



Gestion d'une chimiothèque locale et bonnes pratiques du chimiothécaire

Arnaud Comte, Chimiothèque ICBMS, UMR5246 CNRS - Université Lyon 1

Depuis la fin des années 90, les chimiothèques académiques se sont largement développées en France, sous l'impulsion de laboratoires souhaitant conserver et valoriser le patrimoine chimique issu de leurs activités de recherche. Avec le soutien du CNRS, cette démarche a abouti à la création d'un réseau unique, la Chimiothèque Nationale (CN). Celle-ci est aujourd'hui un des piliers de l'infrastructure ChemBioFrance, dédiée à la recherche en chémobiologie. Lors des projets de criblage, les chimiothèques sont sollicitées afin de fournir leurs composés, puis pour accompagner les cribleurs dans l'exploitation des résultats (sélection de touches, refourniture de produits, identification de partenaires chimistes...). Afin de garantir un haut niveau de qualité dans les échanges à l'interface entre chimistes et biologistes, les responsables de chimiothèques locales suivent les recommandations techniques des groupes de travail de la CN. Celles-ci concernent la gestion des composés introduits dans la chimiothèque, leur formatage, l'administration des données informatiques attachées, ainsi que la communication avec les collaborateurs biologistes.

Suggestion de lecture: The French National Compound Library: advances and future prospects. *Med Sci (Paris)*. 2015. 31(4):417-422. doi: 10.1051/medsci/20153104016



Fonctionnement, succès et perspectives de la Chimiothèque Nationale et des collections proposées par Chembiofrance

Florence Mahuteau-Betzer, Chembiofrance

La Chimiothèque Nationale contient dorénavant plus de 86,000 composés originaux dont plus de 65,000 sont prêts à être criblés. Elle est intégrée à l'Infrastructure de Recherche Chembiofrance depuis 2018. Nous verrons les différentes prestations proposées par la Chimiothèque Nationale et les projets auxquels elle participe dans l'Infrastructure, tout en décrivant son mode de fonctionnement. Quelques succès et sondes issues du criblage de la Chimiothèque Nationale seront évoqués.

Enfin, les avancées importantes effectuées récemment vers la constitution d'une fédération européenne de chimiothèques académiques seront présentées.

Suggestions de lecture:

Chimiothèque Nationale Avancées et perspectives Mahuteau-Betzer F *Med. Sci.*, **2015**, 31, 417-422 [doi:10.1051/medsci/20153104016](https://doi.org/10.1051/medsci/20153104016)

Fr-PPIChem: An Academic Compound Library Dedicated to Protein-Protein Interactions. [Bosc N](#), [Muller C](#), [Hoffer L](#), [Lagorce D](#), [Bourg S](#), [Derviaux C](#), [Gourdel ME](#), [Rain JC](#), [Miller TW](#), [Villoutreix B](#), [Miteva M](#), [Bonnet P](#), [Morelli X](#), [Sperandio O](#), [Roche P](#) *ACS ACS Chemical Biology* **2020** 15 (6), 1566-1574 [doi:10.1021/acscchembio.0c00179](https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00179)



Isolement, structure et évaluation de substances marines à visée pharmacologique et thérapeutique : nouvelles stratégies pour l'obtention de séries d'analogues naturels originaux

Olivier Grovel, Institut des Substances et Organismes de la mer -ISOMer. Nantes Université

Les substances naturelles représentent à peu près la moitié des molécules actuellement sur le marché et utilisées en thérapie humaine. La recherche sur les produits naturels bioactifs effectuée aujourd'hui dans les laboratoires académiques suit deux voies parallèles. La première, historique, consiste en la réalisation d'un criblage primaire afin de détecter des extraits d'organismes actifs sur les cibles sélectionnées. La seconde consiste en un criblage secondaire de banques de composés préalablement isolés et identifiés structuralement. Cette seconde voie, proche du drug design réalisé sur des composés issus de la chimie de synthèse, nécessite néanmoins l'obtention de séries de molécules isolées, ce qui est rarement le résultat des projets dans le domaine des produits naturels et peut exiger de longues années d'efforts. Pour remédier à cela, l'emploi conjoint des nouveaux outils et méthodes analytiques (spectrométrie de masse à haute résolution), déréglicatifs (réseaux moléculaires) et bio-chimométriques (métabolomique) permet aujourd'hui le ciblage anticipé des travaux de chimie extractive sur des groupes de composés qui peuvent être a priori corrélés à une même famille chimique, à une originalité structurale, voire à une activité biologique. Cette anticipation devrait favoriser l'accélération de la constitution de banques de séries de composés naturels et par là-même l'établissement de leurs relations structure-activité.

