

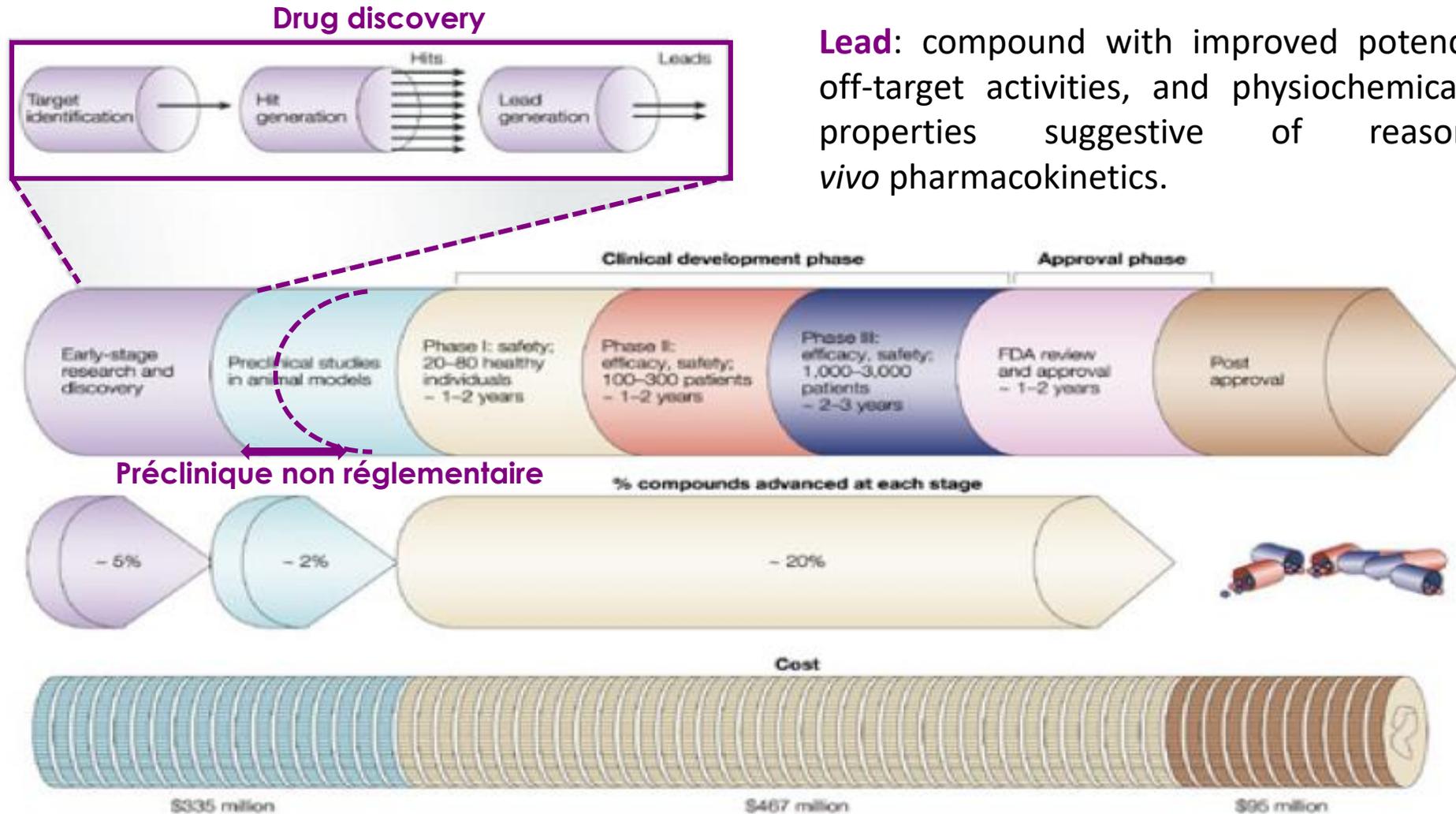
Perspectives de la Chimiothèque Nationale dans le cadre de l'Infrastructure de Recherche

ChemBioFrance
de petites molécules pour comprendre et soigner le vivant

Chembiofrance: champ d'action

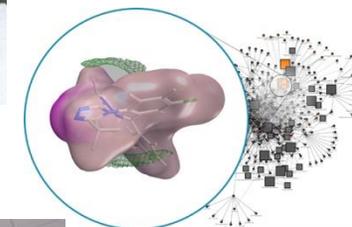
Hit: compound identified through screening for its biological activity

Lead: compound with improved potency, reduced off-target activities, and physiochemical/metabolic properties suggestive of reasonable *in vivo* pharmacokinetics.

