

Chimie, biologie et santé

Stéphane Lebrun (coord.), Vangelis Agouridas, Philippe Amouyel, Christophe Biot, Véronique Bonnet, Benoit Deprez, Pierre André Gilormini, Cédric Lion, Oleg Melnyk, Patricia Melnyk et Jérôme Vicogne

La filière chimie-biologie-santé dans la Région Hauts-de-France représente le troisième pôle national après les Régions Ile-de-France et Rhône-Alpes*. Elle regroupe près de mille entreprises et emploie au total 27 500 salariés, dont 21 700 sont directement concernés par la filière nutrition-santé, et compte près de 2 000 chercheurs en chimie-biologie-santé.

Centrée autour de plusieurs grands pôles dédiés à la santé, avec notamment le pôle de compétitivité NSL (Nutrition Santé Longévité), le Cancéropôle Nord-Ouest et l'agence de développement économique de la filière biologie-santé-nutrition dans les Hauts-de-France (Eurasanté), la Région affiche son excellence dans de très nombreux domaines comme les maladies neurodégénératives, cardiovasculaires, les maladies infectieuses, parasitaires et inflammatoires, métaboliques, le diabète, l'obésité, le cancer et la recherche de nouveaux médicaments. Au cours des dix dernières années, les différentes équipes de recherche ont su se structurer autour de laboratoires et d'équipements d'excellence financés dans le cadre du programme Investissements d'avenir (PIA), avec en particulier :

- le SIRIC ONCOLille, qui est l'un des huit sites français de recherche intégrée sur le cancer ;
- deux LabEx : un premier dédié à l'étude du diabète (EGID) et un second consacré à la maladie d'Alzheimer (DISTALZ) ;
- un Centre de recherche sur l'infection et l'immunité (CIIL) impliqué dans le LabEx ParaFrap (Alliance française contre les maladies parasitaires) ;
- trois EquipEx : LIGAN-PM dédié au séquençage du génome humain, ImaginEx BioMed dédié à l'imagerie cellulaire et au criblage pharmacologique, et FIGURES dédié à la chirurgie maxillo-faciale.

La Région dispose également d'une concentration exceptionnelle d'équipements de haut niveau et de plateformes technologiques, comme par exemple la plateforme « Protéomique » labellisée IBISA située sur le campus de l'Université de Lille 1, ou encore la plateforme « Chimie des peptides » à l'Institut de Biologie de Lille dont les missions sont d'être au service de tous les chercheurs de la communauté scientifique régionale.

De nombreuses entreprises de la filière chimie-biologie-santé y sont également implantées comme les leaders du domaine que sont les groupes Sanofi, GSK, AstraZeneca, Minakem, Merck, Bayer, Laboratoires Boiron, LFB, mais aussi des entreprises innovantes et en plein essor comme Genfit, AlzProtect et Apteeus.

Des unités et équipes de recherche autres que celles représentées ici contribuent également à l'essor de cet axe chimie-biologie-santé dans des domaines très divers sur Lille, Amiens et Compiègne, tels par exemple l'Institut Pasteur de Lille, la Faculté de Pharmacie, l'Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol (ICPAL), l'Institut de Recherche sur le Cancer de Lille (IRCL), le Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert (JPArC), la Structure Fédérative de Recherche (SFR CAP Santé) et le CHU d'Amiens.

À travers six sujets différents, provenant de laboratoires de recherche de la Région, nous avons illustré quelques-unes des activités de recherche dans le domaine de la chimie médicinale et de la santé.

* Source : Insee Nord-Pas-de-Calais.

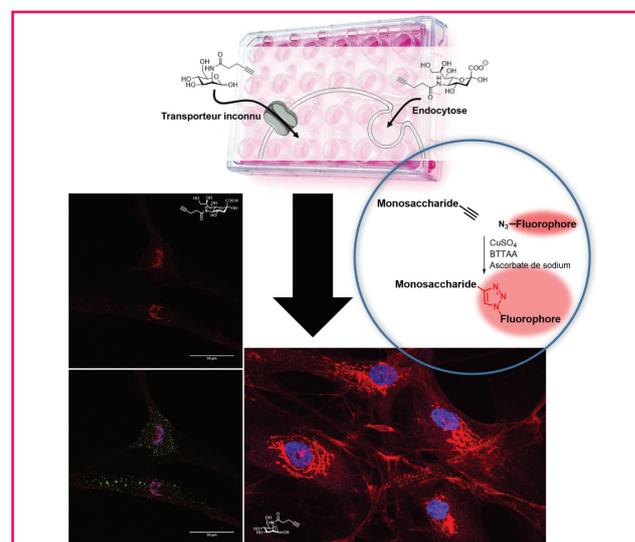
Stéphane Lebrun

Mieux comprendre le vivant en éclairant les glycanes

Pierre André Gilormini, Cédric Lion et Christophe Biot

Les modifications post-traductionnelles (MPT) désignent l'ensemble des modifications covalentes subies par les protéines durant et après leur biosynthèse. Ces modifications vont induire des changements cruciaux au niveau de la stabilité, de la structure et de l'activité des protéines.

