

**Projet 4: Programmes de développement pharmacologique : agonistes S1R, FENM et au-delà** (leader du groupe : Tangui Maurice)

S1R est spécifiquement enrichi dans les MAM, où il interagit avec plusieurs protéines impliquées dans le transfert de  $Ca^{2+}$  RE-mitochondries et/ou l'activation des voies de stress du RE. En stabilisant la conformation de l'IP3R dans les MAM, S1R augmente l'efflux de  $Ca^{2+}$  dans les mitochondries. S1R est donc une cible incontournable pour le traitement pharmacologique de plusieurs maladies neurodégénératives et une cible très pertinente pour corriger le dysfonctionnement des MAM. La détermination de l'impact des altérations des MAM dans le processus neurodégénératif et sur l'expression et/ou l'activité de S1R est une piste prometteuse pour le développement de traitements cytoprotecteurs efficaces et potentiellement modificateurs du décours de la maladie. Grâce à plusieurs collaborations de longue date avec des chimistes médicaux, nous sélectionnons, analysons et validons de **nouveaux agonistes innovants de S1R** in vitro et in vivo en tant que **neuroprotecteurs** dans les maladies neurodégénératives.

Nous incubons une nouvelle start-up, ReST Therapeutics, qui développe la **fluoroéthylnormémantine** comme médicament anxiolytique dans les troubles liés au stress post-traumatique et comme neuroprotecteur dans la MA. La démonstration de son efficacité dans des modèles non transgéniques et transgéniques de MA, en comparaison de son médicament parent, la Memantine, la compréhension de son mécanisme d'action et l'optimisation de sa voie d'administration sont en cours dans le cadre d'une collaboration entre ReST Therapeutics et le groupe.

Une dernière ligne de recherche, très active, concerne le développement de molécules hybrides innovantes multi-actives, porteuses d'une **activité inhibitrice de la butyrylcholinestérase** qui s'est avérée très efficace comme neuroprotecteur dans des modèles de rongeur de la MA. La collaboration avec le groupe de Michael Decker élargit le paysage des composés innovants prometteurs avec un mode d'action unique.

**Personnels impliqués dans le projet :**

Chercheurs : Tangui Maurice, Aline Freyssin (ReST Therapeutics)

Doctorants : Lucas Mele, Allison Carles

Personnel technique : Morgane Denus

Etudiants en Master : Sarra Guehairia

**Collaborations :**

Florence Maschat (MMDN, Therachorea)

Hélène Hirbec, Nicola Marchi, Julie Perroy (IGF, INSERM, CNRS, Univ Montpellier); Arnaud Chatonnet, Christelle Bertrand (DMEM, INRAE, Univ Montpellier), Eric Kremer (IGMM, CNRS, Montpellier); Michel Vignes (IBMM, CNRS, Univ Montpellier); Jean-Jacques Bourguignon, Martine Schmitt (LIT, CNRS Univ Strasbourg); David Virieux, Jean-Luc Pirat (ENSCM, CNRS, Montpellier); Gilles Rubinstenn (ReST Therapeutics, Montpellier)

Michael Decker (Univ Würzburg, Germany); Carmen Abate (Univ Bari, Italy); Tsung-Ping Su (IRP, NIDA, NIH, Baltimore, USA); Parthena Martin (Zogenix, CA, USA); Liga Zvejniece, Edijs Vavers, Majija Dambrova (LIOS, Riga, Latvia); Chryslaine Rodriguez Tanty (CNeuro, Havana, Cuba); Julio Cesar Garcia Rodriguez (CENPALAB, Havana, Cuba); Davit Mikeladze (Ilia State Univ, Tbilisi, Georgia).

**Financements en cours :**

Campus France, FRM, SATT AxLR, ReST Therapeutics.