

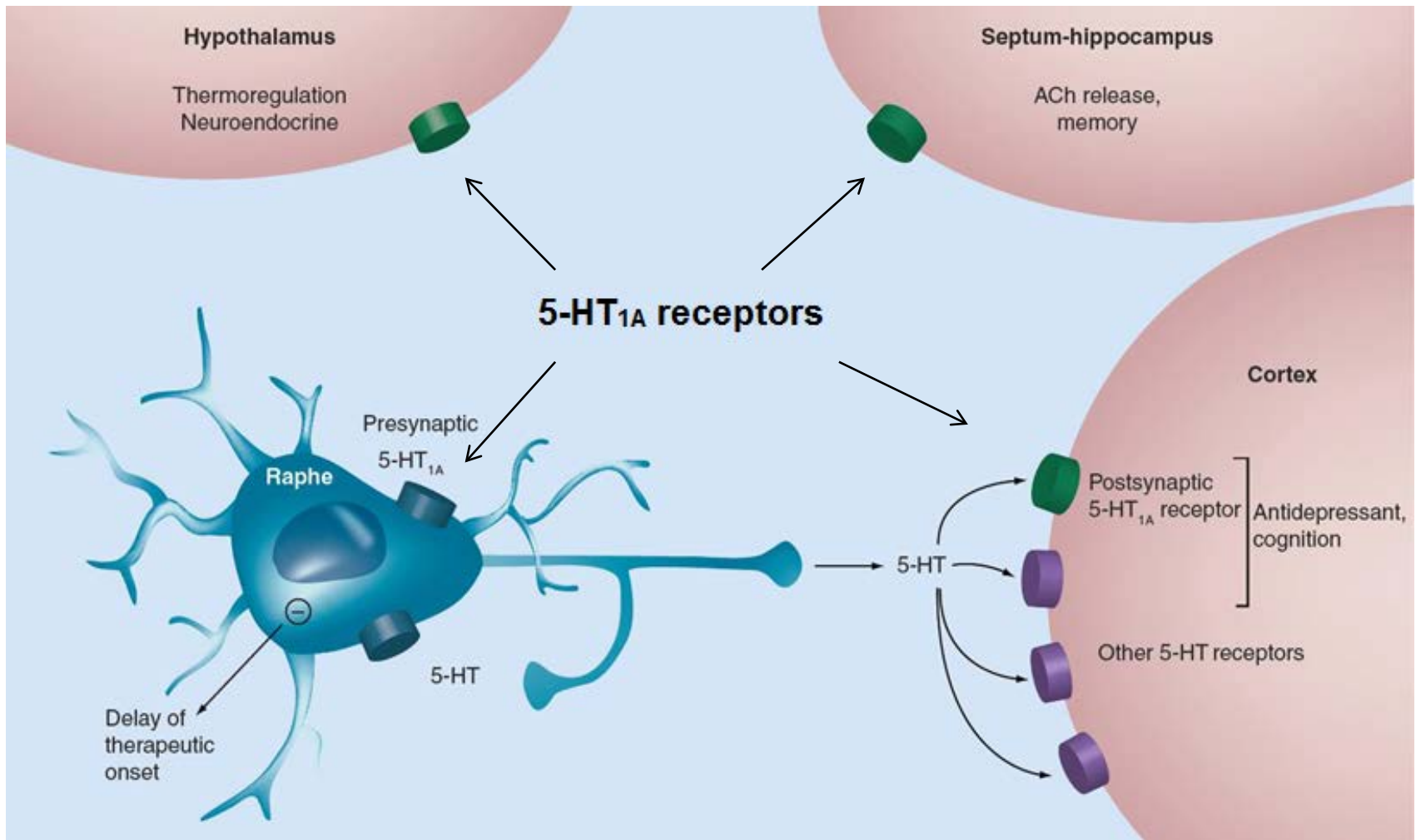
L'imagerie hybride TEP/IRM pour l'exploration du concept neuropharmacologique des 'biased agonists'

Luc ZIMMER

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CNRS UMR5292 - INSERM U1028)