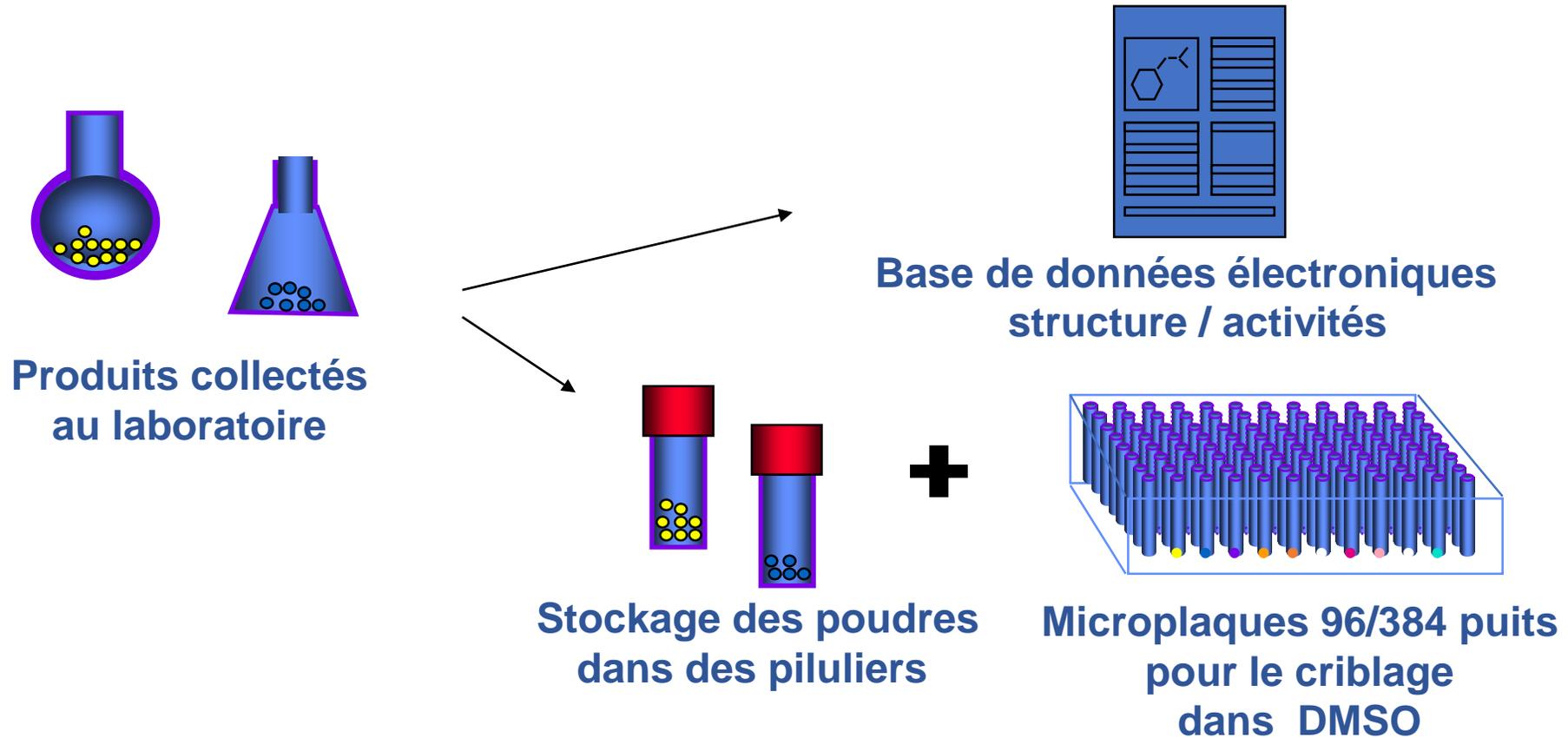


Historical sktetch

- Initiation of the national chemical library : 1998
- First screening campaigns : 2000-2002
- Extension of services : screening centers 2005
- Extension of services : ADME-Tox 2009
- Extension of services : Chemoinformatics 2011
- Professionalized storage and distribution 2015
- Creation of Chembiofrance 2018



Qu'est-ce qu'une chimiothèque ?

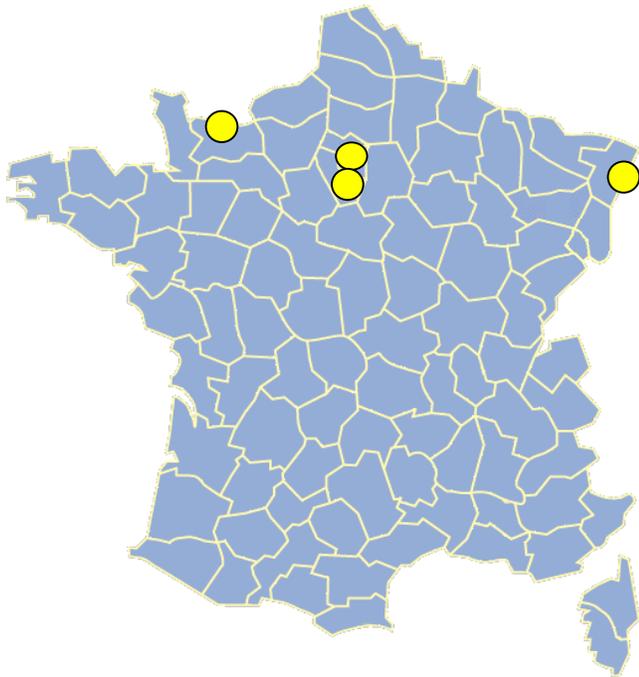


Produits finaux et intermédiaires

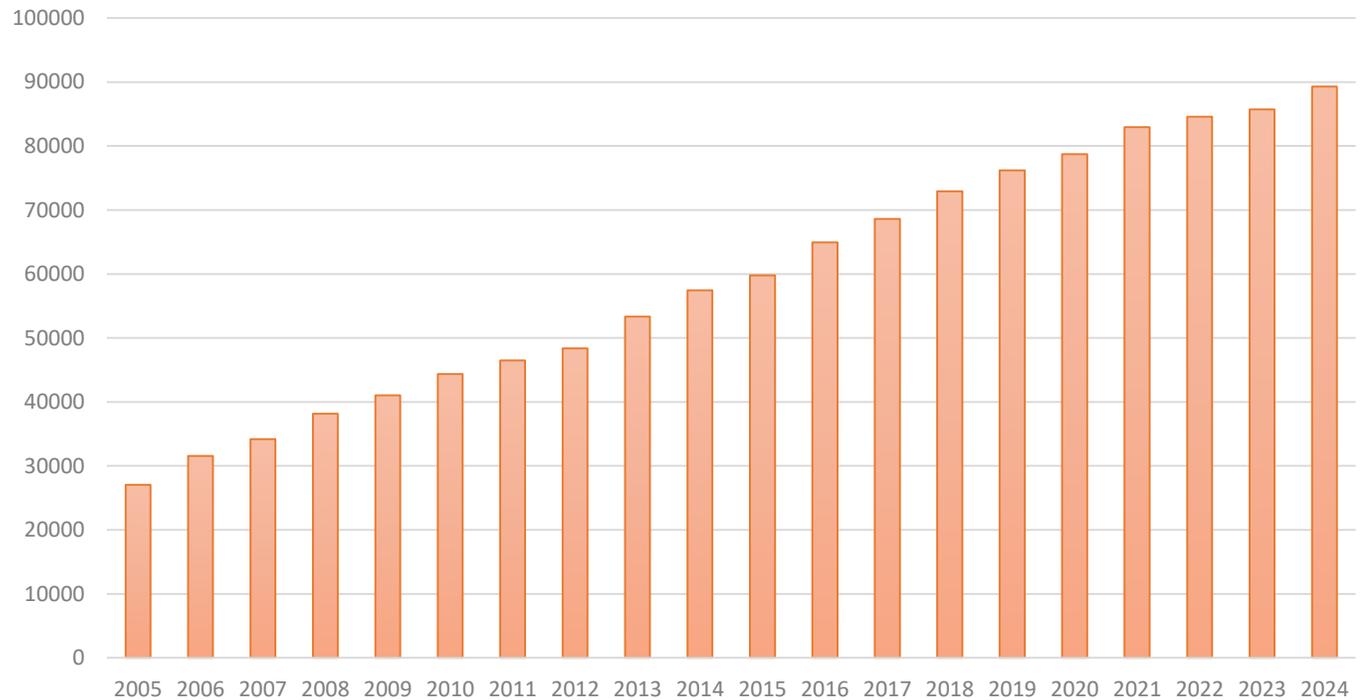
Chimiothèque Nationale: pourquoi la constituer ? (Objectifs du chimiste)

