



ACS Medicinal Chemistry Letters
 June 2024 Volume 15, Issue 6
 pubs.acs.org/acsmckletters

A Potent Solution for Tumor Growth and Angiogenesis Suppression via an ELR/CXCL-CXCR1/2 Pathway Inhibitor
 Oksana Grivas, Maera Dafes, Julie Le Du, Olivia Rastin, Leticia Christina Pires Gonçalves, Lou Mares, Sandra Lucas-Gervais, Yihai Cao, Luc Demange, Gilles Pignatelli, Rachid Benhida, and Cyril Ronco

One This ACS Med. Chem. Lett. 2024, 15, 841–856

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

ABSTRACT: CXCR1/2 heterodimeric G-protein-coupled receptors (GPCRs) are essential for tumor growth and angiogenesis, making them attractive drug targets. In clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), where CXCR1/2 is overexpressed, inhibition studies are limited. Building on previous research efforts, we investigated the N³-daphnane analogues as ELR/CXCL-CXCR1/2 inhibitors. Evaluation on ccRCC and HNSCC cell lines and 10 cultured tumors identified compound 10 as a lead molecule, exhibiting significant inhibition of tumorigenesis, angiogenesis, and neo-angiogenesis. It demonstrated strong interference with the signaling pathway, with high selectivity toward brain. In vivo studies in orthotopic xenograft and RCC-transplanted mice showed notable antitumor, antiangiogenic, and antiangiogenic effects after oral administration and local delivery. Compound 10 emerges as a promising candidate for further preclinical development as an oral anticancer and antiangiogenic drug targeting the ELR/CXCL-CXCR1/2 pathway.

KEYWORDS: N³-daphnane, CXCR1/2 inhibitor, anti-tumor, anti-angiogenic, oral drug, pharmacological profile, renal cell carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma, ELR/CXCL inhibitor

Angiogenesis, the process of developing a new vascular network from pre-existing vasculature, plays a pivotal role in tumor progression and angiogenesis. Cancer cell survival relies on a continuous supply of oxygen and nutrients and the removal of waste products. Consequently, targeting angiogenic growth factors or their corresponding receptors has emerged as a well-established and compelling strategy in anticancer drug therapy. Several small-molecule inhibitors, such as vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, and integrin inhibitors, have achieved the status of gold standards for treating a large number of cancers. While many angiogenesis inhibitors primarily target the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway, a range of vascular kinase inhibitors (TKIs), immunomodulatory drugs, and inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway also exhibit potent antiangiogenic properties.^{1–3} Hemangiomas often fail to sustain long-term efficacy. Tumors frequently adapt to neo-vascularization blockade by either compensating for the inhibition of one of these drugs by multiple adverse effects. For instance, targeting the receptor for the pro-angiogenic factor VEGF, such as VEGFR, is well established in the treatment of cancer therapy. The leading member of the ELR/CXCL cytokine family, CXCL16 (also known as monokine 4, or M4) plays pivotal roles in a wide range of cancers, including prostate, ovarian, brain, and

expression of the lymphatic network.⁴ This in turn promotes the migration of malignant cells to healthy tissues, ultimately leading to the formation of metastases. The increasing effectiveness of drugs targeting VEGF and its associated receptors suggests the involvement of alternative angiogenic factors that contribute to disease. This includes the overexpression of redundant angiogenic cytokines. Specifically within tumor tissues, a subset of cytokines known as ELR/CXCL (comprising CXCL1–3, 5–8) and their two G-protein-coupled receptors, CXCR1 and CXCR2, have been identified as potent stimulators of cancer cell proliferation, inflammation, and angiogenesis. Importantly, these factors remain underexplored in the realm of cancer therapy.⁵ The leading member of the ELR/CXCL cytokine family, CXCL16 (also known as monokine 4, or M4) plays pivotal roles in a wide range of cancers, including prostate, ovarian, brain, and

Received: January 31, 2024
 Revised: March 15, 2024
 Accepted: March 26, 2024
 Published: April 5, 2024

ACS Publications
 © 2024 American Chemical Society

Last work selected for Front Cover of *ACS Med Chem Letters*!