Parmi toutes les MPT, la glycosylation est une modification majeure qui concerne environ 80 % des protéines et 30 % des lipides. Elle consiste en la ligation covalente d'une chaîne de glycanes et d'une biomolécule (protéine ou lipide), donnant ainsi naissance à un glycoconjugué. Les glycoconjugués présentent une diversité fonctionnelle impressionnante ; leur implication a été montrée dans de nombreux processus biologiques tels que le repliement des protéines, les interactions hôtes-pathogènes, la reconnaissance et la signalisation cellulaire et certains mécanismes de l'immunité. La connaissance des relations structures/fonctions des glycanes ainsi que des voies métaboliques qui les régissent est un des enjeux actuels de la recherche.



Chimie dans le vivant : « mise en lumière » des glycanes.

Nous développons dans notre équipe de nouvelles approches d'imagerie des glycanes en utilisant la stratégie du rapporteur chimique bioorthogonal couplée à une sonde détectable en microscopie pour localiser et quantifier des changements dynamiques de glycosylation. Récemment, nous avons décrit une nouvelle méthodologie qui, grâce à l'utilisation de deux analogues métaboliques marqués, nous a permis de distinguer les deux grandes voies métaboliques de l'acide sialique. L'utilisation distincte d'un analogue de la *N*-acétyl-mannosamine (ManNAc) et de l'acide *N*-acétyl-neuraminique permet en effet de visualiser respectivement la voie de biosynthèse endogène de l'acide sialique, mais également la voie d'importation et de recyclage de l'acide sialique exogène. Notre stratégie de marquage nous a ainsi permis de

mettre en évidence les mécanismes d'entrée cellulaire de nos deux rapporteurs. De plus, nous avons appliqué cette méthodologie à des cellules de patients atteints de la maladie de Salla (absence du transporteur lysosomal de l'acide sialique).

Grâce à ces expériences, nous avons prouvé la pertinence du marquage métabolique pour le diagnostic de pathologies touchant la glycosylation. La visualisation intracellulaire des glycoconjugués sialylés peut donc se révéler un outil de choix à la fois pour l'étude des mécanismes fondamentaux de la machinerie cellulaire mais aussi pour l'évaluation rapide de déficiences de glycosylation.

Ces travaux bénéficient de précieuses collaborations locales, nationales et internationales.

À la recherche de candidats médicaments

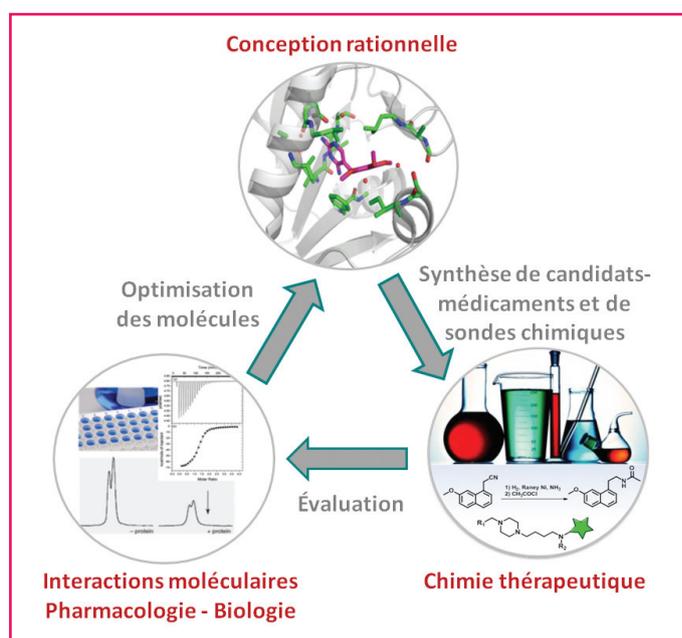
Patricia Melnyk

L'objectif de notre équipe « Onco et Neurochemistry Team » consiste à concevoir et synthétiser de petites molécules à visée thérapeutique pour le traitement des maladies neurodégénératives et du cancer. Il ne s'agit pas tant de développer des molécules actives, mais surtout des candidats médicaments pour le traitement de pathologies présentant un véritable enjeu en matière de santé publique. De plus en plus, l'équipe s'investit aussi dans le domaine de la « chemical biology », avec la mise au point d'outils ou sondes chimiques permettant d'aller explorer des mécanismes biologiques. Ces composés sont conçus rationnellement en utilisant la modélisation moléculaire et l'expertise en chimie médicinale de l'équipe (voir figure).

