

L'approche Polypharmacologique au CERMN

Christophe Rochais

Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie

UPRES EA 4258 – FR CNRS 3038 INC3M – SF ICORE

Faculté des Sciences Pharmaceutiques – UFR Santé

Université de Caen Normandie



– 17 Mai 2019

Polypharmacologie : Définition et applications

Changement de paradigme : Une maladie – un principe actif vers les notions de **polypharmacologie**

Polychimiothérapie

Étymologie : grec πολύς polús nombreux, arabe الكيمياء āl-kymyā` science des quantités, ancêtre du mot chimie (arabe كيمياء gardé l'article arabe al- dans son radical et θεραπεύω therapeuō servir, soigner)

n. f. Administration simultanée de plusieurs chimiothérapies dans un même protocole thérapeutique. Particulièrement utilisée en chimiothérapie anticancéreuse. Repose sur l'administration de substances ayant des mécanismes d'action différents, afin d'obtenir une synergie, de diminuer l'apparition de résistance et d'augmenter l'efficacité du traitement sans augmenter les effets indésirables ou toxiques.

Pléothérapie

grec πλείων pleíon plusieurs, plus nombreux (comparatif) et θεραπεία therapéia soin, prévenances, sollicitude, soins quotidiens, entretien, traitement, soins du corps

n. f. Terme proposé pour définir une nouvelle méthode qui consiste à traiter les pathologies par la combinaison de molécules agissant simultanément sur plusieurs voies biologiques perturbées dans une maladie donnée. La pléothérapie repose sur 3 principes :

- 1- utiliser des combinaisons de principes actifs ;
- 2- les produits doivent être déjà approuvés par les autorités de santé (ils ont une AMM, les brevets sont, pour beaucoup, tombés dans le domaine public) ;
- 3- les doses utilisées sont généralement inférieures aux doses habituelles.

Polypharmacologie

grec πολύς polús nombreux, grec φάρμακον phármakon poison, médicament et λόγος lógos parole, mot, du verbe λέγω légō dire, parler sensément)

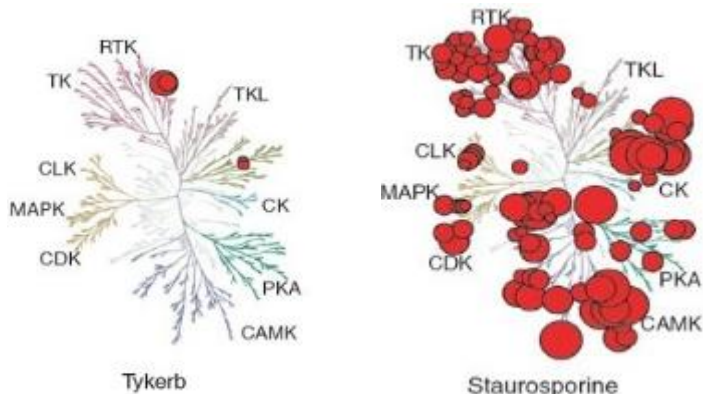
n. f. Traitement d'une pathologie au moyen d'une action synergique sur différentes cibles pharmacologiques par une substance unique ou par une pléothérapie.

Polypharmacologie : Définition et applications

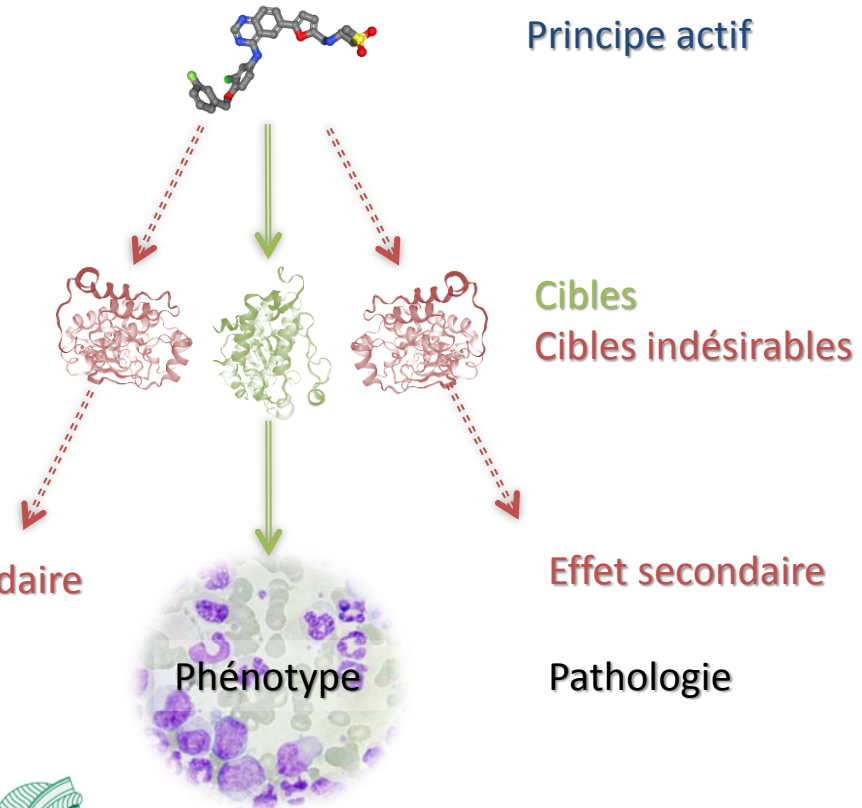
Changement de paradigme : Une maladie – un principe actif
vers les notions de **polypharmacologie**

Inhibiteurs de kinases en oncologie

Anighoro, A. et al. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7874–7887



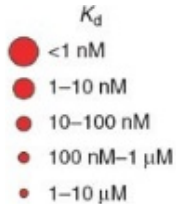
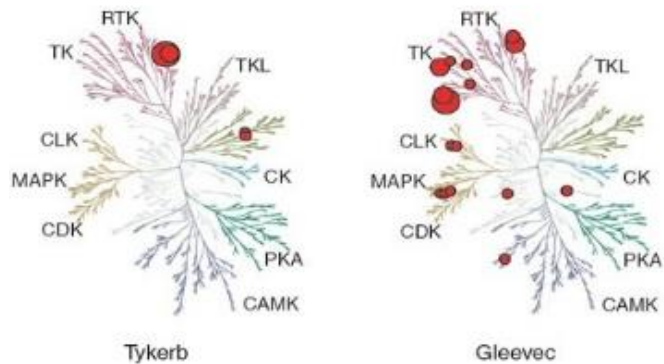
- K_d
- <1 nM
 - 1–10 nM
 - 10–100 nM
 - 100 nM–1 μ M
 - 1–10 μ M



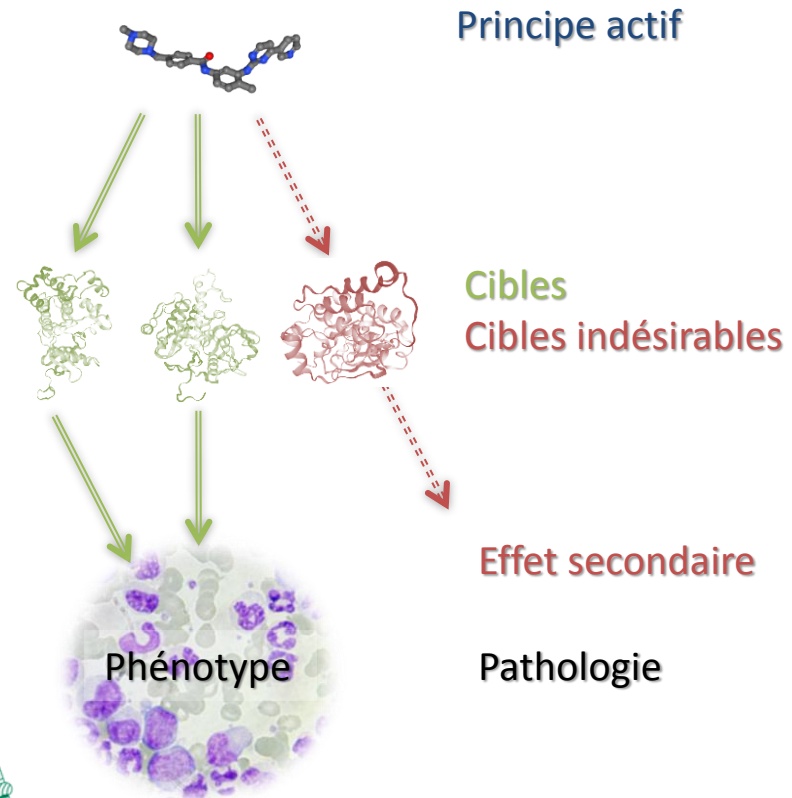
Polypharmacologie : Définition et applications

Changement de paradigme : Une maladie – un principe actif
vers les notions de **polypharmacologie**

Inhibiteurs de kinases en oncologie *Développement d'inhibiteurs non-sélectifs*



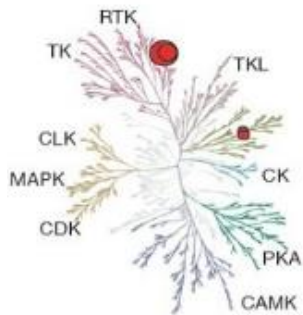
Anighoro, A. et al. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7874–7887



