



Microglia Anti-inflammatories

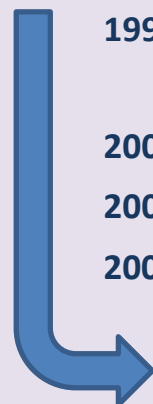
Potential indication : Alzheimer disease

Porteurs : **Jacques Haiech + Martin Watterson**

Équipes : UMR7200 - Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, Illkirch
University of Chicago, USA



Collection criblée : National chemlib Strasbourg subset, 3600 compounds



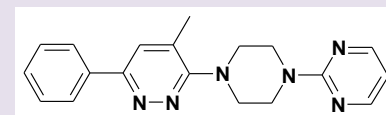
1999: Phenotypic screen on Strasbourg platform (PCBIS)
Hit to lead (Strasbourg/Chicago) → MINOZAC

2001 : target identification (kinases)

2002 : in vivo efficacy of mouse Alzheimer model

2003 : Patents - Licences to Transition Therapeutics, then Elan
Phase II clinical trial

Development stopped



patents :

- 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.

Publications :

- 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.





Stimulateurs de la réponse immunitaire innée et 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

Chimiothèques criblées :

- Chimiothèque Nationale (~ 25900 composés)
- Prestwick (1200 composés)
- Chemical Diversity (~ 14000 composés)
- Chem-X-Infinity (10000 composés)

→ ~ 50 hits

2008-2011 : criblage cellulaire pour des inducteurs de la

réponse interféron et des inhibiteurs du virus de la rougeole

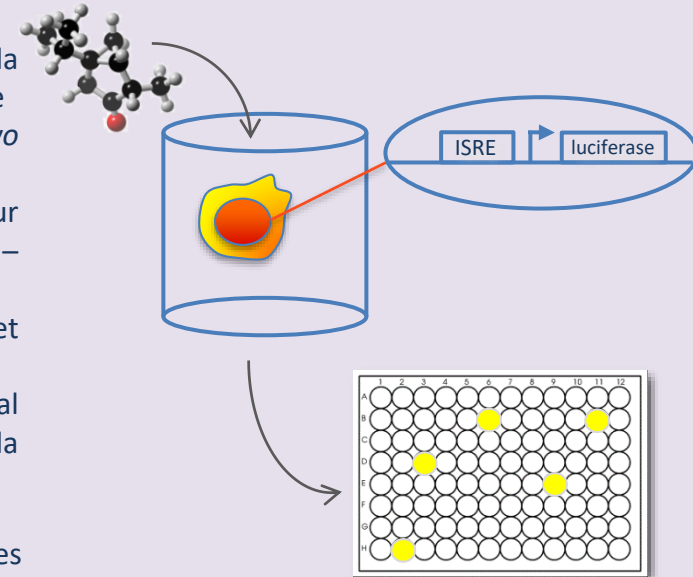
2013 : identification de la cible (DHODH de la voie *de novo* de synthèse des pyrimidines)

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

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

2020 : certification du IPP/CNRS-A017 par le « Structural Genomic Consortium » comme sonde chimique de la DHODH humaine (inhibiteur spécifique et très efficace)

2021... : 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, Khiar 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, Khiar S, Nisole S, Dairou J, Helynck O, Afonso PV, Tangy F, Vidalain PO. Antimicrob. Agents Chemother. 2017;61(10).



Chemokine neutraligands (1)

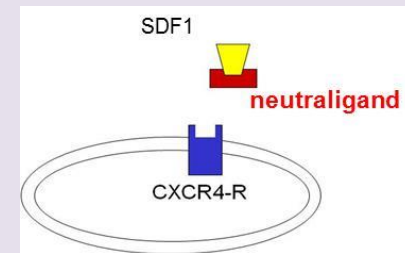
Applications : Inflammation – pain, asthma, dermatitis, WHIM, cancer, etc.

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

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

Collections criblées :

- Strasbourg set of Nat^{al} lib : 6000 compounds
- Prestwick : 1200 compounds



2009 : Molecular screening (**FRET**) - Strasbourg (PCBIS)

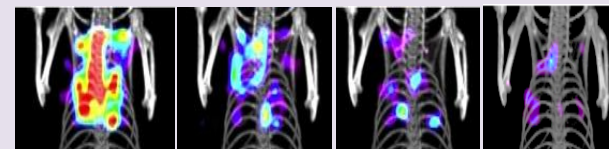
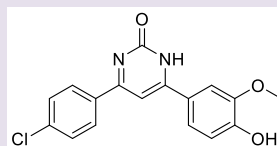
2010 : **New Concept - Neutraligand**

2010-2017 : hit to lead, prodrug, antedrug

2010-2018 : In vivo efficacy on several animal models

- In vivo activity on pain, asthma, dermatitis, lupus, WHIM, etc.
- Pet Scan with iodinated analog

2017 : Patent



Maturation SATT Conectus – Industrial partner contact for Pain

Patent : 2017

Publications :

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.





