

Sciences du médicament

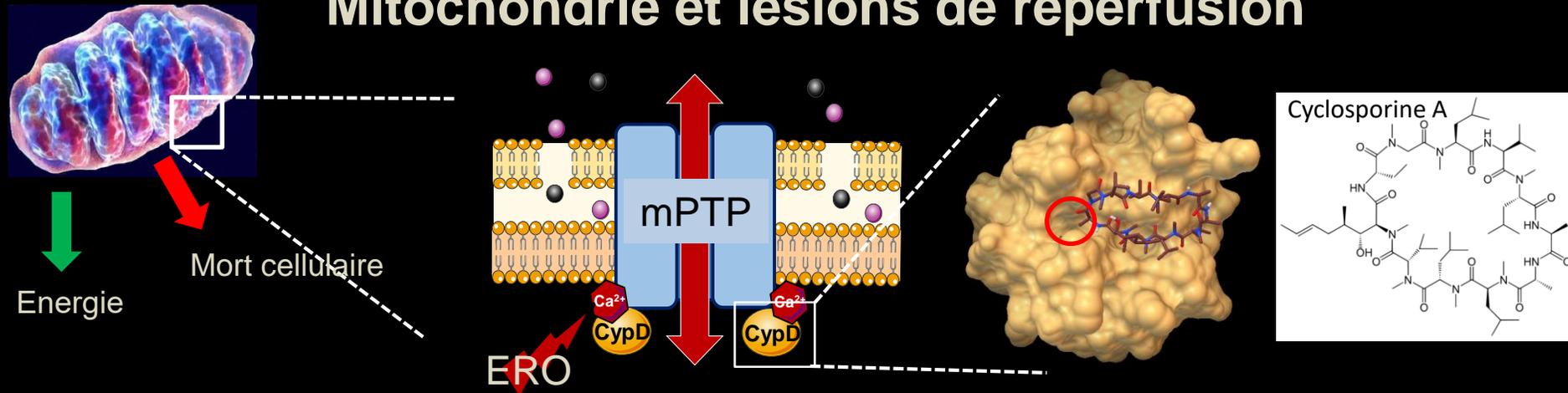
Prix doté par le legs Ludovic et Colette David et René Bernier

Mathieu PANEL

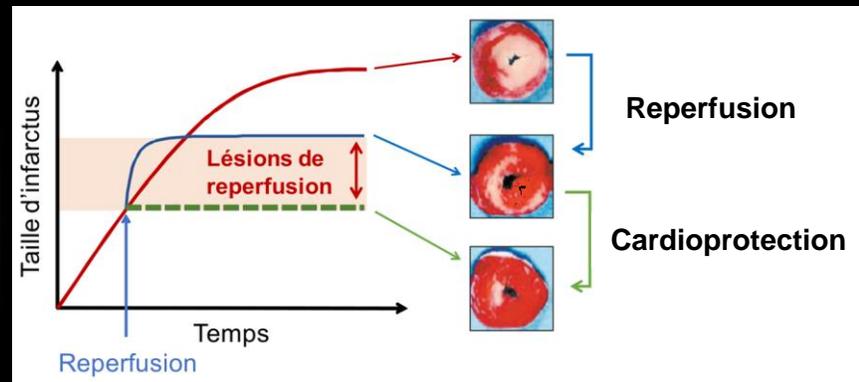


« Étude de l'effet de nouveaux ligands de la cyclophiline D sur le pore de transition de perméabilité mitochondrial et de leur effet protecteur »

Mitochondrie et lésions de reperfusion



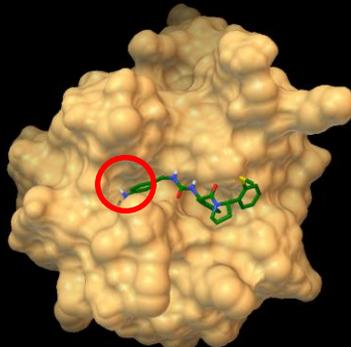
Infarctus du myocarde :



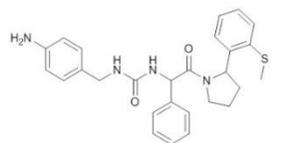
Lésions de reperfusion:

- 20-50% de la taille d'infarctus
- Limitent le pronostic
- Evolution vers insuffisance cardiaque
- Besoin de **cardioprotection**
- **Aucun traitement spécifique**

Nouveaux ligands des cyclophilines (Inserm U955 équipe 18):



C31



Petites molécules innovantes dérivées de la phényl-pyrrolidine

Structures différentes de la CsA

Site d'action différent sur la CypD

Hypothèses

- 1) Ces nouvelles molécules inhibent le mPTP ?
- 2) Protègent des lésions de reperfusion ?