Polypharmacologie : Définition et applications

Changement de paradigme : Une maladie – un principe actif
vers les notions de **polypharmacologie**

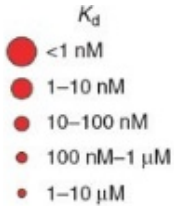
Inhibiteurs de kinases en oncologie *Développement d'inhibiteurs non-sélectifs : pan-inhibiteurs*



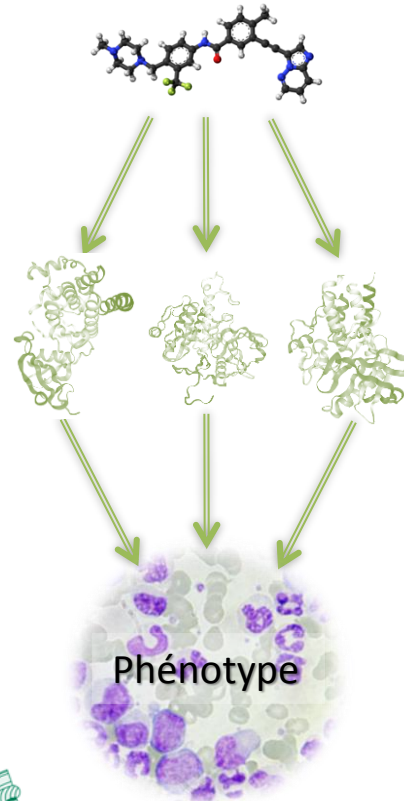
Tykerb



Ponatinib



Anighoro, A. et al. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7874–7887



Principe actif

Cibles
Cibles indésirables

Phénotype

Pathologie

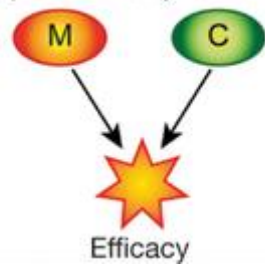
Polypharmacologie : Définition et applications

Changement de paradigme : Une maladie – un principe actif
vers les notions de **polypharmacologie**

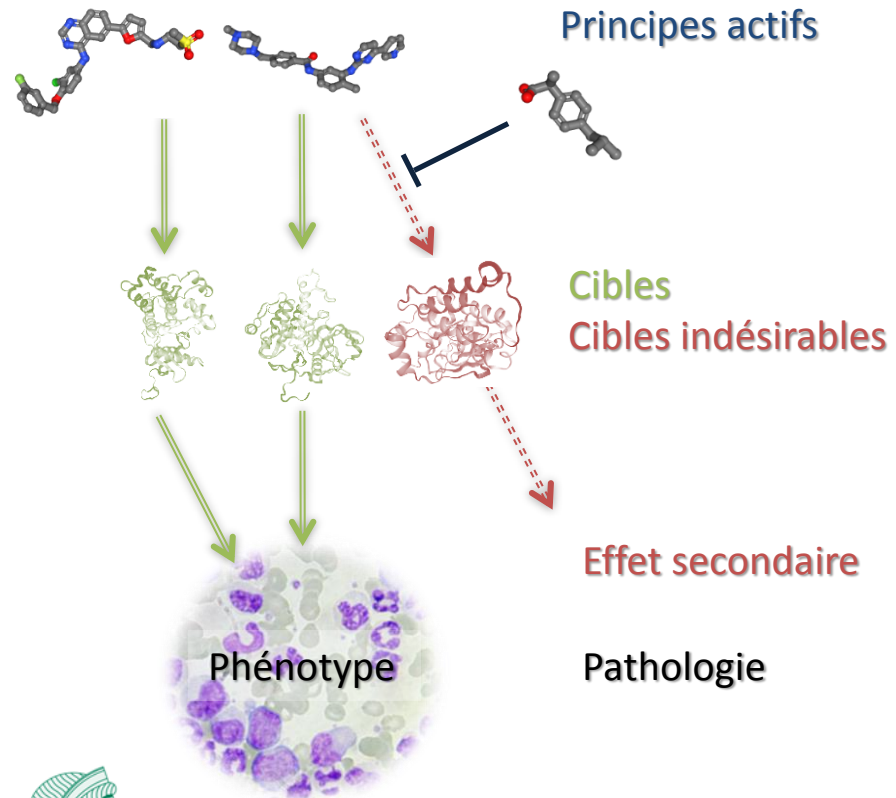
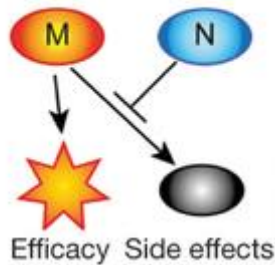
Utilisation de polychimiothérapie

Anighoro, A. et al. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7874–7887

Action synergique



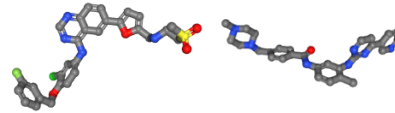
Action bénéfique



L'approche polypharmacologique au CERMN

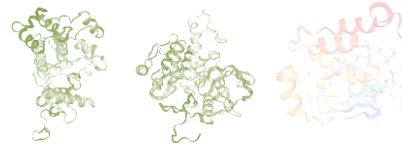
Changement de paradigme : Une maladie – un principe actif
vers les notions de **polypharmacologie**

4. *Quel(s) principe(s) actif(s) ?*



Principes actifs

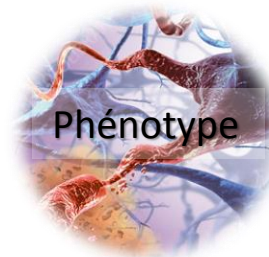
3. *Synergie pour cette co-modulation ?*



Cibles
Cibles indésirables

2. *Quelles cibles pharmacologiques ?*

1. *Pour quelle maladie ?*



Phénotype

Pathologie

L'approche polypharmacologique au CERNM



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Dean

Dallemagne, PrCEX2

Deputy-director

R Bureau, PrCEX1

Platform managers

Chimie : F Fabis, PrCEX1

Cheminformatique : R Bureau, PrCEX1

Screening et drugabilité : A Malzert-Fréon, Pr2

Chimiothèque : P Dallemagne, PrCEX2

Programs managers

Polypharmacologie : C Rochais, Pr1

IPP : A S Voisin-Chiret, Pr2

OCDI : T Caillly, MCU-HDR

Administration - Accountancy

M Goueslard- Feuillet, TCH

Hosting -Services

JF Ernault, ADT

Analytical platform

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

Safety advisor

C Fossey, IR

Communication

A Lepaillieur, MC-HDR; J Quintin, MC

Scientific animation

C Rochais, Pr1

Experts Contrats Européens

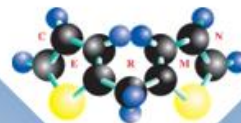
I Dupont-Morral PhD-HDR; A Jouaux, PhD

Consultants R&D

P Bovy PhD, S Mignani PhD



C E R N M N



Organic and Medicinal Chemistry

V Bebin, Doct

F Benoist, TCH

A Boursafai, Doct

T Caillly, MC-HDR

AS Voisin-Chiret, Pr2

V Collot, Pr1

P Dallemagne, PrCEX2

M de Pascale, Doct

E Dubost, Post-Doc

F Fabis, PrCEX1

X Feng, IR

C Fossey, IR

B Hatat, Doct

A Hébert, Doct

M Jouanne, Post-Doc

J-P Jourdan, AHU

C Kieffer, MCU

C Lanthier, Doct

J Lalut, Post-Doc

C Lecoutey, IR

S Lemaître, IR

R Mangeant, Interne, Doct

W Ouedraogo, Interne, Doct

M Pereirs, MC

J Quintin, MC

C Rochais, Pr1

S Stiebing, TCH

S L Thirumaran, Doct

F-X Toublert, Interne, Doct

P Zipfel, Doct

Chemoinformatic

M Benabderrahmane, Doct

R Bureau, PrCEX1

C Denis, Doct

A Lepaillieur, MC-HDR

M Yahia-Oushmed, Post-Doc

J Sopkova de Oliveira Santos, Pr1

Main Scientific Programs

Polypharmacology

Protein-Protein Interactions

Chemical tools for Diagnostic and imaging

Oncology

Neurosciences

Screening and Drugability

Chemical Library (Technical platform of SF ICORE and NCL)