Modulation de l'épissage alternatif

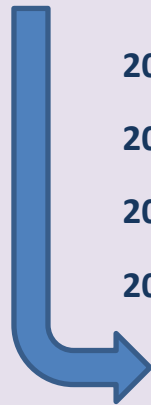
Proposer des approches thérapeutiques contre les maladies virales et inflammatoires

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

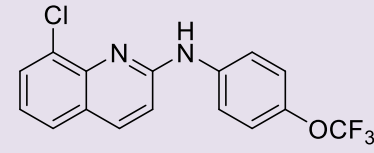
2005-2008 : Hit-to-lead optimisation (ANR blanc)

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 II pour les indications VIH et rectocolite hémorragique

2024 : Phase clinique III en cours pour la RCH et phase clinique IIb prévue pour la maladie de Crohn



ABX464



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 :

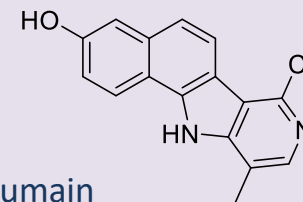
•Chimiothèque Curie 6560 composés



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



Compound 18



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**



Inhibition des protéines Kinases Aurora

Application oncologie



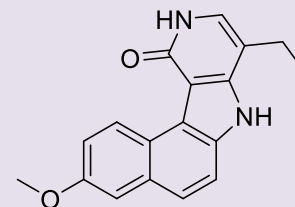
Porteur : **Annie Molla**

Équipes : U823 (Grenoble)

UMR9187/U1196 Institut Curie Orsay

Chimiothèque criblée :

•Chimiothèque Curie 6560 composés



C1



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., Lafanéchére 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., Nakana-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**



Stabilisation des microtubules

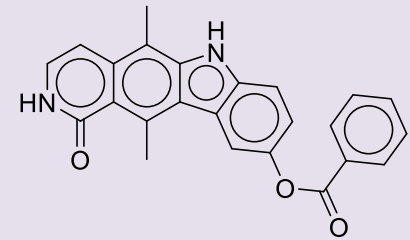
Application oncologie

Porteure : **Laurence Lafanéchère**

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

Chimiothèque criblée :

• Chimiothèque Nationale 11920 composés



Liminib

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

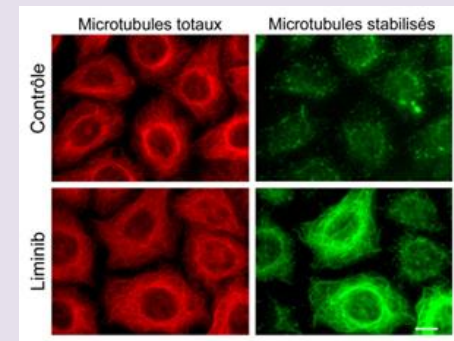
Testé sur un panel de 66 kinases impliquées dans la regulation du cytosquelette. Active uniquement sur NEK11, MLK1 et LIMK1 (la plus forte inhibition) & LIMK2. Testé sur 45 autres kinases différentes (ATP-competitive kinase inhibition): pas d'interaction signification.

IC₅₀ (LIMK1)= 50nM & IC₅₀ (LIMK2)= 75nM

2013 : Création d'une start-up Cellipse

2015 : Phase Préclinique

2020 : Fermeture de la start-up



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 Lafanechère [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 Lafanechère, L., [Azaindole derivatives are inhibitors of microtubule dynamics, with anticancer and anti-angiogenic activities](#), *Br. J. Pharmacol.* **2013**





Réduction de la dissémination métastatique de cellules cancéreuses

Porteurs : **Benoît Busser et Amandine Hurbin**

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

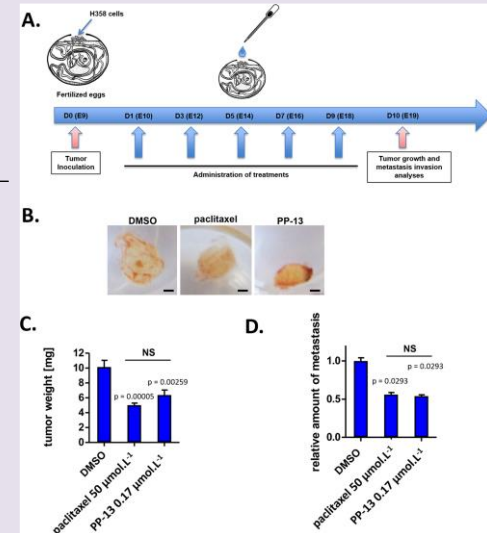
Chimiothèque criblée :

•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. Réduction de l'invasion métastatique avec une faible concentration de traitement (130 nmol.L⁻¹)

2019 : Preuve de concept sur modèle orthotopique de cancer du sein (souris) avec PP-13
Réduction de la taille de la tumeur et l'invasion métastatique sans de toxicité apparente



PP-13 inhibits tumour growth and cell dissemination *in vivo*. H358 NSCLC cells were xenografted on a chick embryo chorioallantoic membrane (CAM). After treatment with vehicle (0.5% DMSO), paclitaxel (50 µmol.L⁻¹) or PP-13 (170 nmol.L⁻¹), tumours were excised and weighed. (A) Schematic representation of the assay principle. (B) Representative pictures of tumours at the end of the different treatments. Bar = 1 mm. (C) Effects of treatments on the H358 tumour weight (means ± SEM of ≥16 samples). (D) Effects of treatments on H358 metastasis in the lower CAM (means ± SEM of 15 samples)