Suggestion de lecture:

Molecular Networking-Guided Discovery and Characterization of Stechlisins, a Group of Cyclic Lipopeptides from a *Pseudomonas* sp. *J. Nat. Prod.* 83, 2607-2617 (2020).
doi: 10.1021/acs.jnatprod.0c00263



Du Repositionnement Thérapeutique à la Conception Moléculaire : Notion de Cibles Thérapeutiques et des Stratégies 'Hit-to-Lead' (ex. développement du lead compound OR0642).

Thomas Miller et Xavier Morelli, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)

La découverte et le développement de nouveaux médicaments est un processus très coûteux et lent, alors que le repositionnement d'anciens médicaments pour traiter de nouvelles maladies devient une approche de plus en plus attrayante. Nous présenterons lors de cette conférence un nouveau concept, "l'utilisation du repositionnement de médicaments pour les approches de conception moléculaire assistée par ordinateur", où le repositionnement d'un médicament (sur une nouvelle cible) peut être utilisé comme point de départ pour accélérer le développement d'un nouveau médicament.

Nous avons appliqué cette méthodologie à une nucléotide kinase impliquée dans le développement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Notre composé 'tête de série' double la survie médiane dans un modèle murin de leucémie humaine ainsi que dans un modèle de xénogreffe dérivé d'un patient, démontrant ainsi un potentiel thérapeutique pour le traitement de la LAL. Nous présenterons la notion de repositionnement de médicaments, de conception moléculaire assistée par ordinateur et la manière dont les outils *in silico* tels que notre serveur web (Chemo)DOTS peuvent accélérer ce processus.

Suggestions de lecture:

From a drug repositioning to a structure-based drug design approach to tackle acute lymphoblastic leukemia. Saez-Ayala M, Hoffer L, Abel S, Ben Yaala K, Sicard B, Andrieu GP, Latiri M, Davison EK, Ciufolini MA, Brémond P, Rebuffet E, Roche P, Derviaux C, Voisset E, Montersino C, Castellano R, Collette Y, Asnafi V, Betzi S, Dubreuil P, Combes S, Morelli X. Nat Commun. 2023 May 29;14(1):3079. doi: 10.1038/s41467-023-38668-2.

ChemoDOTS: A Web Server to Design Chemistry-Driven Focused Libraries. Hoffer, L., Charifi-Hoareau, G., Barelier, S., Betzi, S., Miller, T.W., Morelli, X., and Roche, P. (2024). Nucleic Acids Res, 52, <https://doi.org/10.1093/nar/gkae326>.



TAMIS : un logiciel en open source pour la gestion des chimiothèques et l'analyse des résultats de criblage de petites molécules

Caroline Barette, Plateforme CMBA, Grenoble

L'activité de criblage de collections de molécules a besoin de moyens informatiques adaptés, tant pour la sauvegarde et l'analyse des chimiothèques et des résultats de criblage que pour l'exploitation globale des informations relatives aux interactions molécules-cibles. Les solutions commerciales ne sont pas forcément adaptées et ont un coût souvent élevé. Ce sont les raisons pour lesquelles le logiciel TAMIS (Tool to Analyse and Manage Information of Screening) a été développé en coopération avec les informaticiens du GIPSE au CEA-Grenoble, pour répondre aux besoins de la plateforme de criblage CMBA (DRF/IRIG/DS/BGE/Gen&Chem) tout en gardant une souplesse d'utilisation via son adaptation à d'autres plateformes de criblage. Il est distribué en open source sous les termes de la licence CeCILL-C.

Suggestion de lecture : <https://www.bge-lab.fr/Pages/CMBA/TAMIS.aspx>

TAMIS software: Tool to Analyse and Manage Informations of Screening. Charavay C, Wieczorek S, Segard S, Barette C, Soleilhac E, Maréchal E, Lafanechère L and Roy S. Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant (iRTSV), CEA, CNRS.



L'analyse phénotypique de la paillasse à la robotique : Comment mettre en place et explorer les phénotypes cellulaires complexes

Elaine Del Nery, Institut Curie, Paris

L'analyse phénotypique cellulaire offre une perspective unique sur le fonctionnement des cellules, ouvrant la voie à de nouvelles découvertes scientifiques et thérapeutiques. La compréhension approfondie des phénotypes cellulaires et des étapes clés de leur mise en place est essentielle pour exploiter pleinement le potentiel de cette approche. Nous définirons ce qu'est un phénotype cellulaire, en explorant ses différentes composantes et les techniques utilisées pour le caractériser. Nous échangerons ensuite sur les étapes clés de la mise en place d'un criblage phénotypique, depuis la préparation des échantillons jusqu'à l'analyse des données et l'identification de hits pertinents.

