

EcoSero6TSA

Une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur une chimie médicinale éco-compatible dans les troubles du spectre autistique



LES DOSSIERS DU CeAND

INFOS PROJET

Responsable

Frédéric Lamaty - IBMM

Durée du projet 30 mois

Budget total 275 000 €

Financier MUSE - ANR - Industrial Project
GreenPep

Partenaires

Séverine Chaumont-Dubel - IGF Montpellier

Pawel ZAJDEL - Jagiellonian University

Medical College (JUMC)

RÉSUMÉ

UNE NOUVELLE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE BASÉE SUR UNE CHIMIE MÉDICINALE ÉCO-COMPATIBLE DANS LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Le projet EcoSero6TSA est un projet multidisciplinaire, à l'interface entre la chimie et la biologie, dont l'objectif est de mettre au point un outil éco-compatible innovant en chimie de synthèse, la mécano-chimie, pour la synthèse de nouvelles molécules permettant de traiter les symptômes associés aux troubles du spectre autistique (TSA).

La mécano-chimie permet d'effectuer des réactions chimiques en l'absence de solvant organique en faisant appel à des forces mécaniques, limitant ainsi l'impact environnemental de la synthèse.

Cette approche, novatrice en chimie médicinale, permettra la préparation rapide d'une bibliothèque de molécules ayant la capacité

de bloquer un des récepteurs de la sérotonine, neurotransmetteur majeur du système nerveux central.

Ce récepteur, le récepteur 5-HT6, est une cible thérapeutique prometteuse pour le traitement des TSA qui sont actuellement insuffisamment pris en charge.

Une fois les propriétés pharmacologiques des molécules nouvellement synthétisées et leur impact sur les différentes voies de signalisation du récepteur caractérisés, les plus prometteuses seront testées pour leur capacité à traiter les symptômes principaux et co-morbides dans deux modèles précliniques murins de TSA.

INTERVIEW



**Séverine
Chaumont-Dubel**

Equipe «Neuroprotéomique et signalisation des maladies neurologiques et psychiatriques»

IGF Montpellier

POUR QUELLE RAISON AVEZ-VOUS DÉCIDÉ D'ÉTUDE CETTE QUESTION DANS L'AUTISME ?

Le récepteur 5-HT₆ de la sérotonine est un récepteur impliqué dans toutes les étapes du développement du système nerveux central. Des molécules capables de bloquer ce récepteur (antagonistes) ont montré des effets cognitifs bénéfiques dans différents modèles de maladies neuro-développementales comme la schizophrénie. Il était donc tout naturel de considérer ce récepteur comme une cible potentielle du traitement des TSA.

Nous avons en effet montré qu'un antagoniste de ce récepteur était capable d'améliorer significativement les troubles moteurs et les déficits cognitifs observés dans un modèle murin de TSA. Malheureusement, cet antagoniste est instable et il ne peut donc être envisagé de l'utiliser en clinique.

Nous avons donc décidé de synthétiser de façon éco-responsable, par mécanochemie, des molécules ciblant le récepteur 5-HT₆, efficaces sur les TSA et suffisamment stables pour être utilisées en clinique. Ce projet est donc doublement novateur, sur le plan de la chimie et de la biologie.

POUVEZ-VOUS NOUS EXPLIQUER QUELLES SONT LES GRANDES ÉTAPES ?

La première étape sera réalisée par l'équipe du Dr Frédéric Lamaty à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (Faculté de Pharmacie de Montpellier), et consistera à adapter les protocoles de synthèse de chimie classique à la mécanochemie afin de synthétiser

une bibliothèque de composés.

Ces composés seront ensuite testés pour leur capacité à moduler l'activité du récepteur 5-HT₆ et leur spécificité pharmacologique par notre partenaire polonais de l'Université Jagellonne de Cracovie.

Les composés les plus efficaces et spécifiques seront testés *in vitro*. Les deux molécules les plus prometteuses seront quant à elles testées *in vivo* sur deux modèles murins de TSA bien caractérisés en collaboration avec l'équipe «Déficit de Récompense, GPCR et Sociabilité» dirigée par les Drs Julie Le Merrer et Jérôme Becker, et s'étendra sur les deux dernières années du projet.

DE QUELLE MANIÈRE CETTE ÉTUDE S'INSCRIT DANS UNE DÉMARCHE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ?

Le but de ce projet est de générer, via une approche de recherche fondamentale, au minimum une molécule ayant des propriétés thérapeutiques uniques. Ce candidat-médicament pourra être testé en recherche clinique. Il s'inscrit donc totalement dans une démarche de recherche translationnelle.

QUELLES SONT LES RETOMBÉES ATTENDUES ?

Nous pensons que ce projet générera deux types de retombées.

Tout d'abord, un des enjeux de la chimie moderne est de pouvoir produire des molécules de façon éco-responsable. L'application de la mécanochemie à la chimie médicinale est novatrice. Ce projet fournira donc une preuve de concept de l'adaptabilité des méthodes de chimie verte à la chimie médicinale.

Ensuite, nous espérons pouvoir disposer à la fin de ce projet de molécules efficaces permettant de traiter de nombreux symptômes des TSA. L'enjeu sera de progresser de la recherche fondamentale à la recherche clinique.

PENSEZ-VOUS QU'IL SERAIT POSSIBLE D'ÉTENDRE CETTE RECHERCHE SUR D'AUTRES TROUBLES DU NEURODÉVELOPPEMENT (TND) ?

