous avons d'abord évalué l'affinité des cubosomes pour les membranes lipidiques en nous concentrant sur des expériences in vitro pour deux types de cellules, les cellules HCT-116 et T24. Les tests biologiques révèlent que les cubosomes sont biocompatibles pour une large gamme de concentrations et très attractifs pour les deux types cellulaires, avec des temps d'internalisation plus courts dans le cas de T24. Un médicament hydrophobe, la camptothécine (CPT), a été efficacement chargé dans les cubosomes et son effet chimiothérapeutique a été évalué avec des cultures cellulaires 2D ou 3D.

Les résultats obtenus dépendent du type cellulaire : dans le cas des cellules T24 de la vessie, aucune différence significative n'a été observée entre le médicament libre et les différentes formulations en culture 2D et sphéroïdes 3D.

Néanmoins, la formulation de cubosomes stabilisés par le copolymère PNIPAM-PDMA de poids moléculaire 20K présente le plus grand avantage de charger la CPT dans le cas des cellules tumorales HCT-116 à la fois dans les cultures 2D et 3D.

Les résultats montrent que charger la CPT dans les cubosomes stabilisés avec le copolymère, qui semble avoir un rôle principal dans l'interaction membranaire, peut être une stratégie prometteuse.

ATOUTS

- Préparation de nanovecteurs (micelles de copolymères, polymersomes, vésicules lipidiques, nanoparticules cristal liquide)
- Caractérisation des nanovecteurs par des techniques de diffusion (lumière, neutrons, rayons X)

BESOINS

- Souhait de valider l'utilisation de nanovecteurs en collaboration de biologistes et/ou cliniciens
- Besoin d'identifier des questions biologiques et/ou cliniques pour lesquelles l'utilisation des nanovecteurs pourrait apporter constituer un outil valide

P17 - Chimie médicinale, ProTaC et approche multivalent pour l'inhibition enzymatique et l'identification de cibles thérapeutiques anticancéreuses

Marie Lopez

IBMM, Montpellier

Mots clés : Inhibiteurs enzymatiques, Epigénétiques, Sondes d'affinité, Identification de cibles, ProTaC

Notre groupe EpiGenMod, au sein de l'équipe Glycochimie et reconnaissance moléculaire de l'IBMM à Montpellier, s'attache à concevoir et synthétiser des composés chimiques d'intérêt biologique.

Un premier axe de recherche concerne la conception et la synthèse de nouveaux inhibiteurs enzymatiques pour le ciblage des mécanismes épigénétiques dans les cancers hématologiques.

Un deuxième axe de recherche concerne l'utilisation de nouvelles approches (ProTaC, multivalents, hybrides) pour améliorer l'activité, la sélectivité, les propriétés physico-chimiques ou pharmacologiques de ces inhibiteurs.

Enfin, un troisième axe de recherche consiste à concevoir et synthétiser des sondes photo-activables pour l'identification de cibles d'intérêt dans des lignées cellulaires.

P18 - Les champignons habitant les lichens: un réservoir caché de nouveaux médicaments anticancéreux

H Makhloufi, L Gibot-Leclerc, M Millot, A Pinon, G Chemin, **L Mambu**

Univ. Limoges, LABCiS, UR 22722

Mots-clés : champignons endolichéniques, chimiorésistances, métabolites, bioactivité

La recherche de nouvelles molécules aux mécanismes d'action originaux est une nécessité afin de compléter l'arsenal thérapeutique en chimiothérapie anti-cancéreuse et de limiter les récurrences, notamment dans le cas des cancers colon-rectal et du sein.

Les lichens sont des organismes symbiotiques issus de l'association entre un champignon (mycobionte) et une algue et/ou une cyanobactérie (photobionte). Le thalle lichénique qui en résulte constitue une niche écologique pour des micro-organismes appelés endo et épibiontes (bactéries et champignons) qui existent soit à la surface du thalle (épilichénique), soit à l'intérieur (endolichénique). Cette niche écologique peu explorée constitue un réservoir de métabolites originaux. Des études montrent que les champignons endolichéniques (ELF) biosynthétisent des molécules ayant des propriétés antiprolifératives sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses (1).

Le laboratoire LABCiS a constitué une collection de souches fongiques originales issues de sept lichens collectés dans la région Nouvelle Aquitaine. Elles ont été identifiées après séquençage de l'ADNr ITS ou 18S et comparaison de leurs séquences avec des bases de données.

A partir de la culture de 32 souches de ELF à faible échelle dans trois milieux différents, 96 extraits fongiques EtOAc ont été obtenus. Ils ont été testés sur la lignée cellulaire chimio-résistante HT-29 et ont démontré un potentiel antiprolifératif avec des valeurs IC50 allant de 2 à 60 µg/ml. Deux souches dont les extraits sont les plus actifs ont été sélectionnées. Après culture à grande échelle en milieu solide, l'activité a été confirmée sur les extraits résultants. Leur profilage métabolique par LC-MS/MS révèle la présence de peu de composés connus.

Une investigation chimique est en cours pour isoler les composés actifs et mettre en évidence leur mécanisme d'action.

(1) Kellogg, J. J. & Raja, H. A. *Endolichenic fungi: a new source of rich bioactive secondary metabolites on the horizon. Phytochem. Rev.* 16, 271-293 (2016).

ATOUS

Etude de produits naturels d'intérêt biologique à partir de différentes sources.

Méthodes d'accès aux substances actives :

-Techniques extractives (classiques, alternatives (eco-extraction) : PLE, Mico-ondes, ultrason, subcritique)
-Techniques chromatographiques (Flash, MPLC, HPLC), spectroscopiques (IR, UV, HR-MS et MSn, RMN 1D et 2D), couplage LC/MS/MS pour le profilage métabolique, dérégulation et réseaux moléculaires et la détermination structurale.