Publi: Gilson, P.; Josa-Prado, F.; Beauvineau, C.; Naud-Martin, D.; Vanwonterghem, L.; Mahuteau-Betzer, F.; Moreno, A.; Falson, P.; Lafanechère, L.; Frchet, 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**

Pauline Gilson, Morgane Couvet, Laetitia Vanwonterghem, Maxime Henry, Julien Vollaie, Vladimir Baulin, Marco Werner Anna Orlowska, Véronique Jossierand, Florence Mahuteau-Betzer, Laurence Lafanechère, Jean-Luc Coll, Benoit Busser, Amandine Hurbin [The pyrrolopyrimidine colchicine-binding site agent PP-13 reduces the metastatic dissemination of invasive cancer cells *in vitro* and *in vivo*](#) *Biochemical Pharmacology* **160** (2019) 1–13



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

Application oncologie

Porteur : **Ronan Quéré**

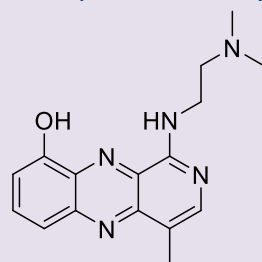
Équipes : UMR866 (Dijon)

UMR9187/U1196 Institut Curie Orsay

Chimiothèque criblée :

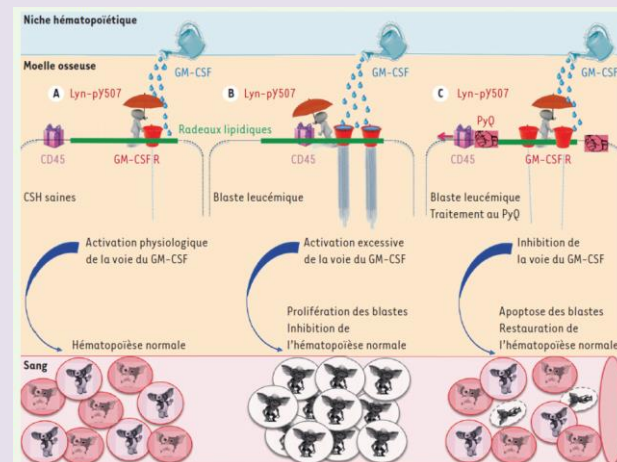
•Chimiothèque Curie ≈7400 composés

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



PyQ (A2)

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

Inhibiteurs de cellules déficientes en cytidine désaminase (CDA)

Applications : Cancer

Porteurs : **M. Amor-Guéret, F. Mahuteau-Betzer**

Équipes : UMR3348 - Intégrité du génome, ARN et Cancer, Institut Curie, Orsay

UMR9187 – Chimie et Modélisation pour la Biologie du Cancer, Institut Curie, Orsay

Chimiothèques criblées :

- Chimiothèque Institut Curie : 8560 composés

2012 : Criblage sur couple de cellules isogéniques **HeLa-shCDA** (CDA-déficiente)/*HeLa-Ctrl* (CDA-proficiente) - Plateforme CMBADu CEA Grenoble -> 1 hit **X55**

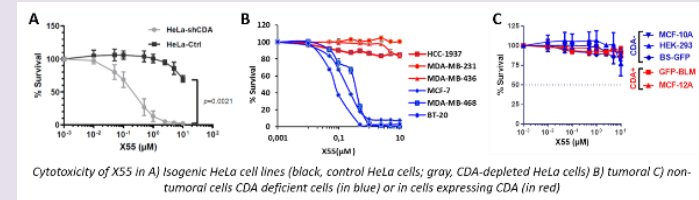
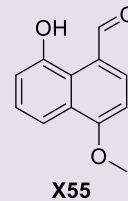
2018-2021 : Hit-to-Lead optimisation

2021 : Brevet

2022 : Formulation du lead pour une administration *per os*

2023 : POC in vivo, plateforme TechMedIII, PCBIS, Illkirch

2024 : Etude de l'effet de X55 sur le protéome afin de permettre l'exploration des voies de signalisation engagées par la cible de cette molécule. Collaboration avec Human Proteome Project (HPP)





Agents antiviraux contre SARS-CoV-2

Applications : activité antivirale

Porteurs : **V. Parissi**

Équipes : UMR5234 – Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité, Bordeaux
UMR9187 – Chimie et Modélisation pour la Biologie du Cancer, Institut Curie, Orsay
UMR7311 - Institut de Chimie Organique et Analytique, Orléans

Chimiothèques criblées :

- Chimiothèque Nationale : 70000 composés
- Mu.Ta.Lig. Virtual Chemotheca : 60000 composés
- Inhibitors of Protein-Protein Interactions Database : 1956 composés
- Chimiothèque ZINC : 7000 composés

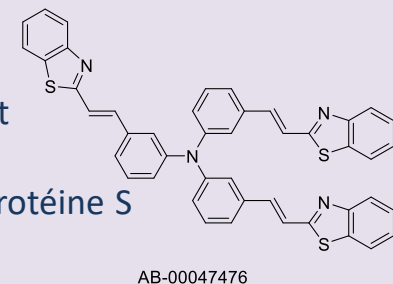


2020 : Criblage *in silico* sur un modèle moléculaire de l'interaction entre la protéine virale spike S et le récepteur cellulaire ACE2 -> 110 composés sélectionnés

