



Ecole thématique criblage Bioscreen 2022

Centre de conférences « Les passerelles du ValJoly », 59132 Epe-Sauvage

Programme et liste des ateliers (version du 18/08/2022)

<https://www.deprezlab.fr/etc2022>



Mardi 20 septembre 2022

- 14h00 Accueil des participants autour d'un café
- 14h50 Ouverture de l'Ecole
- 15h00 Module 1 Les fondamentaux – Partie 1**
- 15h00** Benoît Deprez, U1177, Institut Pasteur de Lille
« Petites Molécules face aux Cibles et aux Modèles : Conception, Sélection et Etiologie pharmacologique »
- 15h50** Elaine Del Nery, BioPhenics, Institut Curie, Paris
« Principes et applications du criblage pour le développement d'outils de recherche ou futurs candidats médicaments »
- 16h40 Pause/stands
- 17h10** Nicolas Willand, U1177, Institut Pasteur de Lille
« Diversité chimique pour le criblage »
- 18h00 Florence Mahuteau, Institut Curie, Paris
« Perspectives de la Chimiothèque Nationale dans le cadre de l'Infrastructure de Recherche Chembiofrance »
- 18h30 Fin de la première journée
- 19h30 Cocktail de bienvenue
- 20h30 Diner au Restaurant du Lac

Mercredi 21 septembre 2022

- 8h30 Module 2 Les fondamentaux – Partie 2**
- 8h30** Thierry Dorval, Servier, Croissy-sur-Seine
« Data Science to Support Drug Discovery »
- 9h20** Olivier Sperandio, UMR3528, iPPI-DB initiative, Institut Pasteur de Paris
« Chemoinformatique, criblage virtuel et contributions *in silico* au design de médicaments »
- 10h10 Pause/stands
- 10h40** Terence Beghyn, Apteeus, Lille
« Criblage individualisé et repositionnement, une approche viable pour les patients rares »
- 11h30 Xavier Hanouille, Integrative Structural Biology, INSERM U1167, Lille
« Criblage de fragments par RMN: aspects pratiques et exemples (Covid-19 et maladie d'Alzheimer) »
- 12h00 Déjeuner au Restaurant du Lac
- 13h30 **Module 3 Optimisation multiparamétrique des hits**
- 13h30 Marion Flipo, U1177, Lille
« Optimisation multi-paramétrique d'un fragment en candidat clinique : exemple de capivasertib (AZD5363), un inhibiteur de Akt développé pour le traitement de plusieurs cancers »
- 14h00 Julie Charton, U1177, Lille
« Conception et synthèse d'agonistes topiques intestinaux du récepteur aux acides biliaires TGR5 : contrôle de l'engagement de la cible par des modifications chimiques innovantes »
- 14h30 Flash posters
- 15h10 Pause/stands /visite posters (session 1)
- 16h00 Fin de la 2^e journée
- 16h30 Activités/ découverte du site
- 19h30 Moment de convivialité au centre de conférences
- 20h30 Diner au Restaurant du Lac

Jeudi 22 septembre 2022

- 9h00** **Module 4 Modèles et perturbateurs – Partie 1**
- 9h00 Géraldine Guasch, CRCM, Marseille
« Les organoïdes: de nouveaux modèles biologiques pour le criblage de molécules »
- 9h30 Marc Blondel, U1078, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'UBO, Brest
« Le PLA (proximity ligation assay), un test qui permet de visualiser in situ des interactions biologiques : application à la recherche d'inhibiteurs d'interaction protéine/ARN »
- 10h00 **Pause/stands**
- 10h30** Julien Chapuis, U1167, Institut Pasteur de Lille
« Application de criblages de banque d'ARN (si/miR) aux analyses de génétiques fonctionnelles dans le cadre de la maladie d'Alzheimer »
- 11h20 Cyril Couturier, U1177, Lille
« BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer) : évolutions technologiques et applications au criblage »
- 11h50 **Déjeuner au Restaurant du Lac**
- 13h30** **Module 5 Modèles et perturbateurs – Partie 2**
- 13h30 Thomas Falguières, UMR_S 1193, Université Paris-Saclay
« Retour d'expérience : Recherche de correcteurs pharmacologiques du transporteur biliaire ABCB4/MDR3 par criblage à haut débit »
- 14h00** Christophe Zimmer, UMR3691, Institut Pasteur de Paris
“Deep learning for high-resolution and high-throughput bioimaging”
- 14h50 Thierry Charlier, ImpACcell, Université de Rennes
« Développement de méthodes de criblage alternatives à l'expérimentation animale: l'éléuthéroembryon de poisson zèbre »
- 15h20 **Pause/stands/visite posters (session 2)**
- 16h00 Ateliers Série n°1
- 17h15 **Pause**
- 17h30 Ateliers Série n°2
- 18h45 **Fin de la 3^e journée**
- 19h30 **Moment de convivialité au centre de conférences**
- 20h30 **Dîner au Restaurant du Lac**