Monsieur Emmanuel Macron,
 Président de la République
 j' prie Monsieur Cyril Ronco

de bien vouloir assister au discours qu'il prononcera sur l'avenir de la recherche
 le jeudi 7 décembre 2023 à 10 heures 45,
 au Palais de l'Élysée.



Invitation at *Elysée Palace* for the speech of President Emmanuel Macron for the future of Research.

Résistance aux traitements : une histoire d'équilibre

Lancer une attaque violente contre une cible thérapeutique induirait une riposte d'une même ampleur. Enseignant-chercheur en chimie, **Cyril Ronco**, bouleverse un paradigme.

Bio express
 1984 : naissance à Cannes.
 2010 : doctorat en chimie organique à l'Université de Rouen.
 2011 : nommé membre de la Fondation Humboldt.
 2019 : prix du jeune chercheur de la Société de Chimie Thérapeutique.
 2023 : nomination à l'Institut Universitaire de France, qui rassemble un ensemble d'enseignants-chercheurs sélectionnés par un jury international pour la qualité de leurs recherches.

« Lorsque le système subit des contraintes, il a tendance à résister ou à s'y opposer. Ce principe pourrait être étendu en concept universel : il est en effet valable pour tout système vivant, et dans tous les domaines. La botanique, la médecine, la géopolitique ou encore l'éducation. Chimiste, ou philosophe, Cyril Ronco, fraîchement nommé membre junior de l'Institut Universitaire de France. Il a répondu de la question et répond avec beaucoup d'à-propos : « Dans le système universitaire impérial, on désigne les personnes titulaires d'un diplôme de doctorat, des PhD. Sapez-vous ce que cela signifie ? Docteur en philosophie ! ». Le ton est donné. Enseignant-chercheur, Cyril Ronco a besoin de prescrire de la hauteur et il le fait, même lorsqu'il dispense avec passion ses cours sur la chimie à mon sens, au moins aussi important que la recherche ; la science repose avant tout sur la transmission des connaissances. C'est tout petit que l'Alpbais est tombé dans la marmite de cette spécialité essentielle à faire progresser les thérapeutiques. Il a seulement 9 ans lorsqu'il plongeait dans l'encyclopédie de ses parents, il découvre que, « grâce au génie de l'homme », des médicaments sont créés à partir du pétrole. « Trente ans plus tard, je trouve ça toujours aussi magique ! »

Un projet majeur
 Aujourd'hui, ses recherches portent sur la résistance aux thérapies anticancéreuses et antimétaboliques, avec un objectif : développer les moyens de la contourner. Un projet majeur, sachant que ce phénomène est responsable de nombreux échecs thérapeutiques. « Le mécanisme de résistance est proportionnel à l'intensité de la contrainte appliquée. En clair, plus on traite un patient par un médicament ultraspécifique et à doses élevées, plus la résistance à cette contrainte est rapide et intense », vulgarise le chercheur, illustrations à l'appui. « Certaines thérapies ciblées contre le cancer ont été portées de grands espoirs, avant qu'on ne se retrouve confrontés à des mécanismes de résistance très puissants, induisant des rechutes. Ce type de résistance ne se rencontre pas avec des médicaments, dispensés de façon plus douce et diffuse, comme le paracétamol. Et le chercheur de proposer un changement de paradigme dans l'approche thérapeutique. « C'est un déséquilibre de manière douce et lente un système qu'on peut espérer l'atteindre si on l'fait lent. À mon avis, de concevoir une approche plus mesurée, utilisant des médicaments moins spécifiques, dirigés contre des cibles plus pertinentes ».

NANCY CATTAN
 ncattan@nicematin.fr

Highlight interview and article in local press *Nice-Matin*.



ANTIBIORÉSISTANCE De nouvelles molécules à l'assaut des bactéries multirésistantes

Fluo sans vent, la résistance aux antibiotiques risque de gêner des millions de soins par an dans un avenir proche. Des molécules innovantes et efficaces sont donc indispensables. Et Theraem, leader après avoir eu un succès historique.