MODELES UTILISES

Evaluation de l'activité antiproliférative sur différentes lignées chimiosensibles et résistantes (HT-29, PC-3) par les biologistes de l'équipe.

BESOINS

- Besoin des criblages des extraits et molécules sur les lignées cellulaires autres que HT-29.

P19 - Assembly of double-hydrophilic block copolymers triggered by metal ions: mecanistic insights and applications thereof

Jean-Daniel Marty, Barbara Lonetti, Anne-Françoise Mingotaud, Laure Gibot, Diana Ciuculescu-Pradines, Stéphane Gineste and Christophe Mingotaud

Laboratoire des IMRCP, Université de Toulouse, CNRS UMR 5623

Mots clés : colloïdes, vectorisation, IRM, PET

Mixing double-hydrophilic block copolymers containing an ionizable complexing block and a neutral block with polyvalent metal ions (e.g., Cu²⁺, Zn²⁺...) leads to the spontaneous formation of polymeric colloids.¹ Recently, we demonstrated that copolymers made of poly(acrylic acid) and poly(ethylene oxide) blocks interact efficiently with different ions (Gallium, Copper, Zirconyl, Gadolinium...) and forms nano-objects with a diameter of 20 nm.²⁻⁴

These particles are biocompatible and surprisingly stable, even after dilution or under dialysis. Therefore, they were tested as contrast agent for magnetic resonance imaging (MRI). In vivo, these nano-objects are well tolerated by rats and show surprisingly good stability, fast urinary elimination, low RES uptake, and superior magnetic relaxivity properties even at high magnetic field. With long blood remanence this new type of Gd probe could be used for MRI at lower concentrations than currently used contrast agents. The easiness to elaborate such hybrid systems enables their use in various medical multimodal imaging techniques^{2,5} or as catalysts by combining different ions with specific properties.⁴ Additionally, these assemblies can be used as template leading to the formation of inorganic nanoparticles (GdPO₄, iron oxide, Prussian blue...) with high colloidal stability and controlled morphology.⁶

1 G. Layrac, C. Gérardin, D. Tichit, S. Harrison, M. Destarac. *Polymer* 2015, 72, 292-300.

2 C. Frangville, Y. Li, C. Billotey, D.R. Talham, J. Taleb, P. Roux, J.-D. Marty, C. Mingotaud *Nano Lett.* 2016, 16, 4069-4073.

3 S. Gineste, B. Lonetti, M. Yon, J. Giermanska, E. Di Cola, M. Sztucki, Y. Coppel, A.-F. Mingotaud, J.-P. Chapel., J.-D. Marty, C. Mingotaud *JCIS*, 2022, 609, 698-706

4 M. Mestivier, J.R. Li, A. Camy, C. Frangville, C. Mingotaud, F. Benoît-Marquié, J.-D. Marty *Chem Eur. J.*, 2020, 26, 14152-14158

5 C. Mingotaud, J.-D. Marty, C. Frangville, D.R. Talham FR patent (FR3043330 - 2017-05-12 BOPI 2017-19).

6 N. M. Pinkerton, L. Behar, K. Hadri, B. Amouroux, C. Mingotaud, D.R. Talham, S. Chassaing, J.-D. Marty. *Nanoscale* 2017, 9, 1403-1408.

P20 - 10 years of photodynamic therapy in Toulouse based on polymeric vectors

Orélia Cerlati 1, Diana Heaugwane 1, Tiffany Champion 1, Ugo Till 1, Laure Gibot 1, Barbara Lonetti 1, Clément Roux 1, Patricia Vicendo 1, Marie-Pierre Rols 2, Frédéric Violleau 3, Guilhem Gallot 4, Camille Chatard 5, Vincent Lapinte 6, **Anne-Françoise Mingotaud** 1

1 Lab. des IMRCP, Univ. de Toulouse, CNRS UMR 5623, Univ. Toulouse III - Paul Sabatier

2 Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Université de Toulouse, CNRS, UPS

3 Plateforme TFFFC, El Purpan, Toulouse

4 Laboratoire d'Optique et Biosciences, Ecole Polytechnique, CNRS, INSERM, IP Paris, Palaiseau

5 SPECIFIC POLYMERS, Castries

6 ICGM, Univ. Montpellier, CNRS, ENSCM

Mots clés : nanomédecine, vectorisation, polymères, thérapie photodynamique

The use of polymeric nanovectors for photodynamic therapy (PDT) enables a higher photocytotoxicity [1]. For more than 10 years, we have been evaluating different vectors based on amphiphilic block copolymers, with various compositions (poly(ethylene oxide)-block-poly(ϵ -caprolactone), poly(ethylene oxide)-block-poly(D,L-lactide), poly(ethylene oxide)-block-poly(styrene)[2-5], or coumarin-modified poly(2-alkyl-2-oxazolines) [6]), or different morphologies (micelles, polymersomes or worm-like systems). In most cases, we used Pheophorbide a as photosensitizer. The photocytotoxicity of all systems was evaluated in various conditions, spanning from 2D cell lines such as HCT116, or spheroids or in vivo. This presentation will give an overview on this work with some of the information:

- Encapsulation always led to better PDT results
- 3D biological tests should be favored when possible
- Crosslinking or mixtures of nanovectors may lead to PDT improvement
- The THz spectroscopy is a powerful tool that revealed the extremely rapid kinetics of membrane permeability during illumination

References :

[1] M. Demazeau et al. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 2020, 11, 180-212

[2] L. Gibot et al. *Biomacromolecules* 2014, 15, 1443-1455

[3] L. Gibot et al, *Cancers*, 2020, 12, 384

[4] U. Till et al, *Nanotechnology*, 2016, 27, 315102

[5] U. Till et al. *RSC Adv.*, 2016, 6, 69984

[6] A. Oudin et al, *J. Mater. Chem32. B*, 2019,7, 4973-4982

The authors acknowledge funding from French ANR (Copopdt, Polytransflow and TeraCellATR projects) as well as Occitanie Region and FEDER funds (Pheophotodyn project n° 19006900).

