

Présentation des projets financés au titre de l'édition 2010 du
Programme « Blanc International » SVSE 1Physiologie,
métabolisme, physiopathologie, santé publique

ACRONYME et titre du projet	Page
Achilles: Apoptose selective de cellules cancéreuses chimiorésistantes surexprimant des transporteurs ABC	2
MULTISCALEFUNIM: Imagerie fonctionnelle à multiples échelles dans le système nerveux central	4

Titre du projet

Achilles Apoptose selective de cellules
cancéreuses chimiorésistantes surexprimant des
transporteurs ABC

Résumé

Le but est d'identifier des composés ciblant des cellules cancéreuses chimiorésistantes qui surexpriment des transporteurs ABC pour induire leur apoptose. Ces composés, par différence avec les inhibiteurs classiques des pompes d'efflux de médicaments, vont induire un effet collatéral en ciblant un constituant critique du métabolisme pathophysiologique mis en place par la cellule cancéreuse, en lien avec l'activité d'efflux du transporteur ABC surexprimé. Notre but est donc de cibler le "Tendon d'Achille" des cellules cancéreuses chimiorésistantes. L'équipe Hongroise de Gergely Szakacs, en collaboration avec le NHI de Bethesda aux Etats-Unis, a découvert des composés ciblant des cellules cancéreuses surexprimant le transporteur Pgp (ABCB1/glycoprotéine-P) et induisant leur apoptose, en modifiant les processus de chelation des métaux. En parallèle, notre équipe à Lyon a démontré que le vérapamil induit l'apoptose sélective d'autres cellules cancéreuses, qui surexpriment le transporteur MRP1 (ABCC1), en produisant un efflux massif de glutathion réduit (GSH) après fixation sur le transporteur et stimulation de son activité. L'objectif de ce projet Franco-Hongrois est de collaborer de façon transversale pour mieux caractériser ces deux approches originales d'éradication de cellules cancéreuses, et généraliser le concept de "Talon d'Achille" aux cellules cancéreuses surexprimant ABCG2 (BCRP). Ceci est d'autant plus intéressant qu'ABCG2 possède des substrats en commun avec la Pgp, comme les camptothécines, et avec MRP1, comme le méthotrexate et le ... GSH! De plus, ABCG2 est un marqueur des cellules souches, ce qui motive l'étude de son rôle dans les cellules souches cancéreuses. Nous proposons d'identifier des composés cytotoxiques sélectifs des cellules cancéreuses surexprimant la Pgp, MRP1 ou ABCG2, les optimiser in vitro par criblage en tests de survie cellulaire ou efflux de GSH, synthèse de dérivés par chimie médicinale, études des relations structure-activité quantitatives permettant d'élaborer un modèle moléculaire, pour concevoir et synthétiser des composés de seconde génération, encore plus actifs et plus spécifiques. L'identification de la cible permettra d'élucider le mécanisme

d'action moléculaire et cellulaire des composés, en relation avec la signalisation apoptotique. Enfin, des modèles de tumeurs humaines xénotransplantées chez la souris permettront d'évaluer l'activité in vivo, à réduire la croissance de la tumeur, des composés sélectionnés in vitro, qui constitueront une nouvelle classe d'agents antitumoraux. Le projet regroupe 4 équipes complémentaires, 2 Françaises, à Lyon (F1, F2), et 2 Hongroises, à Budapest (H1, H2). Le Partenaire 1 est expert en biologie moléculaire et cellulaire, biochimie, chimie médicinale et bioinformatique sur les transporteurs ABC, le Partenaire 2 en signalisation cellulaire et expérimentation animale, le Partenaire 3 en biologie cellulaire relative aux transporteurs ABC de multiples drogues, et le Partenaire 4 est une Entreprise de Biotechnologie spécialisée dans l'établissement de modèles cellulaires in vitro et de tumeurs in vivo. Le projet de 3 ans proposé est divisé en 4 Tâches. La Tâche 1 a pour but d'identifier des composés spécifiques des cellules surexprimant l'un des transporteurs ABC par criblage in silico dans les chimiothèques et criblage cellulaire in vitro. La Tâche 2 concerne l'optimisation des composés par drug design assisté par ordinateur et chimie médicinale. La Tâche 3 concerne l'identification des cibles de ces composés, et l'étude de leur mécanisme moléculaire d'interaction et de signalisation cellulaire induisant l'apoptose. La coordination sera assurée par A. Di Pietro et G. Szakacs. La valorisation concerne à court terme l'utilisation des nouvelles cibles identifiées en applications diagnostiques et pronostiques et, à plus long terme, le développement de nouveaux agents anti-cancéreux d'intérêt clinique.

