

La fouille de chimiothèque au service du Drug Design

Patrick Dallemagne

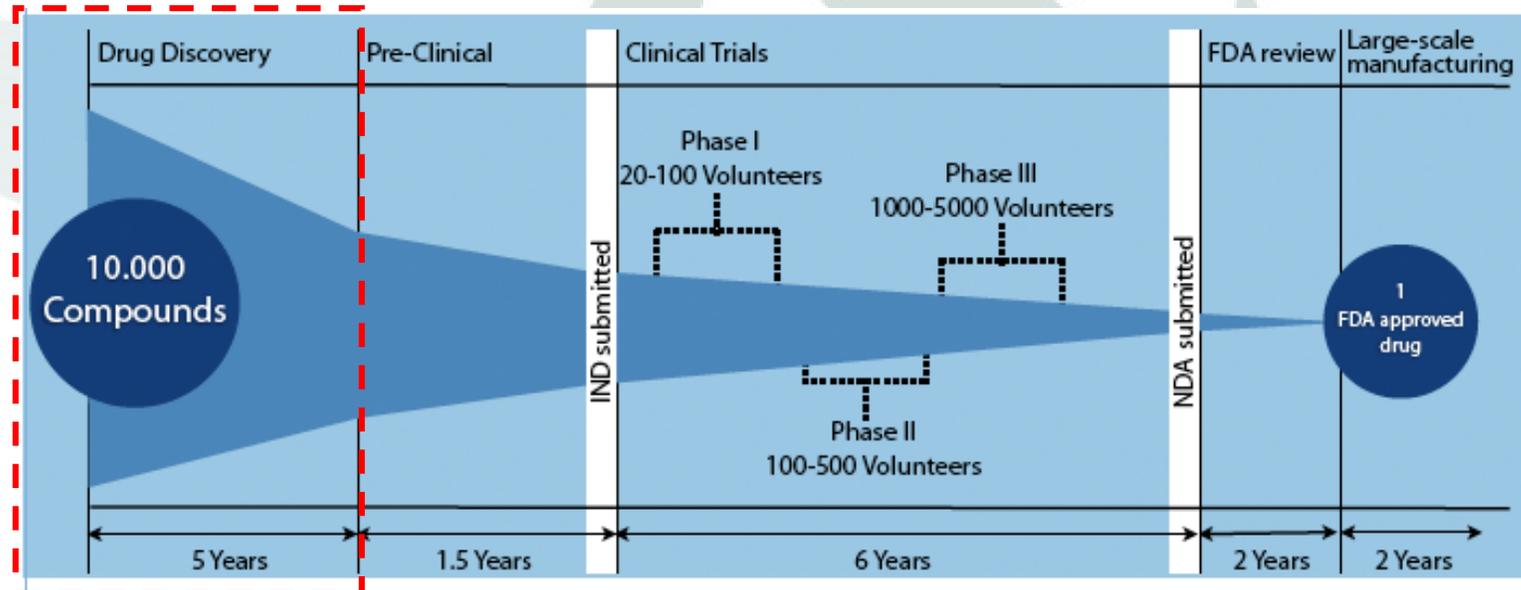
17 mai 2019



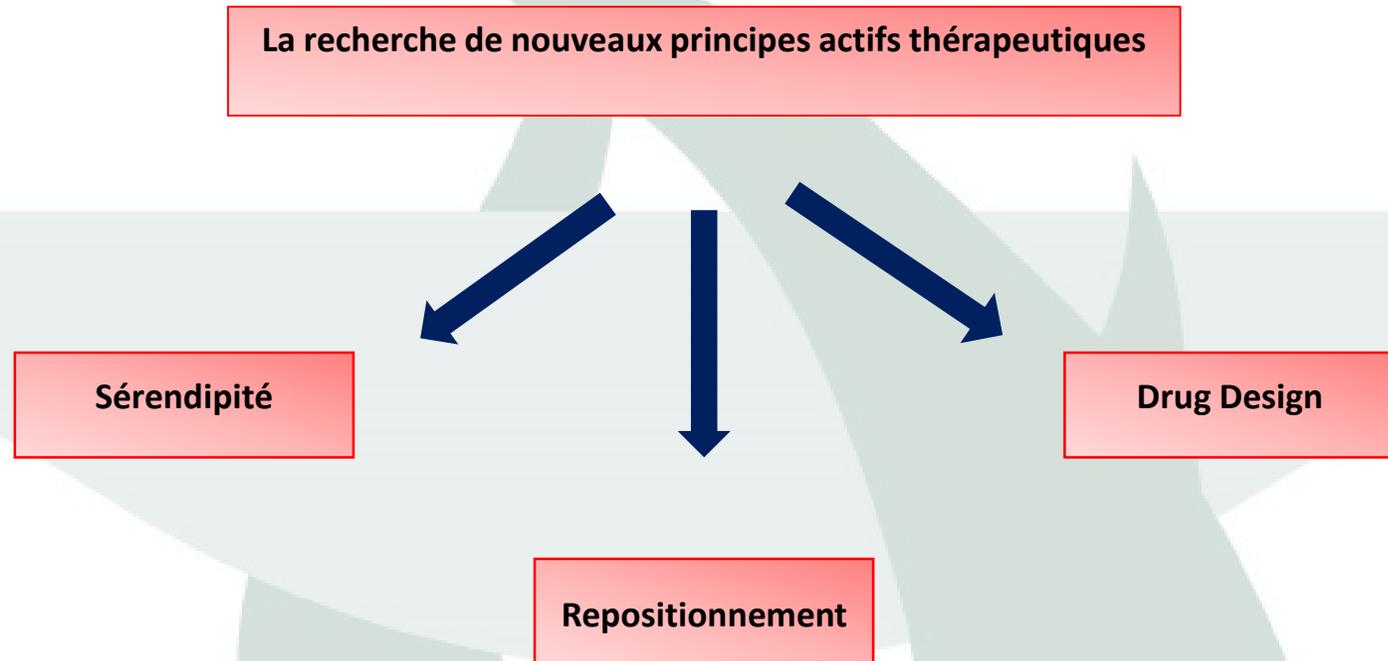
Académie nationale
de Pharmacie

La recherche de nouveaux principes actifs thérapeutiques

= 1^{ère} phase du cycle de vie du médicament



Les différentes approches de la recherche de nouveaux principes actifs thérapeutiques



Le Drug Design

Drug Design

de novo
Drug Design

Drug Design par
fouille de chimiothèque

High Throughput
Screening

Design *in silico*
basé sur la cible

Design *in silico*
basé sur le ligand

Fouille *in silico*
basée sur le ligand

Fouille *in silico*
basée sur la cible

Docking

Pharmacophore

Pharmacophore

Docking

Tests *in vitro*

Synthèse

Hits virtuels

Hits potentiels

Tests *in vitro*

Optimisation drugabilité

Pharmacomodulation

Leads drugables

Leads potentiels

Hits confirmés

Tests *in vivo*

Préclinique réglementaire

Essais cliniques

Candidats précliniques

Candidats médicaments

Médicament

Le drug design par la fouille de chimiothèque

Qu'est-ce que c'est, une Chimiothèque ?

Une chimiothèque, c'est une collection formatée constituée de nombreuses molécules, d'origine naturelle ou synthétique, et/ou d'extraits naturels.

Cette collection est associée à un système de gestion de données regroupant des informations chimiques (structures, caractéristiques physicochimiques) et biologiques (résultats progressivement obtenus), ainsi que, le cas échéant, à des outils chémoinformatiques de fouille *in silico*, à des appareils de mesure des interactions ligand/cible thérapeutique et à un atelier de *hit-to-lead chemistry*.

Elle est gérée par un(e) chimiothécaire.