- 1) Préservation du patrimoine chimique
- 2) Nouvelle application pour un composé « oublié »
- 3) Promouvoir des collaborations entre chimistes et biologistes

Histoire Chimiothèque Nationale



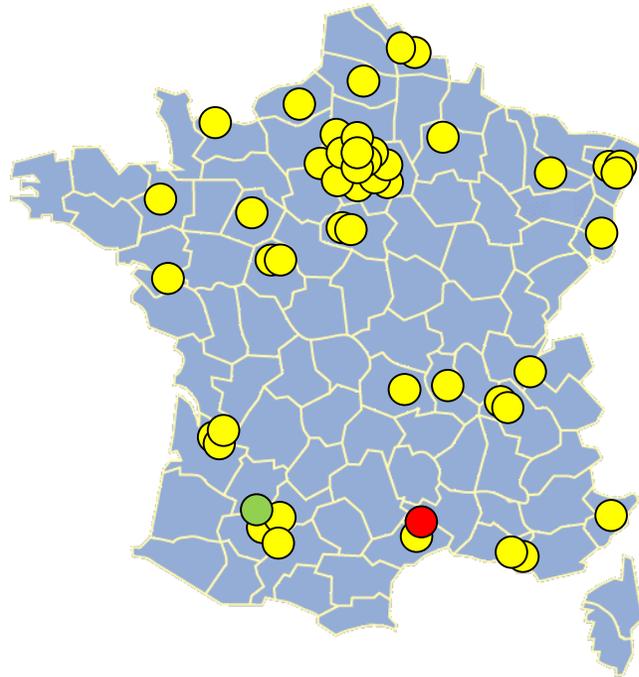
évolution du nb de composés de la CN



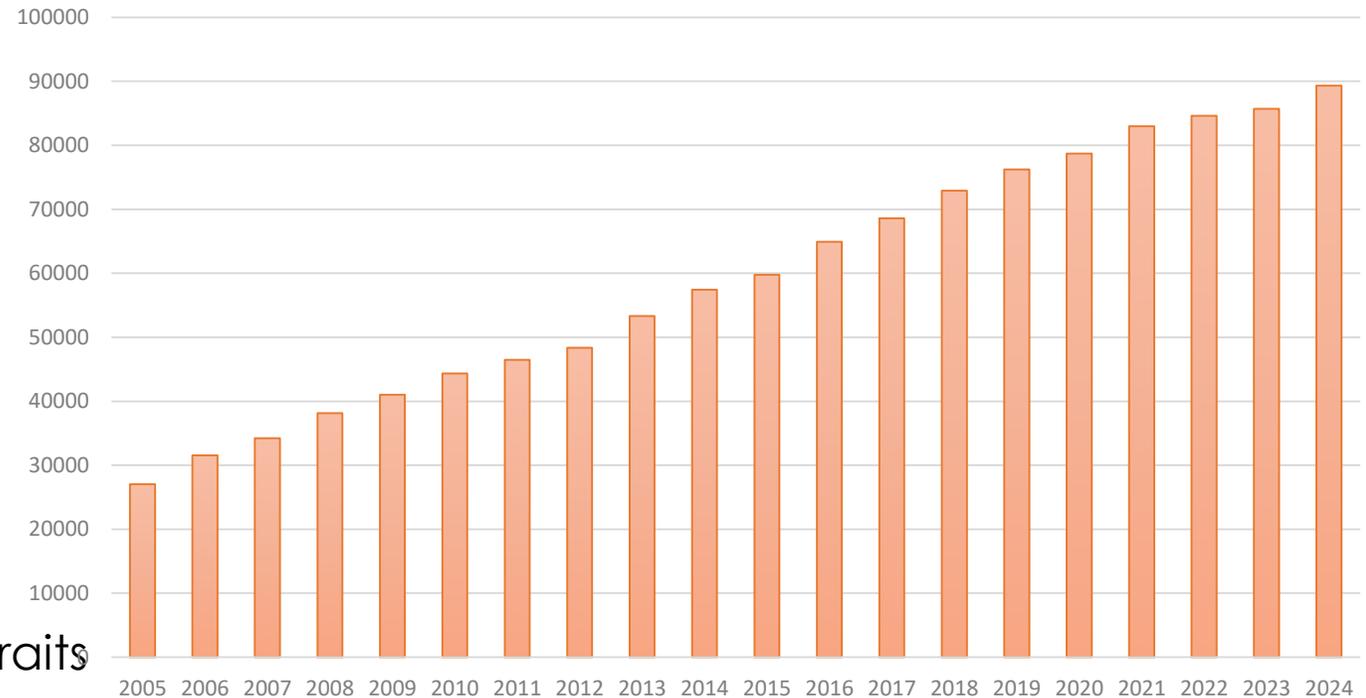
En 2000: 4 équipes; 22,000 composés

Histoire Chimiothèque Nationale

+3,000 composés /an



évolution du nb de composés de la CN



2024: 46 équipes; 89,312 composés; 15,300 extraits

Organisation: Groupement
d'Intérêt Scientifique CBF-CN

Unité de gestion CBF-CN ●

46 équipes ●

EVOTEC ●

Hébergement de la chimiothèque

Chimiothèque Nationale: c'est quoi ?

49 tutelles

=> UGCBF-CN Service Unit: JL Galzi, K. Tran, Montpellier
directrice: F. Mahuteau Institut Curie, Paris



Composés enregistrés: 89,312 Extraits naturels: 15,242
Composés en plaques (prêts à être distribués): 70,242

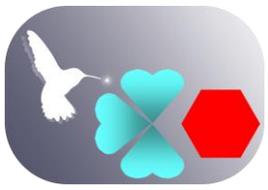
Valeur estimée: 70M€

Un **centre unique de distribution** Plateforme Evotec
Toulouse

Les poudres restent dans les laboratoires fournisseurs



- ✓ Hébergement des plaques prêtes à cribler depuis septembre 2015
- ✓ **Distribution** en plaques (nl possible grâce au système Echo) 5mM DMSO
- ✓ **Envoi** aux utilisateurs
- ✓ **Cherry picking possible**



Caractéristiques de la collection CN

- ✓ Collection académique **unique**: pas de composés commerciaux, composés originaux libres de droit