CERMEP-Imagerie du Vivant

Les récepteurs 5-HT_{1A} comme cible thérapeutique



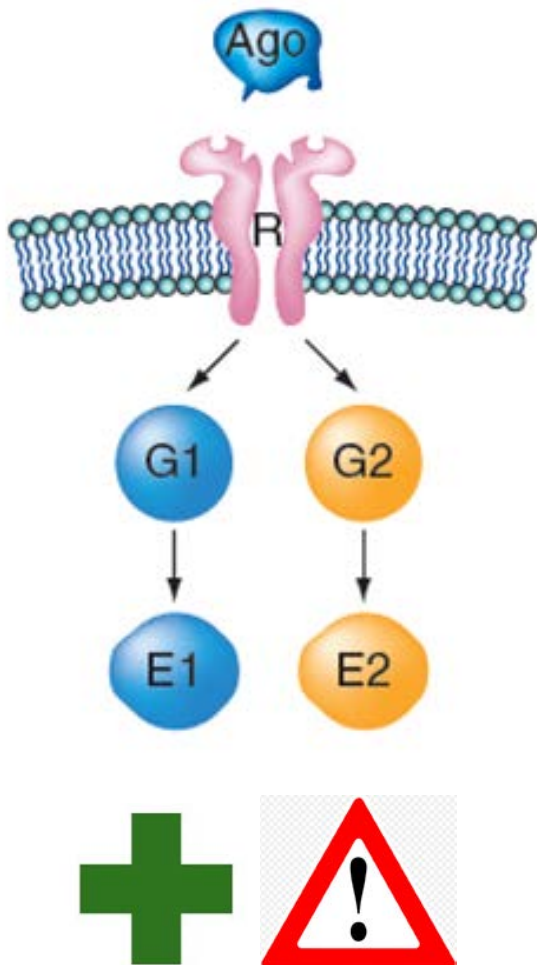
Les récepteurs 5-HT_{1A} comme cible thérapeutique

Psychiatrie

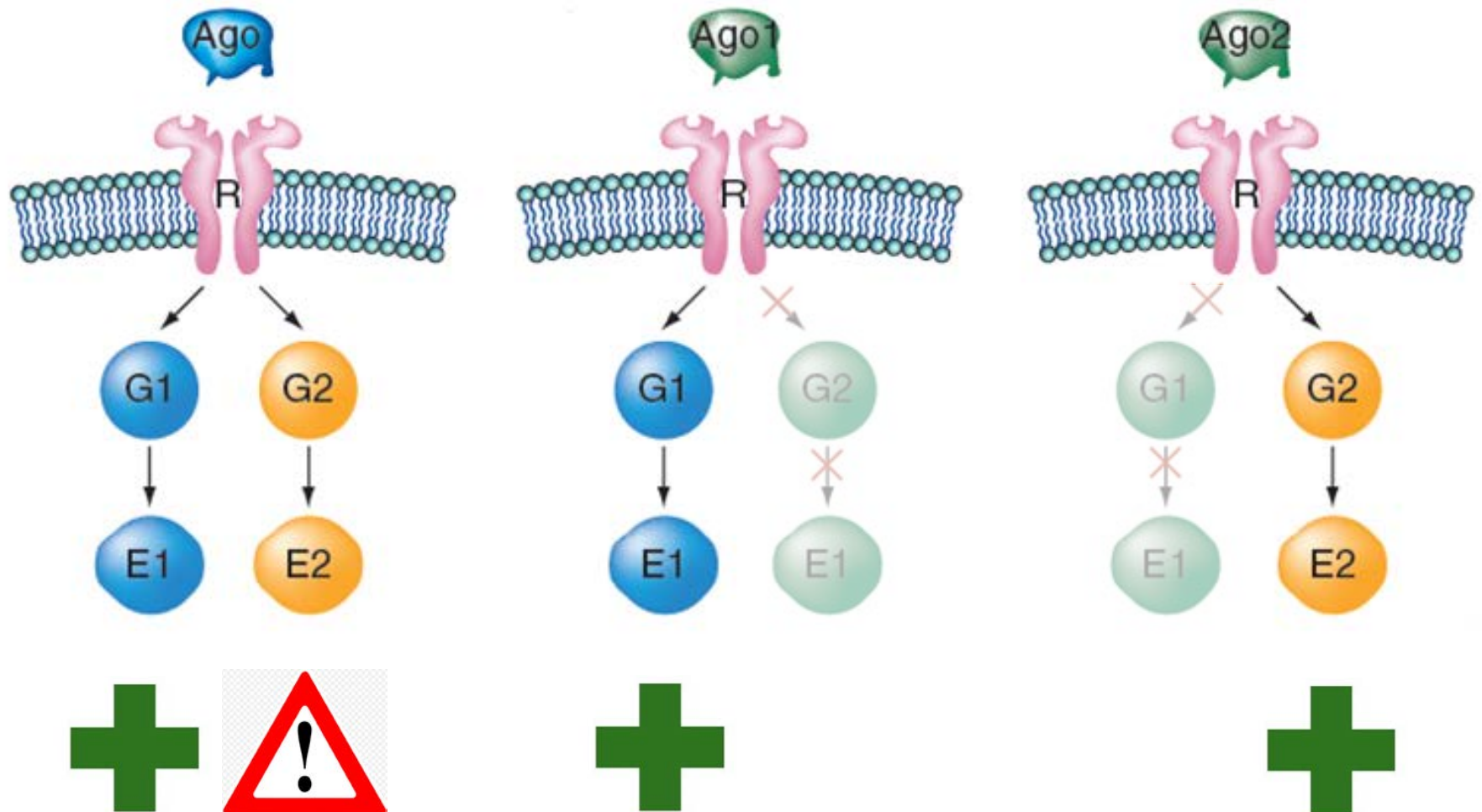
Molécule	Indication	Spécialité ou phase clinique
Buspirone	Anxiété	Buspar
Tandospirone	Anxiété	Sediel
Osen X otan	Anxiété	Phase II - Arrêt en 2014
Vilazodone	Dépression	Viibryd
Vortioxétine	Dépression	Brintellix/Trintellix
Flibansérine	DSH	Addyi
Clozapine	Schizophrénie	Leponex
Ziprasidone	Schizophrénie	Geodon
Aripiprazole	Schizophrénie	Abilify
Lurasidone	Schizophrénie, Troubles bipolaires	Latudar
Cariprazine	Schizophrénie	Reagila/Vraylar
Bife X nox	Schizophrénie	Phase III - Arrêt en 2009
Lece X otan	Maladie d'Alzheimer	Phase III - ?
Bromocriptine	Maladie de Parkinson	Parlodel
Pard X nox	Maladie de Parkinson	Phase III - Arrêt
Pick X otan	Dyskinésies MP (initialement AVC)	Phase II - ?
Rep X otan	AVC, traumatismes crâniens	Phase II - Arrêt
Naluzotan	Epilepsie (initialement anxiété)	Phase II
Xali X den	Maladie d'Alzheimer SLA	Phase III - Arrêt