ATOUTS

Encapsulation de principes actifs hydrophobes

caractérisation multi-techniques des vecteurs (diffusion statique et dynamique de la lumière, nanoparticle tracking, microscopie électronique, fractionnement flux force)

salle de culture cellulaire équipée entre autres d'un système Incucyte pour le suivi en direct de l'évolution des cellules, de systèmes d'illumination des cellules

MODELES UTILISES

Culture cellulaire 2D ou 3D, différentes lignées cellulaires saines ou cancéreuses (MDCK1, HCT116, FaDu, A375, MCF7)

BESOINS

Possibilité d'utiliser le savoir-faire sur l'encapsulation à d'autres molécules d'intérêt

P21 - Vivoptic, une plateforme d'imagerie optique préclinique pour l'évaluation de stratégies diagnostiques et thérapeutiques

Stéphane Mornet

<https://www.tbmcore.cnrs.fr/vivoptic/>

Vivoptic-TBMCore UAR CNRS 3427 / INSERM US 005/ Université de Bordeaux. Bâtiment IBIO – sous-sol, Carreire Zone Nord, Université de Bordeaux, 146, rue Léo Saignat, 33076 BORDEAUX Cedex

Directrice technique : Coralie Genevois (coralie.genevois@u-bordeaux.fr);

Directeur scientifique : Stéphane Mornet (stephane.mornet@icmcb.cnrs.fr)

Comité scientifique : Christine Varon, Olivier Sandre, Stéphane Mornet

Vivoptic est une plateforme agréée pour l'expérimentation préclinique localisée à l'Institut d'Imagerie Biomédicale de Bordeaux. Labellisée France Life Imaging (FLI), elle offre après formation de l'utilisateur non seulement un accès à des équipements d'imagerie optique pour le petit animal, mais propose aussi des modèles expérimentaux (lignées génétiquement modifiées, modèles in vivo tumoraux) ainsi qu'un ensemble de dispositifs thérapeutiques. Cette plateforme de niveau biologique L1 (pas d'agents pathogènes) dispose de salles de chirurgie et de préparation animale totalement équipées (postes d'anesthésie, monitoring (ECG, T°, rythme respiratoire), micro-injecteur, cadre stéréotaxique...). Vivoptic peut également vous aider pour le design de l'expérimentation in vivo, vous accompagner le long de votre projet et dans l'analyse des résultats.

1-Vivoptic, une plateforme d'imagerie optique préclinique

L'imagerie optique est largement utilisée dans la recherche sur le cancer. C'est en effet un outil pratique pour évaluer de nouvelles cibles (après marquage fluorescent d'anticorps ou de fragments, d'aptamères, ...), pour réaliser un premier criblage des comportements pharmacocinétiques et des biodistributions de nanoparticules ou tester de nouvelles formulations galéniques. Après une formation initiale, Vivoptic offre un accès aux imageurs optiques pour l'imagerie par bioluminescence et fluorescence de l'échelle cellulaire jusqu'à l'animal entier :

- Le Lumina III (Perkin Elmer) pour l'imagerie 2D par bioluminescence, fluorescence et l'analyse spectrale préclinique. Possibilité de multiplexage dans la gamme du visible jusqu'au NIR-I.

- Le FMT4000 (Perkin Elmer) est un tomographe de fluorescence moléculaire 3D préclinique (gamme vis-NIR-I) qui permet une quantification absolue (<pM) des agents de ciblage ou de « nanovecteurs » fluorescents.

- Le Fluobeam (Fluoptics) est une sonde per-opératoire pour le suivi libre et en direct des signaux de fluorescence y compris pendant la chirurgie (Ext 780 nm Em >800 nm).

- Un échographe (Aixplorer) Clinique/préclinique (mode B, doppler, élastographie) comportant une sonde souris disponible à la plateforme, utile pour développer des stratégies thérapeutiques et la chirurgie guidée par l'image.

L'éventail des modalités d'imagerie optique mises à la disposition des utilisateurs de cette plateforme est illustré dans C. Genevois et al. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18(12), 2584.

2-Vivoptic, une offre complète pour l'évaluation in vivo de vos agents diagnostiques et thérapeutiques ou de votre stratégie thérapeutique innovante.

Vivoptic peut vous fournir une bibliothèque de gènes rapporteurs d'imagerie optique (luciférase, protéines fluorescentes NIR), de vecteurs et de lignées cellulaires génétiquement modifiées. Vivoptic propose également des modèles murins immunocompétents et immunodéprimés de tumeurs solides sous-cutanées, orthotopiques et métastatiques spécialement dédiés au suivi par imagerie optique. La génération de nouveaux modèles biologiques adaptés à votre propre projet est également possible.

3-Vivoptic, lieu de partage de dispositifs thérapeutiques précliniques

Des dispositifs thérapeutiques pour les thérapies géniques in vivo (électroporation), l'hyperthermie magnétique, les thérapies photodynamiques (PDT), les ultrasons focalisés de haute intensité sont disponibles sur la plateforme. Vivoptic propose aussi un espace pour installer votre propre dispositif thérapeutique préclinique.

