

TRANSCRIPTOMIQUE UNICELLULAIRE  
ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE



# CANCERS SOLIDES

CE QU'UNE APPROCHE INSPIRÉE DE

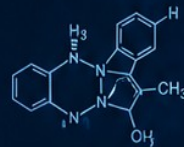
# C2S-SCALE

POURRAIT PRÉDIRE POUR  
LE FENBENDAZOLE,  
LE MÉBENDAZOLE  
ET L'IVERMECTINE

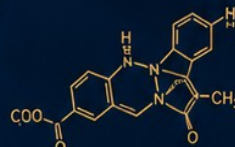
Analyse des mécanismes  
cellulaires, des voies de  
signalisation et des populations  
résistantes dans **10 cancers  
solides majeurs**

## 10 CANCERS ÉTUDIÉS

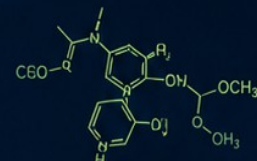
- Cholangiocarcinome
- Carcinome hépatocellulaire
- Cancer colorectal
- Cancer du pancréas
- Mélanome métastatique
- Cancer de l'endomètre
- Cancer du sein triple négatif
- Cancer du col de l'utérus
- Cancer de l'ovaire résistant aux traitements
- Cancer de la prostate avancé



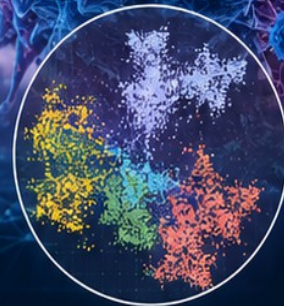
FENBENDAZOLE



MÉBENDAZOLE



IVERMECTINE



CARTOGRAPHIE  
TRANSCRIPTOMIQUE  
UNICELLULAIRE



COMPRÉHENSION  
DES POPULATIONS  
CELLULAIRES



ANALYSE DES VOIES  
DE SIGNALISATION  
CLÉS



IDENTIFICATION DES  
CIBLES THÉRAPEUTIQUES  
POTENTIELLES



GÉNÉRATION  
D'HYPOTHÈSES  
BIOLOGIQUES



SOUTENU PAR  
L'INTELLIGENCE  
ARTIFICIELLE

HYPOTHÈSES BIOLOGIQUES – RECHERCHE PRÉCLINIQUE – AUCUNE AFFIRMATION D'EFFICACITÉ CLINIQUE

Les informations présentées dans cet ouvrage sont destinées à soutenir la recherche scientifique et ne constituent pas un avis médical.

# Ce qu'une intelligence artificielle spécialisée dans le langage des cellules pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine dans le cancer

## Introduction

L'émergence de l'intelligence artificielle appliquée à la biologie ouvre aujourd'hui des perspectives inédites dans la compréhension des maladies complexes comme le cancer.

Parmi les avancées les plus prometteuses figure le développement de modèles capables d'analyser les données de transcriptomique unicellulaire, c'est-à-dire l'expression des gènes au niveau de chaque cellule individuelle composant une tumeur.

Cette approche permet d'aller bien au-delà de l'analyse classique du cancer considéré comme une masse homogène. Une tumeur est en réalité un écosystème complexe composé de cellules cancéreuses, de cellules immunitaires, de fibroblastes, de cellules endothéliales et de nombreuses autres populations cellulaires interagissant en permanence.

Des modèles récents comme C2S-Scale (Cell2Sentence-Scale) ont été conçus pour interpréter ces gigantesques ensembles de données biologiques. Leur objectif est de prédire comment différentes populations cellulaires pourraient réagir à une perturbation biologique telle qu'un médicament, une cytokine ou une modification génétique.

Dans ce contexte, certaines molécules repositionnées suscitent un intérêt croissant au sein de la communauté scientifique. Parmi elles figurent le **fenbendazole**, le **mébendazole** et l'**ivermectine**, trois médicaments initialement développés pour d'autres indications mais ayant montré, dans diverses études précliniques, des effets potentiels sur plusieurs mécanismes impliqués dans la progression tumorale.

**Le fenbendazole et le mébendazole** appartiennent à la famille des benzimidazoles. Ils sont connus pour interagir avec les microtubules cellulaires, des structures essentielles à la division cellulaire. Plusieurs travaux suggèrent également une influence possible sur le métabolisme énergétique des cellules tumorales et sur certaines populations de cellules souches cancéreuses.

**L'ivermectine**, quant à elle, a fait l'objet de nombreuses recherches explorant ses effets potentiels sur diverses voies de signalisation impliquées dans la croissance tumorale, l'inflammation, l'immunité antitumorale et le maintien des cellules souches cancéreuses.

Cependant, malgré l'intérêt suscité par ces observations, les preuves cliniques restent limitées et souvent insuffisantes pour tirer des conclusions définitives concernant leur efficacité thérapeutique contre le cancer,

**L'objectif de ce dossier n'est donc pas d'affirmer une efficacité clinique de ces molécules.**

Il s'agit plutôt d'explorer une question scientifique ,,,

## **Que pourraient prédire les approches modernes de transcriptomique unicellulaire et les modèles d'intelligence artificielle spécialisés dans le langage cellulaire concernant le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine ?**

Pour chaque type de cancer étudié, nous analyserons :

- Les caractéristiques biologiques de la tumeur.
- Les principales voies moléculaires impliquées.
- Les mécanismes cellulaires potentiellement ciblés par ces molécules.
- Les biomarqueurs susceptibles d'influencer la réponse.
- Les hypothèses qu'un modèle de type C2S-Scale pourrait être amené à générer.

Les hypothèses présentées dans ce dossier reposent sur des données précliniques, des observations biologiques et des mécanismes moléculaires connus.

Elles ne constituent pas des preuves d'efficacité clinique et nécessitent des validations expérimentales et cliniques rigoureuses.

# **Chapitre 1 – Glioblastome : ce qu'une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine**

## **Le glioblastome : l'un des cancers les plus complexes à traiter**

Le glioblastome est la forme la plus agressive des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte. Malgré les progrès de la neurochirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie, le pronostic demeure particulièrement sombre.

Cette tumeur présente plusieurs caractéristiques qui expliquent sa résistance aux traitements :

- Une croissance extrêmement rapide.
- Une importante hétérogénéité cellulaire.
- Une forte capacité d'infiltration dans le tissu cérébral.
- La présence de cellules souches cancéreuses particulièrement résistantes.
- Un microenvironnement tumoral fortement immunosuppresseur.

Les analyses modernes de transcriptomique unicellulaire ont montré qu'un glioblastome n'est pas constitué d'un seul type de cellule tumorale mais de multiples sous-populations capables d'évoluer et de s'adapter aux traitements.

Cette plasticité cellulaire constitue l'un des principaux obstacles thérapeutiques.

## **Profil transcriptomique du glioblastome**

Les études de séquençage unicellulaire ont permis d'identifier plusieurs états cellulaires dominants au sein du glioblastome :

- Cellules de type progéniteur neural.
- Cellules de type oligodendrocytaire.
- Cellules de type astrocytaire.
- Cellules mésenchymateuses agressives.

Ces différents états peuvent coexister au sein d'une même tumeur et se transformer les uns dans les autres sous l'effet des pressions thérapeutiques.

Un système comme C2S-Scale serait particulièrement adapté pour analyser ces transitions cellulaires et prédire quelles sous-populations pourraient être les plus sensibles à certaines molécules repositionnées.

# Les principales voies biologiques impliquées

Plusieurs voies moléculaires sont fréquemment dérégulées dans le glioblastome :

- EGFR.
- PI3K/AKT/mTOR.
- STAT3.
- HIF-1 $\alpha$ .
- VEGF.
- NF- $\kappa$ B.

Ces voies participent à :

- La prolifération tumorale.
- L'angiogenèse.
- L'invasion cérébrale.
- L'adaptation au manque d'oxygène.
- L'échappement immunitaire.

Elles représentent donc des cibles théoriquement intéressantes pour les approches de repositionnement thérapeutique.

## Ce que l'on sait du mébendazole

Parmi les trois molécules étudiées dans ce dossier, **le mébendazole** est probablement celle qui dispose du plus grand nombre de données précliniques concernant le glioblastome.

**Le mébendazole** agit principalement par interaction avec les microtubules cellulaires.

Les microtubules jouent un rôle essentiel dans :

- La division cellulaire.
- Le transport intracellulaire.
- La migration des cellules tumorales.

Des travaux expérimentaux ont montré que **le mébendazole** pouvait ralentir la prolifération de cellules de glioblastome et réduire la croissance tumorale dans certains modèles animaux.

Certaines recherches suggèrent également une action sur l'angiogenèse tumorale et sur les cellules souches cancéreuses.

## Ce que l'on sait du fenbendazole

Le **fenbendazole** appartient à la même famille chimique que le **mébendazole**.  
Son mécanisme principal repose également sur la perturbation des microtubules.

**Plusieurs études précliniques ont observé :**

- Une diminution de la prolifération tumorale.
- Une augmentation de l'apoptose.
- Une perturbation du métabolisme énergétique cellulaire.

Toutefois, les données spécifiques au glioblastome restent beaucoup plus limitées que celles disponibles pour le **mébendazole**.

L'intérêt potentiel du fenbendazole réside dans sa capacité à agir simultanément sur la division cellulaire et sur certains mécanismes métaboliques dont dépendent les cellules tumorales.

## Ce que l'on sait de l'ivermectine

L'**ivermectine** a suscité un intérêt croissant en oncologie expérimentale.

**Plusieurs études ont rapporté des effets potentiels sur :**

- La voie Wnt/ $\beta$ -caténine.
- STAT3.
- PI3K/AKT.
- Le stress oxydatif cellulaire.
- L'immunité antitumorale.

Dans le contexte du glioblastome, ces mécanismes sont particulièrement intéressants car ils sont impliqués dans le maintien des cellules souches cancéreuses et dans la résistance aux traitements.

# Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale

En s'appuyant sur les profils transcriptomiques connus du glioblastome, un modèle comme C2S-Scale pourrait potentiellement identifier :

## Populations cellulaires potentiellement sensibles

- Cellules souches cancéreuses CD133+.
- Cellules mésenchymateuses agressives.
- Cellules dépendantes de PI3K/AKT/mTOR.

## Voies biologiques susceptibles d'être perturbées

- Organisation du cytosquelette.
- Métabolisme énergétique tumoral.
- Réponse à l'hypoxie.
- Maintien des cellules souches tumorales.
- Échappement immunitaire.

## Combinaisons théoriques à explorer

- Mébendazole + radiothérapie.
- Fenbendazole + stratégie métabolique.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Mébendazole + ivermectine.
- Fenbendazole + ivermectine.

Ces hypothèses nécessitent naturellement des mises en œuvres officielles pour des validations expérimentales rigoureuses.

Les engagements de nombreux oncologues spécialistes vont peut être permettre ce genre d'exploration pour le bien du grand public malgré la réticence des actionnaires privilégiant la chimiothérapie beaucoup plus rentable !

Les engagements du docteur Makis, Campbell, Seyfried entres autres apporte une lueur d'espoir à des millions de personnes concernées par ces maladies et leur effets délétères ,

## Biomarqueurs potentiels de réponse

Les biomarqueurs les plus pertinents à surveiller pourraient inclure :

- CD133.
- Nestin.
- MGMT.
- EGFR $\nu$ III.
- STAT3.
- HIF-1 $\alpha$ .
- Ki67.

L'identification de signatures transcriptomiques associées à ces biomarqueurs pourrait permettre de mieux sélectionner les patients susceptibles de répondre à certaines stratégies expérimentales.

## Limites actuelles des connaissances

Malgré les résultats encourageants observés dans certains modèles précliniques, aucune preuve clinique officielle n'affirme l'efficacité du **fenbendazole**, du **mébendazole** ou de **l'ivermectine** dans le traitement du glioblastome.

Seuls les centaines de témoignages du monde entier provenant d'utilisateurs indépendants montrent des histoires de réussite sans appels, mais malheureusement sans officialisation par la recherche scientifique faute d'une volonté active du monde médical,

Les mécanismes présentés dans ce chapitre doivent être considérés comme des pistes de recherche nécessitant des validations supplémentaires.

## Conclusion

Le glioblastome constitue probablement l'un des cancers les plus intéressants à étudier à l'aide d'approches de transcriptomique unicellulaire et d'intelligence artificielle biologique.

Parmi les trois molécules analysées, le mébendazole apparaît aujourd'hui comme celle bénéficiant du soutien préclinique le plus important.

L'ivermectine et le fenbendazole présentent également plusieurs mécanismes biologiques susceptibles d'intéresser la recherche future, notamment dans les domaines du métabolisme tumoral, des cellules souches cancéreuses et de l'immunité antitumorale.

Les modèles de nouvelle génération comme C2S-Scale pourraient à l'avenir aider à identifier les sous-populations cellulaires les plus susceptibles de bénéficier de ces approches expérimentales.

# **Chapitre 2 – Cancer du sein triple négatif : ce qu'une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine**

## **Comprendre le cancer du sein triple négatif**

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) représente environ 10 à 15 % des cancers du sein. Il se distingue des autres formes par l'absence de récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et par l'absence de surexpression du récepteur HER2.

Cette particularité limite considérablement les options thérapeutiques ciblées disponibles et explique en partie son agressivité.

Le CSTN se caractérise souvent par :

- Une croissance rapide.
- Un risque accru de récurrence précoce.
- Une importante instabilité génétique.
- Une forte hétérogénéité cellulaire.
- Une présence significative de cellules souches cancéreuses.
- Une adaptation métabolique particulièrement développée.

Les analyses de transcriptomique unicellulaire ont montré que ces tumeurs sont constituées d'une mosaïque complexe de populations cellulaires capables d'évoluer au cours du temps et sous la pression des traitements.

Cette plasticité biologique contribue largement à la résistance thérapeutique observée chez certaines patientes.

