



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Anti-inflammatoires de microglie

Application : traitement de la maladie d'Alzheimer



Porteurs : **Jacques Haiech + Martin Watterson**

Équipes : UMR7200 - Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, Illkirch
Université de Chicago, USA



Chimiothèque criblée : Chimiothèque Strasbourg, 3600 composés



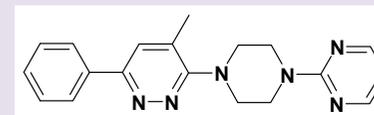
1999: Criblage phénotypique réalisé sur la plateforme de Strasbourg (PCBIS)
Hit to lead (Strasbourg/Chicago) → MINOZAC

2001 : Identification de cibles (kinases)

2002 : Efficacité in vivo sur modèles murins d'Alzheimer.

2003 : Brevets - Licences à Transition Therapeutics puis Elan
Essais cliniques jusqu'en Phase II

Arrêté



Brevets :

- Anti-inflammatory and protein kinase inhibitor composition and method of use. WO03018563, 6 mars 2003.
- Anti-inflammatory and protein kinase inhibitor compositions and related methods for downregulation of detrimental cellular responses and inhibition of cell death. US2003176437, 18 Septembre 2003.

Publis :

- Ligand modulation of glial activation : cell permeable, small molecule inhibitors of serine-threonine protein kinases can block induction of interleukin 1,3 and nitric oxide synthase II. D.M. Watterson, S. Mirzoeva, L. Guo, A. Whyte, J.J. Bourguignon, M. Hibert, J. Haiech, L.J. Van Eldik. Neurochem. Intern., 2001, 39, 459-468.
- Homodimerization of the death-associated protein kinase catalytic domain: development of a new small molecule fluorescent reporter. Zimmermann M, Atmanene C, Xu Q, Fouillen L, Van Dorselaer A, Bonnet D, Marsol C, Hibert M, Sanglier-Cianferani S, Pigault C, McNamara LK, Watterson DM, Haiech J, Kilhoffer MC. PLoS One, 2010, 5, e14120.



Success stories de la
Chimiothèque Nationale



Modulation de l'épissage alternatif

Proposer des approches thérapeutiques contre les maladies virales et inflammatoires

Porteur : **Jamal Tazi**

Équipes : UMR 5535 (IGMM Montpellier)
UMR 9187-U1196 (Institut Curie Orsay)

Chimiothèque criblée

•Sous-ensemble de la Chimiothèque Curie (2500 composés)

2002... : Criblage in vitro, validation sur lignées cellulaires, cellules de patients

2005-2008 : Hit-to-lead optimisation (ANR blanc)

2008 : Création d'une start-up Splicos (devenue Abivax en 2013)

2015 : Mode d'action d'ABX464 et début des essais cliniques

Succès d' ABX464 en phases cliniques IIa indications VIH et rectocolite hémorragique
Phases cliniques IIb prévues

Brevets : WO2005 023255 (1^{ère} touche IDC16); WO2009 087238 (hit-to-lead)...

Publis : Soret, J.; Bakkour, N.; Maire, S.; Durand, S.; Zekri, L. ; Gabut, M.; Fic, W.; Divita, G.; Rivalle, C.; Dauzonne, D.; Nguyen, C.H.; Jeanteur, P.; Tazi, J. [Selective modification of alternative splicing by indole derivatives that target serine-arginine-rich protein splicing factors](#) *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**

Bakkour, N.; Lin, Y.-L.; Maire, S.; Ayadi, L.; Mahuteau-Betzer, F.; Nguyen, C.H.; Mettling, C.; Portales, P.; Grierson, D. S.; Chabot, B.; Jeanteur, P.; Branlant, C.; Corbeau, P.; Tazi, J. [Small-molecule inhibition of HIV pre-mRNA splicing as a novel antiretroviral therapy to overcome drug resistance](#) *PLoS Pathogens* **2007**; ...



Inhibition des protéines Kinases CK2 et Pim-1

Application oncologie



Porteur : **Claude Cochet**

Équipes : INSERM U1036 BIG-BCI CEA (Grenoble)

Institut Curie Orsay et Paris

Chimiothèque criblée :

•Chimiothèque Curie 6560 composés



2003 : Criblage enzymatique réalisé sur la plateforme CMBA, BIG, CEA Grenoble
Identification de 6 composés actifs regroupés en 3 familles
(arylsalicylaldéhydes, acides difuranes dicarboxyliques et benzopyridoindoles)

