

**DIPLOME NATIONAL D'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES**

**AVIS DE SOUTENANCE**

Madame Nathalie LAGARDE, fera un exposé de ses travaux

Titre de l'HDR : **Développement et application de protocoles de criblage virtuel pour la prédiction de composés à visée thérapeutique et de composés environnementaux.**

**Madame Nathalie LAGARDE**

**Le 30 janvier 2024 à 14h00**

**Conservatoire national des arts et métiers  
Amphithéâtre Laussédât**

**2 rue Conté, 75003 Paris**

devant un jury constitué par :

- BONVIN Alexandre
- DEPREZ-POULAIN Rebecca
- FIORUCCI Sébastien
- PORT Marc
- LANGER Thierry
- SOPKOVA-DE OLIVEIRA SANTOS Jana

## Résumé

Les méthodes de criblage virtuel sont largement utilisées dans les processus de découverte de molécules thérapeutiques mais aussi en toxicologie computationnelle pour prédire les effets de l'exposition humaine à des composés toxiques. Deux grandes classes de méthodes de criblage virtuel sont distinguées : celles basées sur la structure de la cible (*Structure-Based Virtual Ligand Screening*, SBVLS) et celles basées sur la structure de ligands connus (*Ligand-Based Virtual Ligand Screening*, LBVLS). Au sein du laboratoire GBCM, mes activités de recherche consistent à évaluer les outils SBVLS et LBVLS disponibles dans la littérature afin de développer et optimiser des protocoles de prédiction de petites molécules pour des cibles biologiques d'intérêt. Mes travaux de recherche se focalisent sur deux grandes familles de protéines : les récepteurs nucléaires et les cytokines.

Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par la liaison de petites molécules dans leur domaine de liaison du ligand. La large variété de fonctions biologiques associées aux récepteurs nucléaires explique que ces protéines ont été très largement étudiées dans un contexte thérapeutique. Cependant, il a aussi été démontré que les récepteurs nucléaires peuvent constituer la cible de composés capables de perturber le système hormonal, appelés perturbateurs endocriniens. Le développement de modèles de prédiction de petites molécules capables de se lier à ces récepteurs nucléaires est donc crucial d'un point de vue thérapeutique et toxicologique. C'est avec cet objectif que nous nous sommes intéressés aux récepteurs nucléaires. Nous avons commencé par construire une base de données dédiée à ces protéines intitulée la NR-DBIND (Nuclear Receptors Database Including Negative). L'objectif était de collecter, vérifier et homogénéiser l'ensemble des données de bioactivité et structurales disponibles pour les récepteurs nucléaires. Nous avons aussi conduit une revue de la littérature scientifique sur la période 2010-2020 afin de recenser et lister les études *in silico* dédiées à la prédiction des ligands des RN déjà menées. Nous avons ensuite réalisé différentes études avec l'objectif de proposer des modèles de prédiction de petites molécules capables de se lier aux récepteurs nucléaires. La première, dédiée à la recherche de ligands agonistes du récepteur aux androgènes à visée thérapeutique, utilise séparément des méthodes de docking et des modèles pharmacophoriques. Ensuite, nous avons utilisé les données de la Tox21 pour construire un outil de prédiction de la capacité de composés chimiques à se lier et à interagir avec les récepteurs nucléaires. Cet outil inclut des modèles pour 6 récepteurs nucléaires en combinant des méthodes de docking et des modèles pharmacophoriques et est toujours en cours d'amélioration. L'une des pistes envisagée est l'inclusion d'un protocole de docking intégrant la flexibilité de la protéine qui allierait une amélioration des performances des méthodes de docking tout en conservant des temps de calcul compatibles avec un criblage d'une

large base de données. La preuve de concept de ce protocole est en cours de finalisation sur le récepteur aux androgènes.

Les cytokines permettent la communication entre les cellules du système immunitaire et interviennent notamment dans la réponse immunitaire cellulaire et humorale mais aussi dans la cascade de l'inflammation. La surexpression de certaines de ces protéines dans des maladies auto-immunes explique en partie l'intérêt des cytokines en tant que cibles thérapeutiques. Au sein du laboratoire GBCM, plusieurs projets collaboratifs sont menés pour identifier des inhibiteurs de ces protéines. Ainsi, le projet Asthmakine a pour objectif la découverte et le développement préclinique d'une petite molécule thérapeutique inhibitrice des interactions protéine-protéine des complexes IL-4/IL-13 pour le traitement de l'asthme. Une première molécule *hit* a été découverte grâce à un protocole hiérarchique *in silico* / *in vitro* et sera optimisée dans la suite de ce projet. Je suis à l'initiative d'un second projet ciblant des cytokines, le projet EndosmIL1. Celui-ci vise à utiliser des méthodes de criblage virtuel pour identifier des petites molécules inhibitrices des interactions de IL-1 $\alpha$ / $\beta$  avec l'IL-1R1 pour le traitement de l'endométriose.

