

TITRE DU PROJET (limité chacun à 255 caractères) : NeuroAI-MultiBlast : Ligands multicibles guidés par l'IA pour le neuroblastome de haut risque : de l'intégration multi-omique aux validations *in vitro*

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : PICAUD

Prénom : Fabien

Section CNU : 30

Grade : MCF HC

HDR : Date de soutenance.....06/2007..... Discipline : ...physique.....

L'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : UMLP, UFR ST, Bât. E, 16 Route de Gray, 25030 Besançon cedex,

Tél : 03 81 66 62 84 ; email : fabien.picaud@univ-fcomte.fr

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : Laboratoire SINERGIES, UR 4662, Pr Auber Frédéric

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : GOMES

Prénom : Priscila

Section CNU : 31

Grade : MCF

HDR : non ☒ ; oui ☐ Date de soutenance..... Discipline :

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : UMLP, UFR ST, Bât. E, 16 Route de Gray, 25030 Besançon cedex,

Tél : 03 81 66 61 44 ; email : priscila.gomes@univ-fcomte.fr

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : Laboratoire SINERGIES, UR 4662, Pr Auber Frédéric

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

Laboratoire SINERGIES, UR 4662, équipe Ingénierie de la Santé, UFR ST / CHU, Besançon

- Directeur : Fabien PICAUD ; co-directeur : Priscila GOMES

- email : fabien.picaud@univ-fcomte.fr

Co-encadrant : Pr F. Auber (Chirurgie Pédiatrique) ; Dr V. Pereira (Service Hématologie-Oncologie Pédiatrique) – CHU Besançon

NeuroAI-MultiBlast : ligands multicibles guidés par l'IA pour le neuroblastome de haut risque : de l'intégration multi-omique aux validations *in vitro*

Le projet proposé s'inscrit dans le contexte du neuroblastome de haut risque, tumeur solide extra crânienne la plus fréquente chez l'enfant de moins de cinq ans, dont la survie globale demeure inférieure à 40% malgré des protocoles multimodaux très intensifs associant chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie à haute dose, thérapie de différenciation et immunothérapie anti-GD2. L'accumulation de cibles prometteuses et d'essais précoces n'a, à ce jour, conduit qu'à l'intégration de très peu d'agents ciblés en première ligne, ce qui souligne l'écart entre les avancées biologiques et la traduction thérapeutique. Dans ce contexte, les approches reposant sur des ligands multicibles dirigés, capables de moduler plusieurs voies pathologiques à la fois, apparaissent comme une alternative particulièrement adaptée à la complexité moléculaire du neuroblastome et aux phénomènes de résistance qui en découlent. Le projet de thèse vise ainsi à concevoir et à valider des ligands multicibles guidés par l'intelligence artificielle, en transposant au neuroblastome la philosophie méthodologique de programmes récents dédiés aux ligands multicibles en cancérologie.

La première étape du travail consistera à établir un socle biologique robuste pour la conception de ces ligands multicibles. Le doctorant analysera les données issues des grandes initiatives internationales de priorisation des cibles du neuroblastome et de la littérature récente pour sélectionner un ensemble cohérent de protéines « pivot » impliquées dans la progression tumorale, la réponse au stress réplicatif, la survie cellulaire et la résistance thérapeutique. Ce panel comprendra par exemple des kinases telles qu'ALK ou Aurora A, des modulateurs de l'apoptose (BCL2) ainsi que des voies métaboliques et transcriptionnelles d'intérêt comme la voie des polyamines ou les récepteurs nucléaires PPAR. L'objectif n'est pas de se limiter à une cible unique, mais de définir un petit réseau de cibles dont la modulation simultanée pourrait, en théorie, produire un effet antitumoral plus profond et plus durable qu'une approche monospécifique.

Sur cette base biologique, le projet développera une représentation structurale réaliste de ces cibles afin de mieux refléter leur comportement dans un environnement physiologique. Plutôt que d'utiliser uniquement des structures cristallines statiques, le doctorant mettra en œuvre des simulations de dynamique moléculaire pour relaxer ces protéines dans un milieu explicite (eau, ions, température et pression physiologiques). Cette étape permettra de capturer la flexibilité conformationnelle des cibles, de mettre en évidence des poches de liaison transitoires ou allostériques et de mieux caractériser les surfaces d'interaction impliquant des interfaces protéine-protéine. Les différentes conformations issues de ces simulations seront ensuite analysées afin d'identifier et de classer les cavités pertinentes pour le design de ligands multicibles, qu'il s'agisse de sites catalytiques, de poches allostériques ou de régions impliquées dans des complexes multiprotéiques.

