

FICHE PROJET EUROPEEN			
ACRONYME : PHEDERCPG			
NOM COMPLET DU PROJET		Physiopathologie et développement de stratégies thérapeutiques ciblant les récepteurs couplés aux protéines G - PHEDERCPG	
NUMERO DE CONVENTION		17P04323 / 17E01519 / 17P04322	
DATE DE DEBUT		01/10/2017	
DATE DE FIN		30/09/2019	
COORDINATEURS		Youssef ANOUAR	
• Etablissement(s)	• Laboratoire(s)	• Responsable(s)	• Partenaire(s)
	Inserm U1239	NBC	
	Inserm U1073		
	Inserm U1245		
	Primacen		
	SCAC		
CONTACT			
SITE INTERNET DU LABORATOIRE ET PROJET			
DESCRIPTION DU PROJET			
RESUME	Contexte, présentation générale de l'opération : Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) jouent un rôle majeur dans la plupart des processus physiologiques ainsi qu'en physiopathologie. En effet, les RCPG peuvent être impliqués dans de nombreuses pathologies et de ce fait, forment un ensemble de cibles thérapeutiques par lesquels agissent environ 50% des médicaments présents sur le marché. Un nombre important d'entre eux ont pour ligands des neurotransmetteurs conventionnels ou peptidiques qui interviennent non seulement au niveau du système nerveux central mais également dans les organes périphériques tels que les glandes endocrines, où ils sont à l'origine de régulations humorales et paracrine. De plus, si un grand nombre de RCPG a été pharmacologiquement apparié à un ligand endogène peptidique dans environ 70% des cas, le partenaire naturel d'une centaine d'entre eux reste encore aujourd'hui inconnu. Ainsi, les RCPG présentent un intérêt majeur pour de nombreux laboratoires académiques et de l'Industrie Pharmaceutique afin d'obtenir des informations mécanistiques quant à leur implication dans certaines pathologies. La connaissance des mécanismes d'activation des RCPG permet d'accéder à des voies thérapeutiques potentielles et de concevoir des molécules mimant ou contrecarrant leur effet. L'intérêt pour les RCPG a persisté depuis des décennies et s'est même amplifié ces dernières années. Pour preuve, des milliers de publications concernent l'identification et la caractérisation des ligands endogènes des RCPG ou l'expression de ces récepteurs dans des contextes pathologiques. Actuellement, on dénombre entre 60 et 70 médicaments peptidiques approuvés (40 milliard US\$ de marché, soit 10% du chiffre d'affaire de l'Industrie Pharmaceutique) et on estime à environ 100-200 le nombre de peptides en essais cliniques et à 400-500 leur nombre en pré-clinique,		

montrant l'engouement pour cette recherche dans le but de découvrir de nouveaux médicaments.

Dans le cadre du RIN Normandie Biomédicale et Chimie, nous proposons un projet transversal associant plusieurs équipes normandes toutes labellisées Inserm lors de la dernière vague d'évaluation et partageant un intérêt commun pour les RCPG en tant qu'acteurs physiopathologiques et cibles thérapeutiques. En partenariat avec deux plateformes Normandes labellisées IBiSA, ce consortium développe un projet ayant pour objectif de concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les RCPG en se focalisant sur des systèmes peptidergiques principalement impliqués dans des pathologies cérébrales et métaboliques, des affections à forte incidence dans la région Normandie et représentant un problème majeur de santé publique niveau mondial. Ce projet fédère les compétences de 12 chercheurs INSERM dont des chimistes des peptides, une cinquantaine d'enseignants-chercheurs scientifiques et cliniciens et des techniciens hautement qualifiés de différents organismes, constituant un capital humain unique dédié à ce domaine de recherche en Normandie et garantissant une visibilité nationale et internationale. En plus des plateformes technologiques de premier plan, ce projet s'adosse notamment à des réseaux d'enseignement et de recherche tels que le réseau inter-régional LARe-Neurosciences qui fédère tous les laboratoires de Neurosciences du Nord-Ouest, le Groupement de Recherche GPCR-PhysioMed du CNRS, ainsi que des services hospitaliers de Rouen et Caen incluant le Centre d'investigation Clinique de Rouen permettant de mettre en œuvre une recherche transrationnelle.