10 composés CN testés *in vitro* & *in cellulo*

2 composés « hit » identifiés parmi la famille des bis-indolylpyridines et des triphénylaminés :

- ✓ bloque l'infectivité des vecteurs lentiviraux pseudotypés avec la protéine S du SARS-CoV-2
- ✓ Effet inhibiteur direct sur l'association S/ACE2.
- ✓ Inhibition de la réplication virale : EC₅₀ comprise entre 0,1 et 5 μM selon les lignées cellulaires



2021 : Brevet

Brevet : Parissi V., Sousa S., Lapailierie D., Delelis O., Meertens L., Gallois-Montbrun S., Teulade-Fichou M.-P., Lartia R., Bordeau G., Pharmaceutical composition, its use as a drug and new compounds, especially for treating sars-cov-2 infection, EP21306521, 2021

Publication : [Selection of Bis-Indolyl Pyridines and Triphenylamines as New Inhibitors of SARS-CoCellular Entry by Modulating the Spike Protein/ACE2 Interfaces](#), D. Lapailierie et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, August **2022** Volume 66 Issue 8





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-Saclay

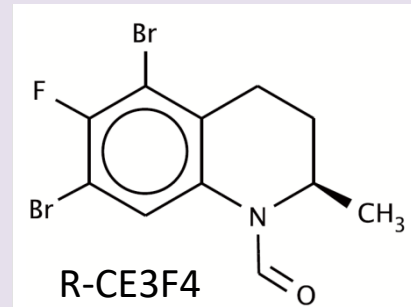
Chimiothèques criblées :
CNE (640 composés : 1 hit)

CIBLOT



université
PARIS-SACLAY

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



2014-2020: 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

2020-2024 : Optimisation de l'efficacité *in vivo* dans des modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque – Caractérisation du mécanisme d'action par cristallographie – POC *in vivo* en cardio-oncologie

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

Principales publications :

2023: Sartre C et al. Nature com 14:4157.

2023: Mazevet et al. Elife. 2023 Aug 8;12:e83831.

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

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

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

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

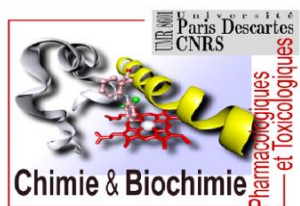


NBD-EGFR & Stress Électrophile

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

Head : **Pr. Vehary SAKANYAN**

Teams : 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.

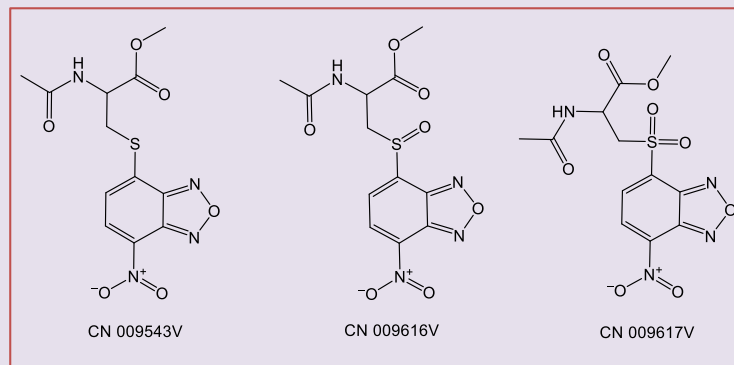
2011: Criblage virtuel d'analogues structuraux de NBD disponibles dans la base de données CN. Touches sélectionnées = 3 composés NBD synthétisés en 2000 comme inhibiteurs de la nitrile hydratase (NHase), une metalloenzyme impliquée dans la conversion de Nitrile en Amide .

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



SeaBeLife Biotech (Startup)



CNRS • SORBONNE UNIVERSITÉ
Station Biologique
de Roscoff
www.sb-roscoff.fr

irset
Institut de recherche en santé
environnement et travail
www.irset.org

UNIVERSITÉ
DE LYON
icbms
UMR 5246
INSTITUT DE CHIMIE ET BIOCHIMIE
MOLECULAIRES ET SUPRAMOLECULAIRES

www.icbms.fr

Inserm
La science pour la santé
From science to health

www.inserm.fr

CNRS

www.cnrs.fr

QUEST
VALORISATION
Ressources d'innovation
www.ouest-valorisation.fr

Identification et valorisation de nouveaux inhibiteurs polypharmacologiques de morts cellulaires nécrotiques (nécroptose et ferroptose), avec des applications thérapeutiques diverses

Scientifiques à l'origine du projet :

M. T. Dimanche-Boitrel & S. Bach

Équipes : IRSET INSERM U1085 de Rennes, Station Biologique de Roscoff (KISSf & UMR8227), 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 et dépôts de brevets

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

2019 : Création de SeaBeLife Biotech

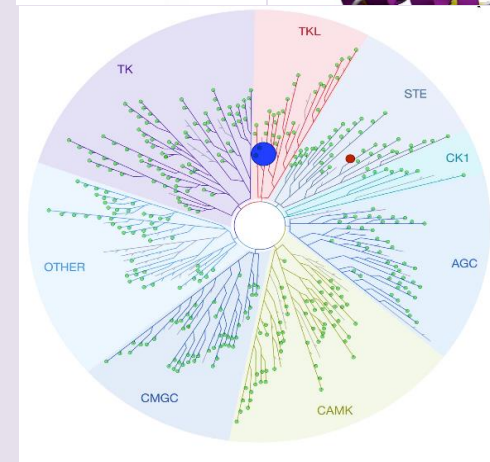
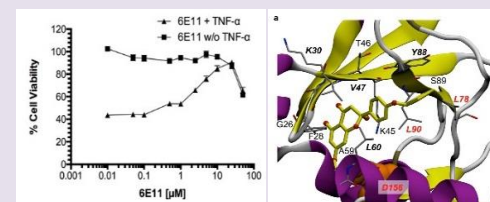
(www.seabelife.com) et obtention de preuves de concept sur différents modèles de mort cellulaire et réalisation des études de toxicité, ADME, *in vivo*.