P22 - Shining Light on Protein Kinases in Cancer with Fluorescent Peptide Biosensors: probing kinase activities and profiling biomarker signatures in tumour biopsies

May Morris

Institut des Biomolécules Max Mousseron, Pole Chimie Balard Recherche, Montpellier

Mots clés : Biosenseurs fluorescents, Kinases, Inhibiteurs allostériques, peptides, criblages

Detection of disease biomarkers constitutes a major challenge for development of diagnostics and companion assays, along with targeted therapeutics. Protein kinases (PK) are hyperactivated in many human cancers thereby constituting relevant biomarkers and attractive pharmacological targets (Fleuren et al. 2016; Roskoski R.Jr2021; Cohen et al. 2021). Although these biomarkers may be detected through antigenic, proteomic, transcriptomic or genetic approaches, there are currently no approaches that report on their functional activity for diagnostic purposes. Indeed quantification of PK expression levels alone does not convey an accurate readout of their kinase activity, which is subject to complex regulatory mechanisms. Hence technologies that report on PK activity are essential for complete appreciation of their behaviour in physio-pathological settings and can further enable the development of functional diagnostics.

In order to monitor PK activities in complex biological samples, we have developed a toolbox of fluorescent biosensors through conjugation of environmentally-sensitive probes to synthetic peptide scaffolds derived from PK substrates (Morris M.C. 2022a, 2022b). Specifically, we have engineered a CDK4-specific biosensor which enables quantification CDK4 hyperactivity in skin cancer cell lines, biopsies and melanoma xenografts (Prével C. et al. 2016; Gonzalez-Vera et al. 2017; Henri et al. 2019), a CDK6 biosensor which was implemented to compare CDK6 and CDK4 activities in lung cancer (Soamalala et al. 2020), a CDK5-selective biosensor for neuronal pathologies such as glioblastoma (Peyressatre et al. 2020), a CDK2 and a CDK1 biosensor, which weconjugated to carbon nanotubes for in vivo imaging in tumour xenografts in mice (Tilmaciu et al. 2021). These synthetic biosensors offer straightforward means of quantifying differences in PK activities between healthy and cancer cells and report on alterations in response to therapeutics in a sensitive and selective fashion.

More recently, with the aim of applying this biosensor technology to profile kinase activities in cancer, we have combined our ensemble of fluorescent biosensors to profile several CDK activities simultaneously in human biopsies (Royet et al.in preparation). This multiplex optical biosensing approach highlights distinctive PK signatures in samples derived from lymphoma, lung and pancreatic cancers, and provides unique functional information relative to kinase activities which complements their genetic, immunohistochemical and TNM characteristics, thereby enabling further stratification of patients. This fluorescent peptide biosensor technology offers potential for diagnostic purposes and may contribute to guide therapeutic decision.

Fleuren EDG, *Nat Rev Cancer*. 2016; 16: 83-98 / Roskoski R, *Pharmacological Research*. 2021; 165: 105463 / Cohen P, *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20: 551-569 / Morris MC, *Life*. 2022; 12: 516. <https://doi.org/10.3390/life12040516> / Morris MC, *European J Organic Chem*. 2022; <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200120R1> / Prével C, *Biosensors and Bioelectronics*. 2016; 85: 371-380 / Gonzalez Vera JA., *Chem. Commun*. 2017; 53: 6109-6112 / Henri P, *Br J Dermatol*. 2020; 182: 678-689 / Soamalala J, *ChemBioChem*. 2021; 22: 1065-1071 / Peyressatre M, *Biotechnol. J*. 2020; 15: 1900474 / Tilmaciu CM., *Small*. 2021; 17: 2007177 / Royet C, *Profiling CDK kinase activities in tumour biopsies through multiplexed biosensing with fluorescent peptides. in preparation.*

P23 - La plateforme intégrée de criblage de Toulouse PCT: du criblage au design moléculaire

Virginie Nahoum

Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Toulouse

La Plateforme Intégrée de Criblage de Toulouse (PICT) est une plateforme multi-sites dont l'activité s'articule autour (1) de l'identification et de la conception de ligands interagissant avec tout type de cibles, (2) de la découverte et de l'ingénierie d'enzymes et (3) de la caractérisation fine des interactions cible-ligand.

Cette activité repose sur des expertises (chercheurs, ingénieurs, techniciens) et des équipements de pointe pour le criblage à haut débit de ligands ou d'enzymes, leur caractérisation structurale, l'analyse biophysique des interactions cible-ligand et la synthèse chimique de petites molécules.

PICT est une plateforme membre de 2 Infrastructures de Recherche Nationales « ChemBioFrance » et « IBISBA-FR » et d'une Infrastructure de Recherche Européenne « IBISBA-EU ».

Ses équipements et expertises se répartissent sur trois sites :

- l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS): biophysique, biologie structurale (RMN, biocristallographie et bioinformatique)
- le laboratoire de Synthèse et Physicochimie des Molécules d'Intérêt Biologique (SPCMIB) : chimie, synthèse, analyse et purification
- le Toulouse Biotechnology Institute (TBI) : découverte et optimisation d'enzyme.

PICT occupe ainsi une position centrale dans le processus de développement de nouveaux médicaments, en aval de la découverte et de la validation d'une cible thérapeutique et en amont des études ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité) et de la pharmacologie clinique.

PICT vous accompagne dans vos projets de recherche et développement dans le cadre de mise à disposition d'équipements, prestations de service réalisées par les personnels de la plateforme ou de collaboration de recherche, que vous soyez du secteur public ou privé.

P24 - Design of programmed molecular systems to manipulate biological processes

Isabelle Opalinski, **Sébastien Papot**

Université de Poitiers, UMR CNRS 7285, Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP)
Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer

In our research team, we are mainly interested by "molecular programming" with the aim to explore or manipulate complex biological systems such as living cells or organisms. In other words, we design molecules that have built into their structure a chemical program enabling them to perform specific tasks autonomously within biological environments. The concept of molecular programming relies on the control of the formation and/or the breaking of chemical bonds, including covalent bonds, weak interactions and/or mechanical bonds.