École thématique CNRS 2024 : RoscoScreen

Criblage Moléculaire : à la recherche de sondes chimiques d'intérêt en thérapie humaine



Criblage de modulateurs de mort cellulaire régulée nécrotique

Claire Delehouzé, SeaBeLife Biotech, Roscoff

Au début des années 1970, la notion de mort cellulaire programmée est apparue avec la description de plus en plus précise de l'apoptose. Cette recherche a rapidement conduit à des avancées majeures en thérapie humaine et notamment dans le cadre du traitement du cancer. Ces deux dernières décennies ont vu l'émergence de multiples voies de mort cellulaire alternatives à l'apoptose appartenant aux nécroses régulées. Deux d'entre elles, la nécroptose et la ferroptose, sont particulièrement étudiées pour leurs implications dans diverses pathologies humaines incluant les troubles neurodégénératifs et les insuffisances hépatiques et rénales liées à l'inflammation. Ainsi, l'identification et la caractérisation d'inhibiteurs des voies de mort cellulaire régulées nécrotiques constituent une approche thérapeutique nouvelle pour la prise en charge médicamenteuse de pathologies complexes.

Suggestion de lecture:

Nigratine as dual inhibitor of necroptosis and ferroptosis regulated cell death. *Sci Rep* 12, 5118 (2022). doi: 10.1038/s41598-022-09019-w.



Deep learning et cell painting pour la pré-sélection de composés et l'analyse de cribles HCS

Auguste Genovesio, ENS, Paris

Dans cette présentation, nous détaillerons d'abord deux méthodes permettant la présélection de composés en amont d'un criblage phénotypique que nous avons élaborées grâce à l'essai de cell painting et à l'apprentissage multimodal. Ensuite, nous présenterons un pipeline d'analyse de données HCS générique et totalement automatisé, qui ne nécessite pas la mise au point d'une étape d'analyse d'image, permettant l'identification de hits pour un essai quelconque avec ou sans contrôle positif. Enfin, nous exposerons un travail plus exploratoire où nous utilisons des modèles génératifs profonds pour rendre visibles et interprétables des changements de phénotypiques subtiles cachés par la variabilité naturelle des cellules.

Suggestions de lecture :

Cell painting transfer increases screening hit rate.

Cohen et al. Biological Imaging, 2023, doi : [10.1017/S2633903X23000077](https://doi.org/10.1017/S2633903X23000077)

Weakly supervised cross-modal learning in high-content screening.

Watkinson et al, IEEE ISBI, 2024, doi : [10.48550/arXiv.2311.04678](https://doi.org/10.48550/arXiv.2311.04678)

Transfer learning for versatile and training free high content screening analyses.

Corbe et al, Scientific Reports, 2023, doi : [10.1038/s41598-023-49554-8](https://doi.org/10.1038/s41598-023-49554-8)

Revealing invisible cell phenotypes with conditional generative modeling.

Lamiable et al, Nature communications, 2023, doi : [10.1038/s41467-023-42124-6](https://doi.org/10.1038/s41467-023-42124-6)



Quantifying Chemotherapeutic Cytotoxicity in Glial Cells using AI-Driven Label-Free Cell Analysis

Mathias LUCAS, Field Application Specialist at Sartorius

Le glioblastome multiforme (GBM) est un gliome agressif d'origine astrocytaire. Plusieurs obstacles existent dans son traitement (localisation de la tumeur dans le cerveau, hétérogénéité tumorale et résistance aux thérapies conventionnelles, ...). Les progrès technologiques ont facilité l'adoption de modèles cellulaires plus avancés (cellules primaires, iPSC,...), plus proches des phénotypes humains mais dont la complexité peut nécessiter l'utilisation de méthodes analytiques non perturbatrices pour capturer avec précision des données biologiquement pertinentes. Nous décrivons ici une solution robuste pour la segmentation cellulaire et la classification vivantes/mortes des cellules individuelles sans marquage, à l'aide d'un logiciel intégré basé sur l'IA. Nous illustrons comment cette approche peut fournir des informations sur la réponse des cellules gliales à divers traitements chimio-thérapeutiques.