Une fois ce paysage de cibles et de cavités défini, le cœur du projet consistera à construire un flux de travail associant criblage virtuel, intelligence artificielle et simulations pour explorer l'espace chimique de manière efficace. Le doctorant constituera d'abord, à partir de grandes bases de données de composés comme ZINC, ChEMBL, BindingDB, un ensemble de molécules « drug-like » respectant des critères simples de pharmacochimie (masse, lipophilie, règles de type Lipinski) afin de maximiser les chances d'identifier des candidats utilisables en pratique. Sur ce réservoir de ligands potentiels, des modèles d'apprentissage

profond – réseaux neuronaux convolutifs, réseaux de graphes moléculaires ou architectures hybrides – seront déployés pour prédire les affinités de liaison vis-à-vis de chacune des cibles du panel, en exploitant à la fois les descripteurs moléculaires des ligands et les informations structurales des sites de liaison. Les données d’affinité et les corrélations inter-cibles pourront également être analysées. Afin d’affiner les résultats, une procédure couplée de docking multiprotéique, en utilisant pour chaque cible non pas une seule structure, mais un ensemble de conformations représentatives issues de la dynamique moléculaire. Cette stratégie doit permettre d’évaluer la capacité d’un même ligand à adopter des modes de liaison compatibles avec différentes poches et états conformationnels, ce qui est au cœur de la notion de ligands multicibles.

Les poses de docking obtenues seront triées selon des critères de score, de cohérence géométrique et d’interactions clés conservées. Une procédure de reclassement des poses à l’aide des réseaux neuronaux (code GNINA) sera mise en place pour la prédiction de l’affinité. Cet étage permettra de hiérarchiser automatiquement des centaines de milliers de molécules selon leur potentiel multicible, en faisant émerger un sous-ensemble restreint de candidats présentant un profil théorique favorable sur plusieurs cibles à la fois.

Pour un nombre encore plus réduit de complexes ligands–cibles, des simulations de dynamique moléculaire compléteront l’analyse, en vérifiant la stabilité de la liaison, l’évolution des interactions au cours du temps et la robustesse de la reconnaissance dans un environnement solvaté.

L’aboutissement numérique de cette démarche sera un portefeuille très restreint de ligands multicibles, idéalement disponibles dans le commerce, qui seront alors engagés dans une phase de validation expérimentale sur des modèles cellulaires de neuroblastome. Le doctorant travaillera en interaction étroite avec les partenaires biologistes pour mettre en place des tests standardisés de viabilité, de prolifération et d’apoptose. Des essais colorimétriques de type MTT permettront de quantifier l’impact des ligands sur la viabilité globale, tandis que l’incorporation de BrdU renseignera plus finement sur l’inhibition de la prolifération. La cytométrie en flux, via un double marquage annexine V / iodure de propidium, sera utilisée pour distinguer apoptose précoce, apoptose tardive et nécrose, et ainsi caractériser la nature de la mort cellulaire induite. Au-delà d’une simple mesure d’efficacité, une attention particulière sera portée à la voie PPAR : en combinant les ligands multicibles identifiés avec des agonistes et antagonistes de référence, il sera possible d’examiner si une partie de l’effet antitumoral passe par l’activation de ces récepteurs nucléaires et si cette composante peut être modulée ou renforcée.

Au fil de ces étapes, le projet ambitionne de fournir non seulement quelques candidats ligands prometteurs, mais surtout une méthode intégrée, reproductible et généralisable pour la découverte de ligands multicibles guidée par IA dans les cancers pédiatriques. La combinaison d’une priorisation biologique structurée, d’une modélisation réaliste des cibles, d’outils d’intelligence artificielle appliqués au criblage massif et de validations expérimentales quantitatives constitue un cadre méthodologique transposable à d’autres pathologies où la redondance et l’intrication des voies de signalisation rendent les approches « une cible – un médicament » insuffisantes. Pour le neuroblastome de haut risque, cette thèse offre la perspective de rapprocher la compréhension fine de la maladie de nouvelles stratégies pharmacologiques véritablement adaptées à sa complexité moléculaire, en ouvrant la voie à des développements ultérieurs en termes de transfert de technologie, de propriété intellectuelle et de collaborations cliniques.