# **Le microenvironnement tumoral : un acteur majeur**

Longtemps considéré comme secondaire, le microenvironnement tumoral est aujourd'hui reconnu comme un élément central dans la progression du cancer du sein triple négatif.

Autour des cellules cancéreuses gravitent :

- Des lymphocytes T.
- Des macrophages associés aux tumeurs.
- Des fibroblastes associés au cancer.
- Des cellules endothéliales.
- Des cellules immunitaires suppressives.

Ces populations cellulaires communiquent en permanence par l'intermédiaire de cytokines, de facteurs de croissance et de signaux métaboliques.

L'un des objectifs majeurs des approches modernes consiste à comprendre comment reprogrammer cet écosystème afin de rendre la tumeur plus vulnérable.

C'est précisément le type de problématique pour lequel les outils de type C2S-Scale ont été développés.

## **Les principales voies moléculaires impliquées**

Plusieurs voies biologiques apparaissent régulièrement activées dans le CSTN :

### **PI3K/AKT/mTOR**

Cette voie joue un rôle central dans :

- La survie cellulaire.
- La croissance tumorale.
- Le métabolisme énergétique.
- La résistance thérapeutique.

### **STAT3**

STAT3 est fréquemment associé :

- À l'inflammation chronique.
- À l'échappement immunitaire.
- Au maintien des cellules souches cancéreuses.
- À la progression métastatique.

## **Wnt/ $\beta$ -caténine**

Cette voie contribue à :

- L'auto-renouvellement tumoral.
- La résistance aux traitements.
- La plasticité cellulaire.

## **HIF-1 $\alpha$**

Dans les zones pauvres en oxygène, HIF-1 $\alpha$  favorise :

- L'angiogenèse.
- L'adaptation métabolique.
- L'agressivité tumorale.

## **Les cellules souches cancéreuses : une cible stratégique**

Les cellules souches cancéreuses occupent une place particulière dans le cancer du sein triple négatif.

Ces cellules possèdent plusieurs caractéristiques :

- Résistance accrue à la chimiothérapie.
- Capacité de régénération tumorale.
- Potentiel métastatique élevé.
- Adaptabilité biologique importante.

Plusieurs marqueurs sont régulièrement retrouvés :

- CD44 élevé.
- CD24 faible.
- ALDH1 élevé.
- SOX2.
- OCT4.

Une part importante des recherches actuelles vise à développer des stratégies capables de cibler spécifiquement ces populations cellulaires.

## **Ce que l'on sait du mébendazole**

Le mébendazole est étudié depuis plusieurs années dans différents modèles de cancer du sein.

Ses mécanismes potentiels incluent :

- La perturbation des microtubules.
- Le ralentissement de la division cellulaire.
- L'induction de l'apoptose.
- La diminution de certaines populations de cellules souches tumorales.

Certaines études précliniques suggèrent également un impact sur les mécanismes de migration cellulaire et d'invasion tumorale.

Dans une perspective transcriptomique, le **mébendazole** pourrait théoriquement modifier l'expression de gènes impliqués dans le cycle cellulaire et la résistance thérapeutique.

## Ce que l'on sait du fenbendazole

Le fenbendazole partage plusieurs caractéristiques biologiques avec le mébendazole.

Les données expérimentales disponibles suggèrent :

- Une altération du cytosquelette cellulaire.
- Une inhibition de la prolifération tumorale.
- Une augmentation de l'apoptose.
- Une perturbation du métabolisme énergétique.

Certains chercheurs ont également émis l'hypothèse que le fenbendazole pourrait influencer certaines voies liées à la glycolyse tumorale.

Cette possibilité est particulièrement intéressante dans le CSTN, dont plusieurs sous-types présentent une forte dépendance au glucose.

## Ce que l'on sait de l'ivermectine

L'**ivermectine** est probablement la molécule la plus polyvalente des trois sur le plan mécanistique.

Des travaux précliniques ont rapporté des effets potentiels sur :

- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- STAT3.
- PI3K/AKT/mTOR.
- YAP/TAZ.
- NF- $\kappa$ B.

Ces voies étant directement impliquées dans l'agressivité du CSTN, l'ivermectine attire l'attention de nombreux chercheurs travaillant sur le repositionnement thérapeutique.

Plusieurs études ont également suggéré une action sur les cellules souches cancéreuses et sur certains mécanismes de résistance aux traitements.

## Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale

Si l'on applique les principes de la transcriptomique unicellulaire au cancer du sein triple négatif, un modèle de type C2S-Scale pourrait chercher à identifier les sous-populations cellulaires les plus susceptibles de répondre à ces molécules.

## **Populations cellulaires potentiellement sensibles**

- Cellules souches cancéreuses CD44+/CD24-.
- Cellules présentant une forte activité STAT3.
- Cellules dépendantes de PI3K/AKT/mTOR.
- Populations glycolytiques à forte consommation de glucose.
- Cellules mésenchymateuses impliquées dans les métastases.

## **Voies biologiques susceptibles d'être affectées**

- Organisation des microtubules.
- Métabolisme du glucose.
- Signalisation STAT3.
- Signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine.
- Programmes transcriptionnels associés aux cellules souches tumorales.

## **Réponse immunitaire potentielle**

Le modèle pourrait également analyser :

- Les interactions avec les lymphocytes T.
- Les macrophages tumoraux.
- Les cellules suppressives myéloïdes.
- Les mécanismes de présentation antigénique.

Cette dimension immunologique constitue probablement l'un des domaines les plus prometteurs pour les recherches futures.

## **Combinaisons théoriques à explorer**

Dans une approche purement exploratoire, plusieurs associations pourraient mériter une évaluation préclinique approfondie :

- Mébendazole + chimiothérapie conventionnelle.
- Fenbendazole + stratégie métabolique ciblée.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Fenbendazole + ivermectine.
- Mébendazole + ivermectine.
- Fenbendazole + restriction glucidique.
- Fenbendazole + protocole cétogène.

Ces pistes demeurent des hypothèses biologiques nécessitant des validations rigoureuses.

## **Biomarqueurs potentiels de réponse**

Parmi les biomarqueurs qui pourraient être particulièrement intéressants :

- STAT3.
- SOX2.
- OCT4.
- ALDH1.
- CD44.
- Ki67.
- HIF-1 $\alpha$ .
- GLUT1.
- PD-L1.

L'identification de signatures transcriptomiques spécifiques pourrait permettre de mieux comprendre quels profils tumoraux répondent le mieux à certaines interventions.

## **Les liens avec l'inflammation chronique**

Le cancer du sein triple négatif est fréquemment associé à un environnement inflammatoire important.

Cette inflammation favorise :

- La progression tumorale.
- L'angiogenèse.
- La résistance aux traitements.
- L'échappement immunitaire.

Les interactions entre inflammation chronique, métabolisme tumoral et cellules souches cancéreuses représentent aujourd'hui un domaine majeur de recherche.

## **Limites actuelles des connaissances**

Malgré l'intérêt croissant suscité par le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine, les données disponibles restent principalement précliniques.

Les observations réalisées en laboratoire ou chez l'animal ne permettent pas de conclure à une efficacité clinique chez l'être humain.

Des essais cliniques rigoureux demeurent indispensables pour évaluer leur place éventuelle dans la prise en charge du cancer du sein triple négatif.

## Conclusion

Le cancer du sein triple négatif constitue probablement l'un des terrains les plus intéressants pour l'application de modèles d'intelligence artificielle capables d'analyser les comportements cellulaires à l'échelle individuelle.

Sa forte hétérogénéité, son importante composante inflammatoire, sa dépendance métabolique et la présence de cellules souches cancéreuses en font un candidat particulièrement pertinent pour les approches de transcriptomique unicellulaire.

Parmi les nombreuses hypothèses qui pourraient être explorées, celles concernant les interactions entre métabolisme tumoral, cellules souches cancéreuses, immunité et médicaments repositionnés apparaissent comme les plus prometteuses pour les recherches futures.

Comme pour l'ensemble de ce dossier, ces analyses doivent être considérées comme des pistes scientifiques à explorer et non comme des preuves d'efficacité thérapeutique.

# Chapitre 3 – Cancer colorectal : ce qu'une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine

## Le cancer colorectal : une maladie au carrefour du génome, du microbiote et de l'inflammation

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde. Il résulte d'un processus progressif au cours duquel les cellules de la muqueuse intestinale accumulent des altérations génétiques et épigénétiques qui finissent par conduire à une prolifération incontrôlée.

Contrairement à de nombreux autres cancers, le cancer colorectal évolue dans un environnement biologique particulièrement complexe. La tumeur cohabite en permanence avec :

- Des milliards de bactéries intestinales.
- Le système immunitaire intestinal.
- Les cellules épithéliales digestives.
- Les fibroblastes du stroma.
- Les cellules endothéliales.
- Les cellules inflammatoires infiltrant la tumeur.

Cette proximité permanente avec **le microbiote** fait du cancer colorectal l'un des meilleurs modèles pour étudier les interactions entre métabolisme, inflammation, immunité et progression tumorale.

Les technologies de transcriptomique unicellulaire ont révélé que les tumeurs colorectales sont constituées de nombreuses populations cellulaires différentes qui communiquent continuellement entre elles.

Dans cette perspective, les approches inspirées de C2S-Scale pourraient permettre d'identifier quelles sous-populations cellulaires seraient les plus susceptibles de répondre à certaines interventions thérapeutiques expérimentales.

# Profil transcriptomique du cancer colorectal

Les analyses unicellulaires ont mis en évidence plusieurs populations majeures :

## Cellules tumorales prolifératives

Ces cellules présentent :

- Une forte activité du cycle cellulaire.
- Une importante instabilité génétique.
- Une capacité de division élevée.

## Cellules souches cancéreuses

Elles sont souvent caractérisées par :

- L'expression de LGR5.
- L'expression de CD44.
- Une capacité d'auto-renouvellement.
- Une résistance accrue aux traitements.

## Cellules mésenchymateuses

Ces cellules sont impliquées dans :

- L'invasion tumorale.
- La dissémination métastatique.
- Les phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT).

## Cellules immunitaires

Les tumeurs colorectales contiennent également :

- Des lymphocytes T cytotoxiques.
- Des lymphocytes T régulateurs.
- Des macrophages.
- Des cellules dendritiques.
- Des cellules myéloïdes suppressives.

La composition exacte de cet écosystème influence fortement le pronostic et la réponse aux traitements.

## **La voie Wnt/ $\beta$ -caténine : moteur central du cancer colorectal**

L'une des caractéristiques biologiques les plus importantes du cancer colorectal est l'activation quasi systématique de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine.

Cette activation résulte souvent de mutations touchant :

- APC.
- CTNNB1.
- AXIN1.
- AXIN2.

Lorsque cette voie devient hyperactive, elle favorise :

- La prolifération cellulaire.
- La survie tumorale.
- Le maintien des cellules souches cancéreuses.
- La résistance thérapeutique.

Cette particularité fait de Wnt/ $\beta$ -caténine une cible d'intérêt pour les approches de repositionnement thérapeutique.

## **Inflammation chronique et progression tumorale**

Le cancer colorectal est fortement influencé par les mécanismes inflammatoires.

Plusieurs cytokines jouent un rôle important :

- IL-6.
- TNF- $\alpha$ .
- IL-1 $\beta$ .
- TGF- $\beta$ .

Ces médiateurs favorisent :

- L'angiogenèse.
- L'évasion immunitaire.
- La prolifération tumorale.
- La progression métastatique.

L'activation chronique de STAT3 est fréquemment observée dans les formes les plus agressives.

## **Le microbiote intestinal : un acteur majeur**

L'une des découvertes majeures des dernières années concerne l'implication du microbiote dans le développement et l'évolution du cancer colorectal.

Certaines bactéries ont été associées à un risque accru de progression tumorale :

- *Fusobacterium nucleatum*.
- *Bacteroides fragilis* entérotoxigène.
- Certaines souches d'*Escherichia coli* productrices de colibactine.

Ces microorganismes peuvent :

- Favoriser l'inflammation chronique.
- Endommager l'ADN.
- Modifier la réponse immunitaire.
- Influencer l'efficacité des traitements anticancéreux.

Cette interaction entre microbiote et tumeur représente un domaine particulièrement intéressant pour les approches prédictives basées sur l'intelligence artificielle.

## **Ce que l'on sait du mébendazole**

Le mébendazole a montré dans plusieurs modèles précliniques :

- Une inhibition de la polymérisation des microtubules.
- Une réduction de la prolifération tumorale.
- Une induction de l'apoptose.
- Une inhibition potentielle de certaines voies de signalisation oncogéniques.

Certaines études suggèrent également un effet sur les cellules souches tumorales, particulièrement importantes dans le cancer colorectal.

## **Ce que l'on sait du fenbendazole**

Le fenbendazole partage plusieurs propriétés biologiques avec le mébendazole.

Les travaux expérimentaux disponibles suggèrent :

- Une perturbation de la division cellulaire.
- Une altération du métabolisme énergétique tumoral.
- Une augmentation du stress cellulaire.
- Une induction de mécanismes apoptotiques.

Dans le contexte du cancer colorectal, ces effets pourraient théoriquement concerner les populations cellulaires fortement dépendantes de la glycolyse.

## Ce que l'on sait de l'ivermectine

L'ivermectine suscite un intérêt particulier dans le cancer colorectal en raison de ses effets rapportés sur plusieurs voies biologiques majeures :

- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- PI3K/AKT/mTOR.
- STAT3.
- YAP/TAZ.
- NF- $\kappa$ B.

Ces voies étant directement impliquées dans la progression tumorale et le maintien des cellules souches cancéreuses, elles représentent des cibles biologiquement plausibles pour des recherches futures.

Certaines études précliniques ont également suggéré une modulation du microenvironnement tumoral et de certaines réponses immunitaires.

## Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale

L'intérêt majeur d'une approche de type C2S-Scale serait de déterminer quelles populations cellulaires présentent les signatures transcriptomiques les plus compatibles avec une réponse à ces molécules.