Suggestion de lecture :

LIVECell—A large-scale dataset for label-free live cell segmentation: Christoffer Edlund, Timothy R. Jackson, Nabeel Khalid, Nicola Bevan, Timothy Dale, Andreas Dengel, Sheraz Ahmed, Johan Trygg & Rickard Sjögren *Nature Methods* | VOL 18 | September 2021 | 1038–1045.



Apprentissage profond pour le phénotypage cellulaire et la recherche d'antibiotiques

Christophe Zimmer, Université de Würzburg (Allemagne) et Institut Pasteur (France)

L'apprentissage profond, la principale technique au cœur de l'intelligence artificielle actuelle, a bouleversé le traitement d'images et de données massives en général et permis des percées importantes dans différents domaines de la biologie. Dans cet exposé je rappellerai les principes de base de l'apprentissage profond, mentionnerai quelques applications phares à la biologie, et présenterai des travaux collaboratifs en cours dans lesquels nous développons des méthodes dédiées au phénotypage cellulaire dans le contexte de la recherche de nouveaux antibiotiques.

Deep learning for cellular phenotyping and antibiotic drug discovery

Christophe Zimmer, Université de Würzburg (Allemagne) et Institut Pasteur (France)

Deep learning, the main technique at the core of modern artificial intelligence, has upended image analysis and data science more broadly, and has fueled major breakthroughs in various areas of biology. In this talk, I will recall the basic principles of deep learning, mention a few key applications to biomedical sciences, and present ongoing collaborative work in which we develop methods for cellular phenotyping in the context of early antibiotic drug discovery.

Suggestions de lecture:

Deep learning in image-based phenotypic drug discovery. D. Krentzel, S. Shorte, C. Zimmer, Trends in Cell Biology, July 2023, Vol. 33, No. 7

École thématique CNRS 2024 : RoscoScreen

Criblage Moléculaire : à la recherche de sondes chimiques d'intérêt en thérapie humaine



AI-assisted drug discovery

Olivier SPERANDIO, Institut Pasteur de Paris, Structural Bioinformatics Unit.

This lecture explores into the transformative influence of advanced technologies and computational methods on drug discovery over recent decades. It contrasts phenotypic drug discovery and High Content Screening (HCS) with target-based drug discovery (TBDD), highlighting how each strategy has adapted to leverage high-throughput screening (HTS) and artificial intelligence (AI). HCS, benefiting from automated HTS and AI-driven image analysis, focuses on observing disease-relevant phenotypes in cells, despite the challenge of needing further investigations to pinpoint drug targets. Conversely, TBDD utilizes detailed knowledge of biological targets to design drugs, supported by technologies like cryogenic electron microscopy and AI-enhanced computational chemistry. The lecture will also explore AI's growing role in refining drug discovery processes, from enhancing molecular docking to generating novel drug candidates. Lastly, it will discuss the potential of AI to bridge the gap between phenotypic and target-based approaches, accelerating target identification and exploring new chemical spaces for drug development.



Biosenseurs conformationnels pour le criblage d'inhibiteurs allostériques de kinases cycline-dépendantes

May C. Morris, Institut des Biomolécules Max Mousseron, Pôle Chimie Balard Recherche, Montpellier

Les protéines kinases (PK) sont hyperactivées dans de nombreux cancers humains, constituant ainsi des biomarqueurs pertinents et des cibles pharmacologiques attractives. Bien qu'un grand nombre d'inhibiteurs ciblant la poche ATP des PK aient été approuvés pour des applications cliniques, ils sont souvent inefficaces en monothérapie et sont limités par une mauvaise sélectivité et l'émergence de résistances. L'identification de nouvelles classes d'inhibiteurs ciblant la plasticité conformationnelle des PKs offre des promesses pour des thérapies plus sélectives. Dans le but de cibler l'activation conformationnelle des kinases cyclines-dépendantes (CDK), nous avons développé une technologie de biosenseurs conformationnels fluorescents, que nous avons appliquée avec succès au criblage de plusieurs banques de petites molécules pour identifier des inhibiteurs allostériques qui inhibent la prolifération et/ou la migration cellulaire selon des mécanismes d'action originaux et différents des inhibiteurs orthostériques des CDKs. Nos études mettent en évidence la pertinence de concevoir des stratégies de criblage originales comme alternative aux tests conventionnels basés sur l'activité kinase, permettant ainsi l'identification de nouvelles générations d'inhibiteurs allostériques ayant des applications prometteuses pour les thérapies anticancéreuses.