Financement du projet – partie Recherche

Le financement du projet sera intégralement assuré par les crédits récurrents (CR 3600) du laboratoire SINERGIES

Le doctorant bénéficiera :

- des ressources de calcul du Mésocentre de Franche-Comté et, le cas échéant, de ressources nationales (Jean Zay) déjà mobilisées par l'équipe EA4662 pour des études de docking / dynamique moléculaire à grande échelle ;
- d'un poste informatique de travail dédié au laboratoire et des moyens de culture cellulaire et de cytométrie via la plateforme hébergée à l'UFR Santé (Batiment Rabelais) pour les validations in vitro et nos personnels de l'UR4662 attachée à cette plateforme.

Connaissances et compétences requises

Ce projet, fortement méthodologique et interdisciplinaire, s'adresse à un(e) candidat(e) de M2 ou équivalent avec :

- solide bagage en physique / chimie / biophysique computationnelle (MD, docking),
- intérêt pour l'IA appliquée à la découverte de médicaments (CNN, GNN, data-driven screening),
- appétence pour la biologie du cancer et la pharmacologie

La maîtrise d'outils de simulation (NAMD, VMD, codes de docking) et de programmation scientifique (Python) sera un atout majeur, de même qu'une capacité à interagir avec des biologistes et cliniciens.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Le neuroblastome de haut risque demeure l'un des cancers pédiatriques les plus difficiles à traiter, avec une survie globale inférieure à 40% malgré des protocoles multimodaux très intensifs. Ce projet de thèse propose d'exploiter l'intelligence artificielle pour concevoir des ligands multicibles capables de moduler simultanément plusieurs voies clés impliquées dans la progression et la résistance du neuroblastome, en dépassant la logique classique « une cible – un médicament ». À partir des données biologiques et des priorisations internationales, un réseau de cibles « hub » sera défini (kinases, modulateurs de l'apoptose et de voies métaboliques telles que la voie des polyamines ou les récepteurs PPAR). Le projet s'appuiera ensuite sur des simulations de dynamique moléculaire pour obtenir des structures tridimensionnelles relaxées de ces protéines dans des conditions physiologiques, afin de révéler des cavités de liaison réalistes et parfois inédites. Sur cette base, des modèles d'apprentissage profond (réseaux convolutifs, réseaux de graphes) seront entraînés pour prédire les affinités de ligands issus de grandes bases de données « drug-like », avant un criblage par docking multiprotéique et une validation par dynamique moléculaire des complexes les plus prometteurs. Les candidats multicibles disponibles commercialement seront finalement testés sur des lignées de neuroblastome, en combinant mesures de viabilité, de prolifération et d'apoptose, avec un focus particulier sur l'implication de la voie PPAR. En articulant de manière cohérente IA, modélisation moléculaire et validation expérimentale, cette thèse vise à ouvrir la voie à une nouvelle génération de traitements multicibles pour le neuroblastome pédiatrique.

High-risk neuroblastoma remains one of the most challenging pediatric cancers, with overall survival below 40% despite highly intensive multimodal treatment protocols. This project aims to leverage artificial intelligence to design multi-target ligands that can simultaneously modulate several key pathways involved in neuroblastoma progression and therapy resistance, thereby moving beyond the traditional “one target – one drug” paradigm.

Building on current biological knowledge and international prioritization efforts, a network of hub targets will be defined, including kinases, cell-cycle regulators, DNA damage response factors, apoptosis modulators and metabolic or transcriptional nodes such as the polyamine pathway and PPAR nuclear receptors. Molecular dynamics simulations will be used to generate an ensemble of three-dimensional structures of these proteins under physiological conditions, revealing realistic and sometimes overlooked binding cavities. On top of this structural framework, deep learning models (convolutional and graph neural networks) will be trained to predict ligand affinities for large “drug-like” compound libraries, prior to multi-target docking campaigns and molecular dynamics validation of the most promising ligand–target complexes. Commercially available multi-target candidates will eventually be tested on neuroblastoma cell lines using standard viability, proliferation and apoptosis assays, with a specific focus on the contribution of the PPAR pathway. By tightly integrating AI, molecular modelling and experimental validation, this PhD work aims to lay the foundations for a new generation of multi-target treatments in pediatric neuroblastoma.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous :

2 choix possibles maximum –les intitulés sont ceux d’ABG),

- Chimie
- Santé, médecine humaine, vétérinaire

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet) :

- Ligands multicibles
- Conception de médicaments in silico
- Docking moléculaire
- Dynamique moléculaire
- Neuroblastome