La résistance aux antibiotiques est la cause de décès la plus fréquente au monde. Elle est responsable de 25 à 35 millions de décès par an dans le monde. Selon une étude internationale, près de 1,2 million de personnes sont décédées dans le monde des suites de ces infections en 2019. L'Organisation mondiale de la Santé estime que ce chiffre pourrait atteindre 10 millions en 2050.

Elle entraîne également la pandémie d'antibiorésistance. Elle constitue un véritable enjeu de santé publique, notamment dans les pays à faible revenu, où les antibiotiques sont utilisés de manière excessive. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections.

« Nous sommes à l'assaut des bactéries multirésistantes », déclare Laurent Boyer, directeur de la recherche et développement chez Theraem.

Une innovation qui a été récompensée par le prix de l'innovation de l'Université Côte d'Azur.

De l'antibiorésistance à l'antibiotique

Laurent Boyer, qui a rejoint Theraem en 2012 pour devenir directeur de recherche et développement, explique : « Nous recherchons de nouvelles molécules innovantes pour combattre les bactéries multirésistantes. C'est un défi de taille, car ces bactéries ont développé des mécanismes de résistance qui leur permettent de résister à nos antibiotiques. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

« Lors de la conception de molécules innovantes, nous avons pu bénéficier d'une expertise de pointe dans le domaine de la chimie médicinale, notamment à l'Université Côte d'Azur. Cette expertise a été précieuse pour nous permettre de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

Des tests concluants

En 2019, l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré l'antibiorésistance une menace de santé publique. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

« Lors de la conception de molécules innovantes, nous avons pu bénéficier d'une expertise de pointe dans le domaine de la chimie médicinale, notamment à l'Université Côte d'Azur. Cette expertise a été précieuse pour nous permettre de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

« Lors de la conception de molécules innovantes, nous avons pu bénéficier d'une expertise de pointe dans le domaine de la chimie médicinale, notamment à l'Université Côte d'Azur. Cette expertise a été précieuse pour nous permettre de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

Des tests concluants

En 2019, l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré l'antibiorésistance une menace de santé publique. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

« Lors de la conception de molécules innovantes, nous avons pu bénéficier d'une expertise de pointe dans le domaine de la chimie médicinale, notamment à l'Université Côte d'Azur. Cette expertise a été précieuse pour nous permettre de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

« Lors de la conception de molécules innovantes, nous avons pu bénéficier d'une expertise de pointe dans le domaine de la chimie médicinale, notamment à l'Université Côte d'Azur. Cette expertise a été précieuse pour nous permettre de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

Des tests concluants

En 2019, l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré l'antibiorésistance une menace de santé publique. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

« Lors de la conception de molécules innovantes, nous avons pu bénéficier d'une expertise de pointe dans le domaine de la chimie médicinale, notamment à l'Université Côte d'Azur. Cette expertise a été précieuse pour nous permettre de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

« Lors de la conception de molécules innovantes, nous avons pu bénéficier d'une expertise de pointe dans le domaine de la chimie médicinale, notamment à l'Université Côte d'Azur. Cette expertise a été précieuse pour nous permettre de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

Des tests concluants

En 2019, l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré l'antibiorésistance une menace de santé publique. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

« Lors de la conception de molécules innovantes, nous avons pu bénéficier d'une expertise de pointe dans le domaine de la chimie médicinale, notamment à l'Université Côte d'Azur. Cette expertise a été précieuse pour nous permettre de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

« Lors de la conception de molécules innovantes, nous avons pu bénéficier d'une expertise de pointe dans le domaine de la chimie médicinale, notamment à l'Université Côte d'Azur. Cette expertise a été précieuse pour nous permettre de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

Des tests concluants

En 2019, l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré l'antibiorésistance une menace de santé publique. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles molécules innovantes. C'est ce que fait Theraem, leader après avoir eu un succès historique. Elle a développé une nouvelle famille de molécules innovantes, qui a permis de réduire de moitié le temps de traitement de certaines infections. »

le mag.ÉCO

Roca Therapeutics se bat CONTRE LE CANCER DE L'ŒIL

Coup de cœur
La levée de fonds bouclée par la startup niçoise lui permettra de continuer ses recherches pour lutter contre le cancer de l'œil.