Le drug design par la fouille de chimiothèque

A quoi ça sert, une Chimiothèque ?

A conserver un patrimoine chimique à l'issue des programmes de recherche achevés (valeur estimée ~ 1000 € / molécule originale)

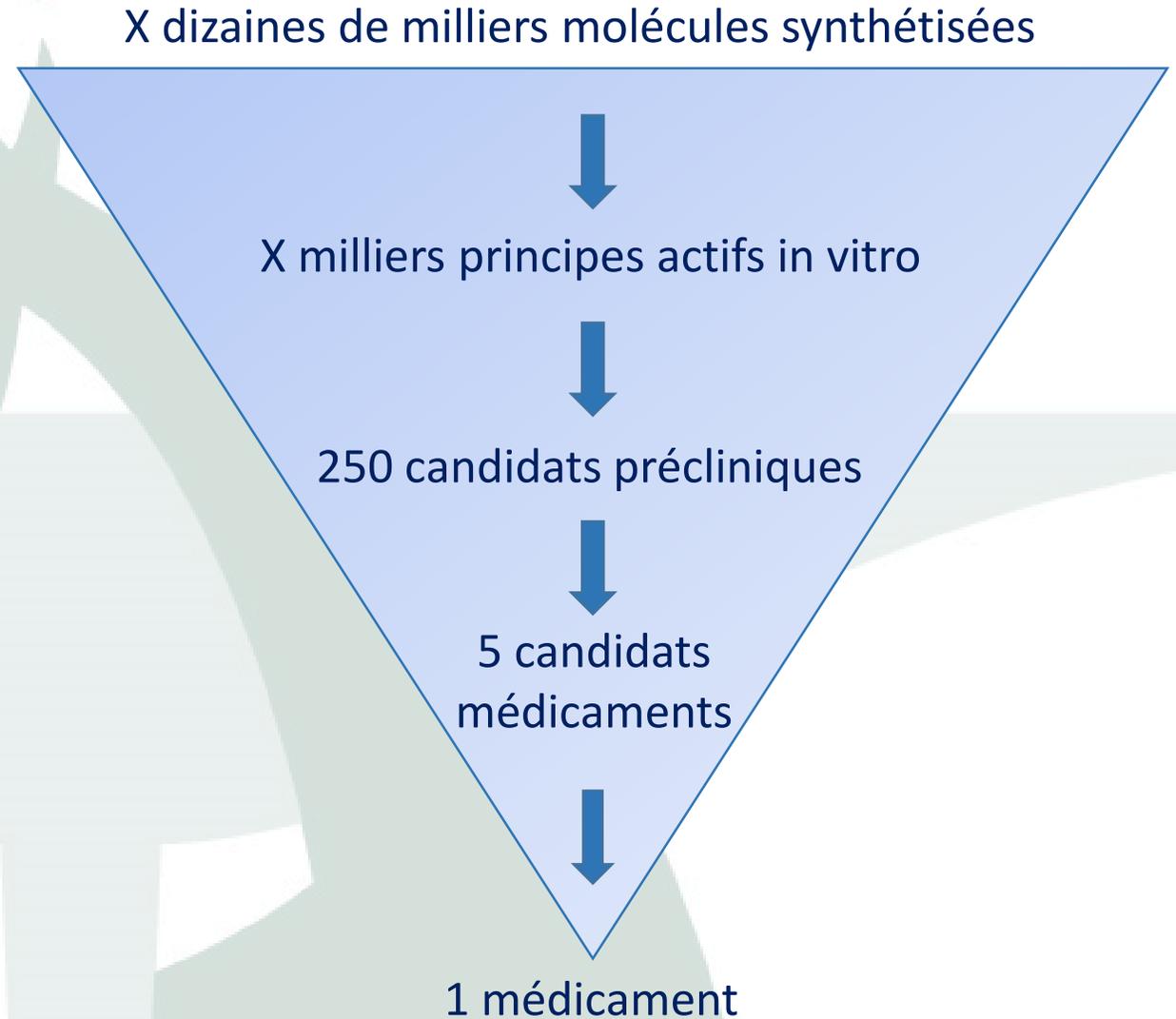
et à valoriser ce patrimoine dans le cadre d'une seconde vie (*sleeping beauties*), soit en interne dans l'unité de recherche, soit en favorisant les collaborations, par la mise à disposition d'échantillons pouvant être évalués biologiquement dans un grand nombre de domaines d'activités,