Within this framework, we developed various molecular devices programmed for the selective delivery of anticancer drugs. These functional systems were designed to allow: (1) the transport in the body of potent anticancer agents in an innocuous manner toward safe tissues, (2) the efficient recognition of malignant specificities located either at the surface of cancer cells or in the tumor microenvironment and (3) the controlled release of the parent drug exclusively at the tumor site. Such compounds include programming components like self-immolative linkers, chemical amplifiers, self-opening macrocycles, enzyme-responsive biorthogonal triggers, artificial cell membrane markers etc ... allowing them to interact with living systems in a stringently controlled fashion.

P25 - Targeting ion channels for Cancer Therapy: Drug Development Opportunities and Challenges

Julien Brillault, Bruno Constantin, Valérie Coronas, Laurent Cronier, **Aubin Penna**

4CS CNRS UMR6041-Université de Poitiers

Exposed on the cell surface and amenable to pharmacological modulation, ion channels constitute a major class of drug targets counting so far more than 300 different identified members in the human genome. These specialized proteins allow ions to pass through cell membranes, thereby controlling many cellular physiological responses. Over the last decade, accumulating evidences have demonstrated that the expression of some of these channels is altered in tumors and that their functions are hijacked by cancer cells to increase their survival ability, metastatic potential or capacity to escape immune surveillance. Hence, these channels have emerged as prognostic markers in different type of cancers and as an important and promising class of target for anticancer drug discovery.

Our team is developing translational research projects focusing on Calcium-conducting channels and transporters as drug targets in solid cancers (Melanoma, Glioblastoma, Prostate cancers...). Using in vitro and in vivo approaches, we are studying how the reprogramming of calcium signaling pathways promotes cancer growth, dissemination and resistance to treatments. In that context, we have already identified and started to validate new targets. However, for some of them, a lack of specific, potent and non-toxic pharmacological modulators complicate further studies and validation (e.g. in vivo Proof-of concept). For others, our drug repurposing-based transfer strategy would greatly beneficiate from vectorization approaches to increase efficacy and limit side effects. In this poster we will present 1) what we can offer in term of chemical screening/testing on ion channel activity and/or cancer cell migration/proliferation/survival; 2) our needs for collaborative works on the identification, optimization and vectorization of ion channel pharmacological modulators.

ATOUTS

- Criblage pharmacologique moyen débit sur l'activité des canaux ioniques (FLEXstation3)
- Criblage phénotypique (survie, cytotoxicité, migration...)

MODELES UTILISES

Lignées cellulaires, modèles in vivo rongeur et poisson zèbre.

BESOINS

Besoin d'identifier des outils/compétence en chimie pour identifier/developper de nouveaux modulateurs pharmacologiques de canaux ou la véctorisation de médicaments ciblant ces protéines pour des applications spécifiques en thérapie anticancéreuse.

P26 - Identification des mécanismes d'action d'agents anticancéreux en développement ou expérimentaux par une approche de génomique fonctionnelle

Marie-Jeanne Pillaire 1, Dennis Gomez 1, Yves Genisson 2, Sébastien Britton 1

1 Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, IPBS, Université de Toulouse, CNRS, UPS

2 Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, CNRS, UPS, Toulouse

Mots clé : réparation et réplication de l'ADN, cible thérapeutique, criblage, génomique fonctionnelle

De nombreuses molécules entrant en essais cliniques s'avèrent assurer leurs effets anticancéreux en affectant une cible différente de celle contre laquelle elles ont été développées. Pourtant il est essentiel de comprendre le mécanisme d'action d'un candidat médicament pour développer des biomarqueurs permettant de sélectionner les patients les plus répondeurs au traitement. De même, une fois des molécules sélectionnées à l'issue d'un crible phénotypique, il est nécessaire de pouvoir rapidement identifier comment elles assurent leurs effets pour déterminer leur potentiel thérapeutique et le cancer cible le plus adéquat.

Dans l'équipe, nous avons mis au point une approche de génomique fonctionnelle qui permet d'identifier la ou les cibles primaires des molécules étudiées et/ou les mécanismes de résistance. Cette approche repose sur une mutagenèse aléatoire des cellules humaines pseudo-haploïdes, HAP1, suivie d'une sélection à une concentration cytotoxique avec la/les molécule(s) seule ou en combinaison. L'identification par séquençage des mutations conférant la résistance à cette/ces molécule(s) ou combinaison de molécules cytotoxiques permet d'identifier la ou les cibles ou a minima les mécanismes de résistance qui renseignent également sur le mécanisme d'action. Une fois identifiées, les cibles sont validées par différents essais de biologie cellulaires maîtrisés dans l'équipe.

J'illustrerai la puissance de cette approche non biaisée par 3 de nos découvertes :

Ainsi, nous avons montré que le CX-5461, une molécule entrée en essai clinique en oncologie comme inhibiteur de la transcription par l'ARN polymérase I, assure en fait ses effets cytotoxiques en tant que poison de l'ADN topoisomérase 2 alpha et non comme inhibiteur de l'ARN pol. I [1].

Par ailleurs, nous avons découvert qu'une large famille de lipides cytotoxiques naturels et bioinspirés agissent comme des prodrogues. Oxydés par une Short-chain Dehydrogenase/Reductase (SDR), HSD17B11, en des composés hautement réactifs vis à vis des protéines, ils induisent un stress protéotoxique létal ([2]; brevet déposé en 2021). Ce mécanisme s'est avéré généralisable et nous développons actuellement de nouvelles prodrogues pour éradiquer sélectivement les cellules tumorales exprimant une SDR spécifique.