P Dallemagne, PrCEX2

C Lebon, ADT

S Rault, PrCEX2 Emérite

P Suzanne, IE

T Adnet, Interne

S Corveisier, ASI

A Davis, TCH

L El Kihel, Pr1

A C Groo, MC

R Legay, IR

A Malzert-Fréon, Pr2

L Seguy, Interne

M Since, MC

W Smeralde, Doct

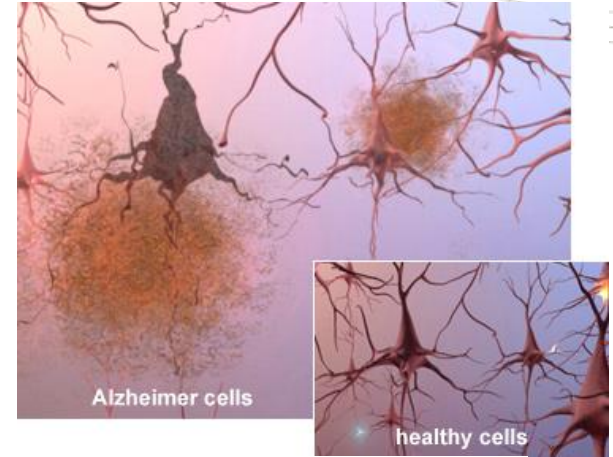
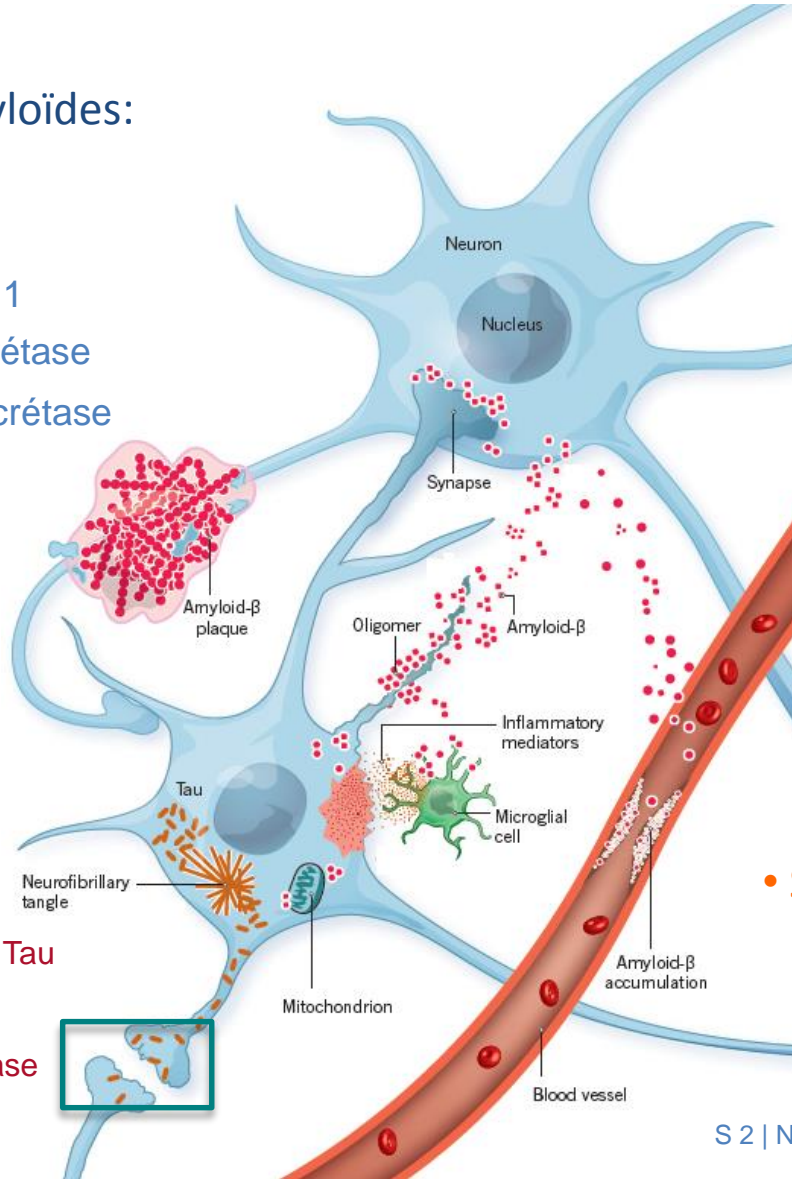


Polypharmacologie de la Maladie d'Alzheimer

- Neurotransmission:

- Plaques amyloïdes:

- Immunothérapie
- Anticorps anti A β
- Inhibiteurs BACE1
- Inhibiteurs γ -secrétase
- Activateurs α -secrétase



- DNF:

- Inhibiteurs agrégation Tau
- Inhibiteurs Kinase
- Activateurs phosphatase

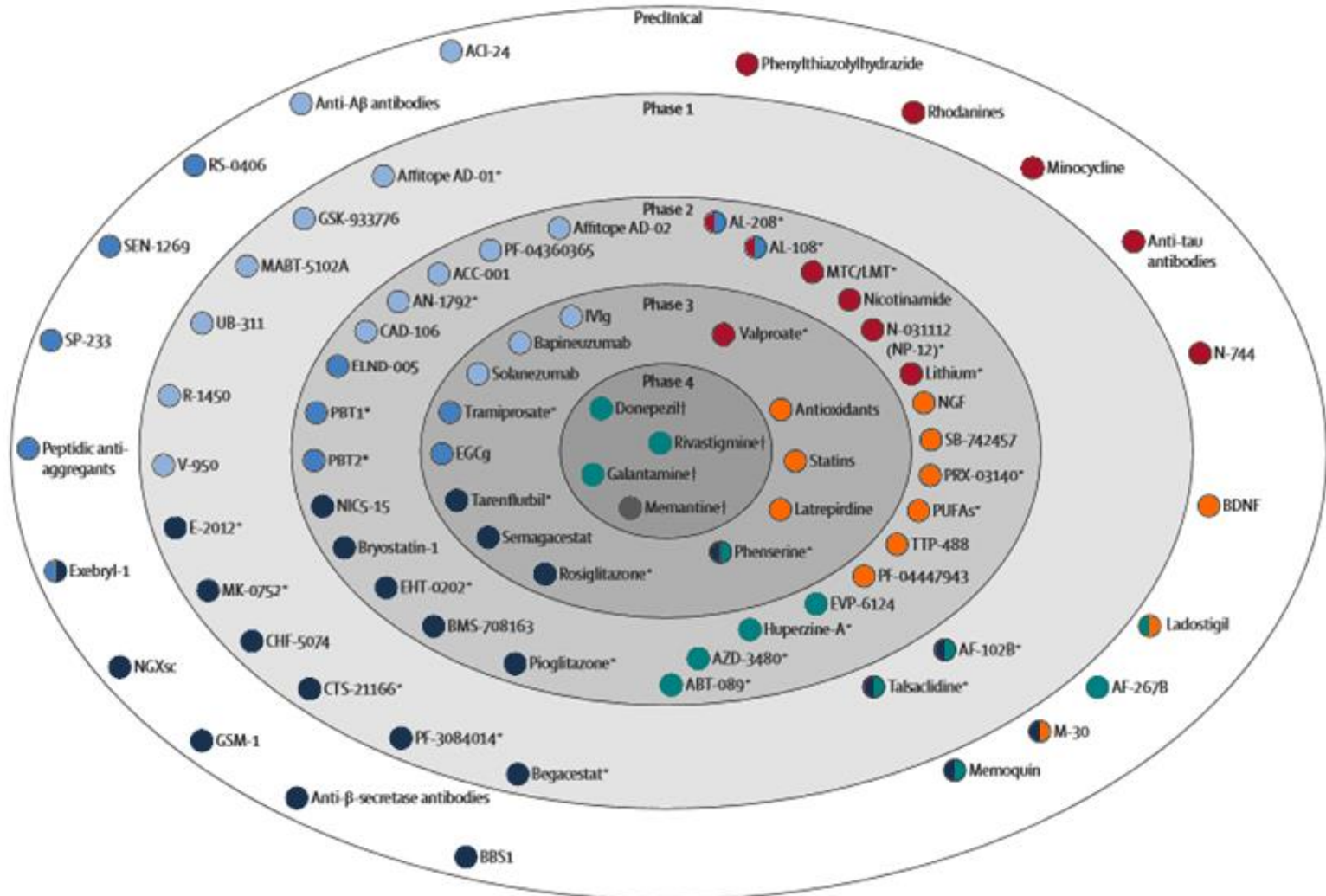
- Neuroinflammation:

Microglie

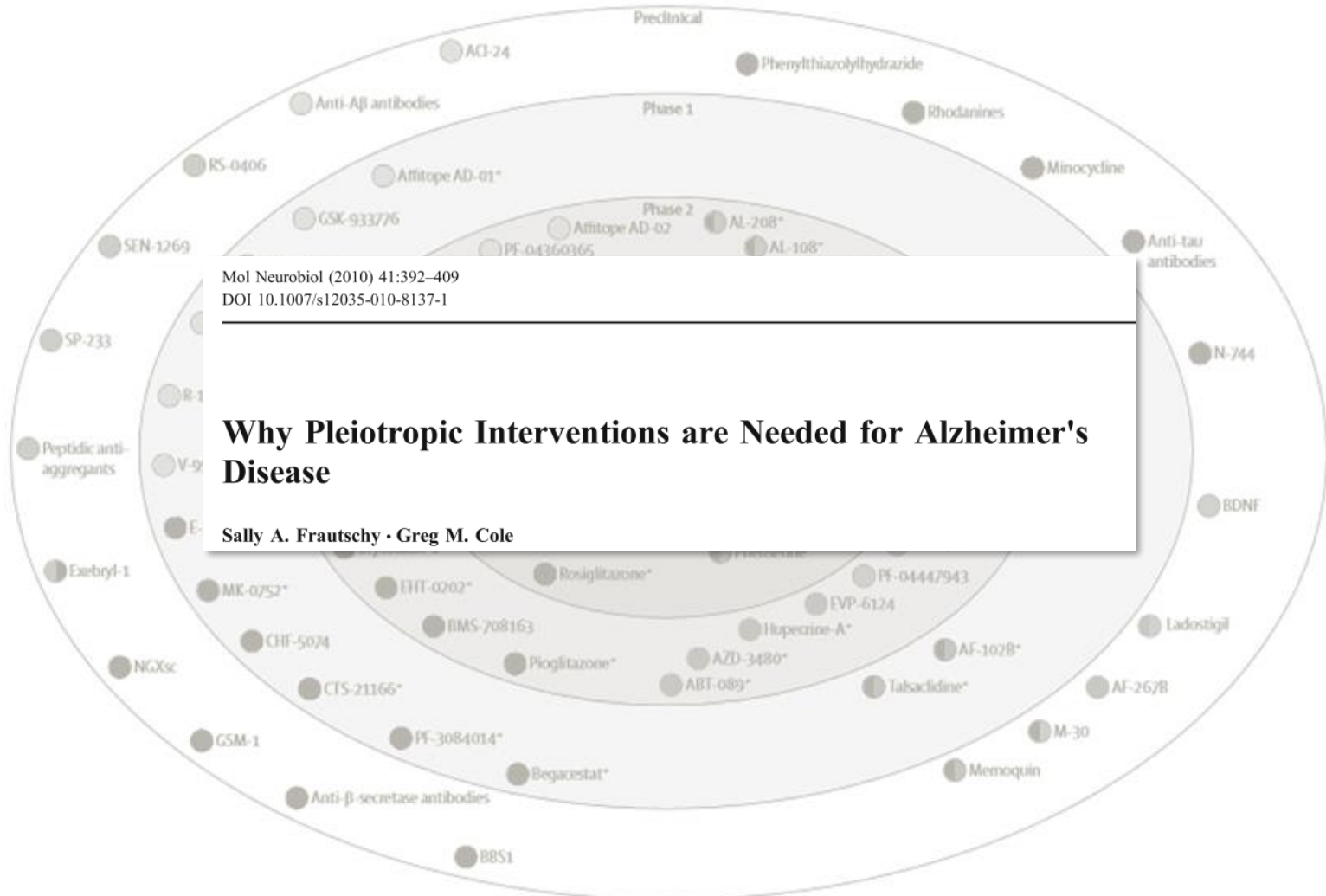
- Stress oxydant

Traitements
symptomatiques :
AChEI

Maladie d'Alzheimer : essais cliniques



Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer



Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

2. Quelles cibles pharmacologiques ?

GSK3 β inhibitors

Rochais et al. *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, **2004**, 19, 585-593
Lescot et al. *J. Chem. Inf. Model.*, **2005**, 45, 708-715

AChE inhibitors

Sopkova-de Oliveira Santos et al.
J. Chem. Inf. Model. **2010**, 50, 422-428.
Genest et al. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, 4(6), 925-931

5HT₄R agonists

Bureau et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, 42, 962-967.
Lemaître et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2607-2622.
Dubost et al. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9693-9707.

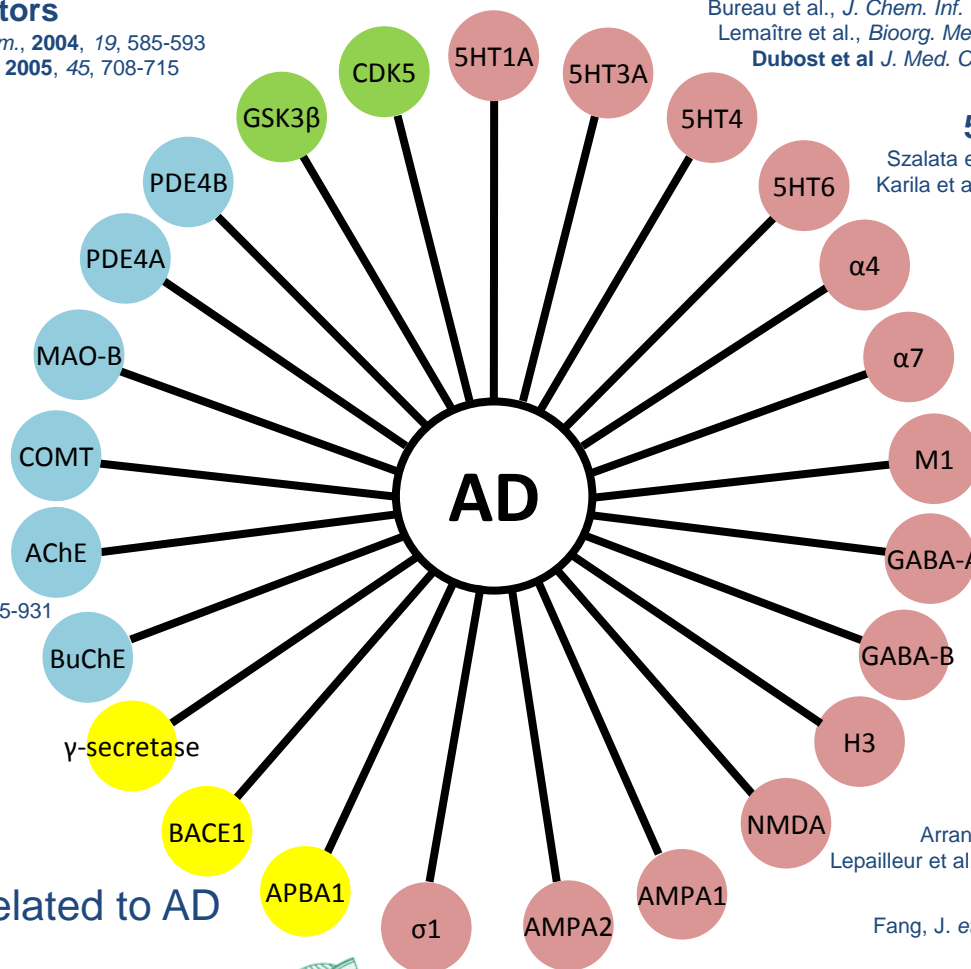
5HT₆R antagonists

Szalata et al., *ChemMedChem* **2013**, 8, 70-73.
Karila et al., *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 7901-7912.

H₃R antagonists

Arrang et al. *Nature* **1987**, 327, 117-123.
Lepailleur et al., *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, 54, 1773-1783

Fang, J. et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, 55, 149-164



Summary of 25 key targets related to AD



- 17 Mai 2019

Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

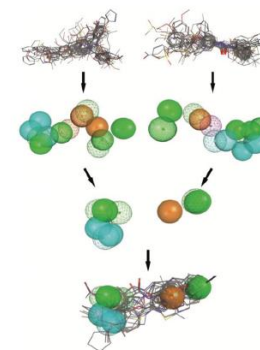
2. Quelles cibles pharmacologiques ?

ACS Medicinal
Chemistry Letters

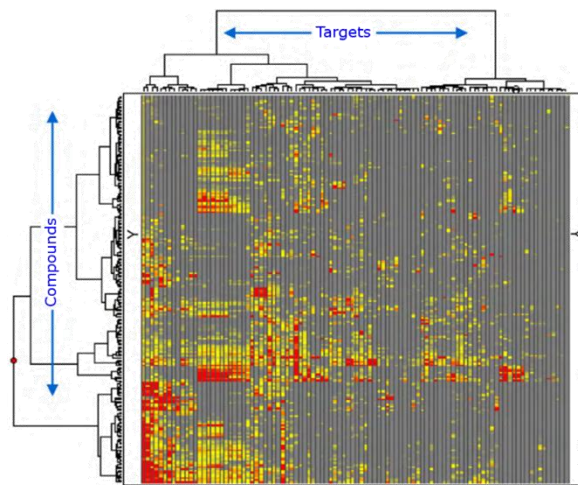
Cite This: ACS Med. Chem. Lett. 2018, 9, 1199–1204

