

## Avis de Soutenance

Monsieur Baptiste MOUYSSET

Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Identifier de nouvelles vulnérabilités dans les cancers du système nerveux en révélant la polypharmacologie des médicaments*

dirigés par Monsieur Eddy PASQUIER et Monsieur Nicolas ANDRE

Soutenance prévue le **lundi 09 décembre 2024** à 14h00

Lieu : CRCM - 27 Bd Leï Roure - 13009 MARSEILLE

Salle : Bibliothèque

### Composition du jury proposé

M. Eddy PASQUIER	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille	Directeur de thèse
Mme Céline DELLOYE-BOURGEOIS	Cancer Research Center of Lyon - UMR INSERM 1052 / CNRS 5286 / UCBL1	Rapporteuse
M. Jean-Ehrland RICCI	C3M Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire	Rapporteur
Mme Chiara GUERRERA	SFR (Structure Fédérative de Recherche) Necker	Examinatrice
M. Xavier NISSAN	I-Stem	Examineur
M. Nicolas ANDRÉ	APHM	Co-directeur de thèse
Mme Monique DONTENWILL	Laboratoire de biophotonique et pharmacologie	Président

**Mots-clés :** tumeurs du système nerveux, chemo-protéomique, polypharmacologie, Repositionnement de médicaments,

### Résumé :

Le repositionnement de médicaments, qui consiste à utiliser dans des indications différentes des médicaments déjà approuvés, est une stratégie efficace pour rapidement développer de nouveaux traitements dans les cancers réfractaires. De plus, le concept de polypharmacologie (= action simultanée d'un médicament sur plusieurs cibles) a récemment émergé et ouvre de nombreuses perspectives au repositionnement de médicaments en oncologie. Cependant, déchiffrer le(s) mécanisme(s) d'action d'agents pharmacologiques dans une nouvelle indication est indispensable pour augmenter leur chance de succès clinique. Pour répondre à ce défi technologique, nous avons développé une approche de chemo-protéomique dite de Thermal Proteome Profiling (TPP). Celle-ci permettant de révéler l'interactome complet de médicaments dans les cellules, nous avons appliqué cette approche dans ce projet de thèse afin d'élucider les mécanismes d'action de deux agents repositionnés: i) le mebendazole, un agent antihelminthique efficace dans les tumeurs cérébrales et ii) les  $\beta$ -bloquants, des agents antihypertenseurs, dans le neuroblastome de haut-risque. Cette

méthodologie innovante a permis de révéler l'ensemble de leurs interacteurs moléculaires, et ainsi démontrer d'une part, que le mebendazole exerçait son activité antitumorale en engageant MAPK14 et le complexe du méthylosome PRMT5-WDR77 et, d'autre part, que les effets chimio-sensibilisateurs des  $\beta$ -bloquants engageaient les voies de la biosynthèse de l'hème. Ainsi, nous avons pu valider la preuve-de-concept que l'utilisation du TPP permet i) d'identifier l'ensemble des interacteurs d'un médicament et ainsi de mieux comprendre les déterminants de son efficacité, et ii) de révéler de nouvelles vulnérabilités thérapeutiquement exploitables dans des cancers réfractaires.

**LE DOYEN**  
  
**Georges LEONETTI**