Les structures des composés sont publiques => libres de droit

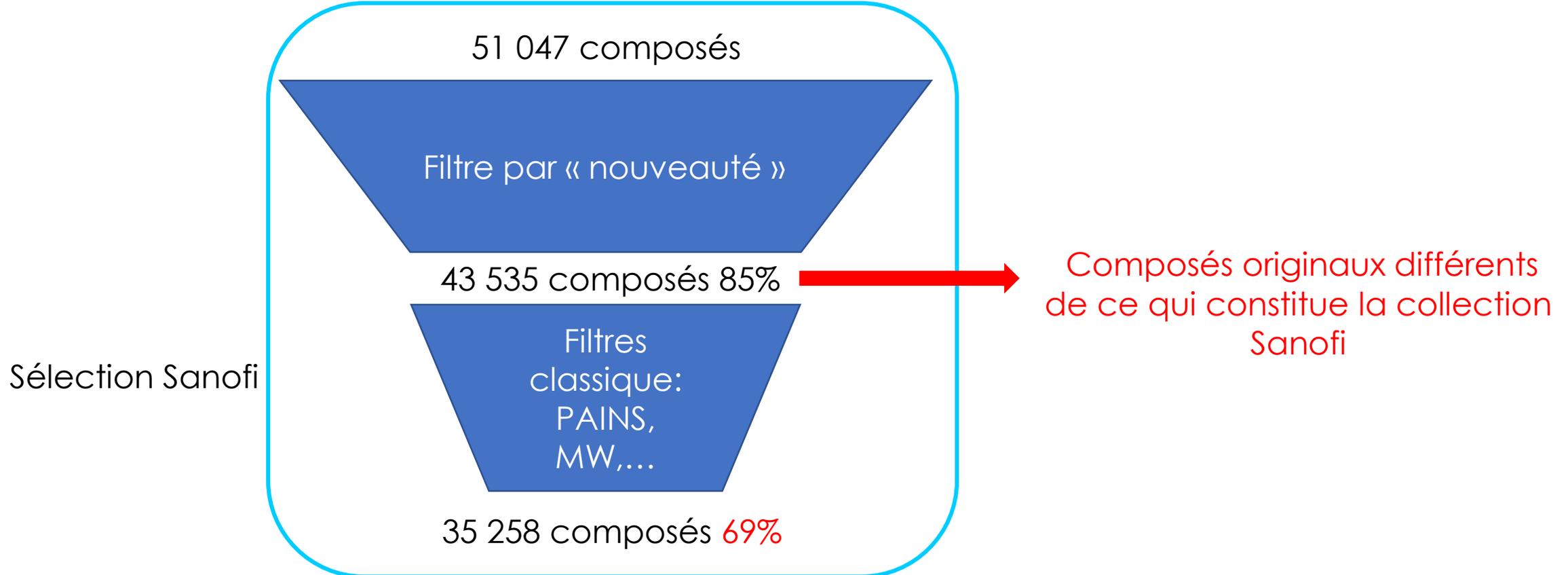
Fichier sdf téléchargeables sur le site

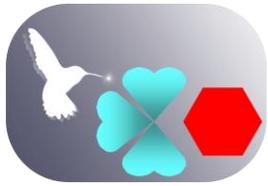
<https://chembiofrance.cn.cnrs.fr/fr/composante/chimiotheque>



Attractivité de la collection

- ✓ Collection académique **unique**: pas de composés commerciaux, composés originaux libres de droit