### Populations potentiellement sensibles

- Cellules LGR5+.
- Cellules CD44+.
- Cellules présentant une forte activité Wnt.
- Populations glycolytiques dépendantes du glucose.
- Cellules mésenchymateuses impliquées dans les métastases.

### Voies biologiques susceptibles d'être affectées

- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- PI3K/AKT/mTOR.
- STAT3.
- Métabolisme énergétique.
- Cytosquelette cellulaire.
- Programmes de transition épithélio-mésenchymateuse.

## **Interactions avec le microenvironnement**

Le modèle pourrait également explorer :

- Les interactions avec les macrophages tumoraux.
- Les réponses des lymphocytes T.
- Les mécanismes inflammatoires locaux.
- Les interactions indirectes avec le microbiote intestinal.

## **Combinaisons théoriques à explorer**

Dans une logique purement exploratoire, plusieurs associations pourraient mériter une évaluation préclinique :

- Mébendazole + chimiothérapie conventionnelle.
- Fenbendazole + approche métabolique.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Fenbendazole + ivermectine.
- Mébendazole + ivermectine.
- Stratégies de modulation du microbiote + molécules repositionnées.

Ces hypothèses nécessitent des validations expérimentales rigoureuses.

## **Biomarqueurs potentiels de réponse**

Les biomarqueurs qui pourraient présenter un intérêt particulier comprennent :

- APC.
- CTNNB1.
- LGR5.
- CD44.
- STAT3.
- Ki67.
- HIF-1 $\alpha$ .
- GLUT1.
- PD-L1.
- MYC.

L'identification de signatures transcriptomiques associées à ces biomarqueurs pourrait permettre de mieux comprendre quels sous-types tumoraux seraient les plus susceptibles de répondre.

## **Ce que l'approche C2S-Scale pourrait apporter de nouveau**

L'apport majeur d'une approche inspirée de C2S-Scale serait probablement la capacité à analyser simultanément :

- Les cellules tumorales.
- Les cellules immunitaires.
- Les fibroblastes.
- Les cellules stromales.
- Les interactions avec les signaux issus du microbiote.

Plutôt que de considérer la tumeur comme une masse homogène, le modèle pourrait identifier des sous-populations cellulaires spécifiques responsables de la résistance thérapeutique ou de la progression métastatique.

Cette vision multicellulaire constitue l'une des évolutions les plus importantes de la recherche moderne sur le cancer.

## **Limites actuelles des connaissances**

À ce jour, les données disponibles concernant le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine dans le cancer colorectal demeurent essentiellement précliniques.

Les résultats obtenus dans des cultures cellulaires ou des modèles animaux ne permettent pas d'affirmer une efficacité clinique chez l'être humain.

Les hypothèses développées dans ce chapitre doivent être considérées comme des pistes de recherche destinées à guider de futures investigations.

## **Conclusion**

Le cancer colorectal constitue probablement l'un des modèles les plus pertinents pour l'application des approches combinant transcriptomique unicellulaire, microbiote, immunologie et intelligence artificielle.

Sa forte dépendance à la voie Wnt/ $\beta$ -caténine, ses interactions étroites avec l'inflammation chronique et son lien privilégié avec le microbiote intestinal en font un terrain particulièrement intéressant pour l'exploration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Dans cette perspective, le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine représentent des candidats de recherche dont les effets potentiels mériteraient d'être étudiés plus en profondeur à l'aide d'outils capables d'analyser les réponses cellulaires à très haute résolution.

Comme pour l'ensemble de ce dossier, ces analyses doivent être interprétées comme des hypothèses biologiques à explorer et non comme des preuves d'efficacité thérapeutique.

# **Chapitre 4 – Cancer du pancréas : ce qu'une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine**

## **Le cancer du pancréas : l'un des défis majeurs de l'oncologie moderne**

Le cancer du pancréas, principalement représenté par l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC), demeure l'une des tumeurs les plus redoutables. Son diagnostic est souvent tardif, sa progression rapide et sa résistance aux traitements particulièrement importante.

Malgré les progrès réalisés en chirurgie, chimiothérapie et biologie moléculaire, le pronostic reste globalement défavorable.

Cette agressivité repose sur plusieurs caractéristiques biologiques :

- Une croissance infiltrante.
- Une dissémination métastatique précoce.
- Une importante hétérogénéité cellulaire.
- Une forte immunosuppression locale.
- Un microenvironnement tumoral exceptionnellement dense.
- Une adaptation métabolique très développée.

Ces caractéristiques font du cancer du pancréas l'un des meilleurs candidats pour les approches modernes de transcriptomique unicellulaire et d'intelligence artificielle biologique.

## **Une tumeur dominée par le microenvironnement**

Contrairement à de nombreux cancers où les cellules tumorales occupent l'essentiel de la masse tumorale, le cancer du pancréas est largement constitué de tissu stromal.

Ce stroma comprend :

- Des fibroblastes associés au cancer (CAF).
- Des macrophages tumoraux.
- Des cellules myéloïdes suppressives.
- Des lymphocytes T dysfonctionnels.
- Des cellules endothéliales.
- Une matrice extracellulaire très abondante.

Dans certains cas, les cellules cancéreuses ne représentent qu'une fraction minoritaire du volume tumoral total.

Cette organisation constitue une véritable forteresse biologique qui limite :

- La pénétration des médicaments.
- L'activité du système immunitaire.
- L'efficacité des traitements conventionnels.

## **Le rôle central de KRAS**

Plus de 90 % des cancers du pancréas présentent une mutation du gène KRAS.

Cette anomalie active en permanence plusieurs voies de signalisation :

- RAF-MEK-ERK.
- PI3K-AKT-mTOR.
- MYC.
- NF- $\kappa$ B.

Ces voies favorisent :

- La prolifération cellulaire.
- L'inflammation.
- La survie tumorale.
- L'adaptation métabolique.
- La résistance thérapeutique.

Les cellules tumorales deviennent progressivement dépendantes de ces réseaux moléculaires.

## **Une dépendance métabolique exceptionnelle**

Le cancer du pancréas est souvent cité parmi les tumeurs les plus métaboliquement adaptables.

Les cellules cancéreuses développent plusieurs stratégies :

### **Glycolyse accrue**

Même en présence d'oxygène, les cellules utilisent massivement le glucose.

Cette caractéristique est associée à :

- GLUT1.
- HK2.
- PKM2.
- LDHA.

## **Utilisation des acides aminés**

Les cellules pancréatiques tumorales exploitent activement :

- La glutamine.
- L'asparagine.
- L'alanine.

## **Utilisation des lipides**

Le métabolisme lipidique participe également à :

- La production énergétique.
- La synthèse membranaire.
- La résistance au stress cellulaire.

Cette plasticité métabolique explique en partie la résistance remarquable de cette tumeur.

## **Hypoxie et survie tumorale**

La densité du stroma limite l'apport en oxygène.

Cela conduit à l'activation de :

- HIF-1 $\alpha$ .
- VEGF.
- CAIX.

Ces mécanismes favorisent :

- L'angiogenèse.
- L'invasion tumorale.
- La résistance aux traitements.
- L'immunosuppression.

Les zones hypoxiques représentent souvent des niches privilégiées pour les cellules souches cancéreuses.

# Les cellules souches cancéreuses dans le cancer du pancréas

Les cellules souches tumorales jouent un rôle majeur dans :

- Les récurrences.
- Les métastases.
- La résistance thérapeutique.

Plusieurs biomarqueurs sont fréquemment utilisés :

- CD44.
- CD24.
- EpCAM.
- ALDH1.
- SOX2.
- NANOG.

Ces populations cellulaires constituent une cible de recherche prioritaire.

## Ce que l'on sait du mébendazole

Le mébendazole est principalement connu pour son action sur les microtubules.

Dans les modèles expérimentaux, plusieurs effets ont été observés :

- Inhibition de la prolifération.
- Blocage du cycle cellulaire.
- Induction de l'apoptose.
- Perturbation du cytosquelette.

Certains travaux suggèrent également une influence sur l'angiogenèse et certaines voies de signalisation impliquées dans la survie tumorale.

Dans le contexte du cancer du pancréas, ces propriétés pourraient théoriquement affecter les cellules à forte activité proliférative.

## Ce que l'on sait du fenbendazole

Le fenbendazole partage plusieurs mécanismes avec le mébendazole.

Les observations précliniques suggèrent :

- Une perturbation des microtubules.
- Une réduction de la prolifération cellulaire.
- Une augmentation de l'apoptose.
- Une influence possible sur le métabolisme énergétique.

Cette dernière caractéristique est particulièrement intéressante dans le cancer du pancréas, dont les cellules sont fortement dépendantes de multiples sources énergétiques.

L'hypothèse selon laquelle certaines sous-populations tumorales métaboliquement vulnérables pourraient être plus sensibles mérite d'être explorée.

## Ce que l'on sait de l'ivermectine

L'ivermectine présente un profil mécanistique particulièrement large.

Les recherches précliniques ont rapporté des effets potentiels sur :

- PI3K-AKT-mTOR.
- STAT3.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- YAP/TAZ.
- NF- $\kappa$ B.

Ces voies jouent toutes un rôle important dans la progression du cancer pancréatique.

Certaines études expérimentales ont également suggéré :

- Une augmentation du stress oxydatif.
- Une perturbation de l'homéostasie cellulaire.
- Une influence sur certaines populations de cellules souches cancéreuses.

## Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale

L'intérêt majeur d'un modèle comme C2S-Scale serait de déterminer quelles populations cellulaires du cancer du pancréas présentent les signatures transcriptomiques les plus susceptibles de répondre à ces molécules.

### Populations potentiellement sensibles

- Cellules fortement glycolytiques.
- Cellules dépendantes de PI3K-AKT.
- Cellules souches tumorales.
- Cellules mésenchymateuses agressives.
- Sous-populations hypoxiques.

### Voies biologiques potentiellement affectées

- Métabolisme énergétique.
- Organisation des microtubules.
- STAT3.
- PI3K-AKT-mTOR.
- Réponse à l'hypoxie.
- Programmes de cellules souches cancéreuses.

## **Interactions avec le microenvironnement**

Le modèle pourrait également analyser :

- Les fibroblastes associés au cancer.
- Les macrophages tumoraux.
- Les cellules myéloïdes suppressives.
- Les lymphocytes T épuisés.

Cette dimension multicellulaire constitue probablement l'un des domaines où une approche de type C2S-Scale pourrait être la plus informative.

## **Ce que pourrait révéler l'analyse transcriptomique unicellulaire**

Un système inspiré de C2S-Scale pourrait chercher à répondre à plusieurs questions :

- Quelles cellules tumorales sont les plus dépendantes du glucose ?
- Quelles populations présentent les signatures les plus élevées de STAT3 ?
- Quelles cellules souches cancéreuses possèdent les profils les plus vulnérables ?
- Quels fibroblastes favorisent le plus la résistance thérapeutique ?
- Quels sous-types de macrophages participent le plus à l'immunosuppression ?

L'identification de ces populations pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de résistance.

## **Combinaisons théoriques à explorer**

Dans une démarche purement exploratoire :

- Mébendazole + chimiothérapie conventionnelle.
- Fenbendazole + stratégie métabolique.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Fenbendazole + ivermectine.
- Mébendazole + ivermectine.
- Approches ciblant simultanément le métabolisme tumoral et le microenvironnement stromal.

Ces hypothèses nécessitent des validations expérimentales rigoureuses.

## **Biomarqueurs potentiels de réponse**

Les biomarqueurs pouvant présenter un intérêt particulier comprennent :

- KRAS.
- GLUT1.
- HK2.
- HIF-1 $\alpha$ .

- STAT3.
- MYC.
- ALDH1.
- SOX2.
- CD44.
- PD-L1.

Leur analyse combinée pourrait permettre d'identifier certains profils biologiques particulièrement intéressants pour la recherche.

## **Les liens avec l'inflammation chronique systémique**

Le cancer du pancréas est souvent associé à une inflammation chronique importante.

Cette inflammation contribue :

- À la progression tumorale.
- À la cachexie cancéreuse.
- À la résistance thérapeutique.
- À l'altération immunitaire.

Les interactions entre inflammation, métabolisme tumoral et cellules souches cancéreuses constituent aujourd'hui un axe majeur de recherche.

## **Limites actuelles des connaissances**

Les données concernant le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine dans le cancer du pancréas restent principalement précliniques.

Les résultats observés dans les modèles cellulaires ou animaux ne permettent pas d'affirmer une efficacité clinique chez l'être humain.

Les hypothèses développées dans ce chapitre doivent être considérées comme des pistes scientifiques nécessitant des validations complémentaires.

## **Conclusion**

Le cancer du pancréas représente probablement l'un des cancers les plus complexes étudiés à ce jour.

Son extrême plasticité métabolique, sa dépendance à KRAS, son environnement fortement immunosuppresseur et la présence de nombreuses populations cellulaires spécialisées en font une cible idéale pour les approches modernes de transcriptomique unicellulaire.

Dans ce contexte, le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine constituent des candidats de recherche intéressants dont les effets potentiels pourraient être explorés à travers des modèles capables d'analyser les réponses cellulaires à haute résolution.

Comme pour les autres chapitres de ce dossier, les hypothèses présentées ici doivent être considérées comme des pistes biologiques à explorer et non comme des preuves d'efficacité thérapeutique.

# **Chapitre 5 – Cholangiocarcinome : ce qu'une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine**

## **Le cholangiocarcinome : un cancer des voies biliaires encore mal compris**

Le cholangiocarcinome est une tumeur maligne qui prend naissance au niveau des voies biliaires. Bien que relativement rare comparativement à d'autres cancers digestifs, son incidence a augmenté dans plusieurs régions du monde au cours des dernières décennies.

Ce cancer est généralement classé en trois grandes catégories :

- Cholangiocarcinome intra-hépatique.
- Cholangiocarcinome péri-hilaire.
- Cholangiocarcinome distal.