Enfin, je participe à d'autres projets, en collaboration avec différents partenaires. Ainsi, je suis à l'initiative du projet PulmoPredict, débuté récemment, qui a pour but de proposer un logiciel libre d'accès permettant de prédire l'absorption pulmonaire des médicaments et des composés environnementaux en combinant différents modèles *in silico*. Je participe aussi au projet ViDock de l'équipe de bioinformatique structurale du laboratoire GBCM, dont le but est de développer une nouvelle méthode de comparaison des protéines et d'étude de leurs interactions en utilisant un descripteur de surface. Je suis aussi partenaire de plusieurs projets avec l'équipe de chimie moléculaire du laboratoire GBCM traitant du développement de nouvelles molécules coumariniques et arylméthanes à visée thérapeutique. Enfin, je participe à deux grands projets avec des partenaires extérieurs au laboratoire portant sur la conception de composés inhibiteurs des protéines CXCR et NRP.

## Abstract

Virtual screening methods are widely used in drug discovery process but also in computational toxicology to predict the impact of human exposure to toxicological compounds. Virtual screening methods are divided into two main classes: structure-based virtual ligand screening (SBVLS) and ligand-based virtual ligand screening (LBVLS) methods. My research activity conducted in the GBCM laboratory is dedicated to the evaluation of SBVLS and LBVLS tools in order to develop and optimize protocols of small molecules binding prediction for biological targets. My research focused on two main protein families: nuclear receptors and cytokines.

Nuclear receptors are transcription factors switched on and off by the binding of small molecules into their ligand binding domain. The wide range of biological functions modulated by nuclear receptors explains the therapeutic interest demonstrated towards this family of proteins for years. However, nuclear receptors are also able to bind environmental compounds responsible for the disruption of endocrine function, called endocrine disrupting chemicals. Developing prediction models of ligand binding to nuclear receptors is thus a key point for both therapeutic and toxicological studies. In this context, we started to study the nuclear receptors in the GBCM laboratory. First, we constructed a database dedicated to this family of proteins, the NR-DBIND (Nuclear Receptors Database Including Negative). The aim of this database was to collect, curate and homogenize bioactivity data and structures available for nuclear receptors. We also realized a review of the scientific literature in order to provide the state of the art of *in silico* studies dedicated to nuclear receptors published between 2010 and 2020. We then conducted various studies that aimed to provide prediction models for ligand binding to several nuclear receptors. The first one was dedicated to therapeutic hits discovery on the androgen receptor using separately docking methods and pharmacophore models. Then, we used the Tox21 database to propose a tool that aims at predicting compounds able to bind to nuclear receptors. This tool, in its current version, includes combinations of docking and pharmacophore models for 6 nuclear receptors. We would like to improve the prediction ability of our tool, notably by implementing a protein flexible docking protocol. We are developing such protocol that is based on a rational selection of flexible binding site residues to retain computational time compatible with large databases screening. A proof of concept is currently processed with the androgen receptor.

Cytokines are involved in immune cells communication and are key components in cellular and humoral immunity and inflammation process. Overexpression of proteins of this family has been associated with several autoimmune diseases and led to the investigation of these proteins as therapeutic targets. Within the GBCM laboratory, several collaborative projects are conducted to discover new cytokines inhibitors. In particular, the Asthmakine project aims to design and ensure

the preclinical development of small molecule inhibitors of the IL-4/IL-13 interactions with their co-receptors, for the treatment of asthma. A first hit was discovered using a hierarchical *in silico* / *in vitro* protocol and this hit will be further optimized. I am also at the origin of a second project targeting cytokines, the EndosmIL1 project. The objective of this project is to use virtual screening methods to discover new small molecule inhibitors of the interactions of IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  with its common co-receptor IL-1R1 that could be used in the treatment of endometriosis.

Finally, I am involved in several other projects, with different partners. Recently, the PulmoPredict project was initiated under my supervision. The aim of this project is to provide a free, user-friendly and efficient software able to predict pulmonary absorption for drugs and environmental compounds by combining several *in silico* models. I am also part of the ViDock project that is conducted by the structural bioinformatics team of the GBCM laboratory. The ViDock project is dedicated to the development of a new method for protein surface comparison and protein-protein interactions study using a protein surface descriptor. Furthermore, I am a partner in several project with the molecular chemistry team of the GBCM laboratory for the development of new coumarinic and arylmethanes compounds with a therapeutic purpose. Finally, I am involved in external collaborations that aim to design inhibitors for CXCR and NRP proteins.