

FICHE PROJET EUROPEEN			
ACRONYME : PHOTO-SPHINGO			
NOM COMPLET DU PROJET	Développement de dérivés d'aurones comme inhibiteurs photoactivables de la Sphingosine Kinase 1 (SphK1) pour le développement de nouveaux Anticancéreux. (PHOTO-SPHINGO)		
NUMERO DE CONVENTION	20 ^F 04382		
DATE DE DEBUT	31/10/2020		
DATE DE FIN	30/10/2022		
COORDINATEURS			
	• <i>Etablissement(s)</i>	• <i>Laboratoire(s)</i>	• <i>Responsable(s)</i>
URN	COBRA		
CONTACT			
SITE INTERNET DU LABORATOIRE ET PROJET			
DESCRIPTION DU PROJET			
RESUME	<p>L'objectif de ce projet est d'étendre le champ d'applications de l'optopharmacologie à une nouvelle classe d'anticancéreux photo-activables afin de limiter les effets secondaires des traitements actuels. Ce projet impliquera une collaboration externe, déjà existante, avec l'équipe « Sphingolipides, Cancer & Vieillesse » dirigée par le Dr. Olivier Cuvillier à l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS, UMR 5089) à Toulouse. Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde avec 9,6 millions de décès et 18.1 millions de nouveaux cas en 2018. À l'échelle mondiale, environ 1 décès sur 6 est dû au cancer. L'impact économique du cancer est donc considérable et augmente chaque année. On estime le coût économique mondial annuel du cancer en 2010 à 1160 milliards de dollars US. [1] La chimiothérapie est l'une des principales options thérapeutiques pour le traitement du cancer. Elle peut être associée à une radiothérapie – on parle alors de chimioradiothérapie ou de radiochimiothérapie – afin d'améliorer l'efficacité des traitements, d'augmenter le taux de survie des patients et de diminuer les risques de récurrences. La chimiothérapie est souvent associée à une faible fenêtre thérapeutique en raison de sa faible spécificité vis-à-vis des cellules/tissus tumoraux. Des technologies en cours de développement comme les systèmes de vectorisation ou les conjugués anticorps-médicament (ADC) peuvent fournir une solution thérapeutique plus sélective. [3] Cependant, le cancer est une maladie multifactorielle liée à des interactions de facteurs génétiques et environnementaux complexes, et l'efficacité clinique des chimiothérapies classiques est entravée par divers facteurs comme la résistance aux traitements. [4-5] Découvrir de nouveaux traitements pour cibler sélectivement les cellules cancéreuses s'avère donc un besoin crucial.</p>		



RÉGION
NORMANDIE



UNIVERSITÉ
DE ROUEN
N O R M A N D I E



UNION EUROPEENNE

OBJECTIFS	<ul style="list-style-type: none">- Valider les structures de dérivés d'aurones envisagées par étude d'amarrage moléculaire. - Une fois les structures validées par les études de docking réalisées), le porteur du projet synthétisera les dérivés d'aurones envisagés- Déterminer les propriétés photochimiques des dérivés d'aurones ainsi que les temps de demi-vie de relaxation thermique.- Les évaluations des potentiels d'inhibition de la SphK1 des composés synthétisés seront réalisées sur différentes lignées cellulaires cancéreuses.
IMPACTS ATTENDUS ET FINALITE	<p>Le cancer est une maladie multifactorielle, qui touche une partie importante de la population avec 382 000 nouveaux cas de cancers de tous types déclarés en 2018 en France métropolitaine et 157 400 décès pour la même année. Même si les traitements actuels par chimiothérapie (souvent associés à la radiothérapie) permettent d'augmenter les chances de survie, il est nécessaire de rechercher de nouveaux traitements plus ciblés et entraînant moins d'effets secondaires. Dans ce contexte, ce projet consiste donc à valider une stratégie très novatrice basée sur l'optopharmacologie afin de développer les médicaments de demain, et plus particulièrement dans le domaine des anticancéreux. Il sera aussi l'occasion d'obtenir des résultats préliminaires sur le photo-contrôle de la SphK1 afin de déposer une demande de financement ANR permettant de développer des outils de chemobiologie modernes qui élucideront le rôle précis de cette enzyme et de la sphingosine-1-phosphate (S1P) dans les mécanismes cellulaires. Ce projet s'appuiera sur les compétences en chimie médicinale, la forte expertise de l'équipe de chimie bioPage 4 / 11 p p q p organique, dans l'étude et la modulation des propriétés photophysiques des composés organiques, et plus globalement celles du laboratoire COBRA en chimie analytique, chimie théorique et modélisation moléculaire. En effet, ce projet sera l'occasion de valider un dispositif d'irradiation UV couplé à l'impulsion RMN dont l'équipe d'analyse du COBRA fera prochainement l'acquisition (Pr. Hassan Oulyadi). Pour valider ce dispositif, nous pourrons compter sur l'expérience dans ce domaine du Pr. Stéphanie Delbaere (LASIR, UMR 8516 Lille), avec laquelle une collaboration est prévue, et les résultats expérimentaux pourront être confrontés avec les calculs théoriques menés en collaboration avec le Pr. Laurent Joubert (COBRA UMR CNRS 6014, Rouen). Selon les résultats obtenus lors de ce projet, nous envisagerons également de valider les candidats médicaments photo-activables par des études in vivo sur le poisson zèbre qui pourront être réalisées en collaboration avec l'équipe du Dr Cyril Goudet de l'Institut de Génomique Fonctionnelle (UMR 5203) à l'Université de Montpellier. Cette équipe possède l'expertise des évaluations in vivo de ces composés bioactifs photoactivables.[48] Ce projet sera la première étape d'un projet plus global et plus ambitieux qui s'intègre parfaitement dans le cadre de l'équipe de chimie bio-organique de l'UMR 6014 CNRS, alliant chimie médicinale originale et conception de sondes d'imagerie et d'outils de chemobiologie afin de comprendre les mécanismes cellulaires associés à la sphingosine-1-phosphate (S1P), lysophospholipide impliqué dans de nombreux phénomènes de régulation cellulaire, comme l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, l'invasion, la résistance à l'apoptose, mais également l'homéostasie osseuse et la migration lymphocytaire. Un projet avait été déposé par le porteur en 2017 pour un financement ANR, le principal motif de non sélection ayant été l'absence de résultats préliminaires, ce projet RIN Emergence entend combler cette lacune pour augmenter les chances de succès. En termes de publication, l'aspect très novateur de l'utilisation de</p>



	l'optopharmacologie en chimie thérapeutique et principalement en oncologie, et le caractère pluridisciplinaire du projet devraient conduire à des résultats publiables dans des journaux à comité de lecture à très haut facteur d'impact, comme le montre la très récente publication sur les dérivés photo-activables de la S1P dans le journal Nature Chemical Biology (référence 38).
RESULTATS	
MODALITES DE FINANCEMENT	BUDGET TOTAL : 127000€
<i>Niveau de soutien FEDER / FSE / FAEDER</i>	127000€
<i>Niveau de soutien région</i>	
<i>Nombre de personnes travaillant sur le projet</i>	1 postdoctorant
<i>L'Europe s'engage en Normandie avec le Fonds Européen de Développement Régional</i>	