2008-2013 : Etudes SAR, docking. Preuve de concept *in vitro* et *ex-vivo*

Preuve de concept sur modèle de souris xéno greffée de glioblastome humain

Brevet : WO2011 013002

Publi: Prudent R., Moucadel V., Lopez Ramos M., Aci S., Laudet B., Mouawad L., Barette C., Einhorn J., Einhorn C., Denis J.N., Bisson G., Schmidt F., Roy S., Lafanechère L., Florent J.-C., Cochet C., [Expanding the chemical diversity of CK2 inhibitors](#), *Mol Cell Biochem* **2008** - Prudent R., Lopez Ramos M., Moucadel V., Barette C., Grierson D., Mouawad L., Florent J.-C., Lafanechère L., Schmidt F., Cochet C., [Salicylaldehyde Derivatives as New Protein Kinase CK2 Inhibitors](#), *Biochim. Biophys Acta* **2008** - Prudent R.; Moucadel, V.; Nguyen, C.H; Barette, C.; Schmidt, F.; Florent, J.-C.; Lafanechere, L.; Sautel, C. F.; Duchemin-Pelletier, E.; Spreux, E.; Filhol, O.; Reiser, J.-B.; Cochet, C.; [Antitumor activity of pyridocarbazole and benzopyridoindole derivatives that inhibit protein kinase CK2](#), *Cancer Research* **2010** - López-Ramos M., Prudent R., Moucadel V., Sautel CF., Barette C., Lafanechère L., Mouawad L., Grierson D., Schmidt F., Florent JC., Filippakopoulos P., Bullock AN., Knapp S., Reiser JB. and Cochet C., [New potent dual inhibitors of CK2 and Pim kinases: Discovery and structural insights](#), *FASEB Journal* **2010**



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Inhibition des protéines Kinases Aurora

Application oncologie



Porteur : **Annie Molla**

Équipes : U823 (Grenoble)
UMR9187/U1196 Institut Curie Orsay

Chimiothèque criblée :

•Chimiothèque Curie 6560 composés



2003 : Criblage enzymatique réalisé sur la plateforme CMBA

Identification de 14 composés actifs dont 6 appartenant à la famille des benzopyridoindoles

2009 : Preuve de concept sur des souris porteuses du tumeur H358 (NSCLC) avec C1

2013 : Synthèse de benzopyridoindolones hydrosolubles (C3, C4)

2014 : un traitement par C1 sensibilise les cellules souches du gliome au traitement par radiation

2015 : C5M benzopyridoindolone hydrosoluble -> inhibiteur multikinase avec des caractéristiques précliniques intéressantes, efficacité prouvée sur souris xenogreffée

Brevets : WO2011 131636, WO2012 163934

Publi: Hoang T.M., Favier B., Valette A., Barette C., Nguyen C.H., Lafanéchère L., Grierson D. S., Dimitrov S., Molla A., [Benzo \[e\]pyridoindoles, novel inhibitors of the aurora kinases](#), *Cell Cycle* **2009** - Le Ly, TT., Vu, H.L., Naud-Martin, D., Bombled, M., Nguyen, C.H., and Molla A., [New hydrosoluble benzo\[e\]pyridoindolones as potent inhibitors of aurora kinases](#), *Chem. Med. Chem.* **2013** - Le L.-T.-T., Vu H.-L., Nguyen C.-H., Molla A., [Basal aurora kinase B activity is sufficient for histone H3 phosphorylation in prophase](#), *Biology Open*, **2013** - Hoang T.-M.-N., Vu H.-L., Le L.-T.-T., Nguyen C.-H., Molla A., [In vitro high throughput screening, what next ? Lessons from the screening for Aurora kinase inhibitors](#), *Biology*, **2014** - Minata M., Gu C., Joshi K., Nakano-Okuno M., Hong C., Nguyen C.-H., Kornblum H. I., Molla A., Nakano I., [Multi-kinase inhibitor C1 triggers mitotic catastrophe of glioma stem cells mainly through MELK kinase inhibition](#), *Plos One*, **2014** - Le L.-T.-T., Couvet M., Favier B., Coll J.-L., Nguyen C.-H., Molla A., [Discovery of benzo\[e\]pyridoindolones as kinase inhibitors that disrupt mitosis exit while erasing AMPK-Thr172 phosphorylation on the spindle](#), *Oncotarget*, **2015**



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Stabilisation des microtubules

Application oncologie



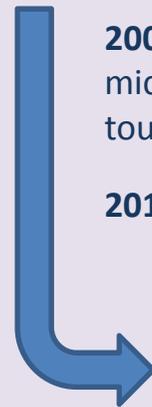
Porteure : **Laurence Lafanéchère**

Équipes : Plateforme CMBA (iRTSV, Grenoble)
UMR 9187-U1196 (Institut Curie Orsay)



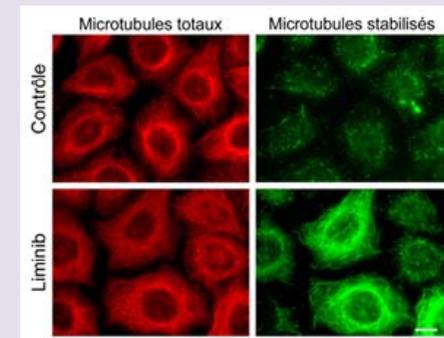
Chimiothèque criblée :

•Chimiothèque Nationale 11920 composés



2005... : Crible phénotypique sur stabilisation/déstabilisation des microtubules; identification de la touche Liminib et de la cible grâce à la touche la kinase LIM