Neurologie

Les agonistes « classiques »



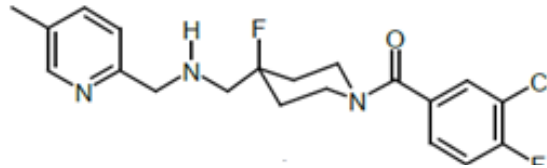
Le concept de 'biased agonists' ou sélectivité fonctionnelle



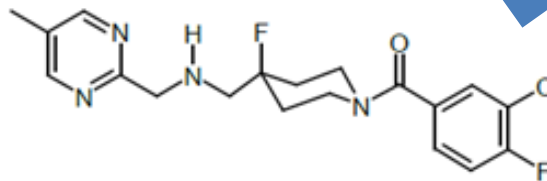
5-HT_{1A} receptor biased agonists

Buritova et al, Neuropharmacology 2009
Llado-Pelfort et al, Psychopharmacol 2012
Becker et al, Sci Rep 2016

F13640



F15599

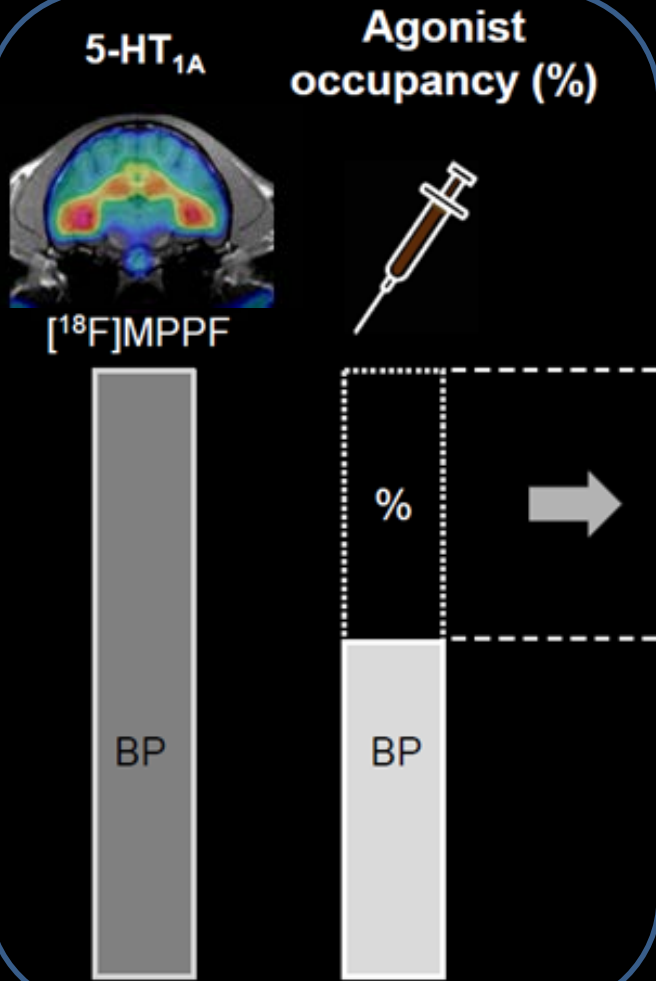


Newman-Tancredi et al, Br J Pharmacol 2009
Llado-Pelfort et al, Br J Pharmacol 2010



PET-MRI study in anaesthetized cats

PET



(1) Neuronal activity

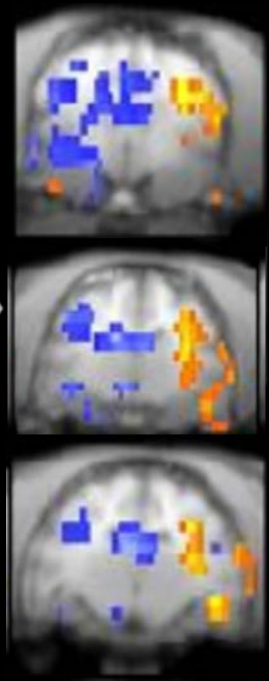


(2) Neurovascular coupling

fMRI

BOLD activation patterns

(3) Haemodynamic response

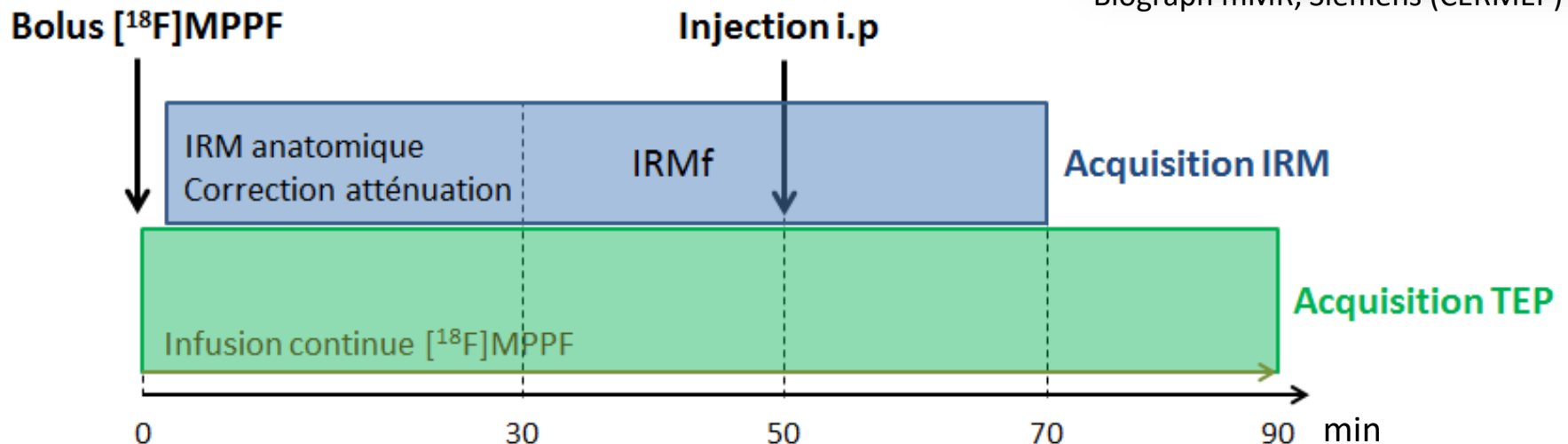


PET-MRI study in anaesthetized cats

- n = 4 chats
- kétamine/médétomidine (induction), isoflurane (entretien)
- TEP : [^{18}F]MPPF en bolus/infusion
- IRMf : 30 à 70 min
- challenge pharmacologique à 50 min
(3 doses de chaque agoniste et NaCl 0,9%)