afin, en définitive, soit de valider une nouvelle cible thérapeutique, soit d'initier un programme visant à la découverte d'un nouveau médicament.

Le drug design par la fouille de chimiothèque

A quoi ça sert, une Chimiothèque ?

En définitive, une chimiothèque vise à répondre à la dimension statistique de la découverte de nouveaux médicaments.



Le drug design par la fouille de chimiothèque

Comment ça marche, une Chimiothèque ?

Le grand nombre de molécules que contient la chimiothèque permet en effet presque toujours d'identifier en son sein, par diverses techniques de fouille *in silico* (*target-based et ligand-based drug design*) ou *in vitro* (*high throughput screening*), quelques hits capables d'interagir avec une cible thérapeutique considérée et susceptibles de devenir, après optimisation de leurs propriétés pharmacodynamiques (*hit-to-lead chemistry*) et pharmacocinétiques (drugabilité) des candidats précliniques, puis des candidats médicaments.

Le drug design par la fouille de chimiothèque

L'exemple de la Chimiothèque du CERMN.

Créée en 1998, elle compte aujourd'hui plus de 19.000 produits originaux (250 nouveaux/ans) dont 10.000 disponibles au transfert sous 2 formats standardisés :

à l'unité dans des piluliers

et

en microplaques en solution dans le DMSO (mise en plaques automatisée depuis 2009 grâce à l'acquisition d'un robot de pipetage).

Elle est gérée par une ingénieur chimiothécaire.



Le drug design par la fouille de chimiothèque

L'exemple de la Chimiothèque du CERMN.

La chimiothèque du CERMN est associée à une banque de données informatisée [MDL[®] ISIS DESKTOP = ISIS BASE + ISIS DRAW].

Chaque molécule y est décrite en termes de structure, de paramètres physicochimiques et de propriétés biologiques issues de criblages précédents.

CENTRE D'ETUDES ET DE RECHERCHE SUR LE MEDICAMENT DE NORMANDIE
Pr. Sylvain RAULT

Référence produit: mr21380 Référence échantillon: AI-357 Chimiste: HINSCHBERGER A.

Caractéristiques physico-chimiques:

- Formule brute: $C_{26}H_{35}N_3O_5$
- Configuration: (null)
- Poids moléculaire: 469.59
- Sels: $HO_2C-CH=CH-CO_2H$
- Point de fusion: 210.00
- Solubilité: DMSO
- Couleur: blanche
- Forme: Solide
- Analyse LCMS:

Chimiothèque nationale

Poids disponible (mg): 190 Identificateur national: CEmr-2138000 Plaque: oui

Date de saisie: 21/01/2000

Caractéristiques pharmacologiques

Tox 10-5M (%): Tox 10-6M (%): Tox IC50 (nM):

Numéro ATBI:	5HT4		5HT5		5HT6		5HT7		5HT1a	
	10-6M	10-8M	10-6M	10-8M	10-6M	10-8M	10-6M	10-8M	10-6M	10-8M
357										
Inhibitor (0 - 1)	1.0000	0.7700	0.1400	0.1300	0.0900	0.0700	0.3500	0.2800		
IC50 moyen	7.2660E-009									
Ki moyen	1.0000E-008									
Coef. de corrélation	-0.9900									
n Hill	1.3667									
% inhibition	77% à 10-8M (05/05/99) 100% à 10-6M		14% 10-6M (04/06) 13% 10-8M (04/06)		7% à 10-8M (05/05/99) 9% à 10-6M		28% à 10-8M (05/05/99) 35% à 10-6M		(null)	

Le drug design par la fouille de chimiothèque

L'exemple de la Chimiothèque du CERMN.