Enfin, nous avons montré que des mutations dans le gène codant pour l'ADN topoisomérase I (TOP1) confèrent une résistance à des inhibiteurs de l'axe ATR-CHEK1 (données non publiées). Cette découverte nous permet de faire un lien entre deux voies de régulation du maintien de l'intégrité génomique et nous cherchons à l'heure actuelle les mécanismes qui relient la TOP1 à la kinase CHEK1.

[1] M. Bossaert et al. *Transcription-associated topoisomerase 2α (TOP2A) activity is a major effector of cytotoxicity induced by G-quadruplex ligands*, *ELife*. 10 (2021) e65184. <https://doi.org/10.7554/eLife.65184>.

[2] P. Demange et al. *SDR enzymes oxidize specific lipidic alkynylcarbinols into cytotoxic protein-reactive species*, *ELife*. 11 (2022) e73913. <https://doi.org/10.7554/eLife.73913>.

ATOUTS

Détection de protéines et analyse par différentes approches (FACS, microscopie à fluorescence, biochimie)

Clonage, édition du génome (CRISPR/CAS9)

Approche de génomique fonctionnelle pour l'identification de cibles primaires et de mécanismes de résistance-

Ribo-séquencing (ou ribosome profiling) pour l'étude de l'impact des marques chimiques sur le contrôle traductionnel

MODELES UTILISES

lignées cellulaires humaines

BESOINS

outil/compétence en chimie pour répondre à une question biologique

P27 - Pharmacomodulation et vectorisation de chalcones à visée anti-cancéreuse

Christelle Pouget, François-Xavier Toublert, Benjamin Rioux, Aurélie Laurent, Aurélie Lévêque, Frédérique Martin, Aline Pinon, Yves Champavier, Catherine Fagnère, Vincent Sol, Bertrand Liagre

LABCiS UR 22722, Limoges

Mots-clés : synthèse - pharmacomodulation - vectorisation - chalcones - cancer

Les flavonoïdes sont des composés naturels largement répandus dans le règne végétal et présents dans notre alimentation. Ils sont doués de nombreuses propriétés biologiques telles que des activités antioxydante, anti-infectieuse, anti-inflammatoire et anti-cancéreuse. Ils regroupent plusieurs classes dont les chalcones notamment, qui sont à l'origine biosynthétique des autres flavonoïdes.

Nos travaux de recherche portent sur la conception de nouvelles molécules anti-cancéreuses, avec une structure de base chalcone. Dans un premier temps, des essais de pharmacomodulation via l'introduction de divers substituants sur les deux noyaux aromatiques sont menés afin d'identifier des composés (« hits ») plus actifs sur la prolifération de lignées cellulaires cancéreuses (cellules prostatiques et colo-rectales). Les mécanismes d'action de ces hits sont également étudiés : induction de l'apoptose, cycle cellulaire, voies de signalisation de survie cellulaire.

Par la suite, l'objectif est de vectoriser ces molécules, en vue d'améliorer leur hydrosolubilité et leur biodisponibilité mais surtout afin d'augmenter leur sélectivité pour les cellules cancéreuses et donc de limiter leurs effets indésirables. Cette vectorisation implique :

- soit un ciblage actif via le couplage des chalcones à des motifs polyaminés; en effet, les polyamines sont indispensables à la division des cellules et ont donc un métabolisme amplifié dans les cellules cancéreuses. Ce principe a été mis à profit pour que les cellules cancéreuses reconnaissent des polyamines couplées à l'actif comme des polyamines naturelles.
- soit un ciblage passif selon le principe de l'effet EPR (Enhanced Permeability and Retention effect), en concevant des nano-médicaments. Ces nano-médicaments sont constitués par l'assemblage de nanocristaux de cellulose avec des cyclodextrines dans lesquelles sont encapsulés les composés anticancéreux synthétisés.

ATOUTS

- synthèse de flavonoïdes (notamment chalcones)
- pharmacomodulation de molécules d'origine naturelle
- synthèse de nanocristaux de cellulose pour vectorisation passive
- vectorisation active par couplage à des motifs polyaminés

MODELES UTILISES

Nos molécules sont testées in vitro par les biologistes de LABCiS sur les lignées colo-rectales HT29 et HCT116, et prostatiques DU145 et PC3.

BESOINS

Nous souhaiterions collaborer avec une équipe de biologistes qui s'intéressent aux topoisomérases afin de définir les interactions entre nos molécules et ces enzymes et ainsi renforcer le projet actuel.

P28 - Effect of 5-Fluoro-Uracile + Oxaliplatin chemotherapy on the histological response of PERitoneal and hePatic corectal metasTases in a mOuse model: PEPITO experimental study

Marie-Laure Perrin 1, Sylvia Bardet 1, Catherine Yardin 2, Sylvaine Durand Fontanier 3, **Abdelkader Taibi** 3

1 University Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252

2 University Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252; Cytology Department, Dupuytren Limoges University Hospital

3 Digestive Surgery Department, Dupuytren Limoges University Hospital; University Limoges, CNRS, XLIM, UMR 7252

Keywords: Chemotherapy; Colorectal cancer; Liver metastases; PRGS; Peritoneal metastases; TRG.

Background: The histological responses (HRs) after systemic chemotherapy should be used to determine the optimal management of patients with peritoneal and liver metastasis from colorectal cancer (cPM, cLM), in curative intent. We aimed to compare HRs of cPM and cLM in metastatic mice model after chemotherapy.

Methods: Colon carcinoma CT26-luc cells were transplanted into syngeneic BALB/c mice by intraperitoneal (leading to cPM), intrasplenic (leading to cLM), or intraperitoneal + intrasplenic (leading to cPM cLM) injections and follow up using bioluminescence during 21 days. Bi-chemotherapeutic treatment (5-fluorouracil at D11, D17, and D20, and oxaliplatin at D13 and D19) was administered. The peritoneal cancer index (PCI) and HRs using Peritoneal Regression Grading Score (PRGS) and Tumor Regression Grade (TRG) classifications were analyzed at day 21.