2013 : Création d'une start-up Cellipse



Brevet : WO2010 095042

Publis : Renaud Prudent, Emilie Vassal-Stermann, Chi-Hung Nguyen, Catherine Pillet, Anne Martinez, Chloé Prunier, Caroline Barette, Emmanuelle Soleilhac, Odile Filhol, Anne Beghin, Glaucio Valdameri, Stéphane Honoré, Samia Aci-Sèche, David Grierson, Juliana Antonipillai, Rong Li, Attilio Di Pietro, Charles Dumontet, Diane Braguer, Jean-Claude Florent, Stefan Knapp, Ora Bernard, Laurence Lafanéchère [Pharmacological Inhibition of LIM Kinase Stabilizes Microtubules and Inhibits Neoplastic Growth](#) *Cancer Research* **2012** - Prudent, R., Vassal-Stermann, E., Nguyen, C.H., Mollaret, M., Viallet, J., Castan, A., Barette, C., Pillet, C., Martinez, A., Soleilhac, E., Feige, J.-J., Billaud, M., Florent J.-C., and Lafanéchère, L., [Azaindole derivatives are inhibitors of microtubule dynamics, with anticancer and anti-angiogenic activities](#), *Br. J. Pharmacol.* **2013**



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Dépolymérisation de microtubules

Application oncologie vétérinaire



Porteur : **Andrei Popov**

Équipes : INSERM-CEA U366
Institut Curie Orsay et Paris

Chimiothèque criblée :

•Chimiothèque Curie 4080 composés



2005 : Criblage phénotypique réalisé sur la plateforme de Grenoble CEA

2008 : Identification de ET-D5 et de sa cible PP1 Protéine Phosphatase 1

2010 : Création d'une start-up Ecrins Therapeutics

2018 : Essais cliniques en oncologie vétérinaire

Développement d'un produit innovant pour le traitement des sarcomes
étude translationnelle du chien vers l'homme

Brevet : WO2011 107709

Publi: Erve, A.; Saoudi, Y.; Thiroit, S.; Guetta-Landras, C.; Florent, J.C.; Nguyen, C. H.; Grierson, D.S.; Popov, A.V. [BENA435, A New Cell-Permeable Photoactivated Green Fluorescent DNA Dye](#) *Nucleic Acids Res.* **2006**



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Réduction de la dissémination métastatique de cellules cancéreuses



Porteurs : **Benoît Busser et Amandine Hurbin**

Équipes : UMR5309-U1209 (Grenoble)
UMR9187-U1196 (Institut Curie Orsay)

Chimiothèque criblée :

•Chimiothèque Curie 7520 composés



2006 : Criblage cellulaire (cellules de cancer du poumon non à petites cellules) réalisé sur la plateforme CMBA; identification d'une touche PP-13, déstabilisant les microtubules

2017 : Preuve de concept *in ovo* avec PP-13

Preuve de concept sur modèle orthotopique de cancer du sein (souris) avec PP-13

Publi: Gilson, P.; Josa-Prado, F.; Beauvineau, C.; Naud-Martin, D.; Vanwonderghem, L.; Mahuteau-Betzer, F.; Moreno, A.; Falson, P.; Lafanechère, L.; Frachet, V.; Coll, J-L; Fernando Díaz, J.; Hurbin, A.; Busser B. [Identification of pyrrolopyrimidine derivative PP-13 as a novel microtubule-destabilizing agent with promising anticancer properties](#) *Scientific Reports* **2017**



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Stimulators of Interferon Genes

Stimulateurs de la réponse immunitaire innée & antiviraux à large spectre



Porteur : **Pierre-Olivier Vidalain** (UMR 3569, Paris)

Équipes : - Institut Pasteur (UMR 3523, Paris)

H. Munier-Lehmann et Y. Janin

- Institut Curie (UMR3666, Paris)

D. Dauzonne

- Institut Pasteur (UMR 3569, Paris)

F. Tangy

Chimiothèque criblée :

- Chimiothèque Nationale (~25.900 composés)
- Prestwick (1200 composés)
- Chemical Diversity (~ 14000 composés)
- Chem-X-Infinity (10000 composés)

→ ~ 50 hits

2008-2010 : criblage cellulaire pour des inducteurs de la réponse interféron

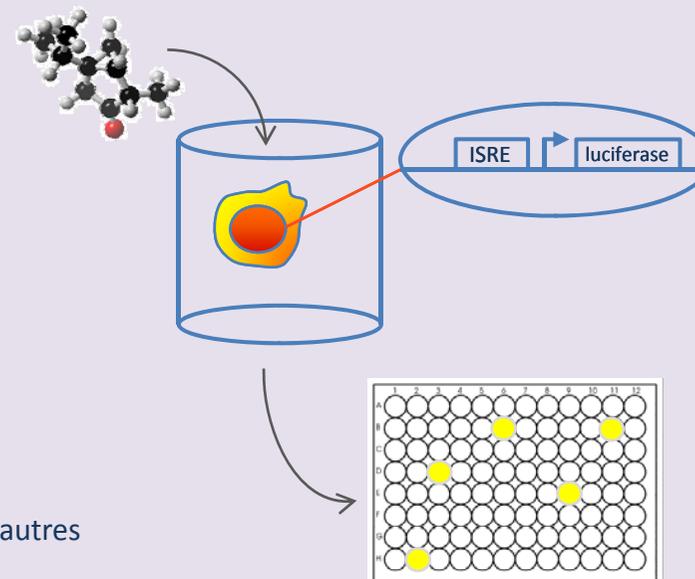
2011 : criblage cellulaire pour des inhibiteurs du virus de la rougeole