Caractère innovant de l'opération :

L'industrie pharmaceutique accorde actuellement un grand intérêt aux RCPG et au développement de bio-médicaments, notamment dérivés des ligands peptidiques des RCPG. En effet, les RCPG constituent la majorité des cibles médicamenteuses présentes actuellement sur le marché d'où un intérêt croissant pour ces récepteurs. On dénombre entre 60 et 70 médicaments peptidiques approuvés (40 milliard US\$ de marché, soit 10% du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique) et on estime que ce chiffre va augmenter dans les années à venir puisque le nombre d'essais cliniques et précliniques dans ce domaine est très important afin de découvrir de nouveaux médicaments. Le 1 développement d'outils thérapeutiques ciblant les RCPG proposé dans notre projet qui fédère plusieurs laboratoires INSERM et des plateformes labellisées IBISA de la région constituera une avancée importante tant sur le plan fondamental que clinique afin de tacler des pathologies pour lesquelles il n'existe parfois aucun traitement, tels que des cancers, des maladies cérébrales ou métaboliques. Nos études fondamentales soutenues par des ANR, des programmes européens ou nationaux et des industriels sont focalisées sur des ligands des RCPG dont nous avons été souvent les 1 premiers à en montrer les effets. Nos recherches dans ce domaine font référence au niveau international depuis de nombreuses années, ce qui place la Normandie au premier rang de la recherche mondiale sur les peptides et les RCPG. Cet avantage nous permettra de continuer à faire des découvertes majeures

	comme en attestent nos publications dans les journaux les plus prestigieux. Les ligands des RCPG et leurs analogues qui sont synthétisés par nos chimistes et testés par les biologistes dans différents modèles de pathologies sont des molécules originales qui pourront révolutionner le traitement de certaines pathologies humaines qui échappent actuellement à tout traitement.
OBJECTIFS	Objectifs recherchés, résultats escomptés et public visé : Les ligands des RCPG se placent aujourd'hui comme une des grandes classes des médicaments de demain pour traiter de nombreuses pathologies aussi diverses que le cancer, les maladies neurodégénératives ou encore les désordres métaboliques. Le développement de nouveaux outils thérapeutiques est considéré comme une avancée importante tant sur le plan fondamental que sociétal. Ce projet de recherche a pour ambition de contribuer à cette avancée scientifique en étudiant la physiopathologie de certains RCPG, en concevant et synthétisant des analogues biologiquement actifs se fixant sur ces récepteurs, et en évaluant leur efficacité dans des pathologies neurologiques et métaboliques, des maladies à forte incidence dans la région Normandie qui s'accroîtra encore dans les prochaines années avec le vieillissement et la sédentarisation des populations. Le savoir-faire régional dans ce domaine est reconnu et les compétences pluridisciplinaires sont présentes au sein du RIN Normandie Biomédicale et Chimie pour réaliser des avancées significatives au niveau national et international. Nos équipes ont une longue expérience dans l'étude de différents RCPG reconnaissant notamment des neurotransmetteurs peptidiques ou conventionnels comme le 26RFa, l'ODN, l'ACTH, le PACAP, l'urotensine II ou la sérotonine, et impliqués dans la physiopathologie du diabète et de l'obésité, de la tension artérielle, du neurodéveloppement ou de lésions cérébrales. Ce projet concerne principalement les RCPG et leurs ligands peptidiques impliqués dans les désordres métaboliques et dans les pathologies cérébrales pour lesquels les équipes de ce consortium possèdent une notoriété internationale attestée par des publications scientifiques dans des revues prestigieuses au cours des 5 dernières années (New England Journal of Medicine, Cell Metabolism, Mol Cell, Nature Communications, Annals of Neurology, Diabetes ou Oncogene pour n'en citer que certaines). Pour étudier les RCPG et leurs ligands endogènes ou synthétiques, nous avons mis en place un ensemble cohérent de méthodologies qui seront mises en œuvre dans les plateformes labélisées IBSA d'analyse comportementale (SCAC) et d'imagerie cellulaire (PRIMACEN) présentes à Rouen, mais également des plateformes d'imagerie in vivo de Cyceron à Caen en collaboration avec les équipes locales. Ainsi, nous disposons de modèles animaux transgéniques et non transgéniques spécifiques et de différents systèmes in vitro utilisant des cultures de cellules ou d'explants prélevés sur des animaux ou recueillis extemporanément au bloc opératoire chez l'Homme qui permettront de caractériser la contribution des RCPG, de leurs ligands ou des analogues conçus et synthétisés par les chimistes dans les processus pathologiques. Les analogues conçus de façon rationnelle sur la base d'études des relations structure-activité des peptides sont