Results: Unlike bioluminescence rate, PCI was reduced after chemotherapy in all treated groups with cPM comparatively to controls (33 ± 9.5 vs. 19.8 ± 5 , $p = 0.002$ for cPM groups; 37.7 ± 3.6 vs. 25.2 ± 10.8 , $p = 0.0003$ for the cPM + cLM groups). The complete or major HR rates were higher in all treated groups compared to the non-treated mice (cPM, 2.29 ± 0.55 vs. 3.56 ± 1.01 ; cLM, 2.43 ± 1.89 vs. 4.86 ± 0.378 ; cPM + cLM, 2.73 ± 1.03 and 2.2 ± 0.65 vs. 3.79 ± 0.75 and 4.36 ± 0.43). The complete or major HR rates after chemotherapy were similar across the metastatic sites in 60% for cPM + cLM group.

Conclusions: The efficacy of chemotherapeutic treatment did not differ between the metastatic sites. Murine models are suitable in histological analyses to study tumor development and regression but clinical study will be performed to confirm these results.

P29 - Projet SANITOSMO: développements d'un casque multi-sensoriel Odeur-Musique-Vidéo avec embouts odorisés imprimés 3D et d'un kit de stick inhalateurs odorisés pour des applications en oncologie médicale

Thierry Talou, L. Sschmittberger, S. Grivot, MC., A. Miral

Laboratoire de Chimie Agro-industrielle, UMR 1010 INRA-INP, Université de Toulouse, Toulouse INP-ENSIACET

Mots-clés : Senteurs & Cancer, Chimiothérapie, Chemonose

Le projet SANITOSMO vise à favoriser l'émergence d'une action pluridisciplinaire et transversale « Odeurs & Santé » au sein de Toulouse INP, intégrant le thème prioritaire « Santé, bien être et bien vieillir » de la Stratégie Régionale de l'Innovation de la région Occitanie.

Si la chimiothérapie est une source de stress durant le traitement pour les patients, elle génère également, pour plus de 30% d'entre eux, une diminution de leurs capacités cognitives, notamment de type anosmie.

Le projet a donc pour objectifs d'une part le développement d'un casque connecté multi-sensoriel pour des diffusions synchronisées d'Odeurs-Vidéo-Musique visant à diminuer le stress des patients lors de séances de chimiothérapie et d'autre part, celui de la création de kits sensoriels pour lutter contre le Chemofog/Chemobrain,

1) Mise au point du casque connecté multi-sensoriel NOVA pour des diffusions synchronisées d'Odeurs (supports odorisés) + Vidéo (tablette ou casque de Réalité Virtuelle) + Audio (musique déstressante) pour diminuer le stress des patients lors de séances de chimiothérapie

- * extrusion/filage de plastique odorisé au moyen d'huiles essentielles/poudres d'épices

- * impression 3D des fils odorisés pour produire des embouts odorisés

- * caractérisation et évaluation de la remanence des odeurs des embouts imprimés

- * sélection des types de musiques desstressantes (type musique de la nature)

- * sélection des vidéos classiques (type parcours en campagne) et VR (Virtual Reality) desstressantes

- * conception du prototype de casque multi-sensoriel NOVA

2) Développement du kit sensoriel CHEMONOSE+ pour lutter contre le Chemofog/Chemobrain:

- * sélection d'huiles essentielles et de formulations naturelles illustrants à la fois les 5 continents (diversité culturelle) et le référentiel olfactif Le Champ des Odeurs (diversité olfactive)

- * sélection du support de diffusion (stick inhalateur avec support en coton) et optimisation de la concentration des senteurs (rémanence temporelle)

- * développement du packaging et fabrication d'une pré-série de kits de 12 senteurs au TRL 7

3) Réalisation d'essais en Hôpital de Jour d'un Service d'Oncologie Clinique:

- * tests d'évaluation sensorielle du casque NOVA (3 odeurs, 3 musiques, 3 vidéos, 2 vidéos VR) avec prise des constantes (pouls, pression sanguine) avant-durant-après la chimiothérapie

- * tests d'évaluation sensorielle du kit sensoriel optimisé (12 senteurs) avec QCM (reconnaissance des odeurs) en post-chimiothérapie (chambre, domicile)

ATOUTS

Techniques d'extraction et d'analyse des composés volatils odorants en vue la création de formulations parfumantes visant à diminuer l'impact du stress en chimiothérapie et la perte d'odorat lié au chemofog.

Développements d'un casque multi-sensoriel Odeur-Musique-Vidéo avec embouts odorisés imprimés 3D et d'un kit de stick inhalateurs odorisés pour des applications en oncologie (projet SANITOSMO)

BESOINS

- Proposition de technologies interactives associant Odeurs & Cancer en vue de limiter le stress lors de sessions de chimiothérapie et de perte de l'odorat lié au chemofog

- Recherche de partenaires hospitaliers pour valider le casque interactif et le kit sensoriel développés