2013 : identification de la cible (voie de biosynthèse des pyrimidine: DHODH)

2009-2015 : validation des hits - études structure/activité sur 3 séries chimiques issues de la Chimiothèque Nationale – études ADME-Tox

2015-2016 : évaluation des composés in vivo pour leur effet antiviral

2016... : maturation en cours sur d'autres applications thérapeutiques



2 brevets (2010 et 2014)

10 publiés :

- Lucas-Hourani M, Dauzonne D, Jorda P, Cousin G, Lupan A, Helynck O, Caignard G, Janvier G, André-Leroux G, Khier S, Escriou N, Desprès P, Jacob Y, Munier-Lehmann H, Tangy F, Vidalain PO. PLoS Pathog. 2013;9(10):e1003678.
- Munier-Lehmann H, Lucas-Hourani M, Guillou S, Helynck O, Zanghi G, Noel A, Tangy F, Vidalain PO, Janin YL. J Med Chem. 2015;58(2):860-77.
- Lucas-Hourani M, Dauzonne D, Munier-Lehmann H, Khier S, Nisole S, Dairou J, Helynck O, Afonso PV, Tangy F, Vidalain PO. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(10).



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Neutraligands de Chimiokines

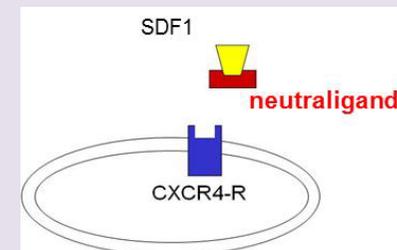
Applications : Inflammations – douleur, asthme, dermatites, WHIM, cancer, etc.

Porteurs : **J-L Galzi, N Frossard, M Hibert, D Bonnet**

Équipes : UMR7200 - Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, Illkirch
UMR 7242 - Biotechnologie et signalisation cellulaire, Illkirch

Chimiothèques criblées :

- Chimiothèque Strasbourg : 6000 composés
- Prestwick : 1200 composés



2009 : Criblage moléculaire (**FRET**) - Plateforme de Strasbourg (PCBIS)

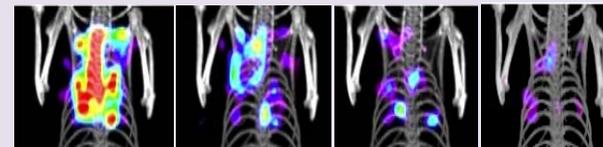
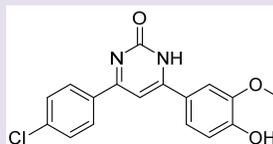
2010 : Nouveau concept - **Neutraligand**

2010-2017 : hit to lead, prodrug, antedrug

2010-2018 : Efficacité in vivo sur modèles d'inflammation

- Actif in vivo sur douleur, asthme, dermatite, lupus, WHIM, etc.
- Imagerie

2017 : Brevet



Maturation SATT Conectus – Recherche de partenaire industriel

Brevet : 2017

Publis :

Neutralizing endogenous chemokines with small molecules. Principles and potential therapeutic applications. Hachet-Haas M. et al. Pharmacol Therapeut 2010, 126, 39-55.

Prodrugs of a CXC Chemokine-12 (CXCL12) Neutraligand Prevent Inflammatory Reactions in an Asthma Model in Vivo

Gasparik V et al. ACS Med Chem Lett 2012, 3, 10-14

An antedrug of the CXCL12 neutraligand blocks experimental allergic asthma without systemic effect in mice.

Daubeuf F. et al. J Biol Chem. 2013 288(17):11865-76.

A strategy to discover decoy chemokine ligands with an anti-inflammatory activity.

Abboud D. et al. Sci Rep. 2015 Oct 7;5:14746.