La chimiothèque bénéficie de l'environnement de la plateforme chémo-informatique du CERMN (stations de travail, accès au centre de calcul régional CRIANN, outils de modélisation moléculaire...).

Ces outils permettent la fouille *in silico* de la chimiothèque selon les méthodes de *Target-Based* et de *Ligand-Based Drug Design*.

Ils permettent également, dans les cas où la structure tridimensionnelle de la cible n'est pas disponible et aucun ligand de celle-ci n'est connu, de réduire la chimiothèque, par des méthodes de calcul, à un ensemble de centroïdes (clustering) représentatifs de sa diversité.

Le drug design par la fouille de chimiothèque

L'exemple de la Chimiothèque du CERMN.

Les hits potentiels sélectionnés *in silico* peuvent être validés grâce à un certain nombre d'outils biophysiques

Titration Calorimétrique Isotherme,

Polarisation de Fluorescence,

Résonance Magnétique Nucléaire

Radiocristallographie

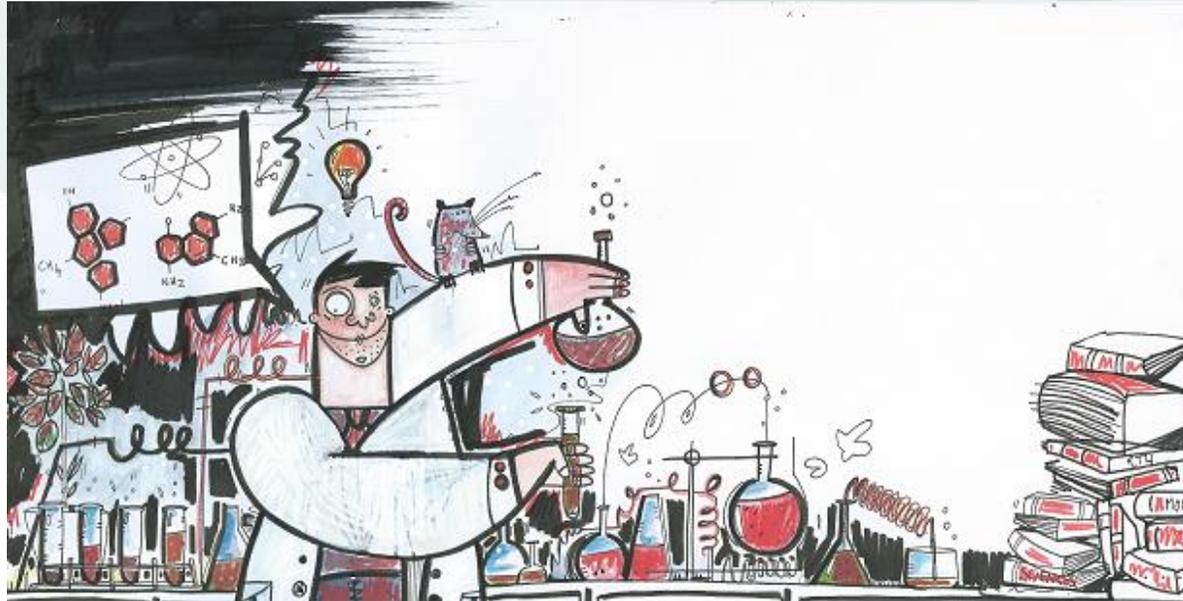
permettant d'objectiver les interactions ligand/cible.



Le drug design par la fouille de chimiothèque

L'exemple de la Chimiothèque du CERMN.