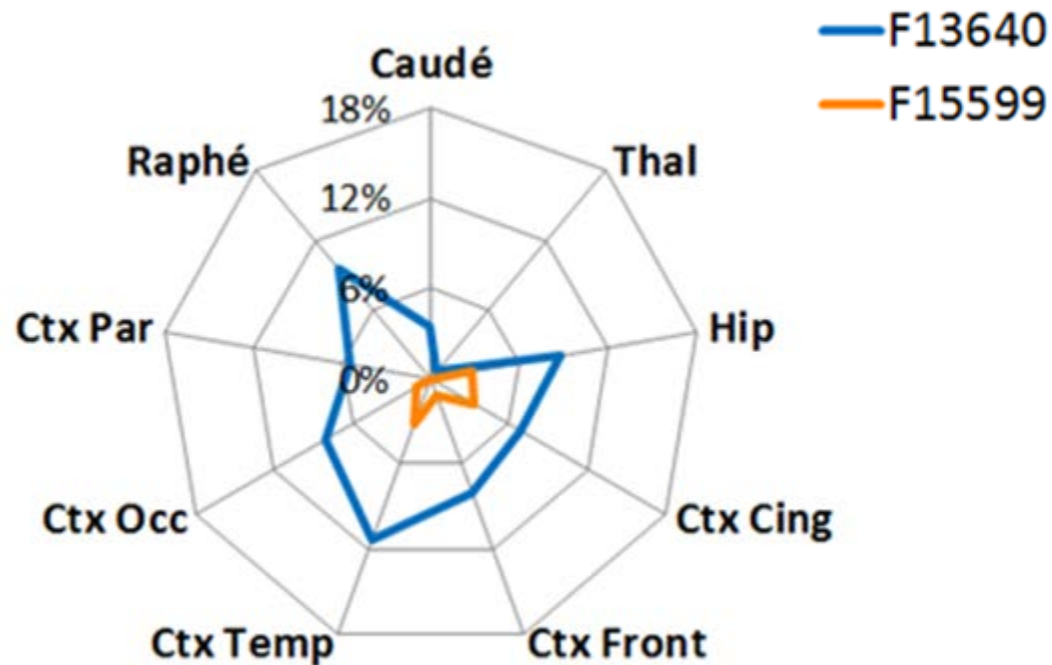


Biograph mMR, Siemens (CERMEP)