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Identification d'un inhibiteur de Epac1

Développement d'un candidat médicament pour le
traitement de l'insuffisance cardiaque

Porteur : **Frank Lezoualc'h**

Équipes : INSERM UMR-1048, Univ Toulouse
CIBLOT, Univ Paris-Sud

Chimiothèques criblées :
CNE (640 composés : 1 hits)



CIBLOT

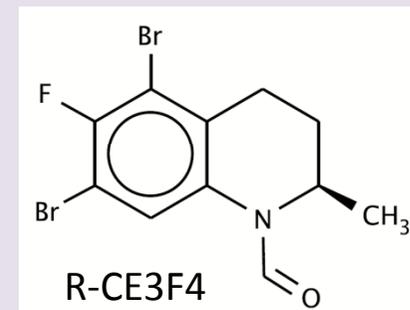


UNIVERSITÉ
PARIS
SUD

2010-2013: Criblage primaire (biochimique) et secondaire (cellulaire), IC50, resynthèse et confirmation, mécanisme d'action (inhibiteur incompétitif), synthèse d'analogues, première étude SAR, identification du stéréoisomère actif (R-CE3F4), spécificité de la cible vs Epac2, PKA

2014-2018: Spécificité de la cible vs inactivation du gène Epac1, études des effets biologiques *in vivo* du composé, caractérisation du mécanisme moléculaire par RMN des protéines, caractérisation de nouveaux effets biologiques du composé, encapsulation

en cours : Optimisation de l'efficacité *in vivo* dans des modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque



Brevets déposés en 2012, 2014 et 2017, licence non exclusive : Tocris

Principales publications :

2018 : Boulton S et al. J Am Chem Soc. 140, 9624

2017 : Fazal L. & al., Circ Res. 120:645.

2014 : Bissierier M. & al., Biochem Soc Trans. 42, 257-264.

2012 : Courilleau D. & al., J. Biol. Chem. 287, 44192-44202.



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

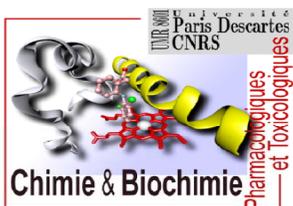
NBD-EGFR & Stress Électrophile

Criblage des modulateurs du récepteur d'EGFR et élucidation de leur mode d'action dans le cancer

Porteur : **Pr. Vehary SAKANYAN**

Équipes : Université de Nantes, IICiMed, EA1155.

Université Paris Descartes, UMR8601, LCBPT



2010: Touche initiale issue du NCI (USA)
Criblage de la chimiothèque NCI sur les puces à petites molécules. Découverte de nitrobenzoxadiazole (NBD) comme activateur d'EGFR.

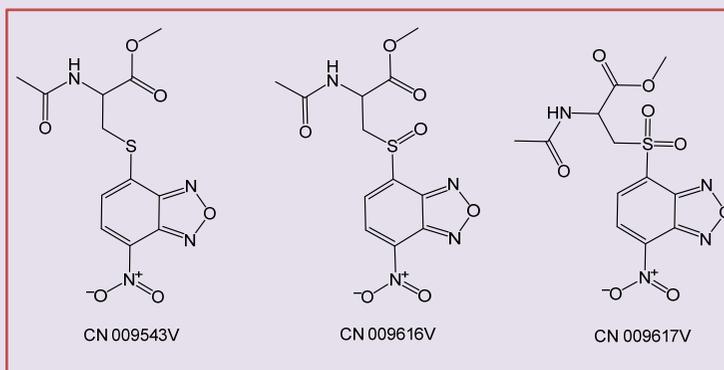
2011: Criblage virtuel d'analogues structuraux de NBD disponibles dans la base de données CN. Touches sélectionnées = 3 composés NBD synthétisés en 2000 comme inhibiteurs de la nitrile hydratase (NHase), une metalloenzyme impliquée dans la conversion de Nitrile en Amide .

2012-15: Vérification de la pureté, resynthèse, synthèse de nouveaux analogues et études de fluorescences

Prévu : Cibles dans le protéome du cancer

Chimiothèque criblée :

- Chimiothèques NCI (Diversity Set II library)
1364 composés → 20 composés sélectionnés
→ 1 Hit confirmé
- 3 analogues CN de la touche NCI principale



Résultats majeurs

- ✓ Découverte des NBD activateurs d'EGFR
- ✓ Nouveau mécanisme d'activation d'EGFR
- ✓ Multiples cibles pour le squelette NBD
- ✓ Nouveau concept du stress électrophile dans le cancer

Brevet : « Puces à petite molécules » (2008)

Publis : Scientific Reports (2014), 4, 3977

Scientific Reports (2016), 6, 21088

Ann. Clin. Exp. Metabol. (2016) 1(1), 1006

High-Throughput (2018) 7(2), 12



Success stories de la
Chimiothèque Nationale



Brevet déposé en 2016
extension 2017
Publi : en préparation

iDUB-Chem

Inhibition enzymatique des déubiquitines (DUBs/USPs)
Application en recherche (signalisation, oncogénèse)
Application thérapeutique : cancérologie, inflammation, maladie rare.