Suggestions de lecture :

Pellerano M., Tcherniuk S., Peralas C., Van TNN., Garcin E., Mahuteau-Betzer F., Teulade-Fichou MP & Morris M.C. (2017) Targeting conformational activation of Cdk2 *Biotechnology J.* 12 (8) 1600531 doi: 10.1002/biot.201600531

Peyressatre M., Arama D.P., Laure A., Gonzalez J.A., Pellerano M., Masurier N., Lisowski V. & Morris MC Identification of Quinazolinone Analogs Targeting CDK5 Kinase Activity and Glioblastoma Cell Proliferation. *Frontiers Chem.* 2020, 8, 691 doi: 10.3389/fchem.2020.00691

Laure A., Royet C., Bihel F., Baratte B., Bach. S., Peyressatre M. & Morris M.C. (2024) Ethaverine and Papaverine target cyclin-dependent kinase 5 and inhibit lung cancer cell proliferation and migration. *ACS Pharmacological & Translational Science* <https://doi.org/10.1021/acsptsci.4c00023>



Inhibition d'IRE1 et applications en cancérologie

Eric Chevet, Inserm U1242, Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, Rennes

Le déséquilibre de la protéostase apparaît comme l'une des principales caractéristiques du cancer, à l'origine de l'agressivité de la tumeur. Des preuves génétiques et pharmacologiques suggèrent que le réticulum endoplasmique (RE), un site majeur pour le repliement des protéines et le contrôle de la qualité, joue un rôle critique dans le développement du cancer. Ce concept a été validé dans le cancer du sein triple négatif, et le cancer de la prostate. Nous avons démontré que le capteur de stress du RE, IRE1 contribue à la progression du glioblastome (GB), en influençant l'invasion des tissus et la vascularisation de la tumeur. Nous avons donc identifié IRE1 comme une cible thérapeutique pertinente et développé de nouveaux inhibiteurs d'IRE1 franchissant la barrière hématoencéphalique pour améliorer l'efficacité du traitement standard du GB dans des modèles murins.

Suggestions de lecture :

Le Goupil S, Laprade H, Aubry M, Chevet E. Exploring the IRE1 interactome: From canonical signaling functions to unexpected roles. *J Biol Chem*. 2024 Mar 15;300(4):107169.

Obacz J, Archambeau J, Lafont E, Nivet M, Martin S, Aubry M, Voutetakis K, Pineau R, Boniface R, Sicari D, Pelizzari-Raymundo D, Ghukasyan G, McGrath E, Vlachavas EI, Le Gallo M, Le Reste PJ, Barroso K, Fainsod-Levi T, Obiedat A, Granot Z, Tirosh B, Samal J, Pandit A, Négroni L, Soriano N, Monnier A, Mosser J, Chatziioannou A, Quillien V, Chevet E, Avril T. IRE1 endoribonuclease signaling promotes myeloid cell infiltration in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2023 Dec 28:107256.

Pelizzari-Raymundo D, Doultinos D, Pineau R, Sauzay C, Koutsandreas T, Langlais T, Carlesso A, Gkotsi E, Negroni L, Avril T, Chatziioannou A, Chevet E, Eriksson LA, Guillory X. A novel IRE1 kinase inhibitor for adjuvant glioblastoma treatment. *iScience*. 2023 Apr 24;26(5):106687.

Raymundo DP, Doultinos D, Guillory X, Carlesso A, Eriksson LA, Chevet E. Pharmacological Targeting of IRE1 in Cancer. *Trends Cancer*. 2020 Dec;6(12):1018-1030.



Ciblage des mécanismes régulateurs des microtubules pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

Laurence Lafanechère, Institut pour l'Avancée des Biosciences, INSERM U1209/CNRS UMR5309/UGA, Grenoble

Les composés ciblant les microtubules sont largement utilisés dans les thérapies anticancéreuses avec une efficacité prouvée. Cependant, comme ils ciblent également les cellules non cancéreuses, leur administration entraîne de nombreux effets indésirables. Avec l'avancée des connaissances sur la structure de la tubuline, la régulation de la dynamique des microtubules et leur dérégulation dans les processus pathologiques, de nouvelles stratégies thérapeutiques émergent, tant pour le traitement du cancer que pour d'autres maladies, telles que les maladies neuronales ou même cardiaques et les infections parasitaires. Nous présenterons ici un ensemble d'approches initiées par le criblage de collections chimiques sur des tests cellulaires miniaturisés et robotisables, adaptés à l'analyse des perturbations du réseau microtubulaire, qui ont conduit à l'identification de nouveaux agents thérapeutiques et de nouvelles cibles.