En cours : (fin 2024) Préclinique réglementaire en prévision de la phase 1 d'essai clinique sur un premier actif candidat.

Brevets : brevets d'application (WO2017/064217, WO2018/073321) et brevets protégeant de nouveaux composés (WO2017/064216, WO/2022/157392)

Publications : *Sci. Rep.* **2017**, 7, 12931, *FEBS J.* **2017**, 18, 3050, *Sci. Rep.* **2022**, 24, 5118.

Startup : SeaBeLife Biotech, CEO Dr. Morgane Rousselot (mars 2019, 8 employés en avril 2024)





TSL2-SMA

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



www.unige.ch



UNIL | Université de Lausanne

www.unil.ch



UNIVERSITÉ
DE LYON



www.icbms.fr



www.goethe-university-frankfurt.de



UNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

www.uv.es



IRB
BARCELONA

INSTITUTE
FOR RESEARCH
IN BIOMEDICINE

www.irbbarcelona.org



www.roche.com

Porteur : **Pr. L. Scapoza** (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

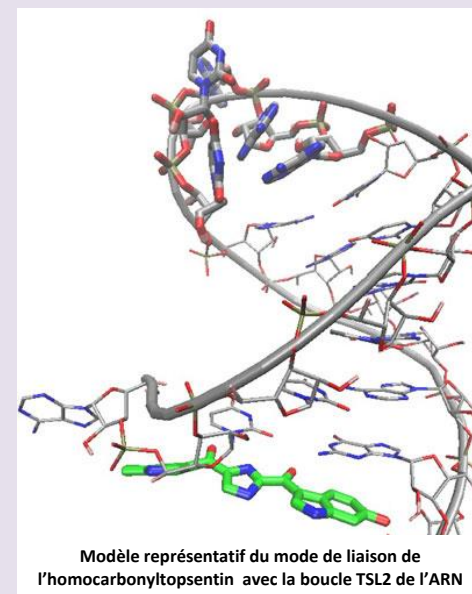
2014 : Criblage primaire de la chimiothèque.

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. Scapoza)



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.; Scapoza, L. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2032



Chemokine neutraligands (2)

Applications : dermatitis (dermocosmetics)

Porteurs : J-L Galzi, N Frossard, P Bernard

Equipes : Green Pharma SAS, Rue du Titane, Orléans
UMR 7242 - Biotechnologie et signalisation cellulaire, Illkirch

Collections criblées :

- GreenPharma natural compounds: 640 compounds

2013 : New screening assay TRIC (Abboud et al.2015)

2014-2015 : hit characterization (theophyllin analog)

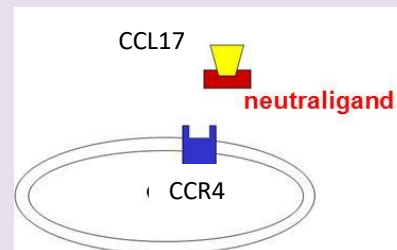
2010-2018 : In vivo efficacy on several animal models

- In vivo activity on pain, asthma, dermatitis, lupus, WHIM, etc.
- Pet Scan with iodinated analog

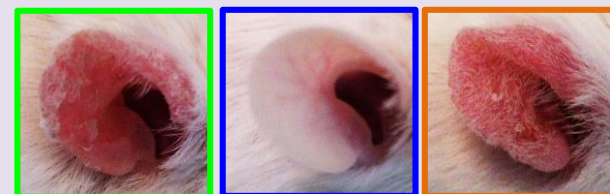
2017 : Patent

2024: Randomized double blind **Clinical study** on moderate dermatitis

Marketing the active ingredient



Dermatitis model +GPN 279 +Theophyllin



Patent : 2014

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

A strategy to discover decoy chemokine ligands with an anti-inflammatory activity. Abboud D. et al. Sci Rep. 2015 Oct 7;5:14746.