Le pronostic demeure souvent défavorable en raison :

- D'un diagnostic fréquemment tardif.
- D'une croissance infiltrante.
- D'une forte capacité métastatique.
- D'une résistance importante aux traitements.
- D'une hétérogénéité moléculaire considérable.

Les approches modernes de transcriptomique unicellulaire ont révélé que le cholangiocarcinome est bien plus complexe qu'on ne le pensait initialement.

Chaque tumeur est composée d'une multitude de sous-populations cellulaires possédant des caractéristiques biologiques différentes, capables d'évoluer au fil du temps et sous l'effet des traitements.

# **L'inflammation chronique : moteur fondamental de la maladie**

Le cholangiocarcinome est probablement l'un des cancers où le rôle de l'inflammation chronique apparaît le plus évident.

Plusieurs facteurs de risque connus partagent une composante inflammatoire :

- Cholangite sclérosante primitive.
- Hépatites chroniques.
- Certaines infections parasitaires des voies biliaires.
- Calculs biliaires chroniques.
- Maladies inflammatoires hépato-biliaires.

**L'exposition prolongée des cellules biliaires à un environnement inflammatoire favorise progressivement :**

- L'accumulation de mutations.
- Le stress oxydatif.
- Les altérations épigénétiques.
- La transformation maligne.

Cette caractéristique rend le cholangiocarcinome particulièrement intéressant dans le cadre d'une approche cherchant à comprendre les interactions entre inflammation, métabolisme et progression tumorale.

## **Le profil transcriptomique du cholangiocarcinome**

Les études unicellulaires ont permis d'identifier plusieurs populations cellulaires majeures.

### **Cellules tumorales prolifératives**

Elles présentent :

- Une forte activité du cycle cellulaire.
- Une capacité invasive importante.
- Une adaptation métabolique élevée.

### **Cellules tumorales mésenchymateuses**

Ces cellules sont souvent associées :

- Aux métastases.
- À la résistance thérapeutique.
- Aux phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT).

## **Cellules souches cancéreuses**

Plusieurs marqueurs ont été décrits :

- CD44.
- EpCAM.
- CD133.
- SOX9.

Ces cellules semblent jouer un rôle majeur dans les récives.

## **Cellules immunitaires**

Le microenvironnement contient fréquemment :

- Des macrophages tumoraux.
- Des lymphocytes T épuisés.
- Des cellules myéloïdes suppressives.
- Des fibroblastes associés au cancer.

L'ensemble contribue à créer un environnement favorable à la progression tumorale.

## **Les principales altérations moléculaires**

Le cholangiocarcinome est l'un des cancers présentant la plus grande diversité d'altérations génétiques potentiellement ciblables.

Parmi les plus fréquentes :

### **FGFR2**

Les fusions du gène FGFR2 sont particulièrement fréquentes dans les formes intra-hépatiques.

Elles favorisent :

- La prolifération.
- La survie cellulaire.
- L'angiogenèse.

### **IDH1 et IDH2**

Ces mutations entraînent :

- Des modifications épigénétiques importantes.
- Une reprogrammation métabolique.
- Une altération de la différenciation cellulaire.

## **KRAS**

Comme dans le cancer du pancréas, KRAS favorise :

- La croissance tumorale.
- L'inflammation.
- La résistance thérapeutique.

## **TP53**

Les anomalies de TP53 sont associées :

- À l'instabilité génomique.
- À une plus grande agressivité tumorale.

## **L'axe IL-6 / STAT3 : un acteur central**

Parmi toutes les voies biologiques impliquées dans le cholangiocarcinome, l'axe IL-6 / STAT3 occupe une place particulière.

Cette voie contribue à :

- La prolifération cellulaire.
- L'inflammation chronique.
- L'échappement immunitaire.
- Le maintien des cellules souches cancéreuses.

L'activation persistante de STAT3 est fréquemment observée dans les formes les plus agressives.

Cette caractéristique est particulièrement intéressante dans le contexte des molécules repositionnées étudiées dans ce dossier.

## **Ce que l'on sait du mébendazole**

**Le mébendazole** agit principalement par perturbation des microtubules.

Les recherches précliniques suggèrent :

- Une inhibition du cycle cellulaire.
- Une diminution de la prolifération.
- Une induction de l'apoptose.
- Une réduction de certaines capacités invasives.

Dans le cholangiocarcinome, ces mécanismes pourraient théoriquement affecter les populations cellulaires à forte activité proliférative.

## Ce que l'on sait du fenbendazole

Le **fenbendazole** partage plusieurs mécanismes biologiques avec le mébendazole.

Les données expérimentales disponibles suggèrent :

- Une altération du cytosquelette.
- Une réduction de la prolifération tumorale.
- Une augmentation du stress cellulaire.
- Une perturbation du métabolisme énergétique.

Dans le contexte du cholangiocarcinome, cette composante métabolique est particulièrement intéressante en raison des nombreuses altérations métaboliques observées dans les cellules tumorales.

## Ce que l'on sait de l'ivermectine

L'**ivermectine** attire l'attention en raison de ses effets potentiels sur plusieurs voies biologiques importantes :

- STAT3.
- PI3K-AKT-mTOR.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- NF- $\kappa$ B.
- YAP/TAZ.

**Ces voies interviennent directement dans :**

- L'inflammation chronique.
- La survie tumorale.
- Les cellules souches cancéreuses.
- L'échappement immunitaire.

Cette convergence biologique explique l'intérêt croissant pour cette molécule dans les recherches de repositionnement thérapeutique.

## **Les cellules souches cancéreuses : un enjeu majeur**

Les cellules souches tumorales sont aujourd'hui considérées comme l'un des principaux moteurs de résistance thérapeutique dans le cholangiocarcinome.

Elles présentent :

- Une grande plasticité.
- Une forte capacité d'auto-renouvellement.
- Une résistance aux traitements.
- Une capacité métastatique importante.

Plusieurs voies biologiques participent à leur maintien :

- STAT3.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- Hedgehog.
- Notch.

Ces voies constituent des cibles particulièrement intéressantes pour les recherches futures.

## **Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale**

Une approche inspirée de C2S-Scale pourrait chercher à identifier quelles populations cellulaires présentent les signatures transcriptomiques les plus compatibles avec une réponse à ces molécules.

### **Populations potentiellement sensibles**

- Cellules dépendantes de STAT3.
- Cellules à forte activité métabolique.
- Cellules souches cancéreuses.
- Cellules mésenchymateuses invasives.
- Sous-populations prolifératives.

### **Voies biologiques potentiellement affectées**

- Organisation des microtubules.
- Métabolisme énergétique.
- STAT3.
- PI3K-AKT-mTOR.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- Réponse inflammatoire.

## **Interactions avec le microenvironnement**

Le modèle pourrait également analyser :

- Les macrophages associés à la tumeur.
- Les fibroblastes associés au cancer.
- Les lymphocytes T épuisés.
- Les cellules myéloïdes suppressives.

Cette capacité à étudier simultanément plusieurs populations cellulaires constitue l'un des principaux avantages des approches modernes de transcriptomique unicellulaire.

## **Combinaisons théoriques à explorer**

Dans une logique purement exploratoire :

- Mébendazole + chimiothérapie conventionnelle.
- Fenbendazole + stratégie métabolique.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Fenbendazole + ivermectine.
- Mébendazole + ivermectine.
- Approches ciblant simultanément inflammation et métabolisme.

Ces pistes nécessitent naturellement des validations expérimentales rigoureuses.

## **Biomarqueurs potentiels de réponse**

Parmi les biomarqueurs les plus intéressants :

- FGFR2.
- IDH1.
- IDH2.
- KRAS.
- STAT3.
- IL-6.
- CD44.
- CD133.
- SOX9.
- Ki67.

L'identification de signatures transcriptomiques associées à ces biomarqueurs pourrait permettre une meilleure compréhension des sous-types tumoraux.

## **Ce que C2S-Scale pourrait apporter de nouveau**

Une IA spécialisée dans le langage cellulaire pourrait potentiellement répondre à des questions aujourd'hui difficiles à explorer :

- Quelles cellules tumorales dépendent le plus de STAT3 ?
- Quels fibroblastes favorisent la résistance thérapeutique ?
- Quelles populations immunitaires contribuent le plus à l'échappement immunitaire ?
- Quels sous-types cellulaires sont les plus vulnérables aux perturbations métaboliques ?

Ces réponses pourraient permettre de générer de nouvelles hypothèses de recherche ciblées.

## **Limites actuelles des connaissances**

À ce jour, les données concernant le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine dans le cholangiocarcinome demeurent essentiellement précliniques.

Les observations réalisées dans des modèles cellulaires ou animaux ne permettent pas de conclure à une efficacité clinique chez l'être humain.

Les hypothèses développées dans ce chapitre doivent être considérées comme des pistes de recherche nécessitant des validations supplémentaires.

## **Conclusion**

Le cholangiocarcinome constitue un modèle particulièrement intéressant pour les approches combinant transcriptomique unicellulaire, intelligence artificielle et biologie des systèmes.

Son lien étroit avec l'inflammation chronique, l'importance de la signalisation STAT3, ses altérations métaboliques et la présence de cellules souches cancéreuses en font une cible de choix pour la génération de nouvelles hypothèses biologiques.

Dans cette perspective, le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine représentent des candidats de recherche dont les effets potentiels pourraient être étudiés à l'aide d'outils capables d'explorer les réponses cellulaires à haute résolution.

Comme pour l'ensemble de ce dossier, ces analyses doivent être interprétées comme des hypothèses biologiques à explorer et non comme des preuves d'efficacité thérapeutique.

# **Chapitre 6 – Cancer de l’endomètre : ce qu’une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l’ivermectine**

## **Le cancer de l’endomètre : un cancer étroitement lié au métabolisme**

Le cancer de l’endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays occidentaux. Il se développe à partir de la muqueuse qui tapisse l’intérieur de l’utérus et présente une caractéristique particulièrement intéressante : son lien étroit avec les dérèglements métaboliques.

Parmi les principaux facteurs de risque figurent :

- L’obésité.
- L’insulinorésistance.
- Le diabète de type 2.
- Le syndrome métabolique.
- L’inflammation chronique de bas grade.
- L’hyperœstrogénie prolongée.

Contrairement à d’autres cancers davantage dominés par l’instabilité génétique, le cancer de l’endomètre est souvent influencé par un environnement métabolique perturbé pendant de nombreuses années avant l’apparition de la maladie.

Cette particularité en fait un modèle particulièrement intéressant pour étudier les interactions entre métabolisme énergétique, inflammation et progression tumorale.

## **Une maladie hétérogène**

Les analyses moléculaires modernes ont montré que le cancer de l'endomètre n'est pas une maladie unique.

Plusieurs sous-types biologiques ont été identifiés :

### **Sous-type POLE muté**

Caractérisé par :

- Une très forte charge mutationnelle.
- Une infiltration immunitaire importante.
- Un pronostic souvent favorable.

### **Sous-type MSI-H (instabilité des microsatellites)**

Associé à :

- Une réponse immunitaire importante.
- Une accumulation de mutations.
- Une meilleure sensibilité à certaines immunothérapies.

### **Sous-type copy-number low**

Souvent associé aux formes hormonodépendantes classiques.

### **Sous-type copy-number high**

Caractérisé par :

- Des mutations fréquentes de TP53.
- Une agressivité plus importante.
- Un risque métastatique accru.

Cette diversité biologique explique les différences de comportement observées entre les patientes.

## **L'axe insuline – IGF-1 : un moteur majeur**

L'un des éléments les plus importants du cancer de l'endomètre est l'activation chronique de la signalisation insulinique.

L'hyperinsulinémie peut stimuler :

- Le récepteur de l'insuline.
- Le récepteur IGF-1.
- La voie PI3K/AKT.
- La voie mTOR.

Ces mécanismes favorisent :

- La prolifération cellulaire.

- L'inhibition de l'apoptose.
- La croissance tumorale.
- L'angiogénèse.

Ils constituent un pont direct entre syndrome métabolique et développement tumoral.

## **Inflammation chronique de bas grade**

L'obésité et l'insulinorésistance s'accompagnent souvent d'une inflammation persistante.

Cette inflammation est caractérisée par une augmentation de :

- IL-6.
- TNF- $\alpha$ .
- CRP.
- Leptine.

Parallèlement, certaines molécules protectrices comme l'adiponectine diminuent.

Ce déséquilibre contribue à :

- L'activation de STAT3.
- L'activation de NF- $\kappa$ B.
- La prolifération tumorale.
- L'échappement immunitaire.

Le cancer de l'endomètre est ainsi l'un des meilleurs exemples de l'interaction entre inflammation chronique de bas grade et cancérogenèse.

## **Les principales altérations moléculaires**

Plusieurs gènes sont fréquemment impliqués.

### **PTEN**

PTEN est l'un des gènes suppresseurs de tumeur les plus souvent altérés dans le cancer de l'endomètre.

Sa perte favorise :

- PI3K.
- AKT.
- mTOR.

### **PIK3CA**

Les mutations de PIK3CA activent directement la signalisation de croissance cellulaire.

## **KRAS**

Certaines formes présentent également des mutations de KRAS favorisant la prolifération.

## **TP53**

Les altérations de TP53 sont plus fréquentes dans les formes agressives.

## **Les cellules souches cancéreuses**

Comme dans de nombreux cancers, certaines populations cellulaires semblent posséder des propriétés de cellules souches tumorales.

Elles sont associées à :

- La résistance thérapeutique.
- Les récurrences.
- Les métastases.

Les biomarqueurs étudiés incluent notamment :

- CD44.
- ALDH1.
- SOX2.
- OCT4.

Ces populations représentent une cible potentiellement importante pour les futures recherches.

## **Ce que l'on sait du mébendazole**

Le mébendazole agit principalement par perturbation des microtubules.

Les études précliniques suggèrent :

- Une inhibition de la prolifération.
- Un arrêt du cycle cellulaire.
- Une induction de l'apoptose.
- Une réduction de certaines capacités invasives.