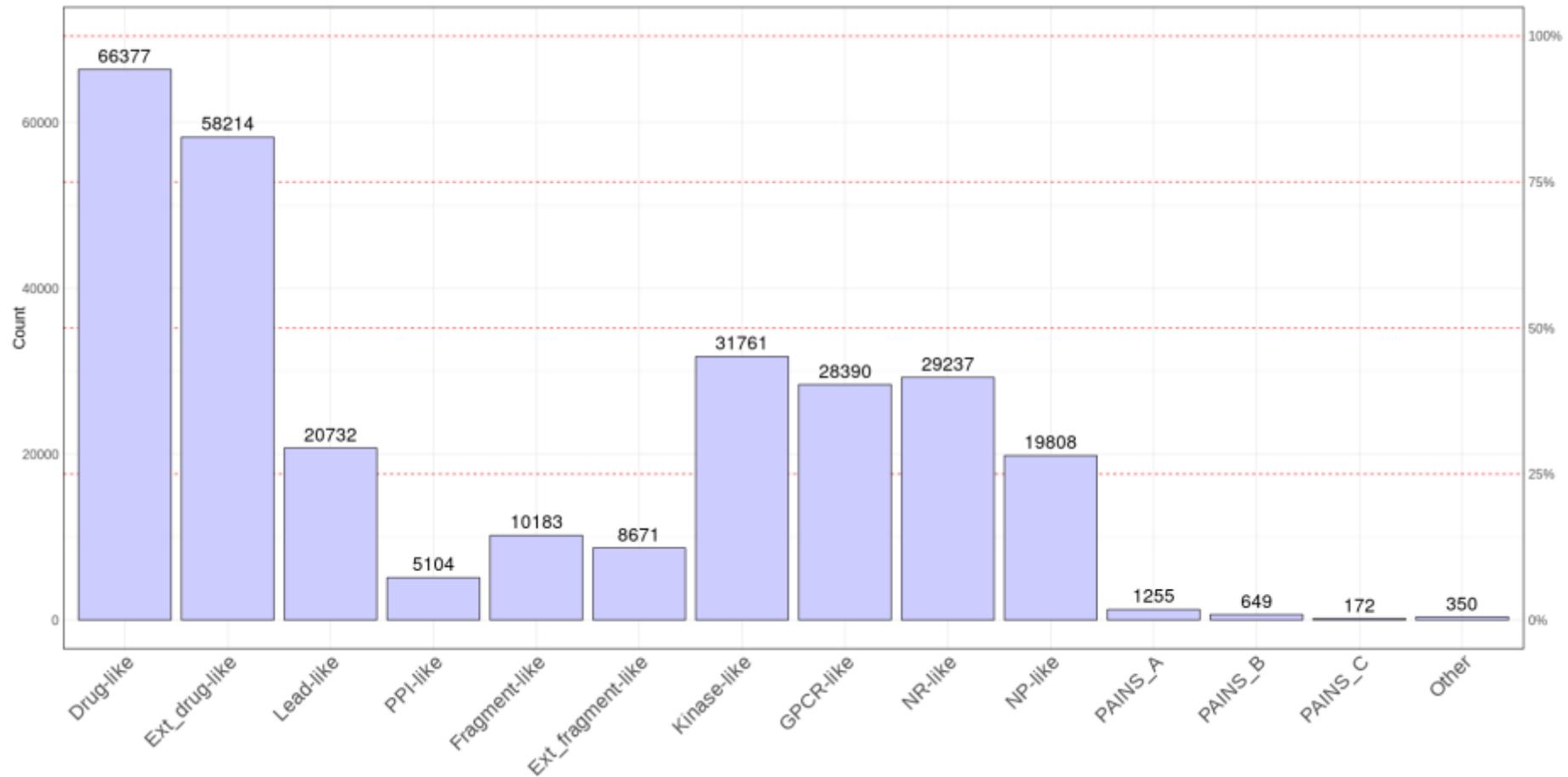




Attractivité de la collection

- ✓ Chimiothèques ciblées grâce au pilier Chémoinformatique

Permet de restreindre le nb de composés à cribler





Attractivité de la collection

✓ Cherry-picking (grâce à l'hébergement chez Evotec et à la chémoinformatique)

70 criblages
2018-2024

Plusieurs cas

Soit 64%

1) Un criblage virtuel a permis de restreindre le nb de mol à cribler.

2) Cribler toute la collection (>70,000 composés) est onéreux.

Possible de demander au pilier chémoinfo de CBF de proposer un sous-ensemble (à partir d'un inhibiteur décrit dans la littérature, d'un descripteur d'intérêt...).

2 criblages
2018-2024

Soit 2%



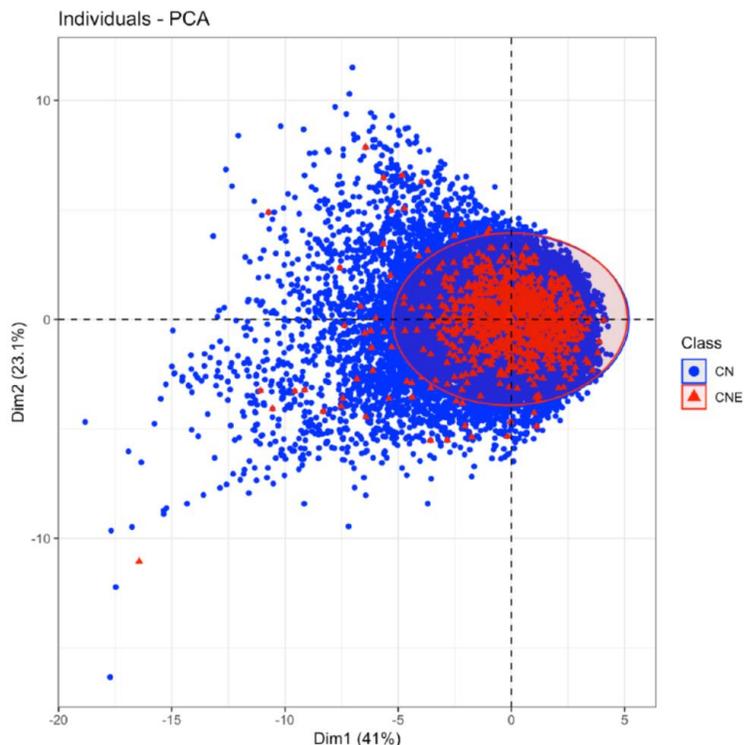
La collection Chimiothèque Nationale Essentielle 1040 composés

Critères pour son élaboration

- Diversité des châssis moléculaires avec analogues disponibles dans la CN
- Pureté contrôlée
- Représentation de la diversité des laboratoires contributeurs

2k€
37 criblages
2018-2024

Soit 34%



Intérêts pour le porteur de projet

- Peut être pertinent comme premier set de criblage (chimiothèque de petite taille, diverse et bien caractérisée)
- Permet via les analogues présents dans la CN d'avoir des résultats SAR préliminaires



Projet 2025: nouvelle collection essentielle 10,000 composés

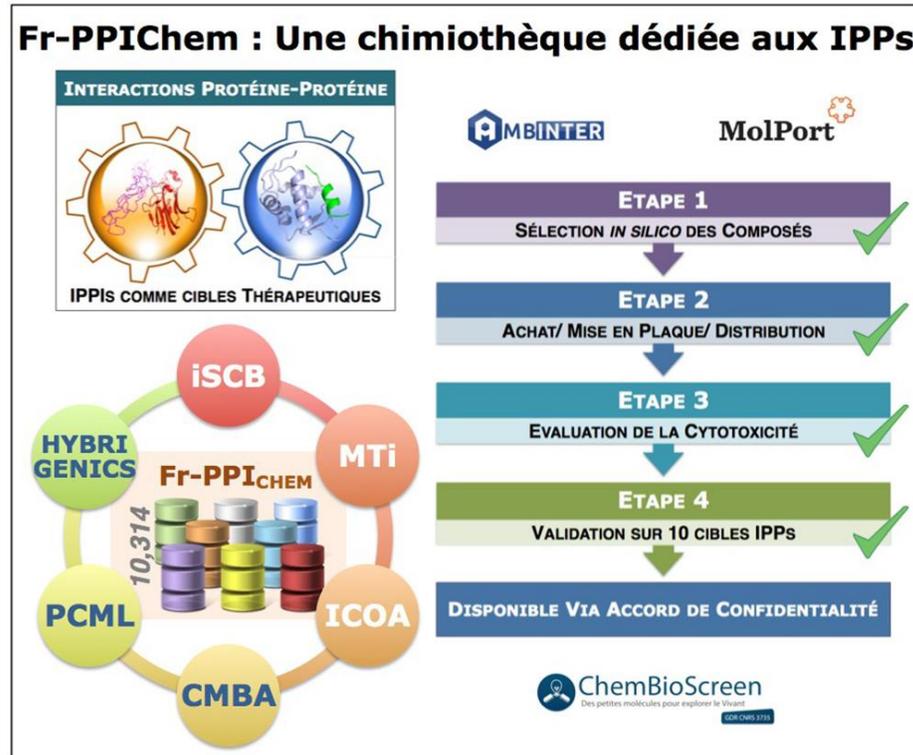
Correspond à un besoin identifié par les clients de Chembiofrance
CNE: collection adaptée pour « éprouver » un criblage
CN totale: collection trop importante

Critères pour son élaboration

- Diversité des châssis moléculaires avec analogues disponibles dans la CN
- Représentation de la diversité des laboratoires contributeurs

CBF propose d'autres collections

1) Issue de la recherche académique



10,314 composés commerciaux
demande de projet sur CBF

2) Issue de sociétés privées (possibilité de collaborer)

Domiconus dispose d'une collection de venins de cones, bientôt distribués par CBF





Chimiothèque Nationale: pourquoi la cribler ?