Les troubles du neurodéveloppement résultent de défauts de mise en place du sys-

tème nerveux central.

Le récepteur 5-HT₆, que nous étudions, est impliqué dans toutes les étapes permettant cette mise en place, c'est donc un candidat intéressant dans le cadre des TND en général. Des antagonistes de ce récepteur ont été testés pour le traitement des symptômes cognitifs observés dans des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer ou la schizophrénie. Malheureusement à ce jour, les résultats prometteurs obtenus en phase 2 des essais cliniques n'ont pu être confirmés en phase 3. En comparant les profils de nos antagonistes à ceux ayant échoué en phase 3, il est probable que nous puissions proposer de nouveaux candidats médicaments pour ces pathologies et les TND.

DE QUELLE MANIÈRE PRÉVOYEZ-VOUS DE VALORISER LES RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE ?

La façon dont sera valorisée l'étude dépendra des résultats obtenus. Brevet et/ou publications peuvent être envisagés.



©mindandi

QUEL SERAIT L'APPORT ATTENDU POUR LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES AVEC TSA ? QUEL SERAIT L'IMPACT AU NIVEAU ENVIRONNEMENTAL / ÉCONOMIQUE ?

Les symptômes des TSA sont très divers, ils altèrent considérablement la qualité de vie. A ce jour, il n'existe pas d'option thérapeutique capable de prendre en charge la totalité des symptômes. Nos résultats préliminaires suggèrent que les antagonistes du récepteur 5-HT₆ pourraient améliorer la totalité

des symptômes principaux des TSA, et une grande partie des symptômes co-morbides. L'apport d'un médicament unique permettant de traiter un large panel de symptômes serait considérable pour les patients.

Le développement de voies de synthèse en chimie verte applicables à la chimie médicinale s'inscrit dans une démarche plus large de développement d'une chimie respectueuse de l'environnement, qui peut trouver des applications non seulement en chimie médicinale, mais également dans le domaine de la catalyse et de la dépollution. Les enjeux environnementaux et économiques sont donc larges, et concernent aussi bien le domaine de la chimie que de la biologie.

PENSEZ-VOUS QUE CE PROJET ABOUTIRA SUR D'AUTRES THÉMATIQUES DE RECHERCHE, DE NOUVEAUX PARTENARIATS ?

Ce projet est un projet de recherche fondamentale, voué à évoluer vers la recherche clinique. Le CeAND est un énorme atout pour les équipes de recherche fondamentales travaillant sur les TSA. Nous espérons pouvoir profiter de ce réseau pour donner une dimension translationnelle à ce projet, via de futures collaborations avec des équipes de recherche cliniques.

J'ajouterais enfin que ce projet sera développé dans le cadre d'un partenariat avec une équipe (co-dirigée par les Drs Julie Le Merrer et Jérôme Becker) membre du Centre d'Excellence sur l'Autisme de Tours (EXAC-T) et contribuera ainsi au renforcement des interactions entre les deux centres d'excellence.

S'informer sur l'intérêt de la mécano-chimie et sur l'implication de la sérotonine dans la symptomatologie du spectre autistique

Une présentation du potentiel de la mécano-chimie dans la synthèse chimique comme alternative à l'utilisation des solvants polluants
FRIŠČIĆ, Tomislav, MOTTILLO, Cristina, et TITI, Hatem M. [Mechanochemistry for synthesis](#). Angewandte Chemie International Edition, 2020, vol. 59, no 3, p. 1018-1029.
DOI:10.1002/anie.201906755

Frédéric Lamaty, directeur de recherche à l'Institut des biomolécules Max-Mousseron de Montpellier, expose la méthode et l'intérêt de la mécano-chimie
LAMATY Frédéric. [Une chimie sans solvants, c'est possible](#). Le Journal CNRS, 13 avril 2017.



©FreePik

Cette étude analyse l'implication des polymorphismes de la sérotonine dans la symptomatologie du spectre autistique dans une cohorte de 141 patients avec TSA
HERVÁS, Amaia, TOMA, Claudio, ROMARÍS, Patricia, et al. [The involvement of serotonin polymorphisms in autistic spectrum symptomatology](#). Psychiatric genetics, 2014, vol. 24, no 4, p. 158-163.
DOI 10.1097/YPG.000000000000034

Une revue de littérature étudie le système de la sérotonine dans le TSA

MULLER, Christopher L., ANACKER, Allison MJ, et VEENSTRA-VANDERWEELE, Jeremy. [The serotonin system in autism spectrum disorder: from biomarker to animal models](#). Neuroscience, 2016, vol. 321, p. 24-41.
DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.010

Cette thèse de neurosciences met en évidence l'importance du récepteur de la sérotonine 5-HT6 comme perspective thérapeutique pour le traitement des troubles comme l'autisme.
PUJOL, Camille. 2018. Thèse de doctorat en Neurosciences. Université de Montpellier.
[Le récepteur 5-HT6 et la dynamique de son réceptosome: rôle dans la différenciation neuronale et potentiel thérapeutique pour le traitement des troubles du spectre de l'autisme](#).

Le blog scientifique américain Spectrum propose un dossier complet sur les liens entre la sérotonine et l'autisme, une traduction en français sur [le blog de Jean Vinçot](#)
ZELIADT Nicholette. [Serotonin's link to autism, explained](#), Spectrum News, 2019.

©CeAND 2020
www.ceand.chu-montpellier.fr