Forte d'une longue expertise en chimie organique et thérapeutique, notre équipe travaille en collaboration étroite avec des physiciens, pharmacologues, biologistes et cliniciens. Nos efforts ont permis de découvrir un médicament, aujourd'hui sur le marché : l'agomélatine (Valdoxan®), un antidépresseur ligand des récepteurs mélatoninergiques commercialisé par les laboratoires Servier.

Une autre molécule est aujourd'hui à l'étude chez l'homme pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, qui est la cause la plus fréquente de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Il n'y a aujourd'hui aucun médicament curatif et seuls des traitements symptomatiques sont proposés. C'est une maladie multifactorielle lente et progressive caractérisée par deux mécanismes physiopathologiques : la pathologie amyloïde et la tauopathie. La première résulte de l'agrégation extraneuronale de peptides amyloïdes et la seconde de l'accumulation intraneuronale de protéine Tau hyper- et anormalement phosphorylée.

Grâce à une collaboration étroite avec les neurobiologistes du Centre de Recherche Jean-Pierre Aubert et partant de molécules lysosomotropiques dérivées de la chloroquine, nous avons pu développer de nouveaux composés de structure originale et capables à la fois de diminuer la pathologie amyloïde et de réduire le développement de la pathologie Tau. Il s'agit à notre connaissance des premiers composés capables d'agir sur les deux facettes de cette maladie. L'une de ces molécules, AZP2006, actuellement en phase I des essais cliniques pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, est développée par la société AlzProtect issue de notre Centre de recherche. Agissant *via* un mécanisme original et en cours de validation, cette molécule a aussi obtenu le statut d'« orphan drug » pour le traitement de la paralysie



Stratégie de développement des projets de l'équipe.

supranucléaire progressive auprès de l'Agence européenne du médicament.

Nos projets actuels se focalisent sur :

- l'étude et la validation de cibles biologiques novatrices impliquées dans la dégradation des protéines altérées pour le traitement des maladies neurodégénératives *via* la conception de sondes chimiques pour l'étude du mécanisme et de ligands permettant d'interagir avec ces cibles ;
- le développement d'antagonistes du récepteur à l'adénosine A_{2a} impliqué dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer ;
- le développement de ligands de la protéine sigma-1 pour le traitement des maladies neurodégénératives ;
- l'étude de plusieurs interactions protéine-protéine, importantes dans le traitement des cancers et la conception de petites molécules organiques susceptibles d'empêcher la formation de ces complexes protéiques.

L'ensemble de ces projets sont soutenus par des financements via l'ANR, le SIRIC ONCOLille, le Cancéropôle Nord-Ouest ou des financements privés.

Minakem Beuvry : une synthèse énantiosélective de cyclopropanes chiraux

Le groupe Minakem est un fabricant de produits chimiques de spécialité, d'intermédiaires et de principes actifs pharmaceutiques. Aujourd'hui, les plus grandes compagnies pharmaceutiques et biopharmaceutiques se reposent sur la force des plateformes technologiques du groupe, partenaire privilégié et approuvé, pour la production de produits propriétaires hautement spécifiques et le développement de procédés innovants valorisant significativement leur chaîne d'approvisionnement. Minakem s'est distingué à de nombreuses occasions auprès de ses clients, dans la fourniture d'intermédiaires cGMP, de produits chimiques complexes à haute valeur ajoutée, de principes actifs, de génériques et d'offres de services aux industries pharmaceutiques et des sciences de la vie.

Le groupe exploite quatre sites industriels approuvés par les autorités de santé (FDA, ANSM...) en France, en Allemagne et en Belgique. Ces différents sites offrent une gamme étendue de technologies et de compétences à l'industrie pharmaceutique pour la production de principes actifs et d'intermédiaires réglementés. Le site belge de Louvain-la-Neuve est spécialisé dans la production de produits hautement actifs, alors que le site allemand de Leuna, leader mondial de la production du di-Boc, offre un accès aux réactions mettant en jeu des réactifs dangereux comme l'hydrazine, l'épichlorhydrine, l'acétylène, l'acide nitrique et le DMS. Dans le Nord, le site de Dunkerque se concentre sur la production de grandes quantités de principes actifs, parmi lesquels figurent des corticostéroïdes, et enfin, l'expertise du site de Beuvry-la-Forêt repose sur le développement et la production de principes actifs et molécules complexes, nécessitant entre cinq et quinze étapes de synthèse, de l'échelle du kilogramme jusque 20 Mt.