Dans le cancer de l'endomètre, ces mécanismes pourraient théoriquement affecter les cellules à forte activité mitotique.

## Ce que l'on sait du fenbendazole

Le fenbendazole partage plusieurs mécanismes avec le mébendazole.

Les travaux expérimentaux disponibles suggèrent :

- Une altération du cytosquelette.
- Une réduction de la prolifération tumorale.
- Une augmentation du stress cellulaire.
- Une perturbation potentielle du métabolisme énergétique.

Cette dernière hypothèse est particulièrement intéressante dans une maladie fortement influencée par les mécanismes métaboliques.

## Ce que l'on sait de l'ivermectine

L'ivermectine présente un profil d'action particulièrement large.

Les données précliniques rapportent des effets potentiels sur :

- PI3K/AKT/mTOR.
- STAT3.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- NF- $\kappa$ B.
- YAP/TAZ.

Ces voies sont directement impliquées dans la croissance tumorale et les mécanismes inflammatoires observés dans le cancer de l'endomètre.

## Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale

Une approche inspirée de C2S-Scale pourrait permettre d'identifier quelles populations cellulaires présentent les signatures transcriptomiques les plus susceptibles de répondre à ces molécules.

### Populations potentiellement sensibles

- Cellules fortement dépendantes de PI3K/AKT.
- Cellules activées par IGF-1.
- Populations inflammatoires STAT3 élevées.
- Cellules souches cancéreuses.
- Cellules présentant une forte activité glycolytique.

## **Voies biologiques potentiellement affectées**

- PI3K/AKT/mTOR.
- Métabolisme énergétique.
- STAT3.
- NF- $\kappa$ B.
- Organisation des microtubules.
- Programmes transcriptionnels des cellules souches.

## **Interactions avec le microenvironnement**

Le modèle pourrait également analyser :

- Les macrophages tumoraux.
- Les fibroblastes associés au cancer.
- Les cellules immunitaires infiltrantes.
- Les signaux inflammatoires issus du tissu adipeux environnant.

Cette dimension est particulièrement importante dans les cancers associés à l'obésité.

## **Les liens avec l'environnement hormonal**

Le cancer de l'endomètre présente une particularité supplémentaire : son interaction étroite avec les hormones sexuelles.

Chez certaines patientes, l'exposition prolongée aux œstrogènes favorise :

- La prolifération de l'endomètre.
- L'accumulation de mutations.
- La progression tumorale.

Les interactions entre signalisation hormonale, métabolisme et inflammation représentent aujourd'hui un domaine majeur de recherche.

## **Combinaisons théoriques à explorer**

Dans une perspective purement exploratoire :

- Mébendazole + traitements conventionnels.
- Fenbendazole + stratégie métabolique.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Fenbendazole + ivermectine.
- Mébendazole + ivermectine.
- Approches ciblant simultanément inflammation, insulino-résistance et métabolisme tumoral.

Ces hypothèses nécessitent des validations expérimentales rigoureuses.

## **Biomarqueurs potentiels de réponse**

Les biomarqueurs qui pourraient présenter un intérêt particulier incluent :

- PTEN.
- PIK3CA.
- AKT.
- mTOR.
- IGF-1R.
- STAT3.
- CD44.
- ALDH1.
- SOX2.
- Ki67.

L'identification de signatures transcriptomiques associées à ces biomarqueurs pourrait permettre de mieux comprendre les profils biologiques les plus pertinents.

## **Ce que C2S-Scale pourrait apporter de nouveau**

Une IA spécialisée dans l'analyse du langage cellulaire pourrait potentiellement répondre à plusieurs questions :

- Quelles cellules sont les plus dépendantes de la signalisation insulinique ?
- Quels sous-types cellulaires présentent la plus forte activité STAT3 ?
- Quelles populations de cellules souches sont les plus résistantes ?
- Quels mécanismes relient inflammation chronique et progression tumorale ?

Ces informations pourraient orienter de futures recherches expérimentales.

## **Limites actuelles des connaissances**

À ce jour, les données concernant le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine dans le cancer de l'endomètre restent principalement précliniques.

Les résultats observés dans les modèles cellulaires ou animaux ne permettent pas d'affirmer une efficacité clinique chez l'être humain.

Les hypothèses présentées dans ce chapitre doivent être considérées comme des pistes scientifiques nécessitant des validations complémentaires.

## Conclusion

Le cancer de l'endomètre constitue probablement l'un des meilleurs exemples de l'interaction entre métabolisme, inflammation chronique de bas grade et cancérogenèse.

Sa forte dépendance à la signalisation PI3K/AKT/mTOR, son lien avec l'insulinorésistance et son environnement inflammatoire en font une cible particulièrement intéressante pour les approches modernes de transcriptomique unicellulaire.

Dans cette perspective, **le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine** représentent des candidats de recherche dont les effets potentiels mériteraient d'être explorés à l'aide de modèles capables d'analyser les réponses cellulaires à très haute résolution.

Comme pour l'ensemble de ce dossier, les analyses présentées ici doivent être considérées comme des hypothèses biologiques à explorer et non comme des preuves d'efficacité thérapeutique.

# **Chapitre 7 – Mélanome : ce qu’une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l’ivermectine**

## **Le mélanome : un cancer au cœur de l’immunologie moderne**

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes, les cellules responsables de la production de mélanine. Bien qu’il représente une minorité des cancers cutanés, il est responsable de la majorité des décès liés aux cancers de la peau en raison de son fort potentiel métastatique.

Au cours des quinze dernières années, le mélanome a profondément transformé l’oncologie moderne en devenant l’un des premiers cancers à répondre de manière spectaculaire à certaines immunothérapies.

Cette évolution a mis en évidence un principe fondamental :

Le comportement d’un cancer dépend non seulement des cellules tumorales elles-mêmes, mais également de leurs interactions avec le système immunitaire.

Cette caractéristique fait du mélanome un candidat idéal pour les approches de transcriptomique unicellulaire et les modèles d’intelligence artificielle capables d’analyser les communications cellulaires complexes.

## **Un cancer fortement immunogène**

Le mélanome présente généralement une charge mutationnelle élevée.

Cette accumulation de mutations conduit à la production de nombreux néo-antigènes susceptibles d’être reconnus par le système immunitaire.

En théorie, cette caractéristique devrait favoriser l’élimination des cellules tumorales.

En pratique, les tumeurs développent progressivement des mécanismes sophistiqués leur permettant d’échapper à la surveillance immunitaire.

Ces mécanismes constituent aujourd’hui l’un des principaux axes de recherche.

## **Le microenvironnement immunitaire du mélanome**

Les analyses unicellulaires ont révélé un microenvironnement particulièrement complexe.

On y retrouve notamment :

### **Les lymphocytes T CD8+**

Ils représentent les principales cellules effectrices capables de détruire les cellules tumorales.

Cependant, dans de nombreux mélanomes avancés, ces cellules deviennent progressivement :

- Épuisées.
- Dysfonctionnelles.
- Moins cytotoxiques.

### **Les lymphocytes T régulateurs (Treg)**

Ces cellules limitent normalement les réponses immunitaires excessives.

Dans le mélanome, elles peuvent contribuer à :

- L'immunosuppression locale.
- La protection des cellules tumorales.

### **Les macrophages associés à la tumeur**

Ces macrophages adoptent fréquemment un profil immunosuppresseur favorisant :

- L'angiogenèse.
- La croissance tumorale.
- L'échappement immunitaire.

### **Les cellules dendritiques**

Leur rôle est essentiel dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

Leur dysfonctionnement peut fortement limiter l'efficacité des réponses immunitaires.

# Les principales altérations moléculaires

## **BRAF**

Environ la moitié des mélanomes présentent une mutation activatrice de BRAF.

Cette anomalie active :

- RAF.
- MEK.
- ERK.

Ces voies favorisent :

- La prolifération.
- La survie tumorale.
- La progression métastatique.

## **NRAS**

Les mutations de NRAS activent plusieurs voies de croissance cellulaire.

## **PTEN**

La perte de PTEN favorise :

- PI3K.
- AKT.
- mTOR.

Elle est souvent associée à une plus grande agressivité tumorale.

## **β-caténine**

L'activation de cette voie est particulièrement intéressante car elle semble associée à une diminution de l'infiltration immunitaire dans certaines tumeurs.

# Les mécanismes d'échappement immunitaire

Les cellules tumorales utilisent plusieurs stratégies :

## **PD-L1**

L'expression de PD-L1 inhibe l'activité des lymphocytes T.

## **CTLA-4**

Cette voie limite également l'activation immunitaire.

## **TGF-β**

Cette cytokine favorise :

- L'immunosuppression.
- Les métastases.
- La transition épithélio-mésenchymateuse.

## **IDO**

Cette enzyme modifie le métabolisme local et limite certaines réponses immunitaires.

## **Les cellules souches cancéreuses dans le mélanome**

Même dans une tumeur aussi immunogène que le mélanome, certaines sous-populations cellulaires semblent particulièrement résistantes.

Ces cellules présentent :

- Une plasticité importante.
- Une résistance aux traitements.
- Une capacité métastatique élevée.

Les biomarqueurs étudiés incluent notamment :

- CD271.
- ABCB5.
- ALDH1.
- SOX10.

## **Ce que l'on sait du mébendazole**

Le mébendazole possède plusieurs propriétés biologiques susceptibles d'intéresser la recherche sur le mélanome.

Les données précliniques suggèrent :

- Une perturbation des microtubules.
- Une inhibition de la prolifération.
- Une induction de l'apoptose.
- Une réduction de certaines capacités invasives.

Certaines études ont également évoqué une possible influence sur l'angiogenèse tumorale.

## **Ce que l'on sait du fenbendazole**

Le fenbendazole partage plusieurs mécanismes avec le mébendazole.

Les observations précliniques suggèrent :

- Une altération du cytosquelette.
- Une augmentation du stress cellulaire.
- Une réduction de la prolifération.
- Une influence potentielle sur certains mécanismes métaboliques.

Dans le mélanome, ces effets pourraient théoriquement concerner certaines sous-populations particulièrement prolifératives ou métastatiques.

## **Ce que l'on sait de l'ivermectine**

L'ivermectine est probablement la molécule la plus intéressante des trois dans le contexte immunologique du mélanome.

Les recherches précliniques ont rapporté des effets potentiels sur :

- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- STAT3.
- PI3K/AKT/mTOR.
- NF- $\kappa$ B.
- YAP/TAZ.

Certaines études ont également suggéré des effets sur :

- L'immunité antitumorale.
- La présentation antigénique.
- Les interactions entre cellules tumorales et système immunitaire.

Ces observations expliquent l'intérêt croissant pour cette molécule dans les recherches de repositionnement thérapeutique.

## **Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale**

Le mélanome constitue probablement l'un des cancers les mieux adaptés aux analyses multicellulaires avancées.

Un système inspiré de C2S-Scale pourrait chercher à identifier :

### **Populations cellulaires potentiellement sensibles**

- Cellules tumorales exprimant fortement STAT3.
- Cellules dépendantes de PI3K/AKT.
- Sous-populations exprimant  $\beta$ -caténine.
- Cellules souches cancéreuses.
- Populations métastatiques agressives.

### **Populations immunitaires d'intérêt**

- Lymphocytes T CD8+ épuisés.
- Macrophages immunosuppresseurs.
- Cellules dendritiques dysfonctionnelles.
- Lymphocytes T régulateurs.

## **Voies biologiques potentiellement affectées**

- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- PI3K/AKT/mTOR.
- STAT3.
- NF- $\kappa$ B.
- Programmes d'échappement immunitaire.
- Programmes associés aux cellules souches cancéreuses.

## **Ce que pourrait révéler l'analyse des interactions cellulaires**

L'une des forces majeures d'une approche inspirée de C2S-Scale serait l'étude des dialogues cellulaires.

Le modèle pourrait tenter d'identifier :

- Quels signaux inhibent les lymphocytes T.
- Quels macrophages favorisent la progression tumorale.
- Quelles cellules tumorales échappent le mieux à la surveillance immunitaire.
- Quels mécanismes moléculaires permettent la résistance à l'immunothérapie.

Cette vision dynamique du microenvironnement constitue aujourd'hui l'un des domaines les plus prometteurs de la recherche.

## **Combinaisons théoriques à explorer**

Dans une logique purement exploratoire :

- Mébendazole + immunothérapie.
- Fenbendazole + immunothérapie.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Fenbendazole + ivermectine.
- Mébendazole + ivermectine.
- Stratégies ciblant simultanément cellules tumorales et microenvironnement immunitaire.

Ces hypothèses nécessitent des validations expérimentales rigoureuses.

## **Biomarqueurs potentiels de réponse**

Les biomarqueurs particulièrement intéressants comprennent :

- BRAF.
- NRAS.
- PTEN.
- PD-L1.
- STAT3.
- $\beta$ -caténine.
- SOX10.
- ALDH1.
- Ki67.
- IFN- $\gamma$ .

L'analyse transcriptomique de ces biomarqueurs pourrait permettre une meilleure compréhension des sous-types biologiques.

## **Ce que C2S-Scale pourrait apporter de nouveau**

Une IA spécialisée dans le langage cellulaire pourrait potentiellement répondre à des questions aujourd'hui difficiles à explorer :

- Quelles cellules tumorales sont les plus immunosuppressives ?
- Quels lymphocytes T conservent encore un potentiel cytotoxique ?
- Quels macrophages favorisent les métastases ?
- Quels profils transcriptomiques prédisent la résistance à l'immunothérapie ?

L'identification de ces signatures pourrait ouvrir de nouvelles pistes de recherche.

## **Limites actuelles des connaissances**

À ce jour, les données concernant le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine dans le mélanome restent principalement précliniques.

Les résultats obtenus dans les modèles cellulaires ou animaux ne permettent pas de conclure à une efficacité clinique chez l'être humain.

Les hypothèses présentées dans ce chapitre doivent être considérées comme des pistes scientifiques nécessitant des validations complémentaires.

