

Intitulé du Sujet de Thèse : Développement d'agents anticancéreux de troisième et quatrième génération ciblant la protéine Tau

Laboratoire : IMBE

Equipe : SANTES

Directeur de thèse HDR (100%) : ROBIN Maxime

Co-encadrant non HDR (0 %) : Breuzard Gilles INP

email : gilles.breuzard@univ-amu.fr

Descriptif du projet

En repositionnant des dérivés flavonoïdes thiazolés initialement développés pour cibler les agrégats pathologiques de Tau dans les maladies neurodégénératives comme Alzheimer, nous avons isolé le composé C009 (tableau 1) comme étant un composé hit avec une activité anti-cancéreuse intéressante. Plus précisément, nous avons pu montrer que l'interaction du hit C009 avec Tau conduit à un remodelage et une hyperstabilisation des microtubules dans un modèle cellulaire dérivé du glioblastome (GB). Nos observations semblent correspondre à une protection de Tau contre des protéines kinases inhibitrice (1-3). Ces dérivés peu décrits constituent donc une nouvelle famille de candidats médicament au fort potentiel thérapeutique, notamment pour le traitement des cancers exprimant Tau comme le GB (4).

Tableau 1

Compounds	Tau IC50 (in μM) ^(a, b)	Equilibrium Binding Constants to Tau ^(a)
		Kd values ($\times 10^{-6}$ M)
C009 ^(b)	22.2 \pm 4.0	5.5 \pm 3.1
C018	> 100	382.7 \pm 103.0
C019	37.9 \pm 9.4	250.0 \pm 53.1
C020	15.2 \pm 1.4	550.7 \pm 96.5
C021	15.5 \pm 2.4	706.0 \pm 237.3
C022	11.3 \pm 1.0	252.0 \pm 15.8
C023	13.2 \pm 1.2	305. \pm 129.8

(a) For C009, the Kd and Tau IC50 values were extracted from (Hedna et al, 2023)²¹; (b) drug concentration that inhibits Tau fibrillation by 50 %; experiments were carried out in buffer B (25 mM NaPi, 25 mM sodium chloride (NaCl), 0.5 mM TCEP, pH 6.9). All data are the mean \pm SD of three independent experiments.

Une deuxième génération de composés (C018-C023) a été récemment développés et comme le montre le tableau 1, certains sont peu actifs (C018 – C020), tandis que d'autres analogues de structure (C021 – C023) montrent des activités encore meilleures que la première série, en particulier le composé C022 représentant un second hit. Cette deuxième génération fait l'objet d'une déclaration d'invention validée et soutenue par la cellule de valorisation SATT sud-est (les structures restent confidentielles à ce jour). Notons que les composés C009 et C022 sont actuellement en évaluation *in vivo* sur le GB, et les cancers du sein HER2+ (Financement Prématuration – Cancéropôle PACA 25-26), en collaboration avec le Dr Gilles Breuzard (INP CNRS UMR7051).

Le travail de cette thèse sera de continuer le développement de la structure Markush déposée et protégée par la SATT sud-est pour faire de la pharmaco-modulation sur la seconde

génération très active sur le GB. Mais surtout, il est attendu un travail développement des voies de synthèses des générations 3 et 4 rentrant dans le périmètre du brevet et de concevoir de nouvelles structures pertinentes pour les tester sur plusieurs modèles cancéreux exprimant la protéine Tau (ex : GB, cancer du sein, cancer des ovaires, cancer de l'estomac).

Le travail de synthèse chimique se fera au sein de l'équipe SANTES de l'IMBE et le/la candidat.e sera amené.e à caractériser les activités des nouveaux composés avec le Dr Gilles Breuzard avec qui nous portons les projets Emergence et Prématuration Cancéropôle.

Références Bibliographiques

- 1/ Flavonoid-Mediated Modulation of Tau Protein: Implications for Targeted Therapeutics and Clinical Relevance in Tau-Related Disorders. Rayane Hedna, Emmanuelle T. Relave, **Maxime Robin**, Hervé Kovacic, Gilles Breuzard. *Eur. J. Med. Chem. Reports*. **2025**. [15](#), 100309.
- 2/ Therapeutic Contribution of Tau-Binding Thiazoloflavonoid Hybrid Derivatives Against Glioblastoma Using Pharmacological Approach in 3D Spheroids Relave ET, Hedna R, Di Maio A, Devred F, Kovacic H, **Robin M**, Breuzard G.. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11785.
- 3/ 2-Aminothiazole-Flavonoid Hybrid Derivatives Binding to Tau Protein and Responsible for Antitumor Activity in Glioblastoma. Hedna R, DiMaio A, **Robin M**, Allegro D, Tatoni M, Peyrot V, Barbier P, Kovacic H, Breuzard G.. *Int J Mol Sci*. **2023**;24(20):15050.
- 4/ Pivotal role of Tau protein: a therapeutic target for glioblastoma? Rayane Hedna; Hervé Kovacic; Alessandra Pagano; Vincent Peyrot; **Maxime Robin**; François Devred; Gilles Breuzard. *Cancers* **2022**, 14 (21)