Vendredi 23 septembre 2022

- 9h00** **Module 6 Du criblage au candidat pré-clinique**
- 9h00** Alain Baulard, UMR9017, Institut Pasteur de Lille
« Molécules de déprogrammation de la résistance innée et acquise aux antibiotiques chez *M. tuberculosis*. Du concept fondamental jusqu'au lit du patient »
- 9h50** Christel Menet, Confotherapeutics, Bruxelles
“Innovating drug discovery by locking GPCRs in functional conformations”
- 10h40 **Clôture – Vote et prix pour le meilleur poster**
- 11h30 **Fin de l'Ecole**
- 11h45 **Départ des cars vers Lille – Un panier-repas sera fourni aux participants**

Liste des ateliers

1 **Mise en place de criblage: développement de tests et autres prérequis**

Avec Emmanuelle Soleilhac et Caroline Barette, plateforme de Criblage pour des Molécules BioActives CMBA, Grenoble

Cet atelier décrira les phases essentielles de développement d'un test destiné à un criblage à haut débit de collection de composés : optimisation, miniaturisation puis robotisation d'un test, suivi de la robustesse et de la reproductibilité du test, contrôle qualité (gestion des lots de réactifs, cellules, consommables, traçabilité des résultats) ... Nous aborderons également le cas des tests phénotypiques en imagerie automatisée (HCS).

2 **Cheminformatique, Mise en place d'un criblage virtuel projet-spécifique**

Avec Olivier Sperandio, UMR3528, iPPI-DB initiative, Institut Pasteur de Paris

Dans cette table-ronde nous aborderons la mise en place d'un criblage virtuel sur une cible thérapeutique. Ceci permettra de couvrir plusieurs aspects essentiels à l'identification in silico de molécules touche.

- 1) Choix de la chimiothèque à cribler.
- 2) Préparation in silico de la chimiothèque. Standardisation, filtrage ADME/tox, génération de conformères, protonation, prise en compte des isomères (protomères, tautomères, stéréoisomères).
- 3) Caractérisation de la cible thérapeutique (disponibilité de structures 3D Xray, échantillonnage conformationnel par dynamique moléculaire, identification de cavités ligandables.
- 4) Choix et paramétrisation du/des programme/s de docking.
- 4-bis) Recherche et docking éventuels de molécules touche déjà connues pour guider le criblage virtuel.
- 5) Analyse des résultats et choix de candidats pour une validation expérimentale dans le contexte du/des test/s de validation disponible/s.

3 **Hit to Lead : identification et optimisation de molécules à visée thérapeutique**

Avec Alain Baulard, UMR8204, Lille, Marion Flipo et Nicolas Willand, U1177, Lille

Cet atelier est basé sur plusieurs criblages que nous avons réalisés à l'Institut Pasteur de Lille pour identifier des ligands d'un répresseur transcriptionnel bactérien. Au cours de cet atelier, nous aborderons différents aspects dans le processus d'identification des hits et de leur optimisation en leads.

A partir d'une protéine connue et validée comme cible thérapeutique, votre mission sera d'identifier des ligands de cette cible. Pour cela vous devrez :

- Choisir un type de chimiothèque à cribler (chimiothèque généraliste, chimiothèque de fragments, ...)
- Proposer une méthode de criblage en fonction de la chimiothèque choisie
- Proposer des contrôles positifs et négatifs permettant de valider votre criblage
- Proposer un essai secondaire pour valider les hits identifiés

Dans un deuxième temps, nous vous montrerons la structure des hits identifiés lors des criblages que nous avons réalisés. Votre rôle sera de choisir un des hits et d'identifier

différentes parties de la molécule qui pourront être modifiées pour améliorer l'activité biologique ou les propriétés physico-chimiques.