Liste des participants

Prénom	NOM	Structure	Ville	email
Stéphanie	BALLEREAU	Synthèse et physico-chimie de molécules d'intérêt biologique	TOULOUSE	stephanie.ballereau@univ-tlse3.fr
Sylvia	BARDET	XLIM Limoges	LIMOGES	sylvia.bardet@unilim.fr
Rudi	BARON	Toulouse Tech Tranfer	TOULOUSE	baron@toulouse-tech-transfer.com
Philippe	BARTHELEMY	ARNA, INSERM U1212 / UMR CNRS 5320	BORDEAUX	philippe.barthelemy@inserm.fr
Chloé	BAZILE	Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse	TOULOUSE	chloe.bazile@inserm.fr
Elisabeth	BELLARD	Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale	TOULOUSE	bellard@ipbs.fr
Eric	BENOIST	Synthèse et physico-chimie de molécules d'intérêt biologique	TOULOUSE	eric.benoist@univ-tlse3.fr
Frédérique	BREGIER	LABCiS	LIMOGES	frederique.bregier@unilim.fr
Julien	BRILLAUT	Laboratoire 4CS : Canaux & Connexines dans les Cancers et Cellules Souches	POITIERS	julien.brillault@univ-poitiers.fr
Sébastien	BRITTON	Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale	TOULOUSE	sebastien.britton@ipbs.fr
Séverine	BURDEL	Toulouse Tech Tranfer	TOULOUSE	burdel@toulouse-tech-transfer.com
Anne-Marie	CAMINADE	Laboratoire de Chimie de Coordination	TOULOUSE	anne-marie.caminade@lcc-toulouse.fr
Maele	CARRAZ	PharmaDEV/MCD	TOULOUSE	maelle.carraz@ird.fr
Guillaume	CHEMIN	Université de Limoges	LIMOGES	guillaume.chemin@unilim.fr
Zoëisha	CHINOY	Institut des Sciences Moléculaires	TALENCE	zoëisha@gmail.com
Diana	CIUCULESCU-PRADINES	Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique	TOULOUSE	eliza.ciuculescu-pradines@univ-tlse3.fr
Alexandre	DAVID	Institut de Génomique Fonctionnelle	MONTPELLIER	alexandre.david@igf.cnrs.fr
Céline	DERAEVE	Laboratoire de Chimie de Coordination	TOULOUSE	celine.deraeve@lcc-toulouse.fr
Lydia	DIF	BoRdeaux Institute of Oncology	BORDEAUX	lydia.dif@inserm.fr
Frédéric	FRISCOURT	Institut Européen de Chimie et Biologie	PESSAC	frederic.friscourt@u-bordeaux.fr
Yves	GENISSON	Synthèse et physico-chimie de molécules d'intérêt biologique	TOULOUSE	genisson@chimie.ups-tlse.fr
Véronique	GIGOUX	Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse	TOULOUSE	veronique.gigoux@inserm.fr
Heinz	GORNITZKA	Laboratoire de Chimie de Coordination	TOULOUSE	heinz.gornitzka@lcc-toulouse.fr
Flora	GOUZERH	MIVIGEC	MONTPELLIER	flora.gouzerh@ird.fr
Christophe	GROSSET	BoRdeaux Institute of Oncology	BORDEAUX	christophe.grosset@inserm.fr
Hugo	GROULT	Littoral Environnement et Sociétés	LA ROCHELLE	hugo.groult@univ-lr.fr
Gilles	GUICHARD	Institut de Chimie & Biologie des Membranes & des Nano-objets	PESSAC	gilles.guichard@u-bordeaux.fr
Eric	JULIEN	Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier	MONTPELLIER	eric.julien@inserm.fr
Abdel-Majid	KHATIB	BoRdeaux Institute of Oncology	BORDEAUX	majid.khatib@inserm.fr
Patrick	LEGEMBRE	Contrôle de la Réponse Immune B et des Lymphoproliférations	LIMOGES	patrick.legembre@inserm.fr
Bertrand	LIAGRE	Département de Biochimie et Biologie Moléculaire, Faculté de Pharmacie	LIMOGES	bertrand.liagre@unilim.fr
Barbara	LONETTI	Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique	TOULOUSE	barbara.lonetti@univ-tlse3.fr
Marie	LOPEZ	Institut des Biomolécules Max Mousseron	MONTPELLIER	marie.lopez@cnrs.fr
Léa	MARTINEZ	Laboratoire de Chimie Agroindustrielle	TOULOUSE	leasevillane@hotmail.fr
Jean-Daniel	MARTY	Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique	TOULOUSE	jean-daniel.marty@univ-tlse3.fr
Anne-Françoise	MINGOTAUD	Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique	TOULOUSE	anne-francoise.mingotaud@cnrs.fr
Violaine	MOREAU	BoRdeaux Institute of Oncology	BORDEAUX	violaine.moreau@inserm.fr

Stéphane	MORNET	ICMCB	BORDEAUX	stephane.mornet@icmcb.cnrs.fr
May	MORRIS	Institut des Biomolécules Max Mousseron	MONTPELLIER	may.morris@umontpellier.fr
Virginie	NAHOUM	Plateforme Intégrée de Criblage de Toulouse (PICT)	TOULOUSE	virginie.nahoum@ipbs.fr
Sébastien	PAPOT	Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers	POITIERS	sebastien.papot@univ-poitiers.fr
Aubin	PENNA	Laboratoire 4CS : Canaux & Connexines dans les Cancers et Cellules Souches	POITIERS	aubin.penna@univ-poitiers.fr
Marie-Jeanne	PILLAIRE	Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale	TOULOUSE	pillaire@ipbs.fr
Mary	POUPOT	Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse	TOULOUSE	mary.poupot@inserm.fr
Philippe	POURQUIER	Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier	MONTPELLIER	philippe.pourquier@inserm.fr
Marie-Pierre	ROLS	Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale	TOULOUSE	Marie-Pierre.Rols@ipbs.fr
Priyanka	SHARMA	Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier	MONTPELLIER	priyanka.sharma@inserm.fr
Jean-Luc	STIGLIANI	Laboratoire de Chimie de Coordination	TOULOUSE	stigliani@lcc-toulouse.fr
Abdelkader	TAIBI	CHU de Limoges	LIMOGES	abdelkader.taibi@chu-limoges.fr
Thierry	TALOU	INP-ENSIACET	TOULOUSE	thierry.talou@ensiacet.fr
François-Xavier	TOUBLET	Université de Limoges	LIMOGES	francois-xavier.toublet@unilim.fr