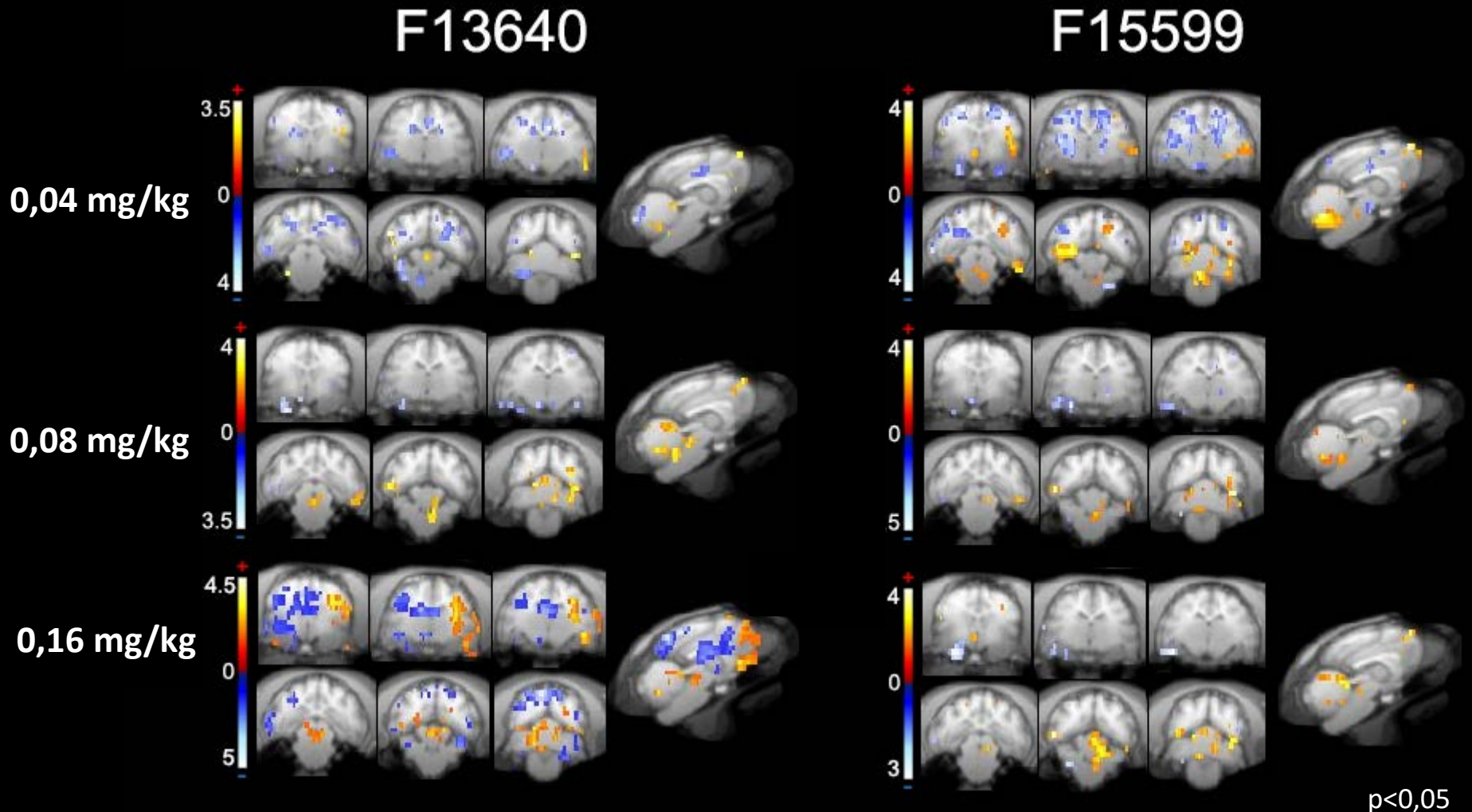


Occupation des récepteurs 5-HT_{1A} (TEP)

0,08 mg/kg



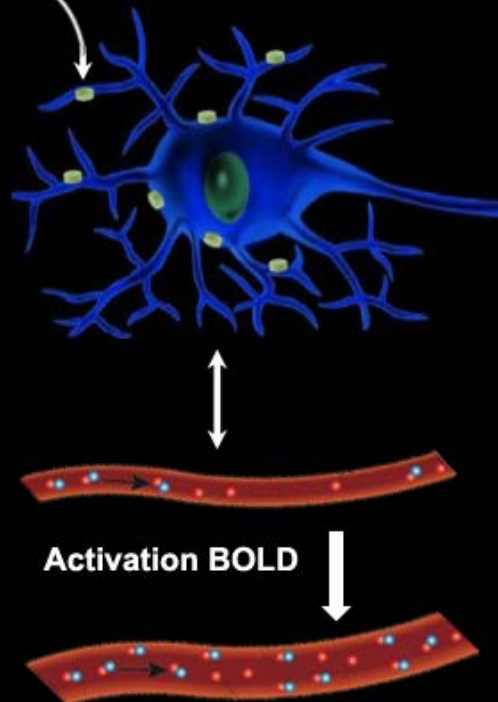
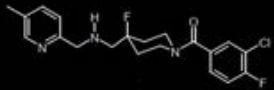
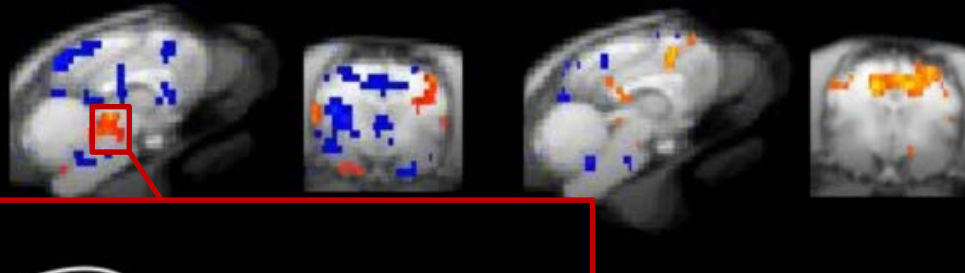
Activation cérébrale (IRMf, BOLD)