La plus grosse équipe de R & D, qui implique 36 personnes, est basée sur le site historique du groupe à Beuvry-la-Forêt. Sa principale activité concerne le développement de procédés industrialisables sur tous les sites de Minakem. L'équipe

a développé un savoir-faire **MINAKEM** considérable dans la chimie des cycloalcanes et des hétérocycles. À titre d'exemple, une voie de synthèse énantiosélective de cyclopropanes chiraux fut mise au point, offrant ainsi un avantage compétitif, en regard des méthodes traditionnelles de dédoublement, pour de nombreux principes actifs comme la nouvelle génération des antiviraux de l'hépatite C. Minakem Recherche est constitué d'une équipe dédiée à la mise au point de nouvelles synthèses et à l'amélioration des procédés avec des laboratoires de synthèse et un laboratoire consacré aux formes solides, spécialisé dans la résolution des problèmes de cristallisation, de polymorphisme, de filtrabilité, ainsi que dans les études de résolution chirale, de contrôle et de réduction de la taille des particules. Ces équipes sont supportées par un laboratoire d'analyse dont le travail consiste à mettre au point des méthodes robustes facilitant l'identification et la quantification des produits secondaires et des impuretés ainsi que l'évaluation de la performance de la purge de ces derniers dans les produits intermédiaires et le produit fini. Enfin, une équipe R & D en charge du développement industriel évalue la sécurité des procédés développés et effectue la première transposition d'échelle de ces derniers par la mise en œuvre d'une expérience pilote de plusieurs dizaines de kilogrammes.

Minakem Recherche concentre aujourd'hui ses efforts sur la mise en œuvre de procédés innovants, plus sûrs et plus économiques, en développant, avec le support de partenaires académiques de renommée internationale, de nouvelles technologies comme le flux continu éventuellement associé à la photochimie ou l'électrochimie, ceci dans la perspective de produire des molécules à haute valeur ajoutée et des « building blocks » exclusifs.

• Minakem, Parc naturel régional Scarpe-Escaut, 145 chemin des Lilas, F-59310 Beuvry-la-Forêt.
contact@minakem.com

Comprendre les maladies liées à l'âge pour mieux les combattre

Philippe Amouyel

En 2015, l'espérance de vie en France des hommes et des femmes de 60 ans était respectivement de 23 et 28 ans, traduisant le recul de l'âge d'apparition de plusieurs maladies chroniques. L'évolution des tendances des maladies cardiovasculaires montre une baisse des taux de mortalité par accidents cardiaques chez les plus de 54 ans, ce qui signifie qu'un nombre croissant de patients survit avec un infarctus du myocarde. Cependant, cette amélioration de la survie favorise à long terme des fonctions cardiaques altérées, un risque accru de maladies cérébrovasculaires et un risque plus élevé de troubles cognitifs. Ces trois conditions conduisent à des handicaps majeurs et à une dépendance qui viennent altérer les bénéfices de l'augmentation de l'espérance de vie.

Aussi, la caractérisation des déterminants de ces différentes maladies liées à l'âge aidera-t-elle à mieux contrôler la charge humaine et économique associée à l'insuffisance cardiaque, à l'accident vasculaire cérébral et à la maladie d'Alzheimer. Comprendre les mécanismes d'action des déterminants génétiques et environnementaux associés à ces maladies est le fondement des recherches développées par notre unité, intitulée « Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement ».

Nous explorons les tendances et déterminants des maladies liées au vieillissement (vasculaires et neurodégénératives) à l'aide d'approches épidémiologiques et d'une maîtrise des technologies moléculaires « omiques », enrichissant nos découvertes par l'étude des mécanismes biologiques associés. Ces approches « omiques » permettent d'appréhender la complexité du vivant de manière descriptive sans hypothèse *a priori*, au moyen de méthodologies à haut débit nécessitant une analyse simultanée d'un très grand nombre de variables, générant des volumes de données massifs. Elles comprennent principalement la génomique (étude de la variabilité du génome dans son ensemble), la transcriptomique (étude de l'expression globale des gènes et de leur régulation), la protéomique (analyse globale des protéines) et la métabolomique (étude globale des métabolites).

Nos recherches sont organisées autour de trois grands axes :

- La santé publique et l'épidémiologie moléculaire des maladies cardiovasculaires : cet axe s'intéresse à l'évolution des maladies cardiovasculaires et en caractérise les déterminants environnementaux et moléculaires, grâce à deux registres de morbidité (cardiopathie ischémique et accident vasculaire