Depuis plus de dix ans, quatre chercheurs niçois – deux biologistes, Maeva Dufies et Gilles Pagès de l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement de Nice (IRCAN), et deux chimistes, Cyril Ronco et Rachid Benhida de l'Institut de Chimie de Nice (ICN), – travaillent pour comprendre les mécanismes de résistance dans les cancers, plus précisément le mélanome oculaire (de l'œil), très agressif. De leurs travaux sont nées en 2019 une molécule brevetée, la RCT001, et une biotech Roca Therapeutics en avril 2021 à Nice. Celle-ci vient de clôturer une levée de fonds – dont le montant reste confidentiel – qui leur permet de poursuivre leurs recherches pour transformer la RCT001 en potentiel médicament.

Le produit
« Notre molécule est une sorte de torpille chimique qui va toucher les cellules tumorales, les vaisseaux sanguins et les muqueuses cellulaires du système immunitaire », explique Maeva Dufies, cofondatrice et pdg de Roca Therapeutics. Le tour de financement d'amorçage mené par 28 Fonds Avenir Santé II et la SAI I Sud-Est qui nous permet de valider notre candidat médicament, de faire toutes les démonstrations in vitro et in vivo, de mieux comprendre le mécanisme d'action de notre molécule. On avait la théorie, maintenant, on a les premières preuves. Le cancer de l'œil n'est pas le seul concerné par la RCT001 : « Elle fonctionnera aussi sur ceux de la tête, du cou et du rein. »

L'investissement
Pas de chiffre d'affaires pour la biotech créée à Nice en avril 2021 et il n'y en aura pas avant longtemps », confirme sa pdg et cofondatrice car la commercialisation du médicament issu de la molécule n'est pas prévue avant plusieurs années. D'où la levée de fonds qui vient d'être clôturée. Pour autant, les recherches de Roca Therapeutics intéressent. Avant même sa création, « Nous avons été accompagnés par l'incubateur Pica-Est, soutenus financièrement par l'Université Côte d'Azur. » En tout, la startup a levé 3 M€ grâce aux différents financements privés et publics qu'il s'agit d'une co-maturation de la SATT Sud-Est, de subventions du Cancéropôle PACA, de la bourse French Tech Émergence de Bpifrance. « Nous avons aussi été lauréats du concours iLab 2022 [qui récompense les projets de création d'entreprises de technologies innovantes, ndr] et du Programme d'investissement d'avenir (PIA) 3. » Roca Therapeutics – qui a un contrat de collaboration avec le CNRS dont sont issus les fondateurs et dont elle exploite les brevets – compte douze collaborateurs.



La plus-value
Certes, la molécule brevetée par Roca Therapeutics n'en est encore qu'à un stade de développement précoce. Il lui faudra passer bien des étapes pour prouver son efficacité et sa non-toxicité chez l'homme avant d'être commercialisée mais « il n'existe pas à ce jour de traitement efficace – même un peu palliatif – pour traiter le mélanome oculaire qui est très rare et qui a un mauvais pronostic », explique Maeva Dufies. Pourquoi le cancer de l'œil ? Parce qu'il est en impasse thérapeutique. « On espère un jour sauver des vies. Notre stratégie est d'aller sur des cancers où la cible thérapeutique est très présente et participe à l'agressivité de la maladie. »

Le défi
« Gélule ? Cachet ? Nous allons devoir définir le meilleur enrobage pour administrer le produit actif à l'homme, explique la dirigeante qui, avec son équipe, l'avait déjà déterminé lors de l'étape préclinique. Nous avons alors opté pour une solution liquide. »

L'objectif
Les prochaines étapes ? « On recherche des partenaires pour notre levée de fonds en série A, prévue mi-2023, pour financer l'essai clinique chez les patients atteints d'un mélanome oculaire métastatique ainsi que chez ceux souffrant d'un cancer du rein, de la tête et du cou métastatique. » Les résultats ne sont pas attendus avant 2026. Et puis ? Si tout se passe comme prévu, Roca Therapeutics envisage de licencier ses brevets à un grand laboratoire pharmaceutique qui réalisera la phase 3 des essais et commercialisera le médicament.