1) Composés originaux, peu criblés par rapport aux chimiothèques commerciales

2) Développement possible avec le chimiste fournisseur des composés touches

Attention, une touche n'est que le début de l'aventure...

3) Promouvoir des collaborations entre chimistes et biologistes

Mode de fonctionnement CN



Les chimistes (de la CN)

Mettent leurs composés dans la collection

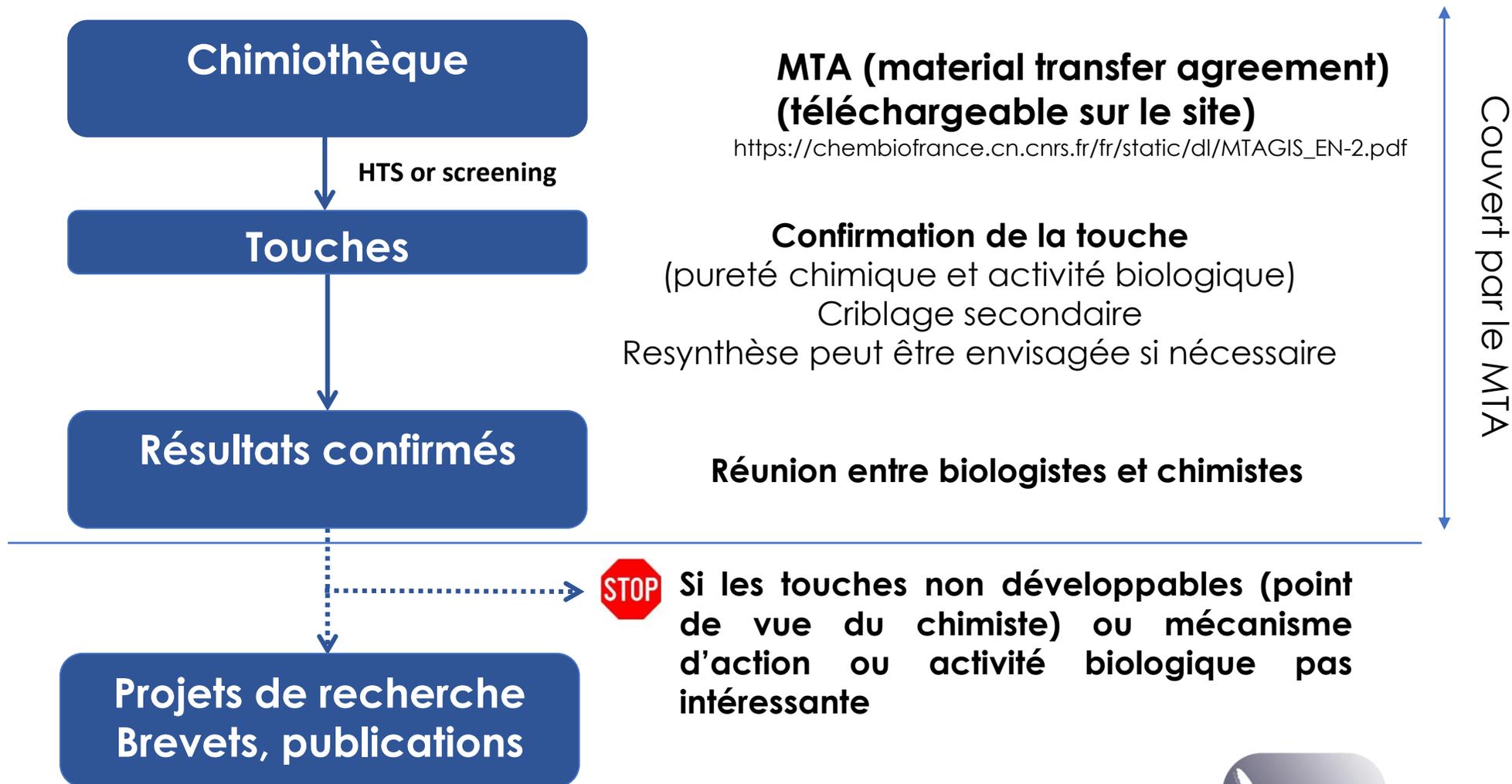
- pour conserver, archiver leur savoir-faire
- pour trouver des applications (recyclage).
- pour de nouvelles collaborations.

Les biologistes (partenaire académique)

- Ont accès **gratuitement** aux composés (seulement une contribution au conditionnement mais pas à la synthèse des composés)
- Criblent **en aveugle** les composés sur leurs tests
- Obtiennent des touches.

Droit de première collaboration pour le chimiste avec partage de la PI en cas de protection de la touche (couvert par le MTA).

Cribler la CN : comment ça marche ?



Programmes de chimie développés par des experts
(chimiste qui a synthétisé la touche de départ)

10% of confirmed hits lead to chemist/biologist collaboration



L'accès aux molécules est simple

Un portail unique: chembiofrance.fr

Le biologiste

S'enregistre sur le site

Voit les structures (fichier sdf)

Décrit sa cible et son protocole de criblage (évite les conflits d'intérêts)

Commande les produits

Crible (ou fait cribler sur une plateforme) en aveugle

Peut se faire aider du pilier chémoinformatique pour choisir sa collection à cribler ou une plateforme de criblage (en demandant un conseil sur le site) ...

Le chimiste

Accepte (ou non) le criblage de ces composés (rarement: cas de conflit d'intérêt)