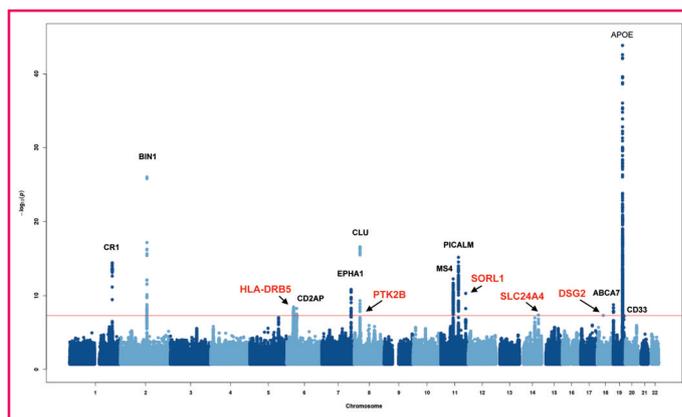
cérébral) qui surveillent en permanence l'état de santé de notre Région, et à des études analytiques nationales et internationales comparatives. Des approches fonctionnelles explorent les mécanismes biologiques qui sous-tendent ces déterminants vasculaires centrés sur la nutrition et le métabolisme [1].

- Les déterminants moléculaires de l'insuffisance cardiaque et du remodelage cardiaque : cet axe est dédié à l'étude de l'insuffisance et du remodelage cardiaque en utilisant des approches « omiques » différentielles dans des études cliniques. Les déterminants ainsi identifiés sont ensuite caractérisés dans des modèles précliniques et utilisés pour identifier de nouveaux biomarqueurs pronostiques de ces affections [2].

- Les déterminants moléculaires de la maladie d'Alzheimer (MA) et des troubles cognitifs : cet axe est dédié à la caractérisation de la susceptibilité génétique à la MA et aux troubles cognitifs ainsi qu'à l'étude fonctionnelle des gènes impliqués. Notre équipe a découvert vingt des vingt-quatre gènes de susceptibilité confirmés pour cette maladie [3] (voir figure).



Ce dernier axe est développé dans le cadre d'un laboratoire d'excellence multidisciplinaire coordonné par notre unité, le LabEx DISTALZ (Développement de stratégies innovantes pour une approche transdisciplinaire de la maladie d'Alzheimer). Ce LabEx vise à accélérer la découverte et le transfert de solutions innovantes dans le champ de la maladie d'Alzheimer. DISTALZ associe sept des meilleures équipes du domaine, de la recherche fondamentale aux sciences humaines et à l'éthique en passant par la recherche clinique. DISTALZ offre, sous une identité commune, une masse critique compétitive de chercheurs et des capacités de recherche assurant une visibilité internationale et une attractivité accrues capables de rivaliser



« Manhattan plot » permettant d'identifier parmi les huit millions de mutations étudiées chez près de 80 000 patients et témoins issus de douze pays les régions chromosomiques et les gènes associés à un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer (chaque point représente le niveau d'association statistique d'une mutation avec la maladie) (d'après [3]).

et de collaborer avec d'autres centres d'excellence sur les maladies neurodégénératives dans le monde [4].

Nos travaux aident à mieux comprendre les facteurs de risque des maladies chroniques liées à l'âge et à offrir de nouvelles perspectives en matière de prévention et de traitement, ouvrant la voie à une médecine personnalisée qui nous permettra à terme de vivre mieux, plus longtemps.

- [1] DeBette S. *et al.*, Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection, *Nat. Genet.*, **2015**, *47*, p. 78.
- [2] Dubois E. *et al.*, Decreased serine207 phosphorylation of troponin T as a biomarker for left ventricular remodeling after myocardial infarction, *Eur. Heart J.*, **2011**, *32*, p. 115.
- [3] Lambert J.C. *et al.*, Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease, *Nat. Genet.*, **2013**, *45*, p. 1452.
- [4] Winblad B., Amouyel P., Andrieu S. *et al.*, Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society, *Lancet Neurol.*, **2016**, *15*, p. 455.

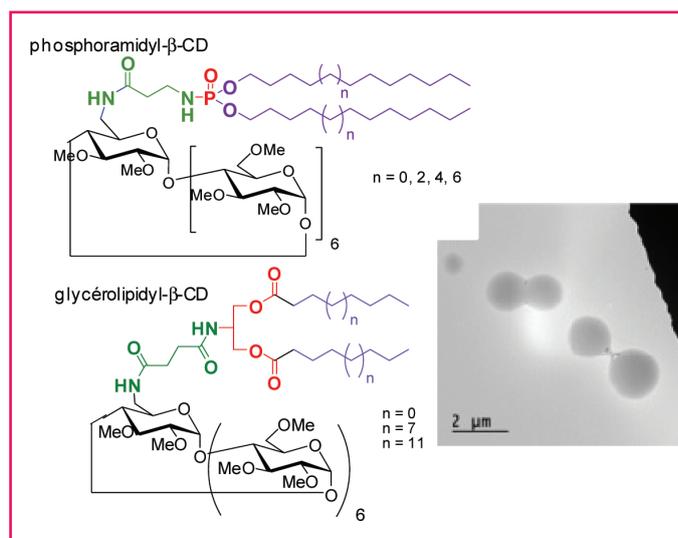
Les cyclodextrines amphiphiles : de bons vecteurs de principes actifs à travers les membranes ?