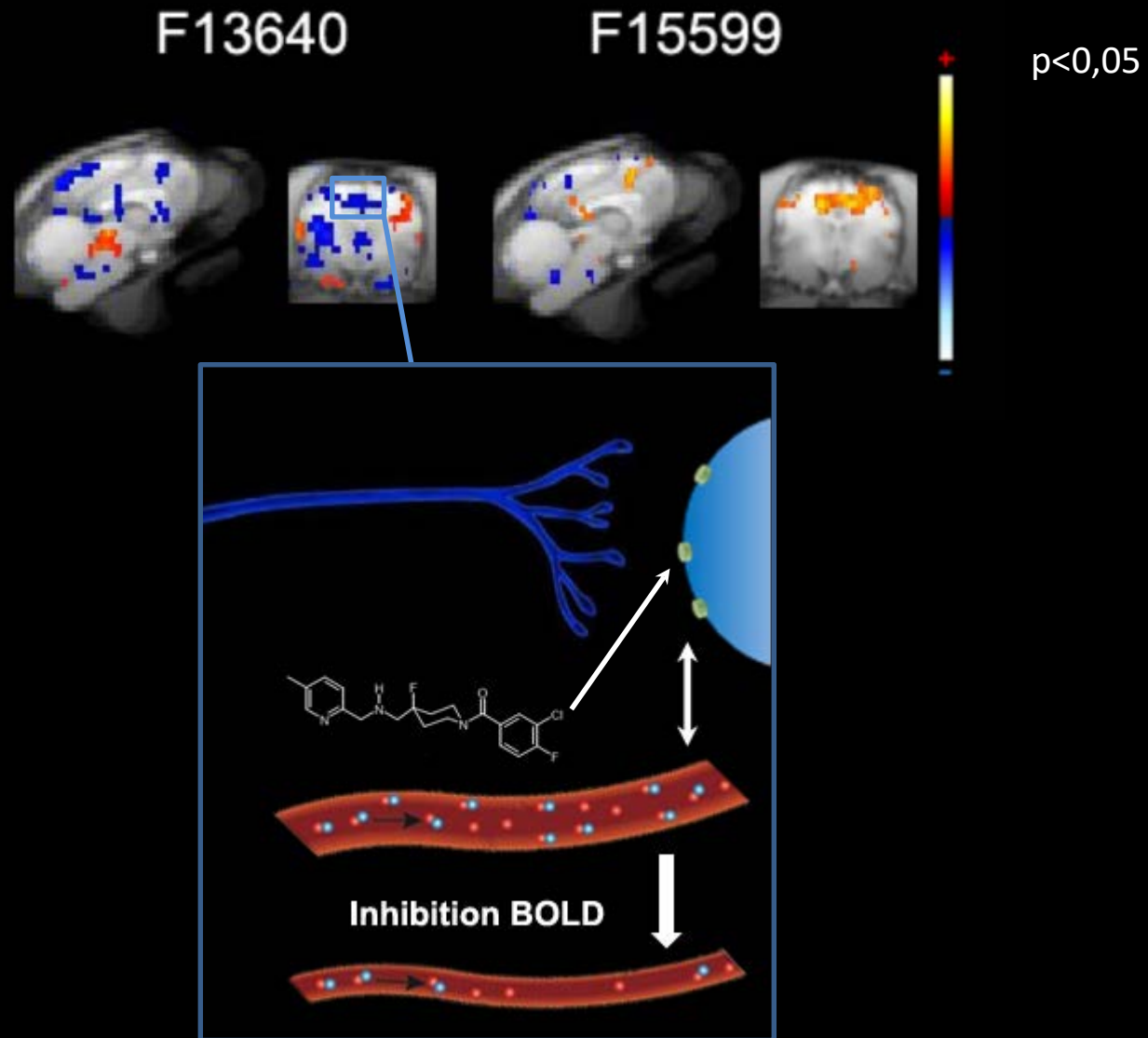
Carte de corrélation TEP/IRMf

F13640

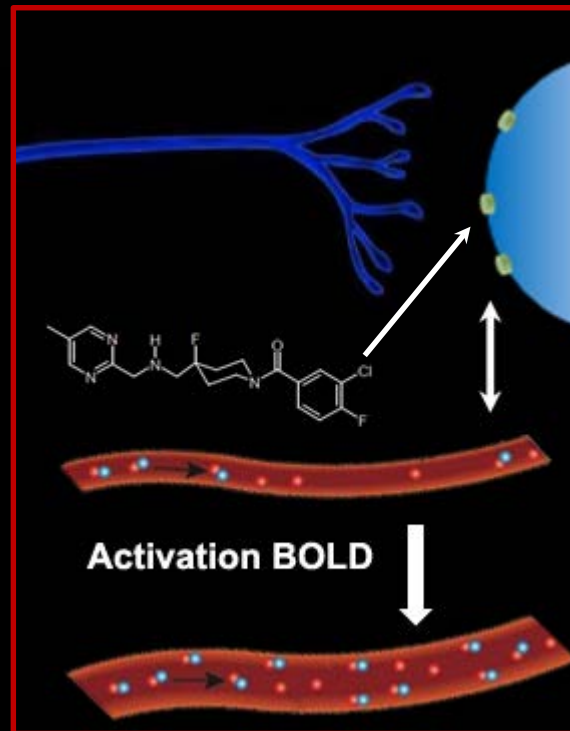
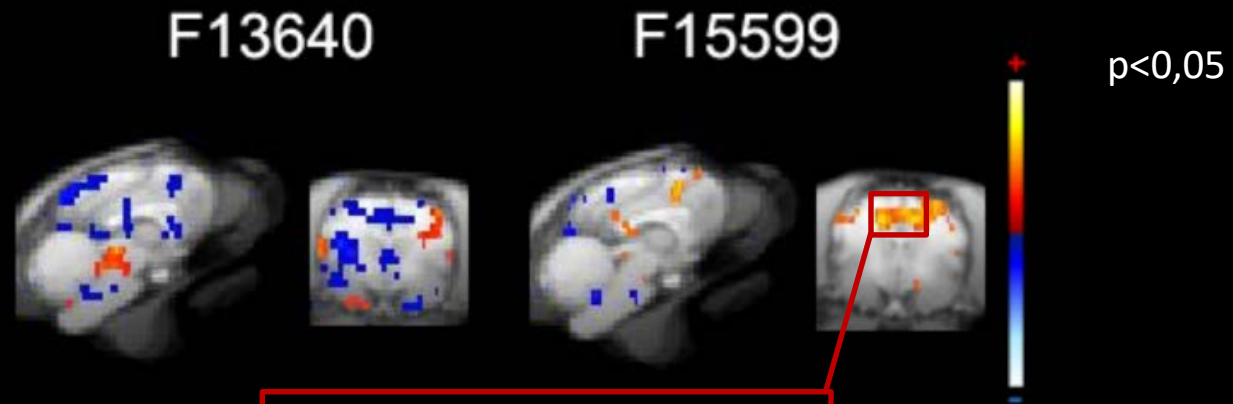
F15599



Carte de corrélation TEP/IRMf



Carte de corrélation TEP/IRMf



Conclusions

- 1^{ère} preuve par l'imagerie du concept de 'biased agonism' intégrant drug occupancy & brain activation
- Meilleure compréhension des propriétés des agonistes utile pour leurs utilisations cliniques (phases II)
- **Apports de l'imagerie TEP-IRM dans l'exploration des médicaments du SNC**
- **Imagerie translationnelle (first-in-man ?)**



Benjamin Vidal (PharmD, PhD)

Sylvain Fieux

Nicolas Costes

Jérôme Redouté

Didier Le Bars

CERMAP
imagerie du vivant

The logo for Neurolix, featuring a stylized blue gear-like shape above the word "Neurolix" in a blue sans-serif font.

Adrian Newman-Tancredi

Financements

The logo for The Michael J. Fox Foundation, featuring a stylized orange flame or leaf shape above the text "THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION" and "FOR PARKINSON'S RESEARCH" in orange capital letters.
THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION
FOR PARKINSON'S RESEARCH

The logo for Fondation neurodis, with "fondation" in a small blue font above "neurodis" in a larger blue font, where the "o" in "neurodis" is a stylized blue circle.