Letter
pubs.acs.org/acsmchemlett

Privileged Structures and Polypharmacology within and between Protein Families

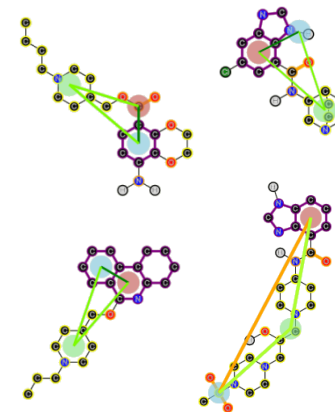


Fouille *in silico* de bases de données



Current Opinion in Chemical Biology

Fragments émergents Norns: *pharmacophores 2D* Inhibiteurs de Kinases



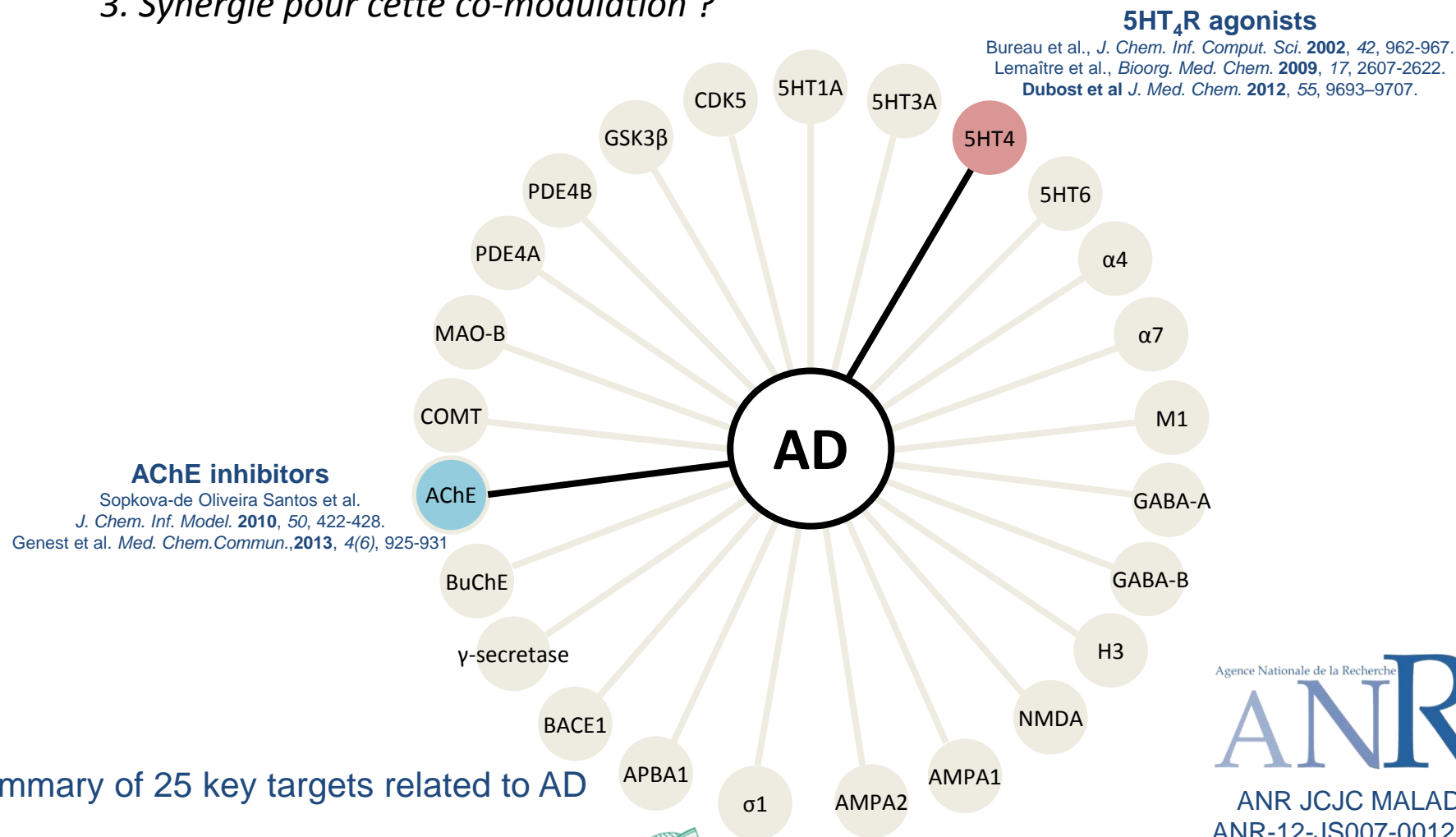
Métivier, J.-P. et al. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3551–3564.

Métivier, J.-P.; et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *150414150736001*.

Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

2. Quelles cibles pharmacologiques ?

3. Synergie pour cette co-modulation ?



Agence Nationale de la Recherche
ANR

ANR JCJC MALAD
ANR-12-JS007-0012-01



– 17 Mai 2019

Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

5HT4

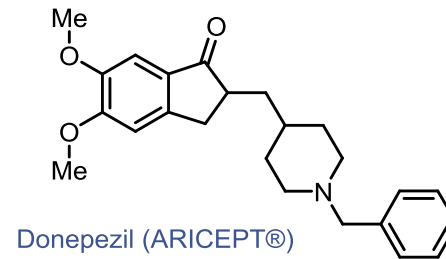
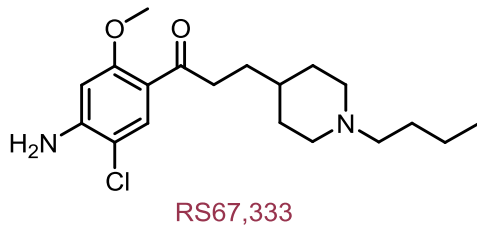
AChE



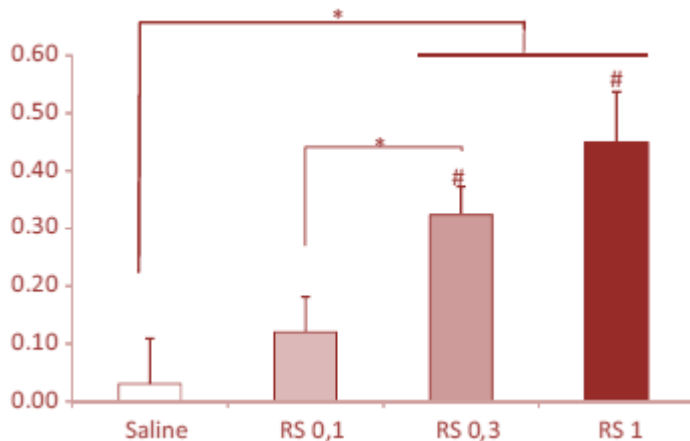
2. Quelles cibles pharmacologiques ?

3. Synergie pour cette co-modulation ?

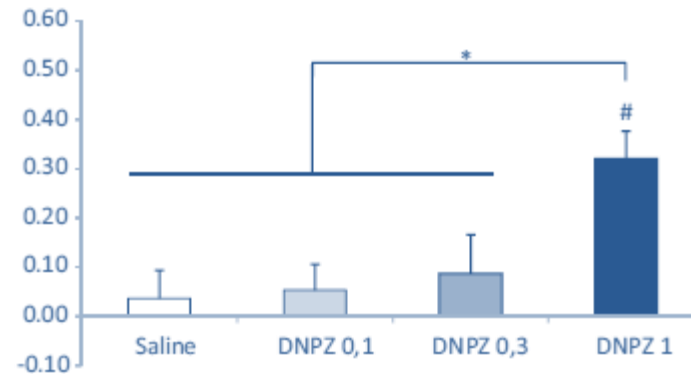
Test de Reconnaissance d'objets chez la souris NMRI



Discrimination index



Discrimination index



IP administration of increasing doses (mg/kg) of RS67333 and Donepezil 30 min before acquisition session (* $p < 0.05$; Student-Newman-Keuls)



Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

5HT4

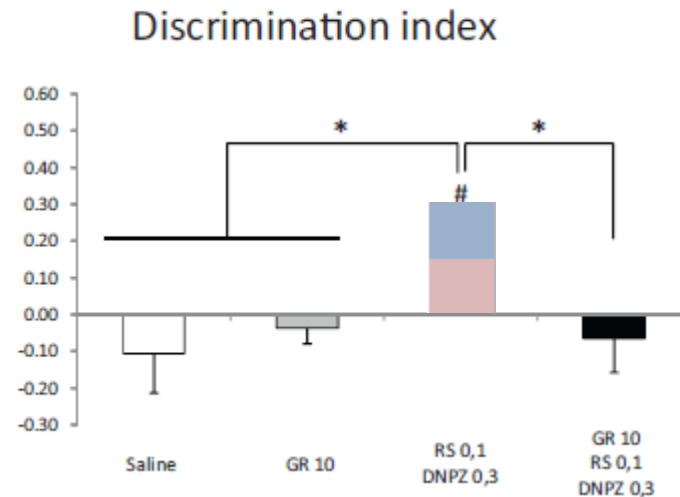
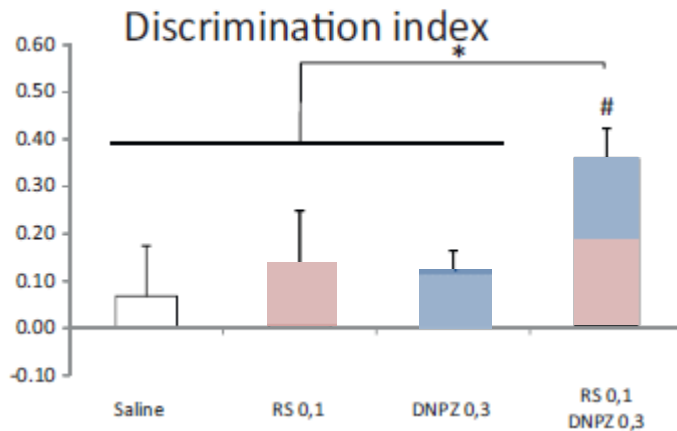
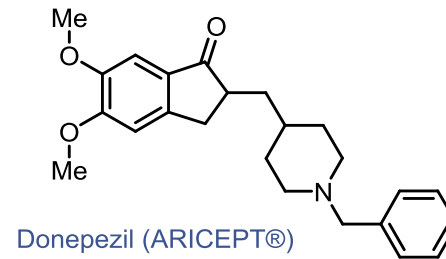
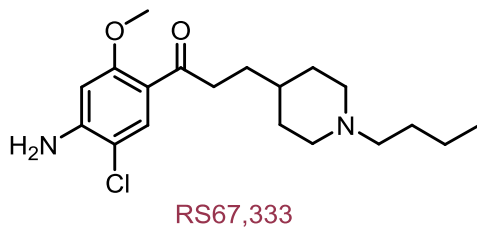
AChE

COMETE
UMR 1075 UNICRAEN / INSERM

2. Quelles cibles pharmacologiques ?

3. Synergie pour cette co-modulation ?

Test de Reconnaissance d'objets chez la souris NMRI



IP administration of increasing doses (mg/kg) of RS67333 and Donepezil 30 min before acquisition session (* $p < 0.05$; Student-Newman-Keuls)

Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

5HT4

AChE

2. Quelles cibles pharmacologiques ?
3. Synergie pour cette co-modulation ?
4. Quel(s) principe(s) actif(s) ?

Une co-médication



Donépézil...