Partenaires

Institut de Biologie et Chimie des Protéines, Université Lyon 1
Centre Léon Bérard de Lyon, INSERM U590
Creative Cell Ltd, Budapest, Hungary
Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

Coordinateur

Attilio DI PIETRO – Institut de Biologie et Chimie des Protéines,
BM2SI, UMR 5086 CNRS-Université Lyon
a.dipietro@ibcp.fr

Aide de l'ANR

467 446€

Début et durée

36 mois

Référence

ANR-10-INTB-1101

Label pôle

Résumé

Le present projet relie des aspects de recherche fondamentale, biomédicale et technologique. Pour mieux comprendre le fonctionnement cerebral normal et pathologique, il est necessaire d'étudier la dynamique neuronale a plusieurs echelles, allant des niveaux microscopique a macroscopique, en passant par l'étude de petites population (mesoscopique) Des progres technologiques importants ont ete realise pour l'imagerie fonctionnelle in vivo aux niveaux macroscopique (IRMf, MEG, EEG) et mesoscopique (imagerie optique). Les moyens technologiques pour le niveau microscopique restent encore a ameliorer. En particulier, l'imagerie biphotonique reste limite a un echantillonnage sequentiel 2D et la selection d'une region 3D a imager rapidement reste impossible. Ceci entraine des limitations severes pour l'étude fonctionnelle des petits reseaux neuronaux. Femtonics (coordinateur hongrois du consortium) a developpe une nouvelle technologie pour depasser ces limitations. Elle est disponible pour l'imagerie de tissu in vitro. Rendre cette technique operationnelle in vivo, chez differents preparations est en enjeu important non seulement en neurosciences fondamentales mais aussi en recherche biomédicale (modeles animaux) et clinique (imagerie interventionnelle en neurochirurgie). Ces approches font actuellement l'objet d'une tres forte competition au niveau international et il est indispensable de soutenir des projets visant a maintenir le leadership europeen dans ces differents aspects. Ce projet propose un reseau collaboratif basé sur des competences complementaires afin d'amener cette technologie au niveau d'imagerie standard in vivo, de la tester a travers des protocoles scientifiques de complexite croissante et de preparer la transition d'une telle technologie du laboratoire vers la recherche clinique. Du cote hongrois, les objectifs sont le developpement de la technologie en prenant en compte les contraintes de l'imagerie in vivo, en particulier les artefacts de mouvements. Les differents aspects de ce challenge (opto-mecanique, electronique, informatique) seront abordees, en collaboration avec les biologistes francais. Un prototype doit etre realise en hongrie puis teste en france. Pour ce faire, des protocoles fonctionnels de complexite croissante sont proposes par les equipes francaises: (i) exploration de l'organisation fonctionnelle des reseaux locomoteurs spinaux, (ii) investigation de la microstructure epileptogene sur un modele animal (rongeur) et enfin (iii) exploration de la dynamique neuronale corticale chez le primate anesthesie puis vigile. Ces differents protocoles permettront de tester la fiabilite des solutions technologiques, de corréler les signaux de fluorescence avec differents signaux electrophysiologiques (LFP, potentiel de membrane, potentiel d'action) a differentes echelles spatiales et

temporelles et enfin d'intégrer cette imagerie dans un dispositif d'imagerie in vivo mesoscopique (imagerie optique) déjà présent.

Partenaires

CNRS DR 12 Délégation Provence et Corse/ Institut de Neurosciences Cognitives de la Méditerranée
CNRS DR 12 Délégation Provence et Corse/ Plasticité et Physio-Pathologie de la Motricité
Inserm UMR_S 751 Epilepsie & Cognition
Femtonics Research and Development Ltd., Hungary
Institute for Psychology of the Hungarian Academy of Sciences
National Institute of Neuroscience, Hungary

Coordinateur

Ivo VANZETTA- CNRS DR 12 Délégation Provence et Corse/
Institut de Neurosciences Cognitives de la Méditerranée
ivo.vanzetta@incm.cnrs-mrs.fr

Aide de l'ANR

750 000€

Début et durée

36 mois

Référence

ANR-10-INTB-1102

Label pôle