Porteur : **Marie-Odile Fauvarque**

Équipes : UMRS-1038 (Grenoble)
UMR 7273 (Marseille)

Chimiothèque criblée :

•CNE (640 composés) + 60 composés sélectionnés
→ 18 hits

Déc 2010 Criblage CNE en triplicat aléatoire

2011-2012 Confirmation sur poudres, dose réponse, IC50, test de sélectivité sur 2-3 enzymes, Tests orthogonaux, Toxicité cellulaire (sélection de 2hits)

2012-2016 Test ~40 analogues (re-synthèse et nouvelles synthèses)

Activité in cellulo (2D,3D), Activité in ovo (embryon de poulet)

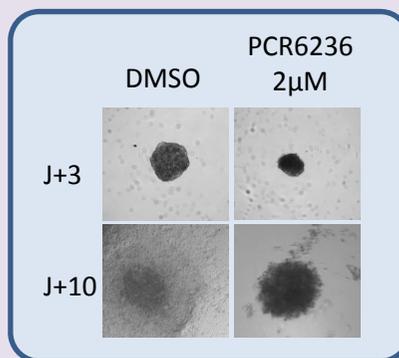
Stabilité métabolique sur microsomes souris/humain

Sélectivité sur collections DUBs

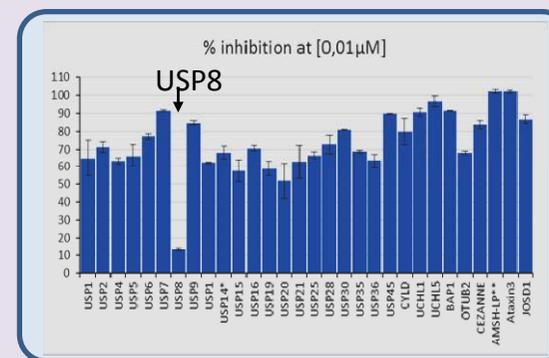
2017 Nouveaux tests in cellulo (cible USP8)



Inhibition
de la
croissance
tumorale
en
sphéroïdes



Sélectivité (collections DUBs)



2018: Mécanisme d'inhibition





Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Correction des mutations non sens

Proposer des approches thérapeutiques pour les maladies
génétiques causées par des mutations non sens

Porteur : **Fabrice Lejeune**

Équipes : UMR 8161 (IBL – Lille)
UMR 7245 (MNHN - Paris)



Chimiothèques criblées :

- Prestwick (1200 composés : 0 hits)
- CNE (640 composés : 0 hits)
- Extractothèque nationale (20.000 extraits : 4 hits)



Lepista flaccida



2012... : Criblage, validation sur lignées cellulaires, cellules
de patients et in vivo dans des modèles murins, mesure de
la concentration efficace et détermination du mode d'action

détermination du composé actif de l'extrait et test de
molécules dérivées

Maturation en cours...

Brevet français déposé en 2016 et international en 2017

Publication : Hana Benhabiles, Sara Gonzalez-Hilarion, Séverine Amand, Christine Bailly, Anne Prévotat, Philippe Reix, Dominique Hubert, Eric Adriaenssens, Sylvie Rebuffat, David Tulasne, Fabrice Lejeune

[Optimized approach for the identification of highly efficient correctors of nonsense mutations in human diseases](#)
PLOS ONE 2017.



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

Interaction avec CD45, protéine phosphatase cible importante dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques LAM

Application oncologie



Porteur : **Ronan Quéré**

Équipes : UMR866 (Dijon)

UMR9187/U1196 Institut Curie Orsay

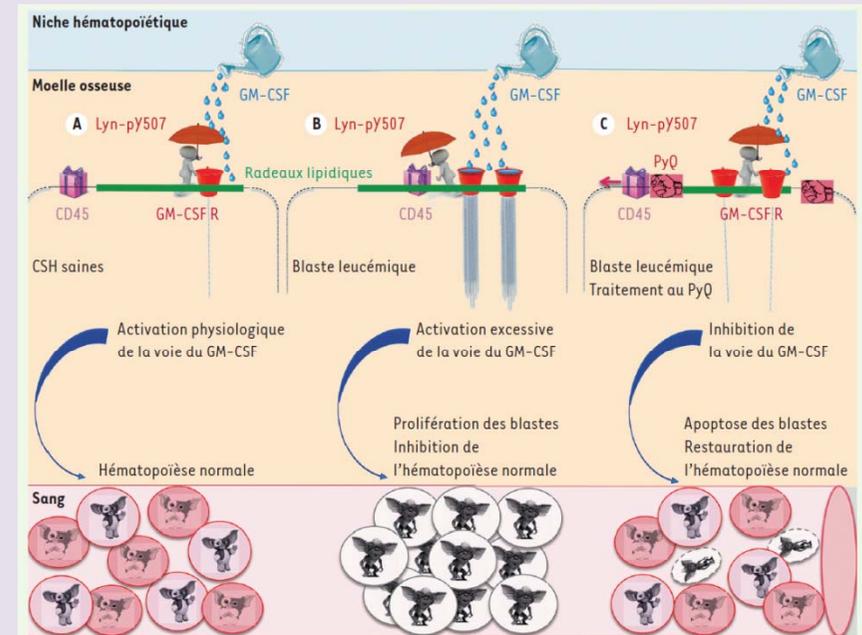
Chimiothèque criblée :

•Chimiothèque Curie ≈7400 composés



2012 : Criblage in vitro sur cellules leucémiques et cellules hématopoïétiques
Identification de 3 composés actifs appartenant à la famille des Pyrido[4,3-b]quinoxalines PyQ