## **Conclusion**

Le mélanome représente l'un des meilleurs modèles pour étudier les interactions entre cellules tumorales et système immunitaire.

Sa forte immunogénicité, sa charge mutationnelle élevée et la richesse de son microenvironnement immunitaire en font un terrain idéal pour les approches modernes de transcriptomique unicellulaire.

Dans cette perspective, le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine constituent des candidats de recherche intéressants dont les effets potentiels pourraient être explorés à l'aide d'outils capables de cartographier avec précision les dialogues cellulaires au sein de la tumeur.

Comme pour l'ensemble de ce dossier, ces analyses doivent être considérées comme des hypothèses biologiques à explorer et non comme des preuves d'efficacité thérapeutique.

# **Chapitre 8 – Carcinome hépatocellulaire : ce qu’une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l’ivermectine**

## **Le carcinome hépatocellulaire : un cancer au croisement de l’inflammation, du métabolisme et de l’immunité**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente environ 80 à 90 % des cancers primitifs du foie. Il constitue aujourd’hui l’une des principales causes de décès par cancer dans le monde.

Contrairement à de nombreuses autres tumeurs, le cancer du foie se développe généralement sur un terrain pathologique préexistant évoluant depuis plusieurs années, voire plusieurs décennies.

Les principaux facteurs de risque comprennent :

- Les hépatites virales chroniques.
- La cirrhose.
- La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).
- La stéatohépatite métabolique (MASH).
- L’alcoolisme chronique.
- Certaines toxines environnementales.

Cette évolution progressive offre un exemple remarquable de transformation maligne induite par l’inflammation chronique et les altérations métaboliques.

## **Le foie : un organe immunologique unique**

Le foie possède une particularité biologique essentielle : il agit comme un filtre permanent entre l’intestin et la circulation sanguine.

Chaque jour, il reçoit :

- Des nutriments.
- Des métabolites bactériens.
- Des endotoxines.
- Des antigènes alimentaires.
- Des cellules immunitaires circulantes.

Pour éviter une activation immunitaire permanente, le foie a développé des mécanismes naturels de tolérance immunitaire.

Malheureusement, les cellules cancéreuses exploitent souvent ces mécanismes pour échapper à la surveillance du système immunitaire.

Cette caractéristique rend le carcinome hépatocellulaire particulièrement intéressant pour les approches cherchant à comprendre les interactions entre tumeur et immunité.

# De l'inflammation chronique au cancer

Le développement du carcinome hépatocellulaire suit souvent plusieurs étapes successives :

## Inflammation chronique

Sous l'effet des hépatites, de la stéatose ou de l'alcool :

- Les hépatocytes sont endommagés.
- Les cellules immunitaires sont activées.
- Le stress oxydatif augmente.

## Fibrose

L'activation des cellules stellaires hépatiques entraîne :

- Une accumulation de collagène.
- Une rigidification progressive du foie.

## Cirrhose

L'architecture hépatique devient profondément altérée.

## Transformation maligne

Les lésions chroniques favorisent :

- L'accumulation de mutations.
- Les altérations épigénétiques.
- La sélection de clones tumoraux.

Ce processus peut s'étaler sur plusieurs décennies.

## Profil transcriptomique du carcinome hépatocellulaire

Les études de transcriptomique unicellulaire ont révélé une hétérogénéité remarquable.

On retrouve notamment :

### Cellules tumorales prolifératives

Caractérisées par :

- Une activité mitotique élevée.
- Une forte expression de gènes du cycle cellulaire.

### Cellules métaboliquement reprogrammées

Présentant :

- Une glycolyse augmentée & Une adaptation au stress énergétique.
- Une plasticité métabolique importante.

## **Cellules mésenchymateuses**

Associées :

- À l'invasion.
- Aux métastases.
- À la résistance thérapeutique.

## **Cellules souches cancéreuses**

Impliquées dans :

- Les récurrences.
- Les métastases.
- La résistance aux traitements.

## **Les principales voies moléculaires impliquées**

### **Wnt/ $\beta$ -caténine**

Cette voie est activée dans une proportion importante des carcinomes hépatocellulaires.

Elle favorise :

- La prolifération.
- La survie tumorale.
- L'échappement immunitaire.

### **PI3K/AKT/mTOR**

Cette voie joue un rôle central dans :

- Le métabolisme énergétique.
- La croissance cellulaire.
- La résistance thérapeutique.

### **STAT3**

Particulièrement importante dans les contextes inflammatoires chroniques.

Elle favorise :

- La prolifération.
- L'angiogenèse.
- L'immunosuppression.

## **TGF- $\beta$**

Acteur majeur de :

- La fibrose.
- La transition épithélio-mésenchymateuse.
- Les métastases.

## **Le rôle du microbiote intestinal**

Le foie est relié à l'intestin par la circulation porte.

Cette connexion permet à divers métabolites microbiens d'influencer directement :

- L'inflammation hépatique.
- Le métabolisme.
- L'immunité locale.

Lorsque la perméabilité intestinale augmente, certains composants bactériens peuvent atteindre le foie en plus grande quantité.

Cette situation favorise :

- L'activation de NF- $\kappa$ B.
- La production de cytokines inflammatoires.
- La progression de la fibrose.

Les interactions entre microbiote et cancer du foie représentent aujourd'hui un domaine majeur de recherche.

## **Les cellules souches cancéreuses**

Plusieurs marqueurs ont été associés aux cellules souches tumorales du foie :

- CD133.
- EpCAM.
- CD44.
- CD90.
- SOX9.

Ces populations cellulaires semblent jouer un rôle central dans :

- Les récidives.
- Les métastases.
- La résistance aux traitements.

## Ce que l'on sait du mébendazole

Le mébendazole agit principalement en perturbant les microtubules.

Les études précliniques suggèrent :

- Une inhibition du cycle cellulaire.
- Une réduction de la prolifération.
- Une induction de l'apoptose.
- Une inhibition de certaines capacités invasives.

Dans le carcinome hépatocellulaire, ces effets pourraient théoriquement concerner les cellules à forte activité proliférative.

## Ce que l'on sait du fenbendazole

Le fenbendazole partage plusieurs mécanismes biologiques avec le mébendazole.

Les observations précliniques suggèrent :

- Une altération du cytosquelette.
- Une augmentation du stress cellulaire.
- Une diminution de la prolifération.
- Une perturbation possible du métabolisme énergétique.

Cette dernière hypothèse est particulièrement intéressante dans une tumeur fortement dépendante de sa capacité d'adaptation métabolique.

## Ce que l'on sait de l'ivermectine

L'ivermectine est étudiée pour ses effets potentiels sur plusieurs voies biologiques importantes :

- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- STAT3.
- PI3K/AKT/mTOR.
- NF- $\kappa$ B.
- YAP/TAZ.

Ces voies jouent un rôle majeur dans le développement du carcinome hépatocellulaire.

Certaines études expérimentales ont également suggéré une influence sur :

- L'inflammation.
- Le stress oxydatif.
- Les cellules souches cancéreuses.
- Les interactions immunitaires.

## **Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale**

Un modèle inspiré de C2S-Scale pourrait chercher à identifier quelles populations cellulaires présentent les signatures transcriptomiques les plus compatibles avec une réponse à ces molécules.

### **Populations potentiellement sensibles**

- Cellules dépendantes de Wnt/ $\beta$ -caténine.
- Cellules fortement glycolytiques.
- Cellules activées par STAT3.
- Cellules souches cancéreuses.
- Populations mésenchymateuses invasives.

### **Voies biologiques potentiellement affectées**

- Métabolisme énergétique.
- Organisation des microtubules.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- PI3K/AKT/mTOR.
- STAT3.
- Réponse inflammatoire.

### **Interactions avec le microenvironnement**

Le modèle pourrait également analyser :

- Les macrophages de Kupffer.
- Les cellules stellaires hépatiques.
- Les lymphocytes T infiltrants.
- Les cellules myéloïdes suppressives.
- Les fibroblastes associés à la tumeur.

## **L'axe intestin–foie : un domaine d'étude prometteur**

L'un des apports potentiels les plus intéressants d'une approche inspirée de C2S-Scale serait l'analyse indirecte des interactions entre :

- Le microbiote intestinal.
- Le foie.
- Le système immunitaire.
- Les cellules tumorales.

Cette vision intégrée pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes qui relient inflammation chronique, métabolisme et progression tumorale.

## **Combinaisons théoriques à explorer**

Dans une logique purement exploratoire :

- Mébendazole + traitements conventionnels.
- Fenbendazole + approche métabolique.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Fenbendazole + ivermectine.
- Mébendazole + ivermectine.
- Approches ciblant simultanément inflammation, métabolisme et microbiote.

Ces hypothèses nécessitent des validations expérimentales rigoureuses.

## **Biomarqueurs potentiels de réponse**

Les biomarqueurs particulièrement intéressants comprennent :

- AFP.
- CTNNB1.
- STAT3.
- HIF-1 $\alpha$ .
- GLUT1.
- EpCAM.
- CD133.
- CD44.
- SOX9.
- Ki67.

Leur analyse transcriptomique pourrait permettre d'identifier des sous-types tumoraux présentant des vulnérabilités particulières.

## **Ce que C2S-Scale pourrait apporter de nouveau**

Une IA spécialisée dans le langage cellulaire pourrait potentiellement répondre à plusieurs questions importantes :

- Quelles cellules dépendent le plus de Wnt/ $\beta$ -caténine ?
- Quelles populations de cellules souches sont les plus résistantes ?
- Quels mécanismes immunitaires favorisent l'échappement tumoral ?
- Quels liens existent entre inflammation hépatique chronique et progression tumorale ?

Ces réponses pourraient générer de nouvelles hypothèses de recherche.

## Limites actuelles des connaissances

Les données concernant le fenbendazole, le mebendazole et l'ivermectine dans le carcinome hépatocellulaire restent essentiellement précliniques.

Les résultats observés dans les modèles expérimentaux ne permettent pas d'affirmer une efficacité clinique chez l'être humain.

Les hypothèses présentées dans ce chapitre doivent être considérées comme des pistes de recherche nécessitant des validations complémentaires.

## Conclusion

Le carcinome hépatocellulaire représente un modèle particulièrement riche pour l'étude des interactions entre inflammation chronique, métabolisme, microbiote et immunité.

Sa complexité biologique en fait une cible idéale pour les approches modernes de transcriptomique unicellulaire et d'intelligence artificielle appliquée à la biologie.

Dans cette perspective, **le fenbendazole, le mebendazole et l'ivermectine** constituent des candidats de recherche dont les effets potentiels pourraient être explorés grâce à des outils capables d'analyser les réponses cellulaires à une résolution sans précédent.

Comme pour l'ensemble de ce dossier, les analyses présentées ici doivent être interprétées comme des hypothèses biologiques à explorer et non comme des preuves d'efficacité thérapeutique.

# **Chapitre 9 – Cancer de l’ovaire résistant aux traitements : ce qu’une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l’ivermectine**

## **Le cancer de l’ovaire : un défi majeur de l’oncologie gynécologique**

Le cancer de l’ovaire demeure l’un des cancers gynécologiques les plus redoutés en raison de son diagnostic souvent tardif et de sa forte tendance à récidiver après les traitements initiaux.

Dans de nombreux cas, les patientes répondent initialement à la chirurgie et à la chimiothérapie à base de platine. Cependant, avec le temps, certaines cellules tumorales survivent, s’adaptent et développent progressivement des mécanismes de résistance.

Cette évolution conduit à l’émergence d’une maladie plus complexe, plus agressive et souvent plus difficile à traiter.

Les analyses modernes de transcriptomique unicellulaire ont révélé que cette résistance n’est pas due à une seule anomalie mais à l’interaction dynamique de nombreuses populations cellulaires capables d’évoluer au fil du temps.

Cette plasticité fait du cancer de l’ovaire résistant l’un des modèles les plus intéressants pour les approches inspirées de C2S-Scale.

## **Une maladie dominée par l’hétérogénéité cellulaire**

Le cancer de l’ovaire, notamment le carcinome séreux de haut grade, présente une remarquable diversité cellulaire.

Au sein d’une même tumeur coexistent :

- Des cellules fortement prolifératives.
- Des cellules quiescentes.
- Des cellules souches cancéreuses.
- Des cellules mésenchymateuses invasives.
- Des cellules résistantes aux chimiothérapies.
- Des cellules métaboliquement adaptées.

Cette diversité constitue l’un des principaux moteurs des rechutes.

Certaines sous-populations peuvent survivre à la chimiothérapie puis recoloniser progressivement l’ensemble de la tumeur.

## **Le rôle central du péritoine**

Contrairement à de nombreux cancers solides, le cancer de l'ovaire se dissémine fréquemment dans la cavité abdominale.

Les cellules tumorales peuvent :

- Se détacher de la tumeur primaire.
- Circuler dans le liquide péritonéal.
- Former des sphéroïdes multicellulaires.
- Coloniser de nouveaux sites.

Ces sphéroïdes présentent souvent :

- Une forte résistance thérapeutique.
- Une meilleure survie en conditions de stress.
- Une importante capacité métastatique.

Cette particularité représente un domaine particulièrement intéressant pour les analyses transcriptomiques multicellulaires.

## **Les principales altérations moléculaires**

### **TP53**

Plus de 95 % des carcinomes séreux de haut grade présentent des anomalies de TP53.

Ces altérations favorisent :

- L'instabilité génomique.
- L'accumulation de mutations.
- L'adaptation évolutive des cellules tumorales.

### **BRCA1 et BRCA2**

Les mutations de BRCA perturbent :

- La réparation de l'ADN.
- La stabilité génétique.

Elles influencent fortement la réponse aux traitements.

### **PI3K/AKT/mTOR**

Cette voie joue un rôle important dans :

- La survie cellulaire.
- Le métabolisme.
- La résistance thérapeutique.

## **STAT3**

STAT3 contribue à :

- L'inflammation.
- L'échappement immunitaire.
- Le maintien des cellules souches tumorales.