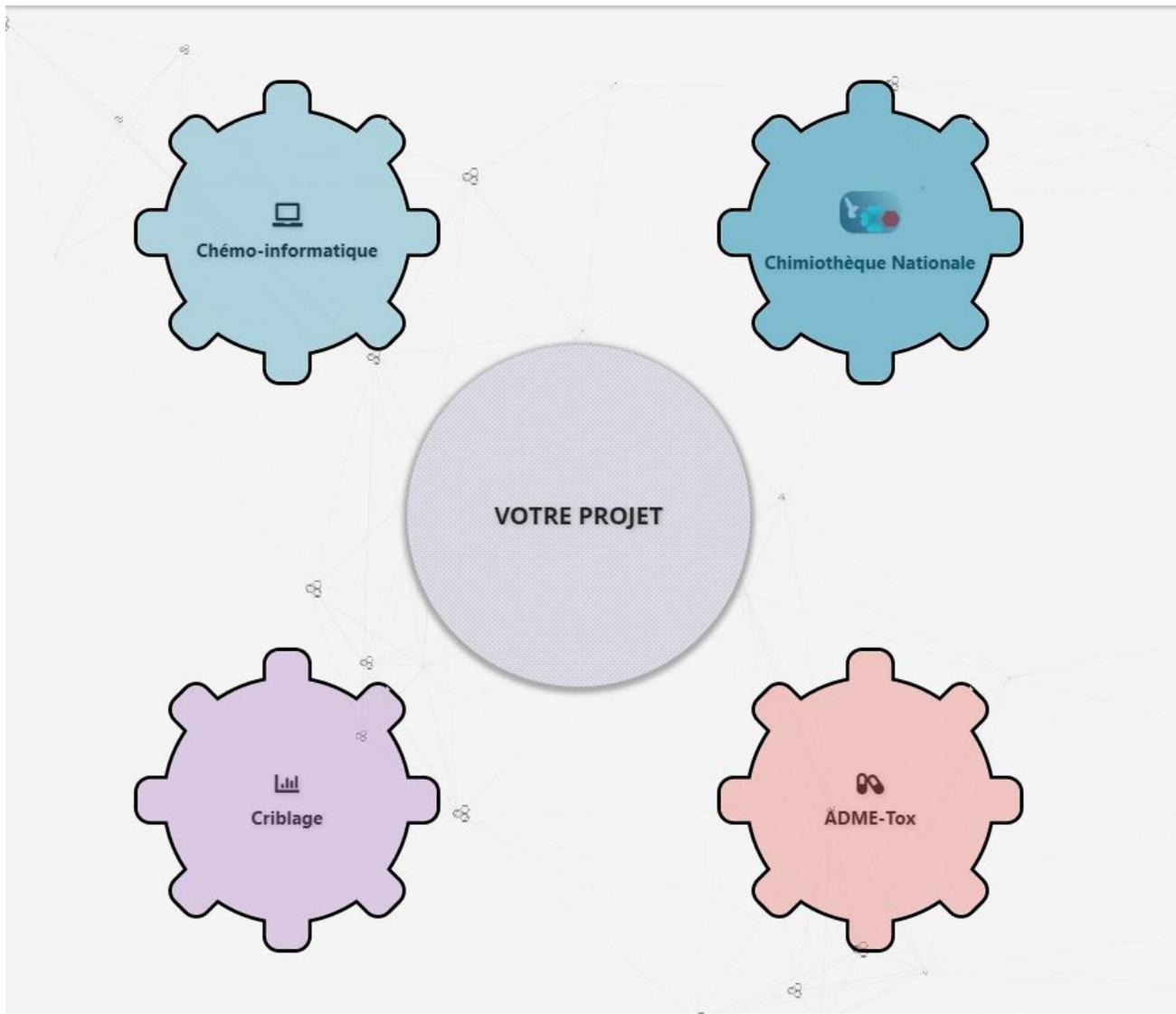
L'Infrastructure ChemBioFrance

Envoie le MTA

Envoie les composés en plaques au biologiste ou au cribleur (via Evotec)

Met en contact chimiste et biologiste au moment des résultats





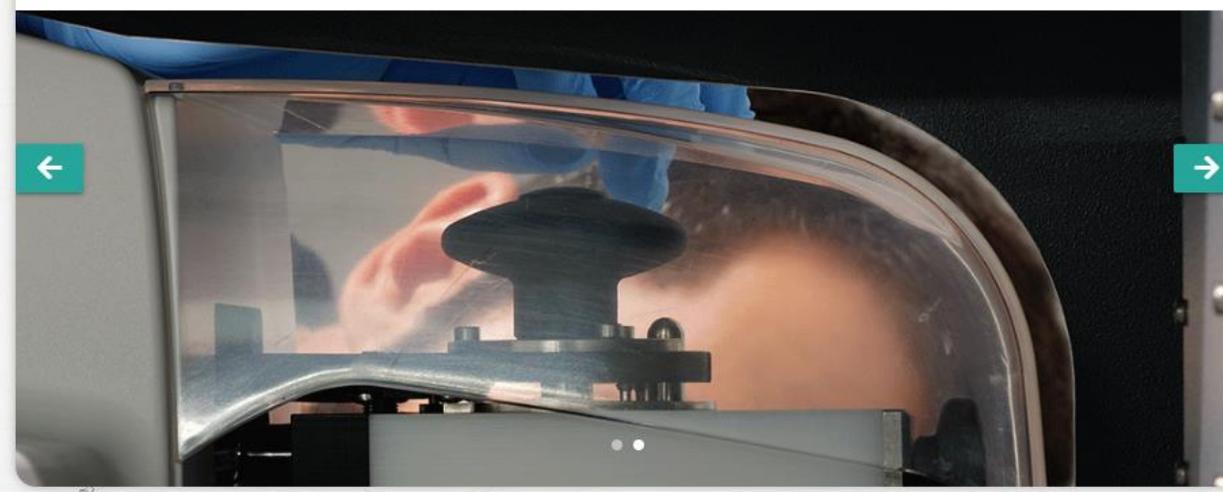
ChemBioFrance

de petites molécules pour comprendre et soigner le vivant

Infrastructure de recherche

ChemBioFrance

Offre des collections « intelligentes » de molécules à fort potentiel de bioactivité, des partenariats avec des chimistes pour la production d'analogues, des services de criblage de collections de molécules, des outils d'analyse et de fouilles de bases de données de composés, des services d'ADME et d'étude de toxicité pour la caractérisation et le développement de nouvelles molécules biologiquement actives.





Que peut apporter CBF à vos projets ?