2015 : Preuve de concept sur modèle de souris développant une LAM :
PyQ permet de bloquer le développement leucémique



Brevets : WO2015 028622

Publis : Laetitia Saint-Paul, Chi-Hung Nguyen, Anne Buffière, Jean-Paul Pais de Barros, Arlette Hammann, Corinne Landras-Guetta, Rodolphe Filomenko, Marie-Lorraine Chrétien, Pauline Johnson, Jean-Noël Bastie, Laurent Delva, Ronan Quéré [CD45 phosphatase is crucial for human and murine acute myeloid leukemia maintenance through its localization in lipid rafts](#) **Oncotarget**, 2016 - Saint-Paul L, Nguyen CH, Bastie JN, Delva L, Quéré R. [CD45 phosphatase, a relevant target for the treatment of acute myeloid leukemia](#), **Med Sci**, 2016





Success stories de la
Chimiothèque Nationale

NecroCare

Identification de nouveaux inhibiteurs de différents types de mort cellulaire, en particulier de nécroptose, avec des applications thérapeutiques diverses

Porteurs : **M. T. Dimanche-Boitrel & S. Bach**
Équipes : IRSET INSERM U1085 de Rennes, Station Biologique de Roscoff (SBR), ICBMS UMR5246 - Université Lyon 1

Chimiothèque criblée :
Chimiothèque ICBMS, +3000 composés
→ 10 hits primaires

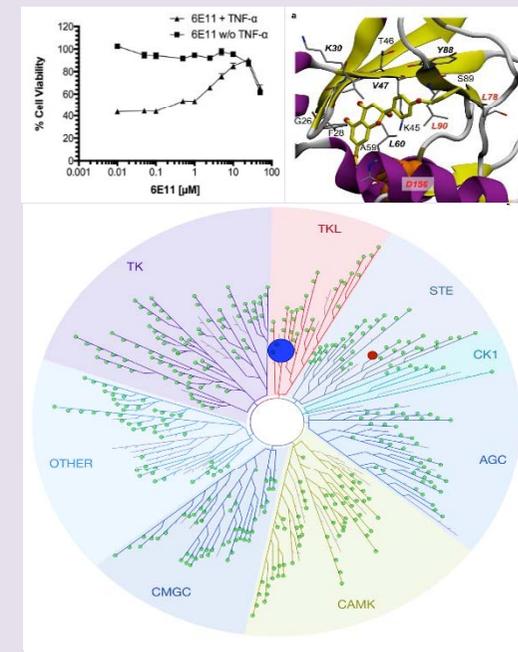


2013 : criblage primaire

2014 : confirmation et découverte de 2 séries de composés distinctes

2017 : début du projet de maturation GREF_HEPATO_PRES (SATT Ouest Valorisation)
• Synthèse de +150 composés analogues des hits par la Chimiothèque (A. Comte) et l'équipe ICBMS - LCO2 (Pr. P. Goekjian)

En cours : Optimisation des meilleures têtes de série. Preuve de concept sur différents modèles de mort cellulaire et réalisation des études de toxicité, ADME, *in vivo*.



brevets : brevets d'application (WO2017/064217, WO2018/073321) et brevet protégeant de nouveaux composés (WO2017/064216)
publications : *Sci. Rep.* **2017**, 7, 12931 et *FEBS J.* **2017**, 18, 3050
Startup : SeaBeLife Biotech (en création)



Success stories de la
Chimiothèque Nationale



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

www.unige.ch

Unil

UNIL | Université de Lausanne

www.unil.ch



UNIVERSITÉ
DE LYON



www.icbms.fr

GOETHE
UNIVERSITÄT
FRANKFURT AM MAIN

www.goethe-university-frankfurt.de



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

www.uv.es



IRB
BARCELONA

INSTITUTE
FOR RESEARCH
IN BIOMEDICINE

www.irbbarcelona.org



www.roche.com

TSL2-SMA

Amyotrophie spinale proximale (SMA): correction du gène SMN2 par ciblage de la boucle TSL2 de l'ARN

Porteur : **Pr. L. Scapozza** (Université de Genève)

Équipes: Université de Genève, Université de Lausanne, Université de Lyon (ICBMS – UMR CNRS 5246), Université de Francfort, Université de Valence, IRB Barcelone et Hoffman La Roche

Chimiothèque criblée :

• Sous-ensemble ciblé de la Chimiothèque de l'ICBMS – UMR CNRS 5246, 300 composés environ → 4 hits primaires

2014 : Criblage primaire de la chimiothèque.

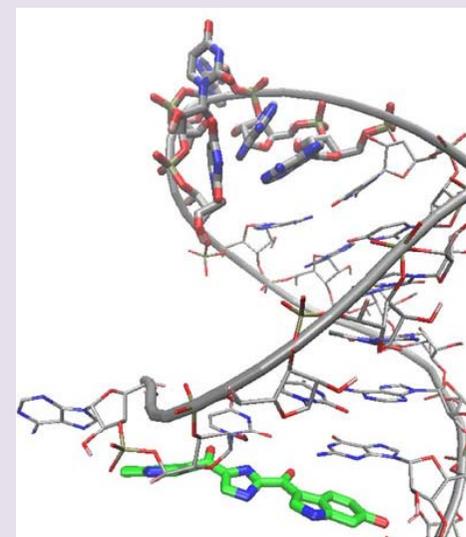
2015 : Identification du hit **PK4C9** (homocarbonyltopsentin) et confirmation par une étude dose/réponse.