## **Les cellules souches cancéreuses : cœur de la résistance thérapeutique**

Le cancer de l'ovaire est souvent cité comme l'un des cancers où les cellules souches cancéreuses jouent le rôle le plus important.

Ces cellules présentent :

- Une résistance accrue aux chimiothérapies.
- Une capacité d'auto-renouvellement.
- Une forte plasticité biologique.
- Une aptitude particulière à générer des récurrences.

Les biomarqueurs fréquemment étudiés incluent :

- ALDH1.
- CD44.
- CD117.
- EpCAM.
- SOX2.
- NANOG.

Ces populations constituent une cible de recherche prioritaire.

## **Métabolisme tumoral et adaptation énergétique**

Les cellules résistantes développent souvent des adaptations métaboliques complexes.

Elles peuvent modifier :

- Leur utilisation du glucose.
- Leur consommation de glutamine.
- Leur métabolisme lipidique.
- Leur gestion du stress oxydatif.

Cette plasticité métabolique contribue à leur survie dans des environnements hostiles.

## **Le microenvironnement tumoral**

Le cancer de l'ovaire évolue au sein d'un microenvironnement particulièrement actif.

On y retrouve :

### **Les macrophages tumoraux**

Ils favorisent souvent :

- L'angiogenèse.
- L'immunosuppression.
- La progression tumorale.

### **Les fibroblastes associés au cancer**

Ils participent à :

- La résistance thérapeutique.
- Le remodelage tissulaire.
- La progression métastatique.

### **Les lymphocytes T**

Leur activité varie considérablement selon les sous-types tumoraux.

Cette diversité influence fortement le pronostic.

## **Ce que l'on sait du mébendazole**

Le mébendazole agit principalement en perturbant les microtubules cellulaires.

Les données précliniques suggèrent :

- Une inhibition du cycle cellulaire.
- Une réduction de la prolifération.
- Une induction de l'apoptose.
- Une diminution de certaines capacités invasives.

Ces propriétés pourraient théoriquement affecter certaines populations résistantes fortement prolifératives.

## **Ce que l'on sait du fenbendazole**

Le fenbendazole partage plusieurs mécanismes avec le mébendazole.

Les observations précliniques suggèrent :

- Une altération du cytosquelette.
- Une augmentation du stress cellulaire.
- Une diminution de la prolifération.
- Une perturbation potentielle du métabolisme énergétique.

Ces mécanismes pourraient être particulièrement pertinents dans les sous-populations métaboliquement adaptées.

## **Ce que l'on sait de l'ivermectine**

L'ivermectine est étudiée pour ses effets potentiels sur plusieurs voies biologiques majeures :

- STAT3.
- PI3K/AKT/mTOR.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- NF- $\kappa$ B.
- YAP/TAZ.

Ces voies sont directement impliquées dans :

- La survie tumorale.
- Les mécanismes de résistance.
- Les cellules souches cancéreuses.
- L'immunosuppression.

## **Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale**

L'un des intérêts majeurs d'un modèle inspiré de C2S-Scale serait d'identifier quelles sous-populations cellulaires sont responsables des rechutes.

### **Populations potentiellement sensibles**

- Cellules souches ALDH1+.
- Cellules CD44+.
- Populations résistantes au platine.
- Cellules dépendantes de STAT3.
- Cellules à forte activité glycolytique.

### **Voies biologiques potentiellement affectées**

- Organisation des microtubules.
- Métabolisme énergétique.
- PI3K/AKT/mTOR.
- STAT3.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- Programmes de résistance thérapeutique.

## **Analyse des sphéroïdes tumoraux**

Un modèle transcriptomique avancé pourrait également étudier :

- Les cellules présentes dans les sphéroïdes.
- Les mécanismes de survie en suspension.
- Les interactions cellulaires favorisant les métastases péritonéales.

## **Les rechutes : une question centrale**

L'une des questions les plus importantes serait :

Pourquoi certaines cellules survivent-elles malgré des traitements initialement efficaces ?

Une approche inspirée de C2S-Scale pourrait potentiellement identifier :

- Les signatures transcriptomiques associées aux rechutes.
- Les programmes biologiques activés après chimiothérapie.
- Les populations cellulaires qui échappent au traitement.

Cette capacité représenterait une avancée majeure dans la compréhension de la maladie.

## **Combinaisons théoriques à explorer**

Dans une logique purement exploratoire :

- Mébendazole + chimiothérapie conventionnelle.
- Fenbendazole + stratégie métabolique.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Fenbendazole + ivermectine.
- Mébendazole + ivermectine.
- Approches ciblant simultanément cellules souches et microenvironnement tumoral.

Ces hypothèses nécessitent des validations expérimentales rigoureuses.

## **Biomarqueurs potentiels de réponse**

Les biomarqueurs particulièrement intéressants comprennent :

- TP53.
- BRCA1.
- BRCA2.
- ALDH1.
- CD44.
- CD117.
- STAT3.
- Ki67.

- SOX2.
- NANOG.

L'analyse de ces biomarqueurs pourrait permettre une meilleure compréhension des profils biologiques les plus agressifs.

## **Ce que C2S-Scale pourrait apporter de nouveau**

Une IA spécialisée dans le langage cellulaire pourrait potentiellement répondre à plusieurs questions essentielles :

- Quelles cellules sont à l'origine des récurrences ?
- Quels mécanismes favorisent la résistance au platine ?
- Quelles populations de cellules souches sont les plus agressives ?
- Quels signaux du microenvironnement protègent les cellules tumorales ?

Ces informations pourraient générer de nouvelles pistes de recherche.

## **Limites actuelles des connaissances**

Les données concernant le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine dans le cancer de l'ovaire restent principalement précliniques.

Les observations réalisées dans les modèles expérimentaux ne permettent pas d'affirmer une efficacité clinique chez l'être humain.

Les hypothèses présentées dans ce chapitre doivent être considérées comme des pistes scientifiques nécessitant des validations complémentaires.

## **Conclusion**

Le cancer de l'ovaire résistant aux traitements représente l'un des meilleurs modèles pour étudier la plasticité tumorale, les cellules souches cancéreuses et les mécanismes de résistance thérapeutique.

Sa forte hétérogénéité cellulaire, son microenvironnement complexe et son évolution dynamique en font une cible idéale pour les approches modernes de transcriptomique unicellulaire.

Dans cette perspective, le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine constituent des candidats de recherche dont les effets potentiels pourraient être explorés grâce à des outils capables d'analyser les comportements cellulaires à très haute résolution.

Comme pour l'ensemble de ce dossier, les analyses présentées ici doivent être interprétées comme des hypothèses biologiques à explorer et non comme des preuves d'efficacité thérapeutique.

# **Chapitre 10 – Cancer de la prostate avancé : ce qu’une approche inspirée de C2S-Scale pourrait prédire pour le fenbendazole, le mébendazole et l’ivermectine**

## **Le cancer de la prostate : une maladie en constante évolution biologique**

Le cancer de la prostate est l’un des cancers les plus fréquents chez l’homme. Dans ses phases initiales, il est généralement fortement dépendant des androgènes, notamment de la testostérone et de la dihydrotestostérone (DHT), qui stimulent la croissance des cellules tumorales via le récepteur aux androgènes (AR).

Cette dépendance explique l’efficacité initiale des traitements hormonaux visant à réduire la production d’androgènes ou à bloquer leur action.

Cependant, chez de nombreux patients, la maladie évolue progressivement vers une forme plus agressive appelée :

### **Cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC)**

Cette phase représente l’un des principaux défis de l’oncologie moderne.

Les cellules tumorales développent progressivement des mécanismes leur permettant de survivre malgré la suppression hormonale.

Cette évolution fait du cancer de la prostate avancé un excellent modèle pour étudier l’adaptation cellulaire, la plasticité tumorale et les mécanismes de résistance thérapeutique.

## **Le rôle central du récepteur aux androgènes**

Même après les traitements hormonaux, de nombreuses cellules cancéreuses continuent de dépendre du récepteur aux androgènes.

Pour y parvenir, elles développent plusieurs stratégies :

### **Amplification du gène AR**

Les cellules augmentent le nombre de récepteurs disponibles.

### **Mutations du récepteur**

Certaines mutations permettent au récepteur de rester actif malgré les traitements.

### **Variants du récepteur**

Le variant AR-V7 est particulièrement étudié.

Il permet une activation permanente du signal androgénique indépendamment de la présence d’hormones.

## **Production locale d'androgènes**

Certaines cellules tumorales deviennent capables de produire elles-mêmes les hormones nécessaires à leur croissance.

## **Une plasticité cellulaire remarquable**

Les études de transcriptomique unicellulaire ont montré que le cancer de la prostate avancé n'est pas constitué d'une population cellulaire homogène.

On retrouve notamment :

- Des cellules dépendantes des androgènes.
- Des cellules partiellement indépendantes.
- Des cellules neuroendocrines.
- Des cellules souches tumorales.
- Des populations résistantes aux traitements.

Cette diversité biologique contribue fortement à la progression de la maladie.

## **L'émergence des formes neuroendocrines**

L'un des phénomènes les plus fascinants observés dans les cancers avancés est la transformation neuroendocrine.

Sous la pression thérapeutique, certaines cellules abandonnent progressivement leur identité prostatique classique.

Elles acquièrent alors des caractéristiques proches des cellules neuroendocrines.

Ces formes présentent généralement :

- Une croissance rapide.
- Une forte agressivité.
- Une faible dépendance hormonale.
- Une résistance importante aux traitements conventionnels.

Cette transformation constitue un exemple remarquable de plasticité cellulaire.

## **Métabolisme lipidique : une particularité du cancer prostatique**

Contrairement à plusieurs cancers fortement dépendants du glucose, le cancer de la prostate présente une relation particulièrement étroite avec le métabolisme des lipides.

Les cellules tumorales utilisent activement :

- Les acides gras.
- Le cholestérol.
- Les phospholipides.

Cette dépendance contribue à :

- La production énergétique.
- La synthèse membranaire.
- La signalisation cellulaire.

Elle représente aujourd'hui un domaine majeur de recherche.

## **Les principales voies moléculaires impliquées**

### **Récepteur aux androgènes (AR)**

Pilier central de la maladie.

### **PI3K/AKT/mTOR**

Particulièrement active lorsque la signalisation androgénique est perturbée.

### **MYC**

Fréquemment impliqué dans les formes agressives.

### **Wnt/ $\beta$ -caténine**

Associée :

- À la progression tumorale.
- Aux métastases.
- À la résistance thérapeutique.

### **STAT3**

Participe à :

- L'inflammation.
- L'échappement immunitaire.
- La survie tumorale.

## **Les cellules souches cancéreuses**

Comme dans les autres cancers étudiés dans ce dossier, certaines populations cellulaires semblent jouer un rôle majeur dans les rechutes et la résistance thérapeutique.

Les biomarqueurs fréquemment étudiés incluent :

- CD44.
- CD133.
- ALDH1.
- SOX2.
- NANOG.

Ces cellules présentent :

- Une forte plasticité.
- Une capacité d'auto-renouvellement.
- Une résistance accrue aux traitements.

## **Le microenvironnement tumoral**

Le cancer de la prostate avancé interagit étroitement avec son environnement.

On retrouve notamment :

### **Les fibroblastes associés au cancer**

Ils favorisent :

- La progression tumorale.
- La résistance thérapeutique.

### **Les macrophages tumoraux**

Ils contribuent à :

- L'immunosuppression.
- La progression métastatique.

### **Les cellules immunitaires**

Leur activité varie selon les stades de la maladie.

## **Ce que l'on sait du mébendazole**

Le mébendazole agit principalement par perturbation des microtubules.

Les données précliniques suggèrent :

- Une inhibition du cycle cellulaire.
- Une réduction de la prolifération.
- Une induction de l'apoptose.
- Une altération de certaines capacités invasives.

Ces effets pourraient théoriquement concerner certaines sous-populations agressives du cancer prostatique.

## Ce que l'on sait du fenbendazole

Le fenbendazole partage plusieurs mécanismes biologiques avec le mébendazole.

Les observations précliniques suggèrent :

- Une altération du cytosquelette & Une augmentation du stress cellulaire.
- Une diminution de la prolifération.
- Une perturbation potentielle du métabolisme énergétique.

Cette dernière caractéristique pourrait être particulièrement intéressante dans les cellules fortement reprogrammées sur le plan métabolique.

## Ce que l'on sait de l'ivermectine

L'ivermectine est étudiée pour ses effets potentiels sur plusieurs voies biologiques :

- PI3K/AKT/mTOR.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- STAT3.
- NF- $\kappa$ B.
- YAP/TAZ.

Certaines études précliniques ont également suggéré des interactions possibles avec la signalisation androgénique et les mécanismes de résistance thérapeutique.

## Ce que pourrait prédire théoriquement C2S-Scale

Une approche inspirée de C2S-Scale pourrait chercher à identifier quelles populations cellulaires présentent les signatures transcriptomiques les plus compatibles avec une réponse à ces molécules.

### Populations potentiellement sensibles

- Cellules dépendantes du récepteur aux androgènes.
- Cellules exprimant AR-V7.
- Cellules souches cancéreuses.
- Populations neuroendocrines émergentes.
- Cellules dépendantes de PI3K/AKT.

### Voies biologiques potentiellement affectées

- Organisation des microtubules.
- Métabolisme lipidique.
- Signalisation androgénique.
- PI3K/AKT/mTOR.
- Wnt/ $\beta$ -caténine.
- STAT3.

## **Interactions avec le microenvironnement**

Le modèle pourrait également analyser :

- Les fibroblastes associés au cancer.
- Les macrophages immunosuppresseurs.
- Les cellules immunitaires infiltrantes.
- Les signaux favorisant les métastases osseuses.

## **Les métastases osseuses : une question essentielle**

Le cancer de la prostate avancé présente une forte affinité pour le tissu osseux.