Galzi, J.L., Abboud, D., Frossard, N., Do, Q.T., Bernard, P. Composition contenant au moins un inhibiteur de certaines chimiokines, son procédé d'obtention et son utilisation en dermocosmétique pharmaceutique (INPI 14/02163 and INPI 14/02162, septembre 2014) extension in progress

Coïc A, Himbert, F., Do, Q.T., Galzi, J.L., Frossard, N., Guillaumet, G., Saguet, T., Bonnet, P., Bernard, P. (2024). Randomized double-blind placebo-controlled cosmetic trial of a topical first-in-class Neutraligand targeting the chemokine TARC/CCL17 in mild-to-moderate atopic dermatitis, International journal of cosmetic science DOI: [10.1111/ics.12948](https://doi.org/10.1111/ics.12948)



Composés anti-mycobactériens



Porteurs : N. Alonso, B. Gicquel & H. Munier-Lehmann

Équipes : Institut Pasteur, Unité de Génétique Mycobactérienne, Paris

Institut Pasteur, Unité de Chimie et Biocatalyse, CNRS UMR3523, Paris

UMR9187 – Chimie et Modélisation pour la Biologie du Cancer, Institut Curie, Orsay



Chimiothèques criblées :

- Chimiothèque Nationale (36000 composés)

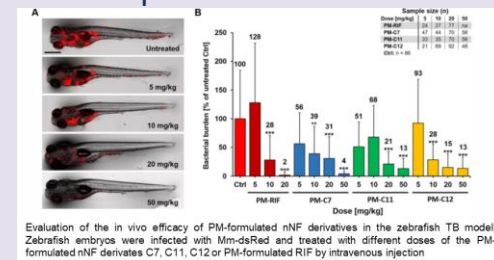
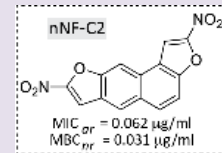
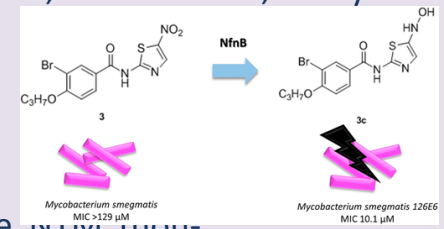
2014 : Criblage sur *Mycobacterium aurum*

2015-2016 : 3 composés nitrothiazolylbenzamide actifs contre (tuberculous mycobacteria)¹

2015 : 14 nNFs (nitronaphthofuran) actifs contre *M. tuberculosis*

2018-2021 : Mise en évidence de l'activation des nNFs via la voie de réponse au stress SigH/Mrx22²

2019-2021 : Preuve de concept chez le poisson-zèbre via la formulation de nanoparticules lipophiles³



Publis :

[1] Nitazoxanide Analogs Require Nitroreduction for Antimicrobial Activity in *Mycobacterium smegmatis*, Buchieri M.; Cimino M.; Rebollo-Ramirez S.; Beauvineau C.; Cascioferro A.; Favre-Rochex S.; Helynck O.; Naud-Martin D.; Larrouy-Maumus G.; Munier-Lehmann H.; Gicquel B., J. Med. Chem., 2017, 60, 7425–7433

[2] SigH stress response mediates killing of *Mycobacterium tuberculosis* by activating nitronaphthofuran prodrugs via induction of Mrx2 expression, L. Cioetto-Mazzab, F. Boldrin, C. Beauvineau, M. Speth, A. Marina, A. Namouchi, G. Segafreddo, M. Cimino, S. Favre-Rochex, S. Balasingham, B. Trastoy, H. Munier-Lehmann, G. Griffiths, B. Gicquel, M. E. Guerin, R. Manganelli, and N. Alonso-Rodriguez, Nucleic Acids Research, 2023, 51, 144-165

[3] The zebrafish embryo as an *in vivo* model for screening nanoparticle-formulated lipophilic anti-tuberculosis compounds, N.-J. Knudsen Dal, M. Tobias Speth, K. Johann, M. Barz, C. Beauvineau, J. Wohlmann, F. Fenaroli, B. Gicquel, G. Griffiths, and N. Alonso Rodriguez, Disease Models & Mechanisms, 2022, 15 (1): dmm049147



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)

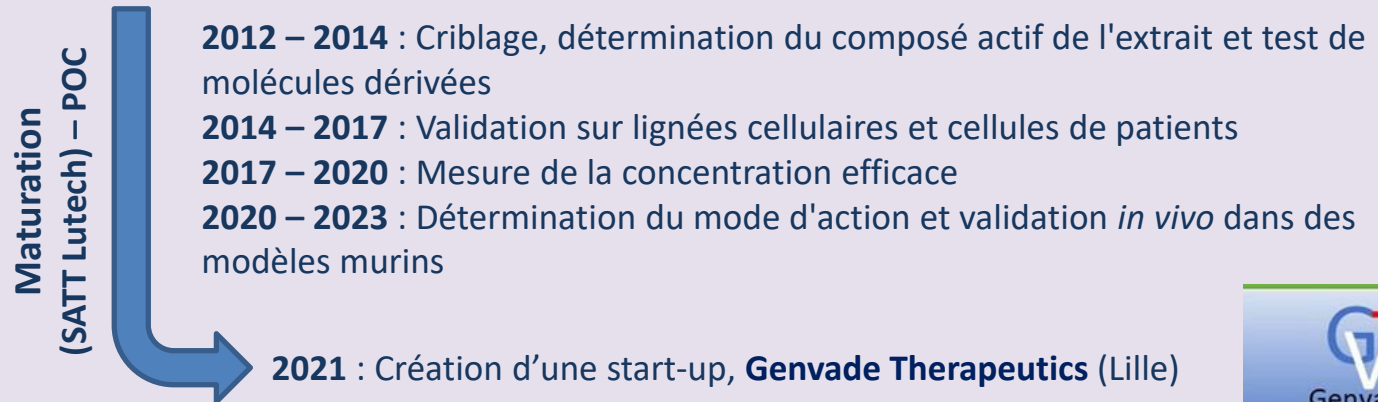
Chimiothèques criblées :