2016 : Resynthèse du hit pour diverses études (in vitro et in vivo, RMN, mécanisme d'action, sélectivité (RNA-seq), cytotoxicité,...).

2017 : Elaboration d'un modèle de liaison entre **PK4C9** et la boucle TSL2 de l'ARN du gène SMN2.

En cours : Optimisation chimique du hit par la chimiothèque et l'équipe SMITH de l'ICBMS (A. Comte et Pr. B. Joseph) en collaboration avec l'Université de Genève (Pr. L. Scapozza)

Publication : Garcia-Lopez, A.; Tessaro, F.; Jonker, H. R. A.; Wacker, A.; Richter, C.; Comte, A.; Berntenis, N.; Schmucki, R.; Hatje, K.; Petermann, O.; Chiriano, G.; Perozzo, R.; Sciarra, D.; Konieczny, P.; Faustino, I.; Fournet, G.; Orozco, M.; Artero, R.; Metzger, F.; Ebeling, M.; Goekjian, P.; Joseph, B.; Schwalbe, H.; Scapozza, L. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2032



Modèle représentatif du mode de liaison de l'homocarbonyltopsentin avec la boucle TSL2 de l'ARN



Success stories de la
Chimiothèque Nationale

BIODOL

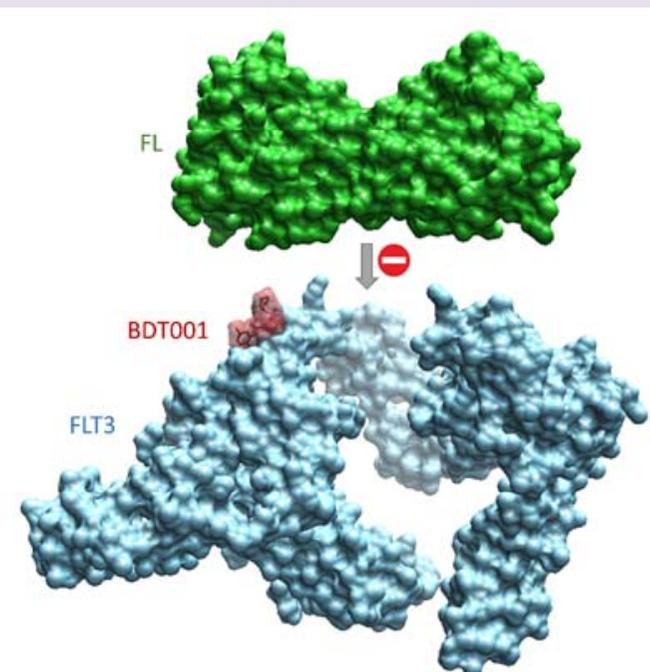
Recherche d'inhibiteurs extracellulaires de FLT3 pour le traitement de douleurs neuropathiques

Porteur : **Didier Rognan**

Équipes : LIT (UMR7200, Illkirch): D. Rognan
PCBIS (UMS3286, Illkirch): P. Villa
INM (U1051, Montpellier): J. Valmier

Chimiothèque criblée :

Chimiothèque Nationale (48.320 composés)
→ 1.473 touches primaires



Une molécule sélectionnée par crible informatique puis optimisée par chimie médicinale (BDT001) empêche la liaison de FL à FLT3. Cet anti-FLT3 innovant permet de réduire immédiatement et durablement les douleurs neuropathiques provoquées chez le rongeur (© Didier Rognan, UMR7200)

Laboratoire **LIT**
d'innovation thérapeutique
LIT | UMR 7200
de l'Université de Strasbourg
et du **cnrs**

<http://medchem.unistra.fr>

inm
Institute for neurosciences
montpellier

<http://www.inmfrance.com>

BIODOL
THERAPEUTICS

<http://www.biodol.eu>

Jui-Dec.2016: criblage primaire

Jan-Mar.2017: confirmation

Mar-Jui.2017: doses/réponses (plaques Evotec)

→ Sélection de 11 touches validées et demande de poudre sous MTA avec (BIOCIS, CERMN, ICBMS, ICOA, ICR, LSP)

Aou-Nov.2017: doses/réponses (poudres)

En cours : Pharmacomodulation de 2-3 séries chimiques dans le cadre d'un programme ANR

Début des phases cliniques prévue en 2019

WO2016016370A1

Rivat et al. Nature Commun, 2018, 9, 1042

1 Maturation: SATT AxLR

2 ANR : BIODOL (PRC) et NEUROPATH (PRCE)

1 Startup créée: BIODOL Therapeutics (Montpellier & Strasbourg)