Le défi
« Gélule ? Cachet ? Nous allons devoir définir le meilleur enrobage pour administrer le produit actif à l'homme, explique la dirigeante qui, avec son équipe, l'avait déjà déterminé lors de l'étape préclinique. Nous avons alors opté pour une solution liquide. »

L'objectif
Les prochaines étapes ? « On recherche des partenaires pour notre levée de fonds en série A, prévue mi-2023, pour financer l'essai clinique chez les patients atteints d'un mélanome oculaire métastatique ainsi que chez ceux souffrant d'un cancer du rein, de la tête et du cou métastatique. » Les résultats ne sont pas attendus avant 2026. Et puis ? Si tout se passe comme prévu, Roca Therapeutics envisage de licencier ses brevets à un grand laboratoire pharmaceutique qui réalisera la phase 3 des essais et commercialisera le médicament.

Le défi
« Gélule ? Cachet ? Nous allons devoir définir le meilleur enrobage pour administrer le produit actif à l'homme, explique la dirigeante qui, avec son équipe, l'avait déjà déterminé lors de l'étape préclinique. Nous avons alors opté pour une solution liquide. »

Fundraising for Roca Therapeutics – completion of seed funding round.

L'investissement
Pas de chiffre d'affaires pour la biotech créée à Nice en avril 2021 et il n'y en aura pas avant longtemps », confirme sa pdg et cofondatrice car la commercialisation du médicament issu de la molécule n'est pas prévue avant plusieurs années. D'où la levée de fonds qui vient d'être clôturée. Pour autant, les recherches de Roca Therapeutics intéressent. Avant même sa création, « Nous avons été accompagnés par l'incubateur Pica-Est, soutenus financièrement par l'Université Côte d'Azur. » En tout, la startup a levé 3 M€ grâce aux différents financements privés et publics qu'il s'agit d'une co-maturation de la SATT Sud-Est, de subventions du Cancéropôle PACA, de la bourse French Tech Émergence de Bpifrance. « Nous avons aussi été lauréats du concours iLab 2022 [qui récompense les projets de création d'entreprises de technologies innovantes, ndr] et du Programme d'investissement d'avenir (PIA) 3. » Roca Therapeutics – qui a un contrat de collaboration avec le CNRS dont sont issus les fondateurs et dont elle exploite les brevets – compte douze collaborateurs.

Le défi
« Gélule ? Cachet ? Nous allons devoir définir le meilleur enrobage pour administrer le produit actif à l'homme, explique la dirigeante qui, avec son équipe, l'avait déjà déterminé lors de l'étape préclinique. Nous avons alors opté pour une solution liquide. »

L'objectif
Les prochaines étapes ? « On recherche des partenaires pour notre levée de fonds en série A, prévue mi-2023, pour financer l'essai clinique chez les patients atteints d'un mélanome oculaire métastatique ainsi que chez ceux souffrant d'un cancer du rein, de la tête et du cou métastatique. » Les résultats ne sont pas attendus avant 2026. Et puis ? Si tout se passe comme prévu, Roca Therapeutics envisage de licencier ses brevets à un grand laboratoire pharmaceutique qui réalisera la phase 3 des essais et commercialisera le médicament.

Le défi
« Gélule ? Cachet ? Nous allons devoir définir le meilleur enrobage pour administrer le produit actif à l'homme, explique la dirigeante qui, avec son équipe, l'avait déjà déterminé lors de l'étape préclinique. Nous avons alors opté pour une solution liquide. »

L'objectif
Les prochaines étapes ? « On recherche des partenaires pour notre levée de fonds en série A, prévue mi-2023, pour financer l'essai clinique chez les patients atteints d'un mélanome oculaire métastatique ainsi que chez ceux souffrant d'un cancer du rein, de la tête et du cou métastatique. » Les résultats ne sont pas attendus avant 2026. Et puis ? Si tout se passe comme prévu, Roca Therapeutics envisage de licencier ses brevets à un grand laboratoire pharmaceutique qui réalisera la phase 3 des essais et commercialisera le médicament.