Suggestion de lecture : The microtubule cytoskeleton: An old validated target for novel therapeutic drugs. *Front Pharmacol.* 2022 Sep 15;13:969183. doi:10.3389/fphar.2022.969183.



Inhibition de la ciliogénèse primaire à l'aide de petites molécules

Vincent GUEN, Inserm, CRCI²NA, Nantes

Le cil primaire est un centre de signalisation cellulaire dont le dysfonctionnement provoque des maladies du développement appelées ciliopathies et cancers. L'inhibition génétique de la ciliogénèse peut bloquer la progression de certaines de ces maladies dans des organismes modèles. Ainsi, l'inhibition pharmacologique de l'assemblage du cil émerge comme une stratégie pour traiter certaines conditions pathologiques. Des inhibiteurs puissants de la ciliogénèse restent néanmoins à découvrir. Nous révélons ici de petites molécules qui répriment la ciliogénèse que nous avons identifiées sur la base d'un criblage à haut-contenu. Nous démontrons leur capacité à supprimer la résistance thérapeutique dans le cancer du sein. Notre travail révèle ainsi des inhibiteurs de ciliogénèse d'intérêt thérapeutique.

Suggestion de lecture :

Guen VJ, Prigent C. Targeting Primary Ciliogenesis with Small-Molecule Inhibitors. *Cell Chem Biol.* 2020 Oct 15;27(10):1224-1228. doi:10.1016/j.chembiol.2020.07.018. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32795416.



The Human Proteome Project “*Grand Challenge*” - A function for every Human protein

Charles Pineau - HPP Chair - Inserm U1085, IRSET, Rennes, France

The Human Proteome Project (HPP) is the flagship project of the *Human Proteome Organization* (www.hupo.org). Its mission is to characterize all of the proteins encoded by the human genome. To date, the HPP has identified a mass spectrometry signature for one product per gene for 93.1% of the genes in the human genome. There currently remain nearly 1400 proteins corresponding to coding genes which have still not been characterized by mass spectrometry. These proteins are either weakly expressed, expressed only at key times in development or in difficult-to-access tissues or cells. The characterization of these so-called *Missing proteins* continues.

The HPP has now launched the *Grand Challenge* that aims to assign a *minima* a function to each protein. This project requires the involvement of biologists and clinicians in all fields, who are specialists for example of a biological function, an organ, a pathology, etc. and most of whom are far removed from the world of proteomics. The results of their work can be used by the HPP to achieve its objectives. All approaches and methods are possible, among which, those of chemical biology. Thus, the treatment of cells with drugs or any biologically active molecule, provided that a minimum of information is known, is considered relevant. The data will be used by the HPP, in collaboration with the teams that produce them, to help approach the biological function of proteins of interest.

In order to carry out a proof of concept with a view to funding requests from research organizations, *ChemBioFrance* has joined forces with the HPP as part of its *Grand Challenge*. Ongoing work involves characterizing the effect of biologically active molecules on the global proteome of cells. The selected molecules must act on an identified target in order to determine the signaling pathways downstream of this target, and thus make it possible to better characterize the function(s) of the target in cells. The cells must be of human origin and the target must be expressed endogenously. The first results will be presented here.

Suggestions de lecture : Adhikari et al., A high-stringency blueprint of the human proteome. *Nat Commun* 2020. Doi: 10.1038/s41467-020-19045-9; [HPP Grand Challenge White paper](#)



Atelier criblage : Optimisation des méthodes d'automatisation de distribution de liquide

Thomas Robert¹, Blandine Baratte¹, Emmanuel Mestrallet²

¹Plateforme KISSf, FR2424 CNRS-SU, Station Biologique, Roscoff, ²Société Revvity, Bussy-Saint-Martin

Les méthodes de criblage s'accompagnent, dans la plupart des cas, d'une automatisation des procédés de distribution, parfois assez laborieuse à mettre en place. Le choix de la méthode mise en œuvre est dépendant de différentes variables (temps, précision, reproductibilité, automatisation partielle ou complète, maîtrise des coûts...) qu'il faut ajuster pour que l'approche développée s'adapte aux exigences du cahier des charges et au fonctionnement du laboratoire. A travers cet atelier, la plateforme KISSf vous présentera les différentes étapes qui ont conduit à automatiser ses procédés de criblage. Elle présentera également les contrôles de qualités associés pour valider et fiabiliser ces essais (CV, Quartile, facteur Z').