Chimiothèques à cribler

- CN**: CNE, CN, ..., Fr-PPIChem
- Chémoinformatique**: sélection la collection à cribler (criblage virtuel, ... pas uniquement la CN)

Criblage

- Accès à des plateformes de l'IR
- Conseil

Touches

- CN**: accès à des plaques dose-réponses, accès aux poudres, à des analogues pour début de SAR...
- Chémoinformatique**: sélection/cluster des touches (quelque soit la chimiothèque criblée), permet le choix de la touche à développer

Optimisation Hit-to-lead

- CN**: savoir-faire de chimiste du labo fournisseur
- Chémoinformatique**: aide pour l'optimisation

Sondes ou candidats médicaments

- Plateformes d'**ADMETox** pour évaluer les sondes

À tout moment du processus, CBF propose des conseils

Initiation of the European Federation of National Academic Compound collections

2021-2023 Actions

- **Distribution of LG-Chimio software** (chemical library management software) to Germany, Spain and Switzerland.
- **Presentation of academic chemical library concepts:** Spain, Italy, Austria
- **Diffusion of chemical library membership charter** (rights and duties of chemists).
- **Training of chemolibrarians** (2 days) from Seville, Madrid and Barcelona
- **Official Meeting** with Austrian, Greek (Gr-openscreen), Finnish, Spanish (CSIC), Swiss (EPFL) and Italian (CNR) project leaders
- **drafting of an agreement** describing the creation of a European Federation of National Academic Chemical Collections Eu-FNACC
- **Meeting between the presidents** of Italian CNR (Mara Chiara Carrozza) and the president of French CNRS (Antoine Petit) and Spanish CSIC (Eloisa del Pino)
- **Discussions with representatives** of Eu commission and EU-openscreen



European Federation of National Academic Compound collections

2024 Actions

- Signature of a MoU between CNRS, CSIC and CNR
- ANR-MRSEI funding for consolidation of the consortium 35k€
- Meeting during the Journées CBF in Toulouse (05/2024)
- Meeting with european partners in Sevilla (09/24)

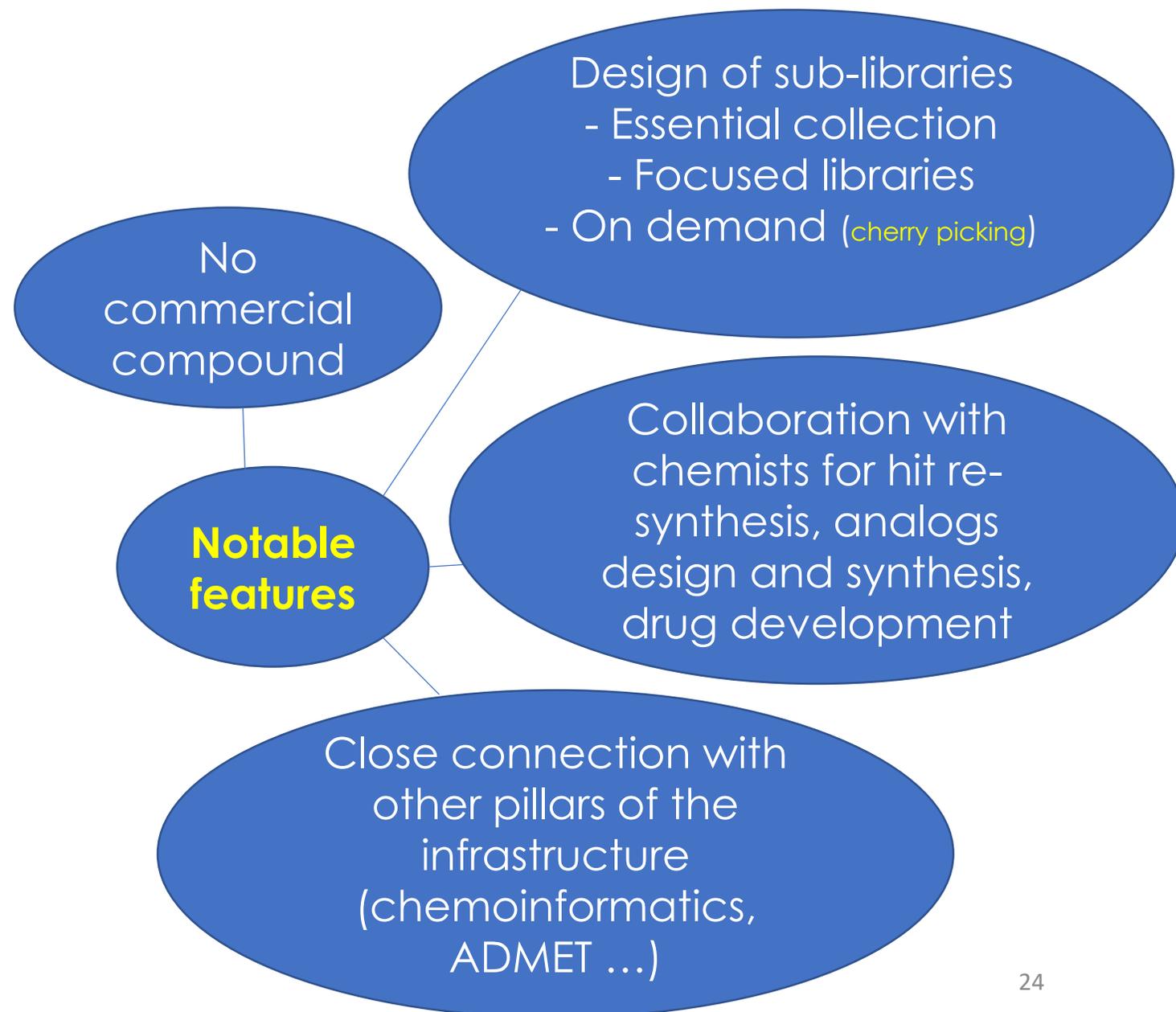
Future Actions

- Training of chemolibrarians in Barcelona (nov 2024) for austrian , italian and new spanish chemolibrarians
- Creation of a website eufnacc with the sdf files of all the countries
- Creation of an essential collection with ~ 200-300 molecules/country



Conclusion

- Collect new compounds
- Distribute molecules
- Quality control (MS)
- Maintain database (FAIR)
- Re-synthesize hit molecules
- Train users and librarians

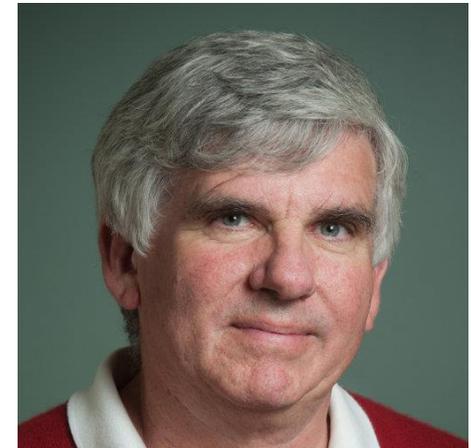


Remerciements

Les fondateurs de la Chimiothèque Nationale: Marcel Hibert, Sylvain Rault, David Grierson, Bruno Figadère, Françoise Guéritte, Luc Morin-Allory, Philippe Jauffret...

Le Comex de Chembiofrance: JL Galzi, K Tran, B Figadère, D Rognan, D Douguet, P Brodin, P Villa

Tous les chimiothécaires des laboratoires



David Grierson