- Prestwick (1200 composés : aucune touche)
- CNE (640 composés : aucune touche)
- Extractothèque Nationale (20.000 extraits : 4 touches)



Lepista inversa

© MNHN - Chimiothèque



Brevet français déposé en 2016 et international en 2017

Publications :

- Leroy C., Spellier S., Charlene-Essonghe N. et al. Use of 2,6-diaminopurine as a potent suppressor of UGA premature stop codons in cystic fibrosis, *molecular therapy* (2023)
- Trzaska C., Amand S., Bailly C. et al. 2,6-Diaminopurine as a highly potent corrector of UGA nonsense mutations, *Nat commun* 11, 1509 (2020)
- Benhabiles H., Gonzalz-Hilarion S., Amand S., Bailly C. et al. Optimized approach for identification of highly efficient correctors of nonsense mutations in human diseases, *Plos one* 12(11), e0187930 (2017)





Success stories de la
Chimiothèque Nationale

BIODOL

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

Porteur : **Didier Rognan**

Equipes : LIT (UMR7200, Illkirch): D. Rognan
PCBIS (UMS3286, Illkirch): P. Villa
INM (U1051, Montpellier): J. Valmier
ICR (UMR7273, Marseille): P. Vanelle

Chimiothèque criblée :

National Cpd Lib. (48.320 compounds)
→ 1.473 primary hits



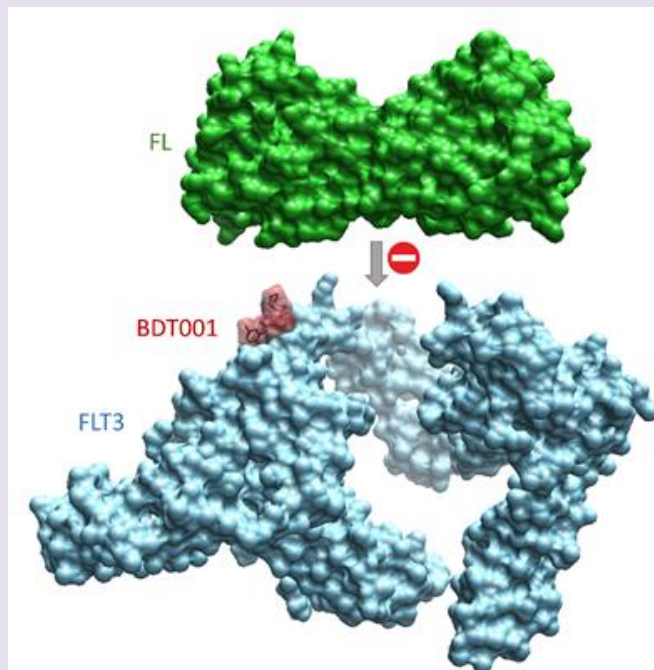
<http://medchem.unistra.fr>



Jui-Dec.2016: criblage primaire
Jan-Mar.2017: confirmation à 2 concentrations
Mar-Jui.2017: IC50 (plaques Evotec)
→ 11 hits (séries chimiques)
Aou-Nov.2017: IC50 confirmation (poudre)
2018-2022: Optimisation de deux séries de produits chimiques
2023: Développement préclinique réglementaire

Ongoing: Phase 1 clinical trials

WO2016016370AEP22306531
Rivat et al. Nature Commun, 2018, 9, 1042
Hany et al. ACS Chem Biol, 2022, 17, 709-722
Jouvenel et al. bioRxiv 2023.03.16.532971



A molecule selected by computer screening and then optimized by medicinal chemistry (BDT001) prevents the binding of FL to FLT3. This innovative anti-FLT3 immediately and lastingly reduces neuropathic pain caused in rodents(© Didier Rognan, UMR7200)

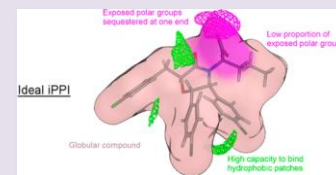
1 Maturation: SATT AxLR

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

1 Startup : BIODOL Therapeutics (Montpellier & Strasbourg)

Porteurs : **O. Sperandio, B. Villoutreix, R. Torchet, F. Mareuil, H. Ménager, V. Mallet, G. Bouvier, C.B. Ciambur**

Équipes : U973 Mti - Molécules thérapeutiques *in silico*
UMR3528 - Bioinformatique Structurale – Institut Pasteur
USR 3756 - HUB – Département de Biologie Computationnelle



iPPI 3D
profiles

Collection of PPI modulators to train machine learning tools and facilitate drug design

2010 : First national machine learning model to design PPI-focused chemical libraries^{1,2}

2013 : Release of **iPPI-DB** v1, a database of PPI modulators³

2014 : Identification of specific 3D characteristics for PPI modulators⁴

2016 : Rendez-vous between chemical space and pocket space of PPI targets⁵

2016 : Release of **iPPI-DB** v2⁶

2017 : Identification of privileged substructures to modulate PPI targets⁷

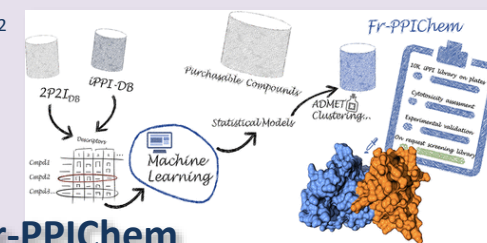
2020 : Use of iPPI-db data to co-design of the **Fr-PPIChem**⁸