	introduits dans le pipeline d'études in vitro et in vivo en cours durant les 2 ans prévus de ce projet, et pourraient ensuite être utilisés comme base pour le développement de médicaments traitant des pathologies du système nerveux ou du métabolisme. Diverses collaborations peuvent être établies avec des chimistes et des bioinformaticiens au sein du RIN Normandie Biomédicale et Chimie et du RIN Normandie Digitale pour apporter la plus large diversité moléculaire possible à nos analogues.
IMPACTS ATTENDUS ET FINALITE	Impacts attendus- diffusion et capitalisation des résultats : L'implication des peptides et de leurs récepteurs dans l'étiologie de diverses pathologies, notamment cérébrales et métaboliques est maintenant clairement établie, et certains analogues sont couramment utilisés dans le traitement de certaines maladies (analogues de la GnRH dans le cas du cancer de la prostate, de la somatostatine pour le traitement de l'acromégalie, des peptides dérivés du PLGF pour traiter les rétinopathies du prématuré ou encore du GLP-1 contre le diabète). Le développement de nouveaux outils thérapeutiques est considéré comme une avancée importante tant sur le plan fondamental que sociétal. Ce projet de recherche a pour ambition de contribuer à cette avancée scientifique en étudiant la physiopathologie de certains RCPG, et en évaluant l'efficacité d'analogues biologiquement actifs agissant par ces RCPG dans des pathologies neurologiques et métaboliques. Les résultats de ce projet permettront aux différentes équipes de publier des articles scientifiques de haut niveau comme précédemment et ainsi augmenter la visibilité des Neurosciences et de la Neuroendocrinologie au niveau national et international. Cette visibilité est nécessaire pour continuer à bénéficier d'une forte implantation de l'Inserm en Normandie et pour attirer d'autres chercheurs français ou internationaux comme récemment puisque nos équipes ont bénéficié de la mobilité de 2 chercheurs Inserm venant de Strasbourg et de Paris ou du recrutement d'une chaire d'excellence mixte INSERM-Université de Rouen Normandie. L'adossement de ce projet à des plateformes normandes dotées de moyens techniques exceptionnels et de plusieurs personnels ingénieurs Inserm et CNRS est une opportunité pour mutualiser les ressources humaines et matériels nécessaires à la réalisation de ce projet. Par ailleurs, les résultats de nos recherches permettront de développer la propriété intellectuelle et d'envisager leur valorisation industrielle en renforçant une entreprise innovante préexistante (par exemple TargEDys SA) ou en créant de nouvelles start-up dédiées pouvant recruter en territoire normand des post- doctorants, ingénieurs et/ou techniciens formés dans les établissements de la région à l'instar de la Société rouennaise omicX créée et dirigée par nos anciens doctorants, qui développe un outil numérique d'aide au choix des logiciels développés dans le domaine biomédical. Enfin, les chercheurs impliqués dans ce projet continueront à diffuser leurs connaissances auprès du grand public et des associations des malades lors d'événements qu'ils organisent comme la Semaine du Cerveau, Sciences Action Normandie ou Université portes ouvertes.

RESULTATS

Principales actions présentées :

Les différentes actions de recherche et développement qui seront menées pour ce projet sont les suivantes :

1. Approfondir les connaissances sur l'implication de différents RCPG dans les pathologies cérébrales et métaboliques.

Nous utiliserons des modèles animaux spécifiques et des systèmes de culture de cellules ou d'explants pour étudier le rôle des RCPG et de leurs ligands.

2. Concevoir et étudier les relations structure-activité des analogues synthétiques. Nous effectuerons le design et la synthèse d'analogues peptidiques des ligands des RCPG en collaboration entre les chimistes des peptides de l'INSERM U1239 et les différents chercheurs impliqués dans ce projet.

3. Mener une recherche translationnelle en relation avec la clinique. Les analogues d'intérêt qui montrent une efficacité dans les modèles expérimentaux peuvent faire l'objet d'un transfert vers la clinique grâce aux cliniciens et aux structures de recherche clinique associés à ce projet.

4. Protéger la propriété intellectuelle via Normandie Valorisation et INSERM-Transfert et interagir avec le tissu économique régional et national. Nous solliciterons les différentes structures de valorisation et nous interagirons via ces structures avec les start-up régionales, mais également avec des entreprises pharmaceutiques nationales.

MODALITES DE FINANCEMENT

BUDGET TOTAL	569 708€
• Niveau de soutien FEDER / FSE / FAEDER	284 854€
• Niveau de soutien région	284 854€
• Niveau de soutien Etat	
• Autofinancement	
• Autre	
NOMBRE D'ALLOCATIONS DOCTORANTS	0
NOMBRE D'ALLOCATIONS ET POST-DOCTORANTS	0

L'Europe s'engage en Normandie avec le Fonds Européen de Développement Régional