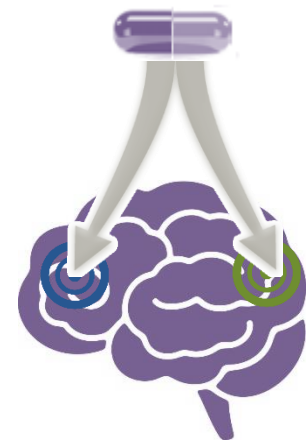
Médicament mixte



Exemple du
Namzaric®

MTDLs

Ligands pléiotropes



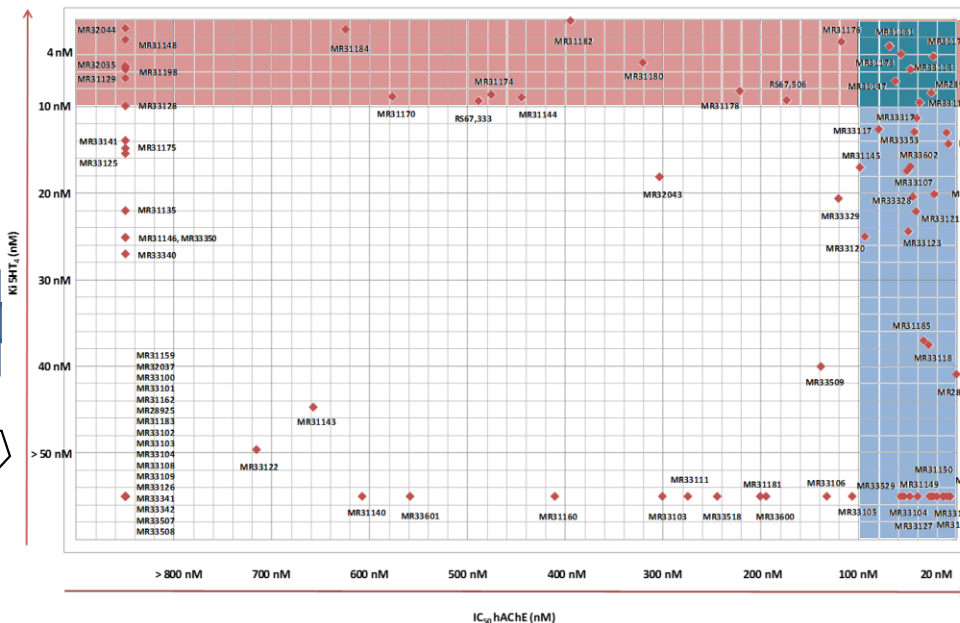
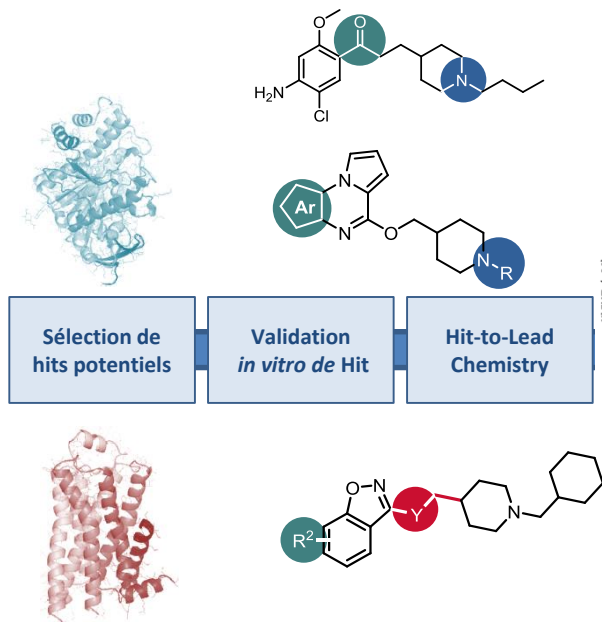
Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

5HT4

ACHe



Chimiothèque
19.000 composés



Lecoutey, C.; et al. *PNAS*, **2014**, *111*, E3825-E3830.
 Rochais, C.; et al. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3172-3187.
 Patent WO 2014195593 A2.



COMETE
UMR 1075 UNICAEV / INSERM



INSTITUT DE GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE



UNICAEV

– 17 Mai 2019

Design of donecopride, a dual serotonin subtype 4 receptor agonist/acetylcholinesterase inhibitor with potential interest for Alzheimer's disease treatment

Cédric Lecoutey¹, Damien Hedou¹, Thomas Freret¹, Patrizia Giannoni^{1,2,3}, Florence Gaven^{1,4,5}, Marc Since¹, Valentine Bouet¹, Céline Ballandonne¹, Sophie Corvaisier^{1,2}, Aurélie Malzeret Fréon¹, Serge Mignani¹, Thierry Cresteil¹, Michel Boulouard¹, Sylvie Claeysen^{1,6,7}, Christophe Rochais^{1,8}, and Patrick Dallemande¹

¹Université de Caen Basse-Normandie, Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie, F-14032 Caen, France; ²Université de Caen Basse-Normandie, Groupe Mémoire et Plasticté comportementale, F-14032 Caen, France; ³Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche-5203, Institut de Génétique Fonctionnelle, F-34000 Montpellier, France; ⁴Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U661, F-34000 Montpellier, France; ⁵Université de Montpellier 1 and 2, Unité Mixte de Recherche-5203, F-34000 Montpellier, France; ⁶Institut de Chimie des Substances Naturelles, Centre National de la Recherche Scientifique Unité Propre de Recherche 2301, F-91198 Gif sur Yvette, France



PNAS PLUS

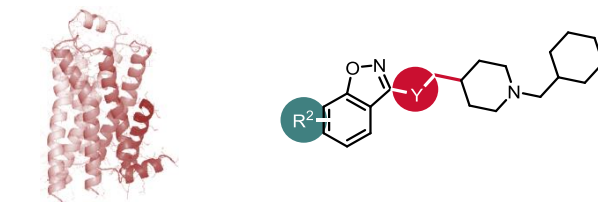
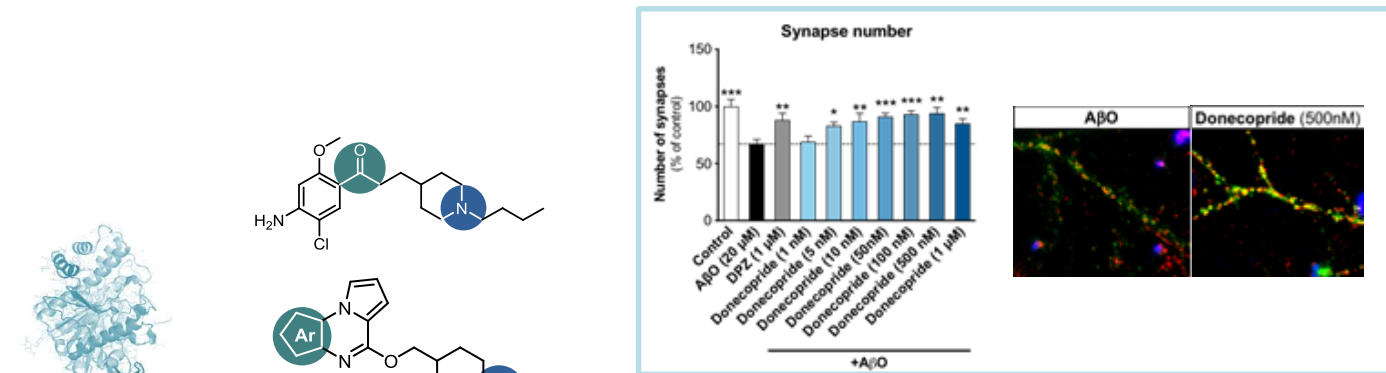
Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

5HT4

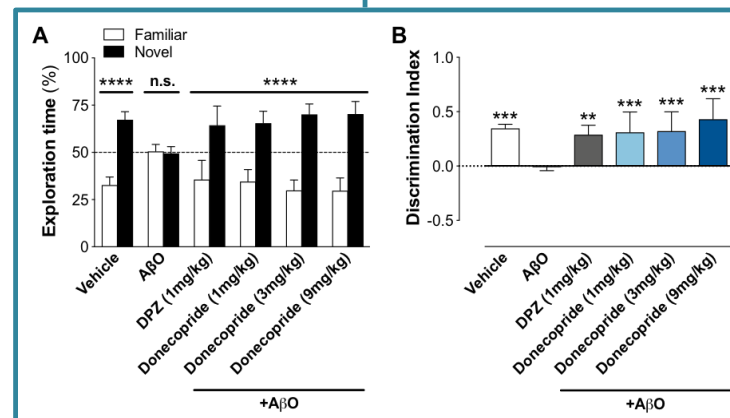
AChE



Chimiothèque
19.000 composés



Lecoutey, C.; et al. *PNAS*, **2014**, *111*, E3825-E3830.
 Rochais, C.; et al. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3172-3187.
 Patent WO 2014195593 A2.