2021 : Release of **iPPI-DB** v3. Release of innovative crowdsourcing maintenance interface and a pocket-centric interface⁹

2022 : Use of iPPI-DB data to develop the deep learning tool **InDeep** that predicts functional binding sites within PPI targets¹⁰

2023 : Development of a target-centric mode for iPPI-DB data to develop the deep learning tool **InDeep**

2024 : Development of Protein Interaction Explorer within iPPI-DB data to explore the PPI pocket space

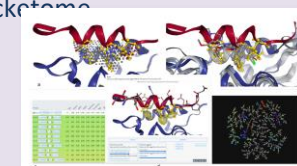


Fr-PPIChem



Toolbox to drug design PPI targets

- **InDeep^{Net}** : <https://indeep-web-main.gpu.pasteur.cloud/>
- **iPPI-DB** : <https://ippidb.pasteur.fr/>



PIE

- Sperandio O, Reynès CH, Camproux AC, Villoutreix BO. Drug Discov Today. 2010 Mar;15(5-6):220-9
- Reynès C, Host H, Camproux AC, Laconde G, Leroux F, Mazars A, Deprez B, Fahraeus R, Villoutreix BO, Sperandio O. PLoS Comput Biol. 2010 Mar 5;6(3):e1000695
- Labbé CM, Laconde G, Kuenemann MA, Villoutreix BO, Sperandio O. Drug Discov Today. 2013 Oct;18(19-20):958-68.
- Kuenemann MA, Bourbon LM, Labbé CM, Villoutreix BO, Sperandio O. J Chem Inf Model. 2014 Nov 24;54(11):3067-79.
- Kuenemann MA, Labbé CM, Cerdan AH, Sperandio O. Sci Rep. 2016 Apr 1;6:23815.
- Labbé CM, Kuenemann MA, Zarzycka B, Vriend G, Nicolaes GA, Lagorce D, Miteva MA, Villoutreix BO, Sperandio O. Nucleic Acids Res. 2016 Jan 4;44(D1):D542-7.
- Bosc N, Kuenemann MA, Bécot J, Vavrusa M, Cerdan AH, Sperandio O. J Chem Inf Model. 2017 Oct 23;57(10):2448-2462.
- Bosc N, Muller C, Hoffer L, Lagorce D, Bourg S, Derviaux C, Gourdel ME, Rain JC, Miller TW, Villoutreix BO, Miteva MA, Bonnet P, Morelli X, Sperandio O, Roche P. ACS Chem Biol. 2020 Jun 19;15(6):1566-1574.
- Torchet R, Druart K, Ruano LC, Moine-Franel A, Borges H, Doppelt-Azeroual O, Brancotte B, Mareuil F, Nilges M, Ménager H, Sperandio O. Bioinformatics. 2021 Jan 8;37(1):89-96.
- Mallet V, Checa Ruano L, Moine Franel A, Nilges M, Druart K, Bouvier G, Sperandio O. Bioinformatics. 2022 Feb 7;38(5):1261-1268.
- Moine-Franel A, Mareuil F, Nilges M, Ciambur C, B. & Sperandio O. A comprehensive dataset of protein-protein interactions and ligand binding pockets for advancing drug discovery. Sci Data 11, 402 (2024).



Inserm

La science pour la santé
From science to health




Received: 29 December 2022 | Revised: 29 December 2022 | Accepted: 5 January 2023

DOI: 10.1002/minf.202200208

RESEARCH ARTICLE

French dispatch: GTM-based analysis of the Chimiothèque Nationale Chemical Space

Polina Oleneva | Yuliana Zabolotna | Dragos Horvath | Gilles Marcou |
Fanny Bonachera | Alexandre Varnek 

Laboratoire de Chémoinformatique,
UMR7140 CNRS/UniStra, University of
Strasbourg, Strasbourg, France

Correspondence

Alexandre Varnek, Laboratoire de
Chémoinformatique, UMR7140 CNRS/
UniStra, University of Strasbourg, 4 rue
Blaise Pascal, 67081, Strasbourg, France.
Email: varnek@unistra.fr

Abstract

In order to analyze the Chimiothèque Nationale (CN) – The French National Compound Library – in the context of screening and biologically relevant compounds, the library was compared with ZINC in-stock collection and ChEMBL. This includes the study of chemical space coverage, physicochemical properties and Bemis-Murcko (BM) scaffold populations. More than 5 K CN-unique scaffolds (relative to ZINC and ChEMBL collections) were identified. Generative Topographic Maps (GTM) accommodating those libraries were generated and used to compare the compound populations. Hierarchical GTM («zooming») was applied to generate an ensemble of maps at various resolution levels, from global overview to precise mapping of individual structures. The respective maps were added to the ChemSpace Atlas website. The analysis of synthetic accessibility in the context of combinatorial chemistry showed that only 29,7% of CN compounds can be fully synthesized using commercially available building blocks.

KEYWORDS

ChEMBL, chemical space, chimiothèque Nationale, Generative Topographic Mapping, ZINC