Public concerné. 8 – 10 personnes maximum par atelier. Novices aux méthodes de distribution seront privilégiés.

Suggestions de lecture:

1- Development of a CDK10/CycM in vitro Kinase Screening Assay and Identification of First Small-Molecule Inhibitors

Thomas Robert, Jared L Johnson, Roxane Guichaoua, Tomer M Yaron, Stéphane Bach, Lewis C Cantley, Pierre Colas. *Front Chem.* 2020 Feb 27;8:147. doi: 10.3389/fchem.2020.00147

2- HTS Assay Validation

Philip W. Iversen, PhD, Benoit Beck, PhD, Yun-Fei Chen, PhD, Walther Dere, MS, Viswanath Devanarayan, PhD, Brian J Eastwood, PhD, Mark W. Farnen, PhD, Stephen J. Iturria, PhD, Chahrazad Montrose, PhD, Roger A. Moore, MS, Jeffrey R. Weidner, PhD, and G. Sitta Sittampalam, PhD. *Assay Guidance Manual* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83783/>



Atelier « Organoïdes » : Criblage à haut-débit sur les tumoroïdes : état de l'art et défis.

Louis-Bastien Weiswald, Inserm U1086 ANTICIPE, Plateforme ORGAPRED, Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse, Caen

La récente émergence des cultures d'organoïdes tumoraux, ou tumoroïdes, a permis d'enrichir le répertoire des modèles précliniques en oncologie. Très proches de la tumeur dont ils dérivent, ces modèles 3D offrent de nombreuses possibilités en termes de recherche fondamentale, de médecine de précision ou de test de nouvelles molécules à visée anticancéreuse. Cet atelier aura ainsi pour but d'introduire le modèle de tumoroïde et d'aborder les méthodes développées pour automatiser leur culture et pour utiliser les tumoroïdes dans le cadre de criblage de molécules, en particulier au sein de la plateforme ORGAPRED. Les nombreux défis à la mise en place d'approches haut débit et associés à leur méthode de culture, leur conformation 3D, et leur hétérogénéité seront également évoqués, ainsi que les différents développements technologiques en cours pour lever ces verrous.

Suggestions de lecture :

1- Les tumoroïdes, modèles précliniques en plein essor pour l'oncologie

Thorel L., Florent R., Perréard M., Vincent A., Poulain L., et Weiswald LB. *Médecine/Sciences*, 38, 880-97, 2022. doi: 10.1051/medsci/2022148

2- Organoids in high-throughput and high-content screenings

Lampart FL., Iber D. and Doumpas N. *Frontiers in Chemical Engineering*, 5:1120348, 2023. doi: 10.3389/fceng.2023.1120348



Atelier « Brevetabilité » : Compréhension des spécificités attachées aux différents domaines composant la propriété intellectuelle. Court panorama des principaux outils de protection d'innovations techniques puis focus sur les brevets d'inventions

Antoine Vialle, Ingénieur Brevets, SATT OUEST VALORISATION, Rennes

La compréhension des spécificités attachées au domaine de la Propriété Intellectuelle (PI) est devenue un enjeu économique majeur pour la défense et la valorisation des travaux de recherche. La propriété intellectuelle a pour premier objet la protection des droits sur les œuvres de l'esprit et sur les interprétations artistiques par ce que l'on appelle communément la propriété littéraire et artistique, et a pour second objet la protection des créations de l'esprit susceptibles d'application industrielle par ce que l'on appelle communément la propriété industrielle. Le panorama des différents moyens de protection en matière de « PI » permettra de pouvoir reconnaître aisément chacun d'eux par leur définition, leur critère ainsi que leur champ d'application. Pour le focus sur les brevets : les attendus (forme et contenu), les critères d'examens (Nouveauté, Activité inventive notamment), les principales échéances d'examens et la veille technologiques seront abordés.

Suggestion de lecture: Comprendre la propriété industrielle. Brochure d'introduction à la propriété industrielle publiée en 2016 et accessible sur le site de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) sur le lien suivant:

<https://www.wipo.int/publications/fr/details.jsp?id=4080>



Atelier de mesure d'interactions moléculaires en solution

Pierre Soule & Amandine Gontier

NanoTemper Technologies GmbH, Munich (DE)



Le criblage moléculaire nécessite l'intervention de nombreuses expériences complémentaires afin de gagner en certitude à mesure que la liste de candidats converge vers le composé le plus adapté au traitement souhaité.