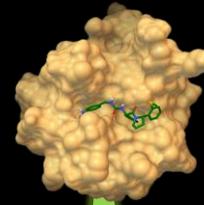
Résultats



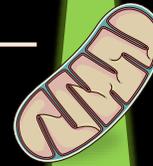
JF Guichou.
Montpellier

Fragment-based Drug design
Synthèse chimique

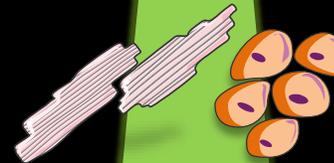
Equipe 18. JM Pawlotsky
Equipe 03. B Ghaleh



Cyclophilines



Mitochondries isolées

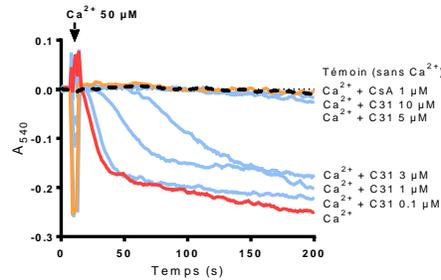


Cellules
Cardiomyocytes et hépatocytes



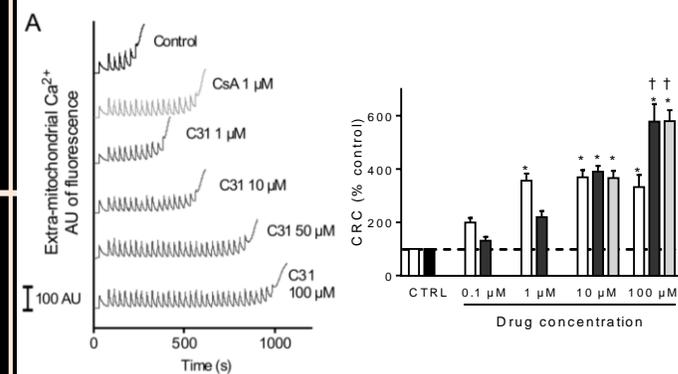
In vivo

Screening pharmacologique



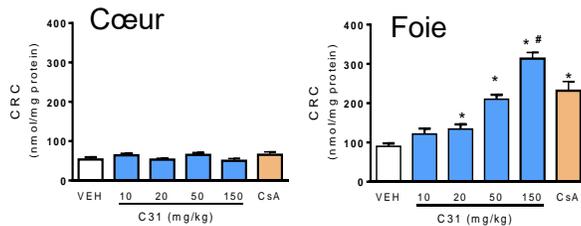
Inhibition du mPTP, $IC_{50} < \mu M$
Sélection de la molécule la plus efficace

Caractérisation de la molécule sélectionnée



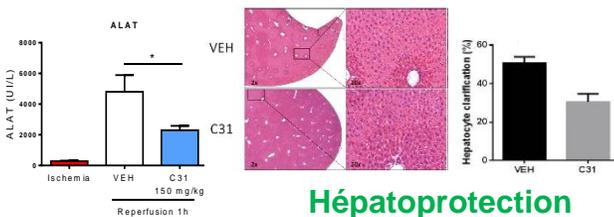
Efficacité accrue vs CsA
Mécanisme d'action original, 2^{ème} cible

Animaux sains



N'atteint pas les mitochondries cardiaques

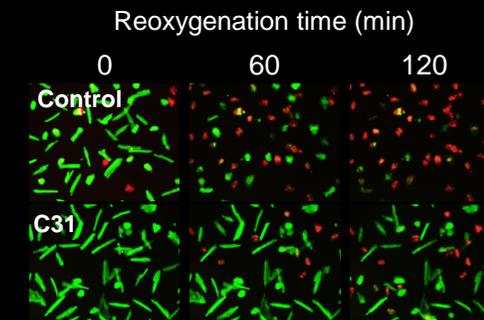
Modèle d'ischémie-reperfusion hépatique



Hépatoprotection

Panel *et al.*, 2019 Gastroenterology

Induction pharmacologique du mPTP et modèle d'hypoxie-réoxygénation



Inhibition du mPTP et de la mort cellulaire
Panel *et al.*, 2017 Scientific Reports

Conclusions et perspectives

- Caractérisation d'une **nouvelle famille** d'inhibiteurs du mPTP
- Le dérivé phénylpyrrolidine C31 **inhibe l'ouverture du mPTP** :
 - Avec une affinité plus faible mais une **efficacité plus importante** que la CsA,
 - Par un **mécanisme d'action original** impliquant la CypD à faibles concentrations et une autre cible à plus fortes concentrations
- Inhibition du mPTP observée dans **différents types cellulaires**
- Mise en évidence d'**effets hépatoprotecteurs** du C31
- L'obtention de propriétés cardioprotectrices nécessite l'amélioration de la **biodisponibilité** de ces molécules
 - Augmentation de la stabilité et de l'efficacité
 - Ciblage mitochondrial

IMRB Equipe 03

Bijan GHALEH
Alain BERDEAUX
Didier MORIN
Jérémy BORNERES
Juliette BREHAT

IMRB Equipe 18

Jean Michel PAWLOTSKY
Hakim AHMED-BELKACEM
Isaac RUIZ
Fouad LAFDIL

CBS Montpellier

Jean-François GUICHOU

