



## AVIS DE SOUTENANCE

M. JEREMY ARIEY-BONNET présente ses travaux en soutenance le :

**Vendredi 30 octobre 2020 de 14h30 à 17h00**

**Salle de conférence**

**IPC2**

**Institut Paoli Calmette**

\*\*\*\*\*

27 boulevard Leï Roure

**13273 MARSEILLE Cedex 09**

en vue de l'obtention du diplôme : **Doctorat en Biologie santé- Oncologie**

La soutenance est publique.

Titre des travaux : VALIDATION DE NOUVELLES CIBLES THERAPEUTIQUES DANS LE GLIOBLASTOME PAR UNE APPROCHE DE PHARMACOLOGIE FONCTIONNELLE

Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)

Unité de recherche : Centre de Recherche en cancérologie de Marseille

Directeur : M. NICOLAS ANDRE, PROFESSEUR DES UNIVERSITES

Codirecteur : M. EDDY PASQUIER, CHARGE DE RECHERCHE

### Membres du jury

| Nom               | Qualité                    | Etablissement              | Rôle               |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|
| Mme MARIE CASTETS | CHARGE DE RECHERCHE        | UNIVERSITE LYON            | Rapporteur du jury |
| Mme JULIE GAVARD  | DIRECTEUR DE RECHERCHE     | UNIVERSITE NANTES          | Rapporteur du jury |
| M. JEAN-PAUL BORG | PROFESSEUR DES UNIVERSITES | UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE | Membre du jury     |
| M. SAMUEL MEIGNAN | CHARGE DE RECHERCHE        | UNIVERSITE LILLE           | Membre du jury     |
| M. NICOLAS ANDRE  | PROFESSEUR DES UNIVERSITES | UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE | Directeur          |
| M. EDDY PASQUIER  | CHARGE DE RECHERCHE        | UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE | Co-Directeur       |

**Le Doyen**

**Georges LEONETTI**

# Résumé de thèse

## FRANÇAIS :

L'objectif de mon travail de thèse portait sur le développement de stratégies innovantes afin de décrypter le mécanisme d'action d'agents repositionnés en oncologie. Dans un premier temps, j'ai identifié le mebendazole (MBZ), un agent anti-parasitaire, comme étant capable d'augmenter l'efficacité du traitement du glioblastome (GBM). Pour cela, j'ai utilisé des techniques de criblages haut débit associées à des études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo*. Pour analyser le mécanisme d'action du MBZ dans le GBM, une première approche de prédiction de cibles *in silico* a été utilisée. Elle repose sur l'identification des cibles thérapeutiques des molécules structurellement apparentées au MBZ. Cette technique m'a permis de démontrer que le MBZ était capable d'inhiber l'activité kinase de MAPK14 de façon dose dépendante et que cette cible était impliquée dans la prolifération des cellules de GBM et leur sensibilité au MBZ. Une seconde approche, dite de click chemistry, reposant sur l'insertion d'une modification chimique sur le MBZ, m'a permis d'identifier l'interactome du MBZ par spectrométrie de masse. Mes travaux ont alors démontré que l'extinction génique de 12 des interacteurs identifiés entraînait une inhibition de la croissance de sphéroïdes tumoraux et que les protéines FUBP1, CASC3, TIA1, et TIAL1 étaient particulièrement impliquées dans la pathophysiologie du GBM. Mon projet de thèse a ainsi contribué à la mise en place de méthodologies permettant de mieux comprendre les mécanismes d'actions moléculaires de médicaments repositionnables. Ces approches pourraient être appliquées à d'autres cancers réfractaires et d'autres agents pharmacologiques.

## ANGLAIS:

The main objective of my PhD project was to develop and evaluate innovative strategies to fast-track drug repurposing in oncology. First, dual high-throughput screening of drug and siRNA libraries identified mebendazole (MBZ), an antiparasitic agent, as a promising candidate for GBM treatment. Using *in vitro* and *in vivo* models, I have shown that MBZ was able to increase the efficacy of GBM standard of care. An *in silico* approach was then used to predict putative targets of MBZ in GBM cells. I thus demonstrated that MBZ was able to inhibit MAPK14 kinase activity in a dose dependent manner and that MAPK14 was involved in GBM cell proliferation and sensitivity to MBZ. A second approach was based on click chemistry and relied on a small chemical modification of MBZ. By combining click chemistry with mass spectrometry, I was able to identify the interactome of MBZ in GBM cells. I then demonstrated that gene silencing of 12 of these interactors decreased GBM tumor spheroid growth and that FUBP1, CASC3, TIA1, and TIAL1 in particular play a critical role in GBM pathophysiology. Collectively, these results provided major insights into the biology of GBM and molecular mechanisms of resistance. My PhD project thus contributed to the establishment of new methodologies allowing the rapid elucidation of new molecular mechanism(s) of action of repurposed drugs in oncology.