Véronique Bonnet

Les barrières biologiques agissent comme des filtres en réduisant ou empêchant de nombreux principes actifs d'atteindre leurs cibles, remettant en cause l'efficacité du traitement. L'une des plus importantes est la barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau. Le passage sélectif de cette barrière pour certains traitements thérapeutiques nécessite le développement de vecteurs biocompatibles.

Les β -cyclodextrines (β -CD) sont des oligosaccharides cycliques issus de la dégradation enzymatique de l'amidon. Elles sont biocompatibles et biodégradables. Leurs dérivés amphiphiles sont connus pour s'auto-assembler en milieu aqueux sans adjuvant, formant ainsi des nanoparticules [1]. Nous avons synthétisé des familles de β -CD amphiphiles, mimes de phospholipides, à partir de dérivés d'acides gras ou de lipides complexes tels que la sphingomyéline (les N-acyl- β -CD, glycérolipidyl- β -CD, phosphoramidyl- β -CD, sphingolipidyl- β -CD) [2].

Les glycérolipidyl- β -CD et phosphoramidyl- β -CD (voir figure) présentent des concentrations d'agrégation critiques voisines de 10 μ M, valeurs très basses indiquant de bonnes capacités d'auto-assemblages. Elles forment des nanoparticules stables en solution injectable d'un diamètre de 100-200 nm (indice de polydispersité < 0,25). Ces nouvelles β -CD



Glycérolipidyl- β -CD et phosphoramidyl- β -CD et image TEM des agrégats obtenus pour une concentration supérieure à la CAC de la phosphoramidyl- β -CD C12 (collaboration S. Morandat GEC UTC FRE CNRS 3580).

amphiphiles sont capables d'encapsuler une sonde fluorescente, la carboxyfluorescéine, un principe actif pseudopeptidique de type antirétroviral, l'atazanavir, et ont démontré *in vitro* une aptitude à retarder la libération de la molécule encapsulée. De plus, des premiers essais de passage de la barrière hémato-encéphalique, en collaboration avec le LBHE (Laboratoire de la Barrière hémato-encéphalique, Université d'Artois), ont montré qu'elles ne présentaient, *in vitro*, aucune toxicité pour les cellules.

La synthèse totale de protéines par voie chimique et la découverte de protéines d'intérêt pour la régénération tissulaire

Oleg Melnyk, Vangelis Agouridas et Jérôme Vicogne

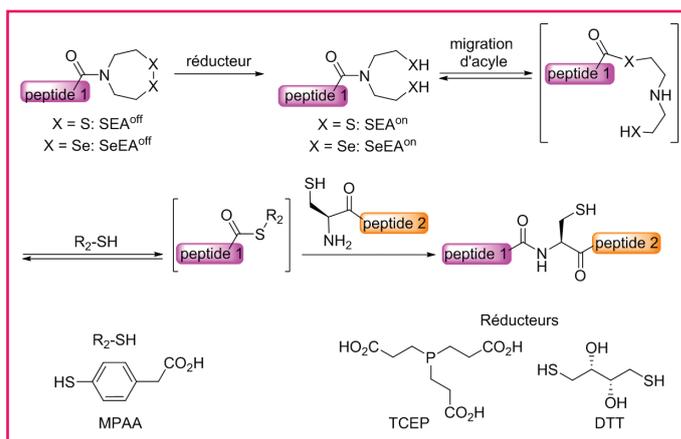
La synthèse totale de protéines par voie chimique est aujourd'hui un outil de plus en plus utilisé pour produire des protéines natives ou modifiées. Elle est particulièrement utile pour produire des protéines instables ou toxiques dans les systèmes biologiques, ou encore pour préparer des protéines portant des modifications post-traductionnelles précises comme l'acétylation, la phosphorylation, l'ubiquitinylation ou la SUMOylation [1]. La synthèse chimique donne également accès à des protéines cycliques ou branchées.

La synthèse peptidique en phase solide est généralement limitée à la production de peptides de taille inférieure à cinquante acides aminés. La préparation de longues chaînes peptidiques de plus de cent acides aminés s'effectue préférentiellement par ligation chimiosélective de segments peptidiques déprotégés. La mise au point de réactions chimiosélectives menant à la formation d'un lien peptidique natif en solution aqueuse est l'un des grands défis de la synthèse organique à l'heure actuelle. Notre laboratoire a découvert une nouvelle réaction de ce type appelée ligation *bis*(2-sulfanyléthyl)amido (SEA, voir *figure*) [2].