Enfin, la chimiothèque du CERMN bénéficie aussi d'un atelier de *hit-to-lead chemistry* permettant d'optimiser par pharmacomodulations les propriétés pharmacodynamiques des hits sélectionnés.



Didi Hochelaga

Le drug design par la fouille de chimiothèque

L'exemple de la Chimiothèque du CERMN.

interactions
cellules organismes environnement
STRUCTURE FÉDÉRATIVE 4206 ICORE

La chimiothèque du CERMN est un plateau technique de la SF ICORE de l'UNICAEN

et du Tremplin Carnot I2C



C'est aussi le premier contributeur de la Chimiothèque Nationale (~ 10.000/73.000 molécules).



Les demandes de criblages externes arrivent directement, par la SF ICORE, I2C ou la CN.

Le drug design par la fouille de chimiothèque

L'exemple de la Chimiothèque du CERMN.

La propriété intellectuelle

Le criblage n'est réalisé qu'après signature d'un contrat de collaboration qui prévoit la façon dont sera gérée la valorisation industrielle et intellectuelle des résultats.

Les molécules restent la propriété des chimistes.

Les cribleurs et les chimistes sont copropriétaires des résultats biologiques.



"YOU'RE DOING FINE. THE ONLY SIDE EFFECT IS THAT PART OF YOU IS NOW MY INTELLECTUAL PROPERTY."



Directeur
P Dallemagne, PrCEX2

Directeur-Adjoint
R Bureau, PrCEX1

Responsables plateformes
Chimie : F Fabis, PrCEX1
ChemoInformatique : R Bureau, PrCEX1

Screening et drugabilité : A Malzert-Fréon, Pr2
Chimiothèque : P Dallemagne, PrCEX2

Responsables programmes
Polypharmacologie : C Rochais, Pr1
IPP : A S Voisin-Chiret, Pr2
OCDI : T Cailly, MCU-HDR

Administration – Comptabilité
M Goueslard- Feuillet, TCH

Accueil – Maintenance des Locaux
JF Ernault, ADT

Plateau Analytique
R Legay, IR; JF Lohier, IE CNRS; P Gancel, TCH

Assistante de Prévention
C Fossey, IR

Communication
A Lepailleur, MC-HDR; J Quintin, MC

Animation Scientifique
C Rochais, Pr1

Experts Contrats Européens
I Dupont-Morral PhD-HDR; A Jouaux, PhD

Consultants R&D
P Bovy PhD, S Mignani PhD



**Conception raisonnée
de principes actifs
à visée thérapeutique
ou diagnostique**

**Chimie Organique et
Médicinale**

- | | |
|-----------------------|----------------------------|
| M Antonijevic, Doct | J-P Jourdan, AHU |
| T Cailly, MC-HDR | C Kieffer, MCU |
| AS Voisin-Chiret, Pr2 | C Lanthier, Doct |
| V Collot, Pr1 | C Laporte, MCU |
| P Dallemagne, PrCEX2 | C Lecoutey, IR |
| M de Pascale, Doct | S Lemaître, IR |
| E Dubost, Post-Doc | R Mangeant, Interne, Doct |
| F Fabis, PrCEX1 | W Ouedraogo, Interne, Doct |
| X Feng, IR | M Pereira, MC |
| C Fossey, IR | J Quintin, MC, |
| B Guieu, Post-Doc | C Rochais, Pr1 |
| B Hatat, Doct | S Stiebing, TCH |
| A Hébert, Doct | F-X Toublet, Interne, Doct |
| M Jouanne, Post-Doc | C Vigier, Doct |
| | P Zipfel, Doct |

UNICAEN
Bd Becquerel
F-14032 Caen

ChemoInformatique

- M Benabderrahmane, Doct
R Bureau, PrCEX1
C Denis, ATER
J Giovannini, Doct
A Lepailleur, MC-HDR
M Yahia-Ouahmed, Post-Doc
J Sopkova de Oliveira Santos, Pr1
S L Thirumaran, Doct