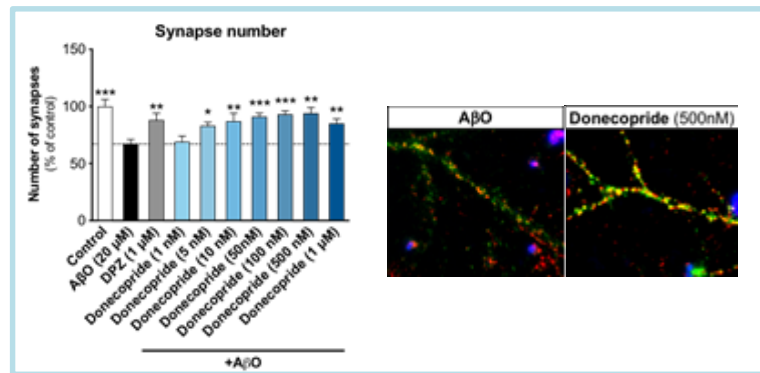
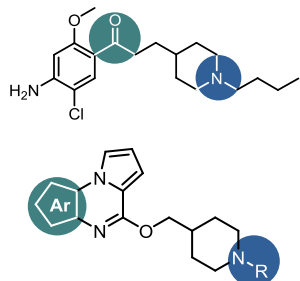
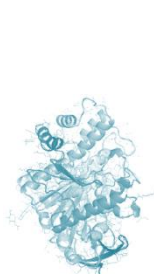


- 17 Mai 2019

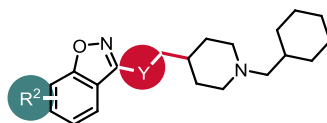
Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

5HT₄

AChE



PRECLINICALZH



Développement préclinique du donécopride, premier principe actif dual ciblant l'acétylcholinestérase et le récepteur 5-HT₄; effet procognitif et antiamnésiant

Lecoutey, C.; et al. *PNAS*, **2014**, *111*, E3825-E3830.
 Rochais, C.; et al. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3172-3187.
 Patent WO 2014195593 A2.



- 17 Mai 2019

Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

2. Quelles cibles pharmacologiques ? Applications à d'autres cibles ?

GSK3 β inhibitors

Rochais et al. *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, **2004**, 19, 585-593
Lescot et al. *J. Chem. Inf. Model.*, **2005**, 45, 708-715

AChE inhibitors

Sopkova-de Oliveira Santos et al.
J. Chem. Inf. Model. **2010**, 50, 422-428.
Genest et al. *Med. Chem. Commun.*, **2013**, 4(6), 925-931

5HT $_4$ R agonists

Bureau et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, 42, 962-967.
Lemaître et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2607-2622.
Dubost et al. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 9693-9707.

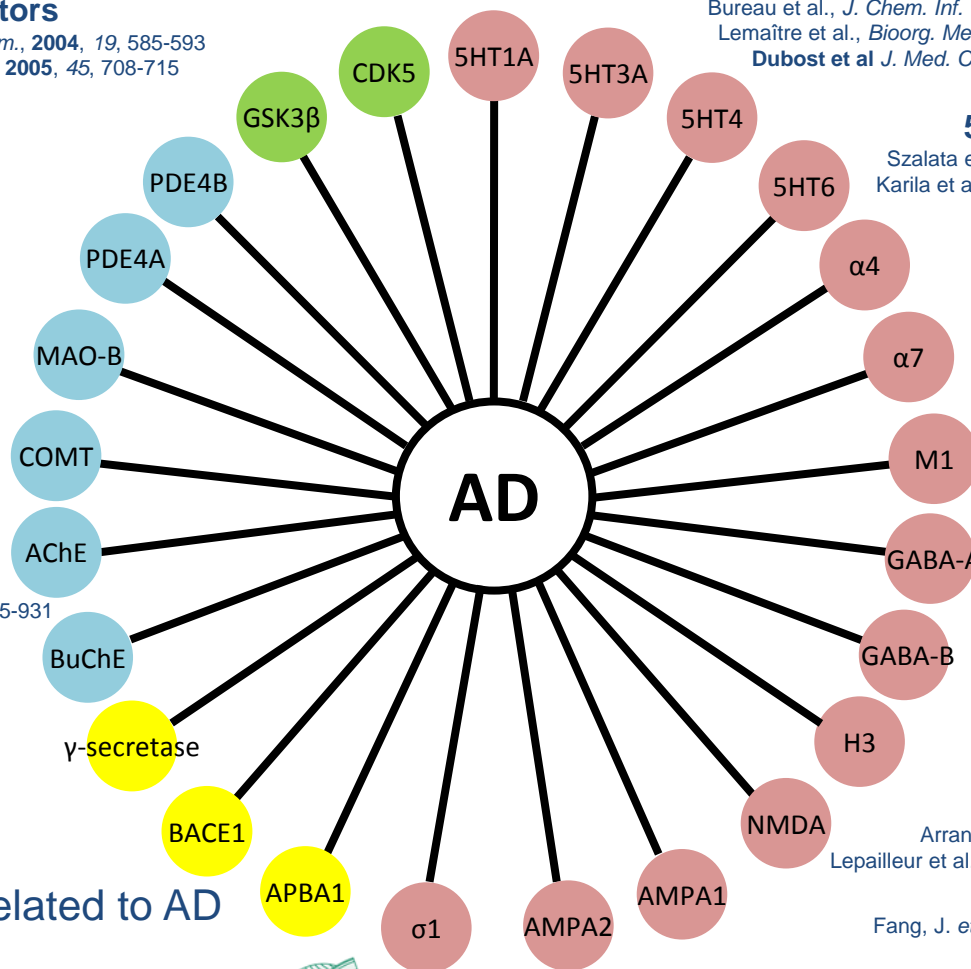
5HT $_6$ R antagonists

Szalata et al., *ChemMedChem* **2013**, 8, 70-73.
Karila et al., *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 7901-7912.

H $_3$ R antagonists

Arrang et al. *Nature* **1987**, 327, 117-123.
Lepailleur et al., *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, 54, 1773-1783