Depuis, de nombreux développements comprenant la mise au point de la ligation *bis*(2-sélénylethyl)amido (SeEA, voir *figure*) a permis de faciliter l'accès à des protéines composées de 130 à 180 acides aminés [3]. Très récemment, nous avons utilisé la synthèse totale des protéines pour étudier le mécanisme d'activation du récepteur à tyrosine kinase MET par son ligand, le facteur de croissance des hépatocytes. Ces recherches ont permis la découverte de puissants agonistes de MET qui sont actuellement en développement pour des applications médicales en régénération tissulaire.

Il faut également noter que cette chimie ouvre des perspectives dans le domaine de la métathèse des amides [4]. Ces réactions réversibles pourraient permettre de concevoir des

- [1] Bonnet V., Gervaise C., Djedaïni-Pilard F., Furlan A., Sarazin C., Cyclodextrin nanoassemblies: a promising tool for drug delivery, *Drug Discov. Today*, **2015**, *20*, p. 1120.
- [2] Gervaise C., Bonnet V., Nolay F., Cézard C., Stasik I., Sarazin C., Djedaïni-Pilard F., Diesterification of 3-[(β-cyclodextrinyl)succinamido]propane-1,2-diol catalysed by lipase: diastereoselectivity or tridimensional substrate specificity?, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *28*, p. 6200 ; Miao Y., Djedaïni-Pilard F., Bonnet V., A green approach to the synthesis of novel phyto-sphingolipidyl β-cyclodextrin designed to interact with membranes, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, p. 2654 ; Gervaise C., Bonnet V., Wattraint O., Aubry F., Sarazin C., Jaffrès P.-A., Djedaïni-Pilard F., Synthesis of lipophosphoramidyl-cyclodextrins and their supramolecular properties, *Biochimie*, **2012**, *94*, p. 66.



Principe des ligations peptidiques natives SEA et SeEA.

collections de peptides capables de s'adapter à un environnement ou à des éléments particuliers (température, force ionique, protéines, acide nucléique...).

- [1] Boll E., Drobecq H., Ollivier N., Blanpain A., Raibaut L., Desmet R., Vicogne J., Melnyk O., One-pot chemical synthesis of small ubiquitin-like modifier (SUMO) protein-peptide conjugates using *bis*(2-sulfanyléthyl)amido peptide latent thioester surrogates, *Nat. Protocols*, **2015**, *10*, p. 269.
- [2] Ollivier N., Vicogne J., Vallin A., Drobecq H., Desmet R., El-Mahdi O., Leclercq B., Goormachtigh G., Fafeur V., Melnyk O., A one-pot three-segment ligation strategy for protein chemical synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 209.
- [3] Raibaut L., Cargoet M., Ollivier N., Chang Y.M., Drobecq H., Boll E., Desmet R., Monbaliu J.-C.M., Melnyk O., Accelerating chemoselective peptide bond formation using *bis*(2-sélénylethyl)amido peptide selenoester surrogates, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, p. 2657.
- [4] Melnyk O., Agouridas V., From protein total synthesis to peptide transamidation and metathesis: playing with the reversibility of *N,S*-acyl or *N,Se*-acyl migration reactions, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2014**, *22*, p. 137.

« Chemical biology » et chimie médicinale : deux approches complémentaires et indissociables pour comprendre le vivant et concevoir de nouveaux médicaments

Benoît Deprez

L'unité « Drugs and Molecules For Living Systems » (U1177), sous les tutelles de l'Université de Lille 2, l'Inserm et l'Institut Pasteur de Lille, compte 35 personnes en moyenne, travaillant dans les champs de la « chemical biology » et de la « drug discovery ». La mission de l'équipe est de concevoir des molécules organiques capables d'interagir spécifiquement avec des mécanismes biologiques choisis pour leur intérêt thérapeutique.

L'étude de l'interaction et de ses conséquences dans des systèmes de complexité croissante (protéine isolée, cellules,

animal entier) fait partie de la mission que nous réalisons en collaboration avec des biologistes en France et à l'étranger. Une partie de l'activité consiste à mettre au point des méthodes de synthèse pouvant être réalisées en milieu biologique (« *in situ* target guided synthesis ») ou permettant d'obtenir des structures originales, dotées de propriétés nouvelles (fragments, structures privilégiées).