Adressages

Scientifiques

Polypharmacologie
Interactions Protéine-Protéine

**Outils Chimiques
pour le Diagnostic et
l'Imagerie**

Cancérologie

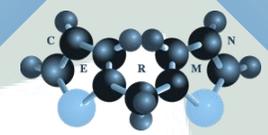
Neurosciences

Chimiothèque

- P Dallemagne, PrCEX2
C Lebon, ADT
S Rault, PrCEX2 Emérite
P Suzanne, IE

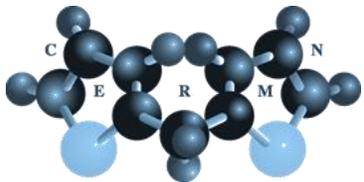
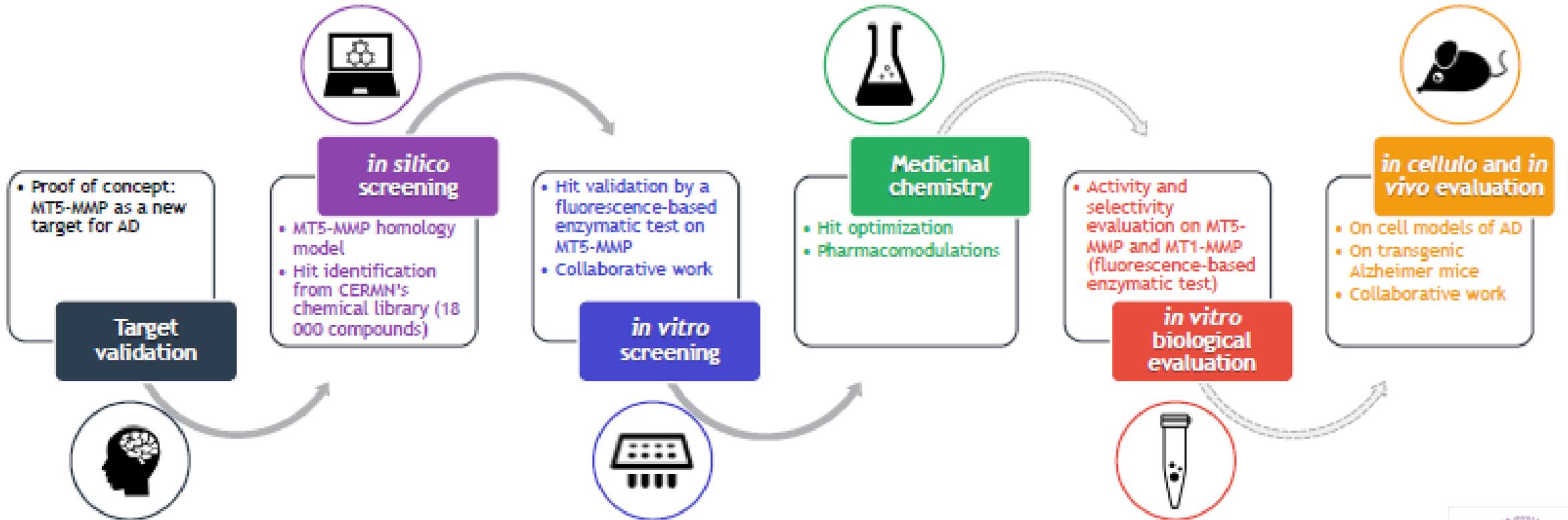
**Screening
et Drugabilité**

- S Corvaisier, ASI
A Davis, TCH
A C Groo, MC
R Legay, IR
A Malzert-Fréon, Pr2
L Seguy, interne, Doct
M Since, MC
W Smeralda, Doct



Le drug design par la fouille de chimiothèque

Exemple : validation de la cible MT5-MMP dans la maladie d'Alzheimer (thèse Pauline Zipfel)



La fouille de chimiothèque au service du Drug Design

Patrick Dallemagne

17 mai 2019