Ici nous proposons de réaliser ensemble, en une heure, les prémisses d'un criblage compétitif sur une kinase en utilisant un analogue fluorescent de l'adénosine triphosphate (ATP) que nous allons déplacer à l'aide de molécules candidates. Ainsi, nous serons en mesure de quantifier l'affinité de compétiteurs tout en évaluant leur potentiel de compétitivité pour le site de reconnaissance à l'ATP.

Public concerné. 8 – 10 personnes maximum par atelier.

Suggestions de lecture:

1- A rapid solution-based method for determining the affinity of heroin haptent-induced antibodies to heroin, its metabolites, and other opioids

Torres, O. B., Duval, A. J., Sulima, A., Antoline, J. F., Jacobson, A. E., Rice, K. C., ... & Matyas, G. R. Analytical and bioanalytical chemistry, 2018, vol. 410, p. 3885-3903. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1060-4>

Associated protocol: [Antibody – Morphine \(competitive assay\) protocol – NanoTemper Technologies](#)

2- An original approach to measure ligand/receptor binding affinity in non-purified samples

Rascol, E., Dufourquet, A., Baccouch, R., Soule, P., & Alves, I. D.

Scientific Reports, 2022, vol. 12, no 1, p. 5400.. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09217-6>

3- Competitive Assay Approach: Binding of Small Molecules to the Active Form of p38

Krishna Saxena and Moran Jerabek-Willemsen

Application Note NT-MO-003. [Competitive Assay Approach: Binding of Small Molecules to the Active Form of p38 – NanoTemper Technologies](#)

Associated protocol: [p38-alpha – SB 203580 \(competitive assay\) protocol – NanoTemper Technologies](#)



Atelier interactions moléculaires : Criblage de petites molécules et fragments par résonance plasmonique de surface

Emeric Gueneau, Cytiva, Saint-Germain-en-Laye, France

La résonance plasmonique de surface (SPR) est une méthode biophysique sans marquage et polyvalente utilisée par les systèmes Biacore pour cribler, sélectionner et optimiser des candidats médicaments basées sur des petits composés ou des fragments.

A travers quelques exemples, nous verrons en quoi la SPR est utile :

- Pour le criblage primaire lorsque aucun HTS n'est possible
- Pour le criblage secondaire des résultats d'HTS sélectionnés afin d'éliminer les faux positifs
- Pour améliorer la sélection et la caractérisation des hits par relations structure-activité (SAR) lors de l'approche basée sur la structure et le criblage virtuel.
- Enfin, pour l'approche basée sur les fragments (FBDD) où les composés sont petits mais également de faible affinité, ce qui nécessite des méthodes adaptées

Au-delà des données d'affinité et de cinétique, les systèmes Biacore™ combinent un débit élevé avec une qualité de données élevée : ils sont capables de cribler des milliers de molécules en utilisant uniquement quelques µg de protéines. Ils sont également utilisés pour cartographier le site de liaison à l'aide d'essais de compétition. Les systèmes Biacore™ intègrent également des outils d'évaluation des données conçus pour relever les défis actuels liés aux petites molécules et fragments, notamment l'apprentissage automatique qui réduit de plus de 90% le temps d'analyse des criblages d'interactions et d'affinité.

Suggestions de lecture:

1- [Biacore™ systems in small molecule drug discovery](#)

2- [Fragment and small molecule screening with Biacore systems](#)

École thématique CNRS 2024 : RoscoScreen

Criblage Moléculaire : à la recherche de sondes chimiques d'intérêt en thérapie humaine



Présentation des services mis à disposition par ChemBioFrance

Kiet Tran et Mikaël Le Clech, Unité Support de ChemBioFrance et de la Chimiothèque Nationale, UAR 3035 du CNRS, 240 Avenue du Professeur Émile Jeanbrau, 34296 Montpellier

La mission de ChemBioFrance est de fournir aux chercheurs du secteur académique ou privé, une offre intégrée de services pour la découverte et l'utilisation de petites molécules pour "comprendre et soigner le vivant" (sondes biologiques et candidats médicaments).

Nous vous présenterons lors de cet atelier, le portail web de ChemBioFrance qui permet de soumettre des demandes de prestations et conseil en collections académiques de molécules et d'extraits naturels, en criblage, en ADME-Tox et en chémoinformatique.

Nous détaillerons le processus de traitement des demandes et la tarification des prestations.

Nous présenterons également la sondothèque qui référence des molécules qui ont été découvertes, caractérisées et développées avec l'aide d'une plateforme de ChemBioFrance.

Suggestion de lecture :