L'originalité du laboratoire est de combiner l'évaluation pharmacodynamique (ce que la molécule fait au système) et l'évaluation pharmacocinétique (ce que le système fait à la

molécule). Nous travaillons dans deux domaines : infection et immunité d'une part, et maladies métaboliques d'autre part. Dans le domaine des maladies infectieuses, notre programme le plus avancé a abouti à une série de molécules capables de reprogrammer des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes aux antibiotiques pour les rendre sensibles à l'éthionamide, en agissant avec des répresseurs transcriptionnels bactériens. Le projet est réalisé en partenariat avec Bioversys (Suisse), GlaxoSmithKline (Espagne, Royaume-Uni) et le Wellcome Trust. Dans le domaine des maladies métaboliques, nous avons découvert par synthèse *in situ* (la protéine cible est utilisée comme catalyseur) des inhibiteurs de l'« Insulin Degrading Enzyme » qui provoquent *in vivo* des effets étonnants qui ont conduit à de nouvelles hypothèses sur les fonctions de cette enzyme présente chez l'homme,

mais aussi chez tous les animaux et de nombreux végétaux. Nous avons également mis en place une plateforme de conception de molécules à activité topique intestinale, que nous avons utilisée pour concevoir des molécules actives dans des modèles animaux de diabète de type 2.

L'équipe est gestionnaire à l'Institut Pasteur de Lille d'une chimiothèque de 80 000 composés formatés pour le criblage à haut débit. Elle est cogestionnaire de la plateforme de criblage à haut contenu par microscopie confocale automatisée (Ariadne, Equipex Imaginex Biomed).

En 2013, l'unité a fait naître la société de biotechnologie APTEEUS, qui a mis au point une stratégie de recherche originale, basée sur le criblage de précision par spectrométrie de masse à haut débit, pour identifier des médicaments pour les malades atteints de maladies orphelines.



S. Lebrun



P.A. Gilormini



C. Lion



C. Biot



P. Melnyk



P. Amouyel



V. Bonnet



J. Vicogne



O. Melnyk



V. Agouridas



B. Deprez

Stéphane Lebrun est maître de conférences à l'Université de Lille ¹.

Pierre André Gilormini est doctorant, **Cédric Lion**, maître de conférences, et **Christophe Biot** (*auteur correspondant*), professeur à l'Université Lille 1, et responsable de l'axe de chemobiologie dans l'Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle (UGSF)².

Patricia Melnyk, professeur à la Faculté de pharmacie, est responsable de l'équipe « Onco and Neurochemistry », Centre de Recherches Jean-Pierre Aubert, Lille³.

Philippe Amouyel est professeur à la Faculté de Médecine et au CHU de Lille, directeur de l'UMR 1167 et du LabEx DISTALZ⁴.

Véronique Bonnet est maître de conférences à l'Institut de Chimie de Picardie, Laboratoire de Glycochimie, des Antimicrobiens et des Agroressources (LG2A)⁵.

Jérôme Vicogne est chargé de recherche au CNRS et **Oleg Melnyk**, directeur de recherche au CNRS et responsable de l'équipe « Chimie et Biologie du Cancer » (UMR CNRS 8161)⁶.

Vangelis Agouridas est maître de conférences à l'ENSCL⁶.

Benoît Deprez est professeur à la Faculté de pharmacie, directeur de l'unité « Drugs and Molecules For Living Systems »⁷.

¹ Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, ENSCL, Univ. Artois, UMR 8181 - Unité de catalyse et Chimie du Solide (UCCS), F-59000 Lille, France.

Courriel : stephane.lebrun@univ-lille1.fr

² UGSF, Université Lille 1, CNRS, UMR 8576, F-59000 Lille.

Courriels : pa.gilormini@etudiant.univ-lille1.fr ; cedric.lion@univ-lille1.fr ; christophe.biot@univ-lille1.fr

³ Centre de Recherches Jean-Pierre Aubert, UMR S1172, Faculté de pharmacie, 3 rue du Pr Laguesse, BP 83, F-59006 Lille Cedex.

Courriel : patricia.melnyk@univ-lille2.fr

<http://medchem-u1172.univ-lille2.fr>

⁴ UMR 1167-LabEx DISTALZ, Université Lille Inserm CHRU IPL, Institut Pasteur de Lille, 1 rue Calmette, F-59019 Lille Cedex.

Courriel : philippe.amouyel@pasteur-lille.fr

⁵ LG2A, UMR 7378 CNRS, Institut de Chimie de Picardie, FR CNRS 3085, Université de Picardie Jules Verne, F-80039 Amiens Cedex.

Courriel : veronique.bonnet@u-picardie.fr

⁶ Université de Lille, CNRS, Institut Pasteur de Lille, UMR 8161, F-59000 Lille.

Courriels : jerome.vicogne@ibl.cnrs.fr ; oleg.melnyk@ibl.cnrs.fr ; vangelis.agouridas@univ-lille1.fr

⁷ Inserm U1177, Faculté de pharmacie, des sciences pharmaceutiques et biologiques, 3 rue du Professeur Laguesse, BP 83, F-59006 Lille Cedex.

Courriel : benoit.deprez@univ-lille2.fr

Retrouvez-nous en ligne !



lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...