Fang, J. et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, 55, 149-164



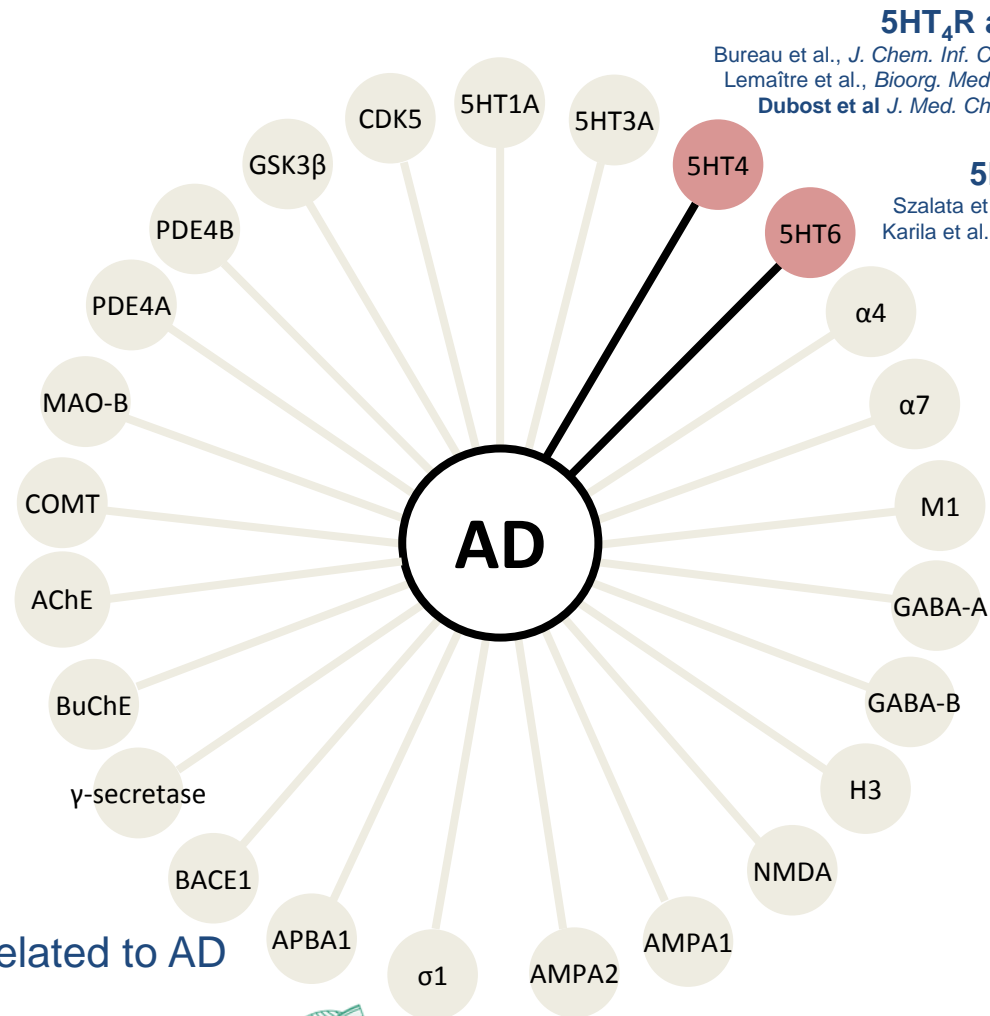
Summary of 25 key targets related to AD



- 17 Mai 2019

Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

2. Quelles cibles pharmacologiques ? Applications à d'autres cibles ?



Summary of 25 key targets related to AD

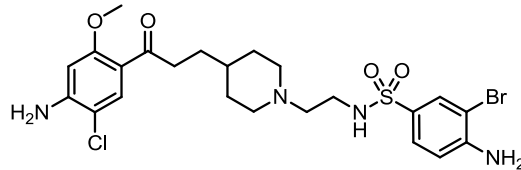
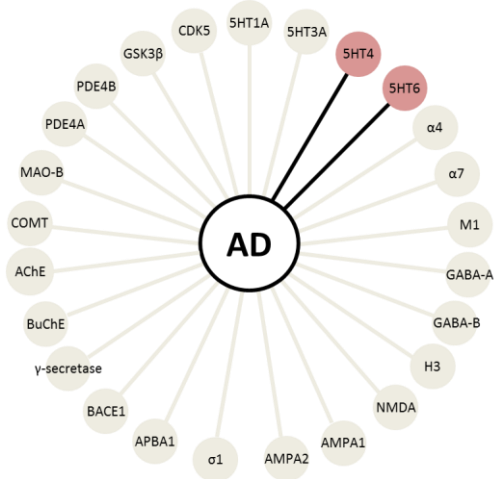


– 17 Mai 2019

Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer

5HT4

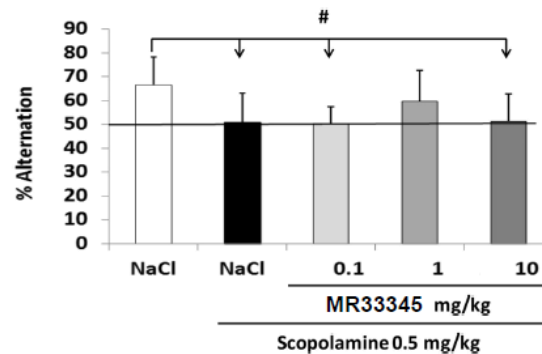
5HT6



MR33345

Ki(5-HT₄R) = 5.3 nM

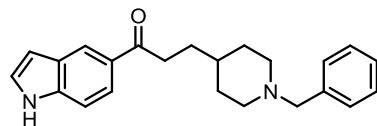
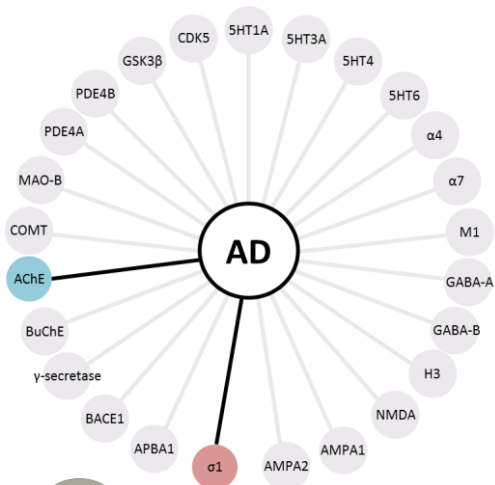
Ki(5-HT₆R) = 219 nM



Yahiaoui, S. *et al. Eur. J. Med. Chem.*, 2016, 58, 3172-3187.

σ1

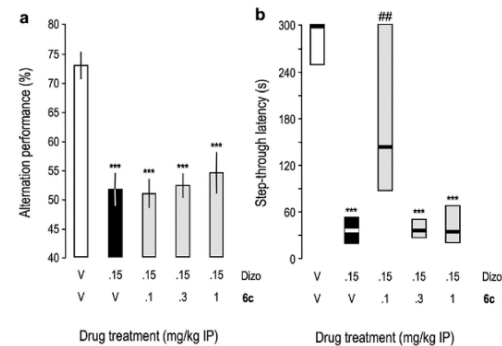
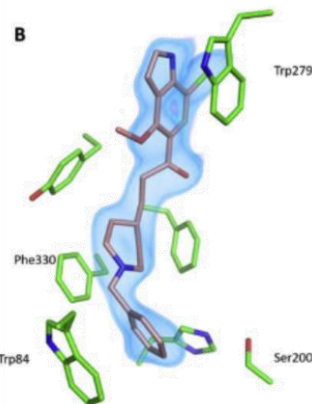
AChE



MR33119

IC₅₀(AChE) = 13,3 nM

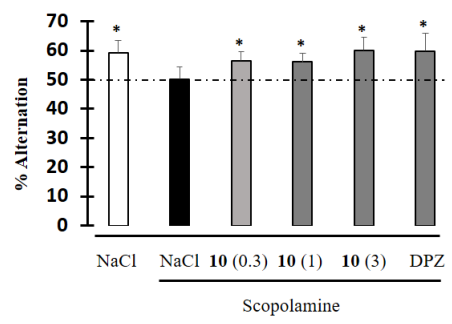
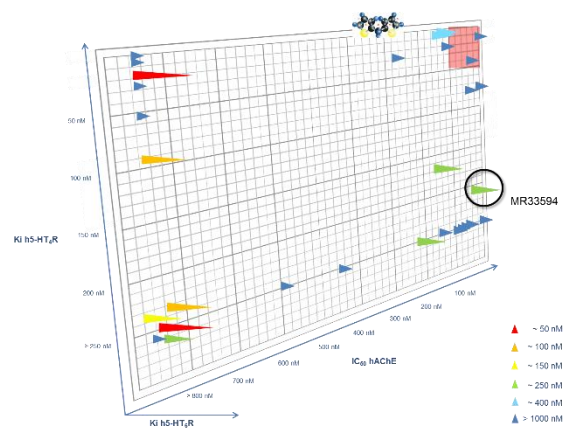
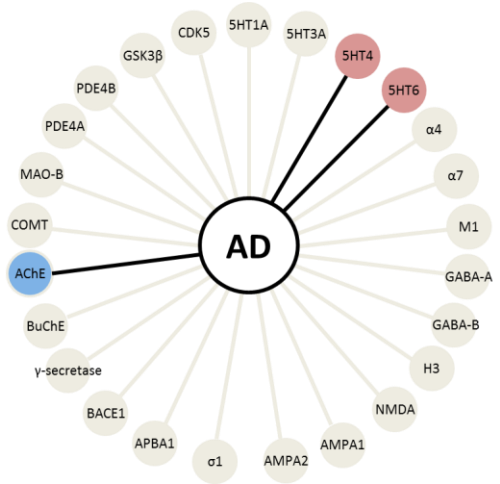
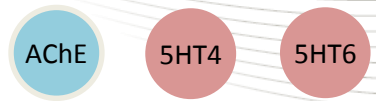
Ki(σ₁R) = 3,3 nM



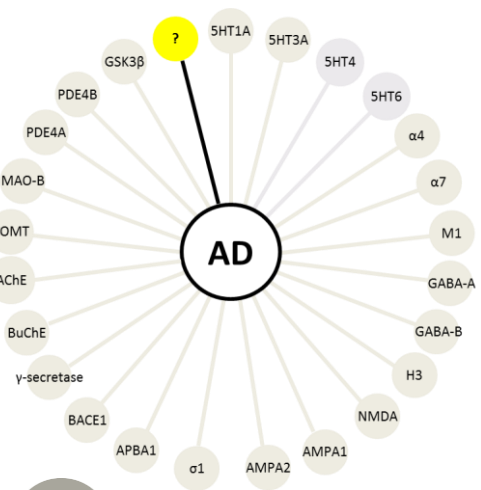
Lalut, J. *et al. Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 162, 234-248.



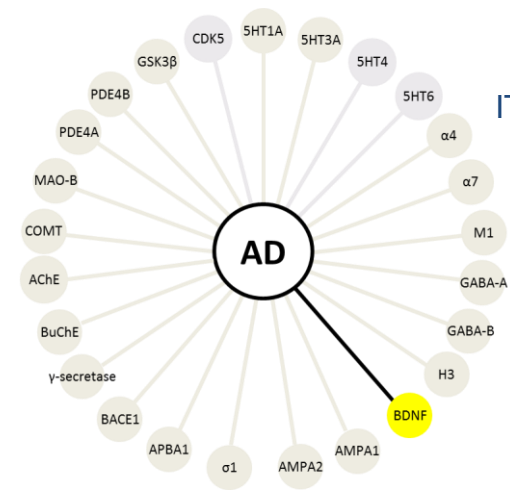
Polypharmacologie de la maladie d'Alzheimer



Hatat, B. *et al.* 2019 *en révision.*



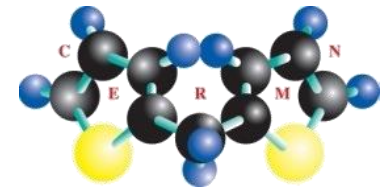
Nouvelles cibles ?



ITN MSCA-H2020 N°765704



- 17 Mai 2019



Financements :



– 17 Mai 2019