4 Culture automatisée d'organoïdes/tumoroïdes pour la réalisation de tests de criblage

Avec Louis Bastien Weiswald, Plateforme ORGAPRED, Caen et Geoffroy Reynaud, Hamilton

Cet atelier présentera l'intérêt de la mise en place d'un outil automatisé de routine pour la culture du modèle organoïdes/tumoroïdes et pour la réalisation de tests de criblage associés.

Il sera articulé autour de trois axes :

- Présentation de la plateforme Orgapred et de résultats obtenus dans le cadre d'un projet scientifique.
- Introduction aux nouveautés proposées par Hamilton pour le criblage de molécules.
- Atelier pratique autour du Microlab ML Prep avec programmation d'un essai.

5 Quantification à haut débit de l'effet de produits en combinaison – Exemple d'un essai en imagerie quantitative

Avec Laetitia Lesire et Julie Dumont, plateforme de criblage ARIADNE, U1177, Lille

Dans cet atelier nous vous présenterons un test de criblage à haut contenu (HCS) permettant la quantification des cellules en apoptose par imagerie à fluorescence et la mesure en cinétique de l'effet d'une combinaison de deux composés. Au cours de cet atelier nous aborderons différents aspects :

- Principe du test
- Programmation de la distribution des composés à l'aide d'un nanodispenseur acoustique
- Analyse automatisée des images avec le logiciel Columbus
- Analyse des données générées

6 Alpha et hTRF, les technologies innovantes en remplacement de vos ELISA et WB

Avec Mikaël Pancarte, PerkinElmer

Les technologies innovantes Alpha et hTRF sont deux alternatives aux WB et ELISA, permettant un gain en temps, en sensibilité et la possibilité d'utiliser des milieux biologiques complexes. Il s'agit de techniques homogènes (sans lavages) se basant sur un transfert d'énergie entre un donneur et un accepteur suite à la formation d'un système sandwich. Elles sont compatibles avec l'automatisation et la miniaturisation et ont des applications variées allant du dosage de cytokines et biomarqueurs à l'étude des voies de signalisations et des interactions protéiques

7 High Content Screening et échantillons 3D

Avec Julian Bursztyka ou Laurianne Davignon, PerkinElmer

Approches en microscopie quantitative sur échantillons biologiques in vitro tridimensionnels : coupes de tissus, sphéroïdes, organoïdes et petit animal. Comment le HCS permet d'extraire des données pertinentes en conditions de criblage en

fonction des méthodes de préparation des échantillons (transparisation, échantillon vivant, ...).

8 Cell Painting

Avec Julian Bursztyka ou Laurianne Davignon, PerkinElmer

Le Cell Painting est une méthode émergente de criblage exploitant tout le potentiel de l'exploration phénotypique sur cellules cultivées in vitro : comment identifier des molécules actives selon des modes d'action originaux (actifs first in class) en marquant les différents compartiments intracellulaires (noyaux, nucléoles, cytosquelette, golgi, reticulum endoplasmique, membrane plasmique) ? Comment cette méthode de criblage est-elle appliquée dans la recherche sur l'antibiorésistance ou encore en toxicologie ?

9 La technologie FDSS pour le criblage rapide et en temps réel des voies de signalisation de récepteurs membranaires

Avec Damien Maurel, Plateforme Arpège, IGF, Montpellier et Jean-Marc d'Angelo, Hamamatsu Photonics

L'objectif de cet atelier est de sensibiliser la communauté scientifique et les industriels à la technologie FDSS (Functional Drug Screening System) de la société Hamamatsu Photonics. Cette technologie permet une lecture et injection simultanée au format 96 et 384 puits grâce à sa caméra et tête d'injection.

Le FDSS μ Cell est compatible avec des mesures calciques en fluorescence ou luminescence de type Fluo-4/Cal-520, GCamp, NanoBIT, BRET1, FRET pour des modèles en 2D et 3D. Un module EFS (Electric Field Stimulation) composé de 96 électrodes permettant de stimuler électriquement et simultanément l'ensemble des cellules sensibles au voltage d'une plaque 96 puits (neurones, cardiomyocytes...) sera aussi présenté.