Une approche transcriptomique avancée pourrait chercher à comprendre :

- Quelles cellules développent cette capacité.
- Quels programmes génétiques favorisent l'implantation osseuse.
- Quels signaux cellulaires facilitent la survie dans la moelle osseuse.

Ces questions représentent aujourd'hui un axe majeur de recherche.

## **Combinaisons théoriques à explorer**

Dans une logique purement exploratoire :

- Mébendazole + hormonothérapie.
- Fenbendazole + stratégie métabolique.
- Ivermectine + immunothérapie.
- Fenbendazole + ivermectine.
- Mébendazole + ivermectine.
- Approches ciblant simultanément signalisation androgénique et métabolisme tumoral.

Ces hypothèses nécessitent des validations expérimentales rigoureuses.

## **Biomarqueurs potentiels de réponse**

Les biomarqueurs particulièrement intéressants comprennent :

- PSA.
- AR.
- AR-V7.
- PTEN.
- MYC.
- STAT3.
- CD44.
- ALDH1.

- SOX2.
- Ki67.

L'identification de signatures transcriptomiques associées pourrait permettre une meilleure compréhension des sous-types biologiques.

## Ce que C2S-Scale pourrait apporter de nouveau

Une IA spécialisée dans le langage cellulaire pourrait potentiellement répondre à plusieurs questions importantes :

- Quelles cellules deviennent résistantes aux traitements hormonaux ?
- Quels mécanismes favorisent la transition neuroendocrine ?
- Quelles populations cellulaires initient les métastases osseuses ?
- Quels programmes moléculaires contrôlent la résistance thérapeutique ?

Ces informations pourraient contribuer à générer de nouvelles hypothèses biologiques.

## Limites actuelles des connaissances

Les données concernant le fenbendazole, le mebendazole et l'ivermectine dans le cancer de la prostate restent principalement précliniques.

Les résultats observés dans les modèles expérimentaux ne permettent pas d'affirmer une efficacité clinique chez l'être humain.

Les hypothèses présentées dans ce chapitre doivent être considérées comme des pistes scientifiques nécessitant des validations complémentaires.

## Conclusion

Le cancer de la prostate avancé constitue un modèle particulièrement intéressant pour l'étude de la plasticité tumorale, de l'adaptation thérapeutique et de la reprogrammation métabolique.

Sa dépendance hormonale initiale, son évolution vers des formes résistantes et l'émergence de phénotypes neuroendocrines illustrent la capacité remarquable des cellules cancéreuses à s'adapter à leur environnement.

Dans cette perspective, **le fenbendazole, le mebendazole et l'ivermectine** représentent des candidats de recherche dont les effets potentiels pourraient être explorés grâce à des approches modernes de transcriptomique unicellulaire et d'intelligence artificielle biologique.

Comme pour l'ensemble de ce dossier, les analyses présentées ici doivent être interprétées comme des hypothèses biologiques à explorer et non comme des preuves d'efficacité thérapeutique.

# Conclusion générale

## Vers une nouvelle compréhension du cancer à l'ère de l'intelligence artificielle biologique

Pendant plusieurs décennies, le cancer a été principalement étudié comme une maladie génétique caractérisée par l'accumulation de mutations au sein des cellules tumorales.

Cette vision a permis des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de transformation maligne et le développement de nombreux traitements ciblés.

Cependant, les recherches les plus récentes révèlent une réalité beaucoup plus complexe.

Une tumeur n'est pas simplement un amas de cellules cancéreuses. Elle constitue un écosystème biologique dynamique dans lequel interagissent en permanence :

- Les cellules tumorales.
- Les cellules immunitaires.
- Les fibroblastes.
- Les cellules endothéliales.
- Les cellules souches cancéreuses.
- Les composants de la matrice extracellulaire.
- Les signaux métaboliques.
- Les médiateurs inflammatoires.

Cette vision écologique du cancer transforme profondément notre compréhension de la maladie.

L'émergence des technologies de transcriptomique unicellulaire permet désormais d'observer individuellement chacune de ces populations cellulaires et d'étudier leurs interactions avec une précision jusqu'alors inaccessible.

C'est précisément dans ce contexte que s'inscrivent les nouveaux modèles d'intelligence artificielle spécialisés dans le langage cellulaire, tels que C2S-Scale.

## Ce que les dix cancers étudiés ont en commun

Bien que les cancers présentés dans ce dossier affectent des organes très différents, plusieurs thèmes biologiques communs apparaissent de manière remarquablement constante.

### L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est probablement le fil conducteur le plus visible.

Elle intervient directement ou indirectement dans :

- Le cholangiocarcinome.
- Le carcinome hépatocellulaire.
- Le cancer colorectal.
- Le cancer du pancréas.
- Le cancer de l'endomètre.

- Le cancer du sein triple négatif.

Même lorsque l'inflammation n'est pas à l'origine du cancer, elle participe souvent à :

- La progression tumorale.
- L'angiogenèse.
- La résistance thérapeutique.
- L'échappement immunitaire.

Parmi les voies les plus fréquemment impliquées figurent :

- IL-6.
- STAT3.
- NF- $\kappa$ B.
- TNF- $\alpha$ .

Ces mécanismes apparaissent aujourd'hui comme des cibles majeures de recherche.

## **Les altérations métaboliques**

Un second point commun majeur concerne le métabolisme tumoral.

Les cellules cancéreuses modifient profondément leur manière de produire et d'utiliser l'énergie.

Selon les tumeurs, cette reprogrammation peut impliquer :

- Le glucose.
- La glutamine.
- Les lipides.
- Les corps cétoniques.
- Les acides aminés.

Les cancers du pancréas, du foie, du sein triple négatif, de l'endomètre et de la prostate illustrent particulièrement bien cette adaptation métabolique.

Ces observations expliquent l'intérêt croissant porté aux stratégies métaboliques en oncologie.

## **Les cellules souches cancéreuses**

L'un des enseignements les plus marquants du dossier concerne le rôle des cellules souches cancéreuses.

Ces populations cellulaires particulières possèdent :

- Une capacité d'auto-renouvellement.
- Une forte résistance thérapeutique.
- Une grande plasticité.
- Un potentiel métastatique élevé.

Des biomarqueurs similaires reviennent régulièrement :

- CD44.
- CD133.

- ALDH1.
- SOX2.
- NANOG.
- OCT4.

Leur présence a été observée dans pratiquement tous les cancers étudiés.

Elles constituent probablement l'une des explications majeures aux récurrences observées après des réponses thérapeutiques initialement favorables.

## **Les grandes voies biologiques retrouvées dans l'ensemble du dossier**

Une analyse transversale révèle que plusieurs voies de signalisation apparaissent de manière répétée.

### **STAT3**

STAT3 est probablement la voie la plus universelle.

Elle intervient dans :

- L'inflammation.
- La survie cellulaire.
- L'immunosuppression.
- Les cellules souches cancéreuses.

### **PI3K / AKT / mTOR**

Cette voie constitue l'un des principaux centres de contrôle du métabolisme tumoral.

Elle influence :

- La croissance cellulaire.
- La synthèse protéique.
- La survie cellulaire.
- L'adaptation énergétique.

### **Wnt / $\beta$ -caténine**

Particulièrement importante dans :

- Le cancer colorectal.
- Le cancer du foie.
- Le mélanome.
- Le cancer du sein.

Elle participe notamment au maintien des cellules souches cancéreuses.

## **NF-κB**

Cette voie représente un lien direct entre inflammation et progression tumorale.

## **HIF-1α**

Particulièrement active dans les zones hypoxiques, elle favorise :

- L'adaptation métabolique.
- L'angiogenèse.
- La résistance thérapeutique.

## **Pourquoi les molécules repositionnées attirent-elles l'attention ?**

Le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine suscitent un intérêt croissant parce qu'ils semblent interagir avec plusieurs de ces mécanismes biologiques.

Les données disponibles demeurent principalement précliniques.

Cependant, les travaux expérimentaux suggèrent des effets potentiels sur :

- Les microtubules.
- Le métabolisme énergétique.
- Certaines voies de signalisation oncogéniques.
- Les cellules souches cancéreuses.
- Le microenvironnement tumoral.

Cette convergence explique pourquoi ces molécules continuent d'être étudiées dans divers laboratoires à travers le monde.

Il est néanmoins essentiel de rappeler qu'à ce jour, les preuves cliniques restent limitées et insuffisantes pour conclure à une efficacité thérapeutique démontrée contre les cancers étudiés.

## **Ce que pourrait réellement apporter une IA comme C2S-Scale**

L'intérêt majeur de C2S-Scale ne réside pas dans sa capacité à remplacer les chercheurs ou les essais cliniques.

Sa véritable valeur réside dans sa capacité à générer des hypothèses biologiques de manière beaucoup plus rapide et plus systématique.

Une telle approche pourrait permettre :

### **D'identifier les cellules réellement ciblées**

Plutôt que d'étudier une tumeur dans son ensemble, il devient possible de déterminer quelles sous-populations cellulaires répondent à une intervention donnée.

### **De comprendre les résistances**

Certaines cellules survivent aux traitements alors que d'autres disparaissent.

Les modèles de transcriptomique unicellulaire pourraient aider à comprendre pourquoi.

## **D'anticiper les combinaisons thérapeutiques**

Les interactions entre médicaments pourraient être explorées virtuellement avant d'être testées expérimentalement.

## **De personnaliser les hypothèses de recherche**

Deux patients atteints du même cancer peuvent présenter des profils cellulaires très différents. Les outils de nouvelle génération pourraient permettre une approche beaucoup plus individualisée.

## **Les principales hypothèses de recherche émergentes**

L'analyse des dix cancers étudiés suggère plusieurs pistes particulièrement intéressantes.

### **Axe 1 : cellules souches cancéreuses**

L'identification des mécanismes permettant leur survie demeure une priorité majeure.

### **Axe 2 : métabolisme tumoral**

La dépendance énergétique de certaines populations cellulaires pourrait représenter une vulnérabilité importante.

### **Axe 3 : inflammation chronique**

Les interactions entre inflammation et progression tumorale restent insuffisamment comprises.

### **Axe 4 : microenvironnement tumoral**

Les cellules non cancéreuses jouent souvent un rôle aussi important que les cellules tumorales elles-mêmes.

### **Axe 5 : immunité antitumorale**

La compréhension des dialogues cellulaires pourrait permettre d'améliorer les réponses immunitaires contre les tumeurs.

## **Une nouvelle génération de recherche biologique**

Nous entrons progressivement dans une période où les chercheurs ne se contentent plus d'étudier les gènes ou les protéines isolément.

Ils cherchent désormais à comprendre les conversations biologiques qui se déroulent entre les cellules.

Cette évolution marque probablement l'une des plus importantes transformations de la recherche sur le cancer depuis plusieurs décennies.

Les technologies de transcriptomique unicellulaire, combinées à l'intelligence artificielle, offrent aujourd'hui la possibilité d'explorer ces réseaux de communication avec une profondeur sans précédent.

## Conclusion finale

Les analyses présentées dans ce dossier ne constituent pas des démonstrations d'efficacité thérapeutique.

Elles représentent un exercice de biologie prospective fondé sur :

- Les connaissances actuelles de la cancérologie.
- Les données transcriptomiques disponibles.
- Les mécanismes cellulaires connus.
- Les publications scientifiques existantes.
- Les capacités émergentes des modèles d'intelligence artificielle appliqués à la biologie.

Le fenbendazole, le mébendazole et l'ivermectine ont été étudiés ici comme des outils permettant d'explorer certaines vulnérabilités biologiques potentielles des cancers.

Seules des recherches expérimentales rigoureuses et des essais cliniques de qualité permettront de déterminer si ces hypothèses possèdent une pertinence thérapeutique réelle.

L'intérêt principal de cette démarche n'est donc pas d'apporter des certitudes, mais de générer de nouvelles questions scientifiques susceptibles d'orienter les recherches futures.

C'est précisément dans cette capacité à explorer l'inconnu que réside aujourd'hui l'un des plus grands potentiels de l'intelligence artificielle appliquée à la biologie du cancer.

**Cliquez sur l'image ci-dessous pour être redirigé vers l'article de ces médicaments repositionnés et en découvrir leur importance**

**FENBENDAZOLE • MÉBENDAZOLE • IVERMECTINE**  
— MÉDICAMENTS REPOSITIONNÉS : DE NOUVELLES PISTES CONTRE LE CANCER —

**SCIENCE • PRÉCISION • ESPOIR**

FENBENDAZOLE	MÉBENDAZOLE	IVERMECTINE
<b>Action sur les microtubules</b> Inhibe la division des cellules cancéreuses	<b>Perturbation des microtubules</b> Bloque la multiplication des cellules cancéreuses	<b>Cible les voies clés</b> PI3K, AKT, mTOR, STAT3, NF- $\kappa$ B
<b>Effets métaboliques</b> Réduit la glycolyse et la consommation de glucose	<b>Effet cytostatique et cytotoxique</b> Ralentit la croissance et peut induire la mort cellulaire	<b>Effet sur les cellules souches cancéreuses</b> Réduit la survie et l'auto-renouvellement
<b>Anti-angiogénèse</b> Diminue la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux	<b>Inhibition de VEGF et VEGFR-2</b> Limite l'angiogénèse et l'irrigation tumorale	<b>Chémosensibilisateur</b> Potentialise l'efficacité d'autres traitements
<b>Traverse la barrière hémato-encéphalique</b> Intérêt pour les tumeurs cérébrales	<b>Action sur le métabolisme</b> Impacte la glycolyse et certains gènes métaboliques	<b>Anti-métastatique</b> Ralentit l'invasion et la dissémination

**MÉDECINE DE PRÉCISION**  
Chaque cancer est unique.  
Chaque traitement doit l'être aussi.

**CIBLAGE PERSONNALISÉ**  
Grâce aux analyses moléculaires avancées,  
identifions les bonnes cibles et les meilleures combinaisons.

**UNE APPROCHE INTÉGRATIVE**  
Associer intelligemment les thérapies  
pour des résultats optimisés.

