

# **Conception et développement de médicaments Projet Blackfan Diamond**

**AFMBD**

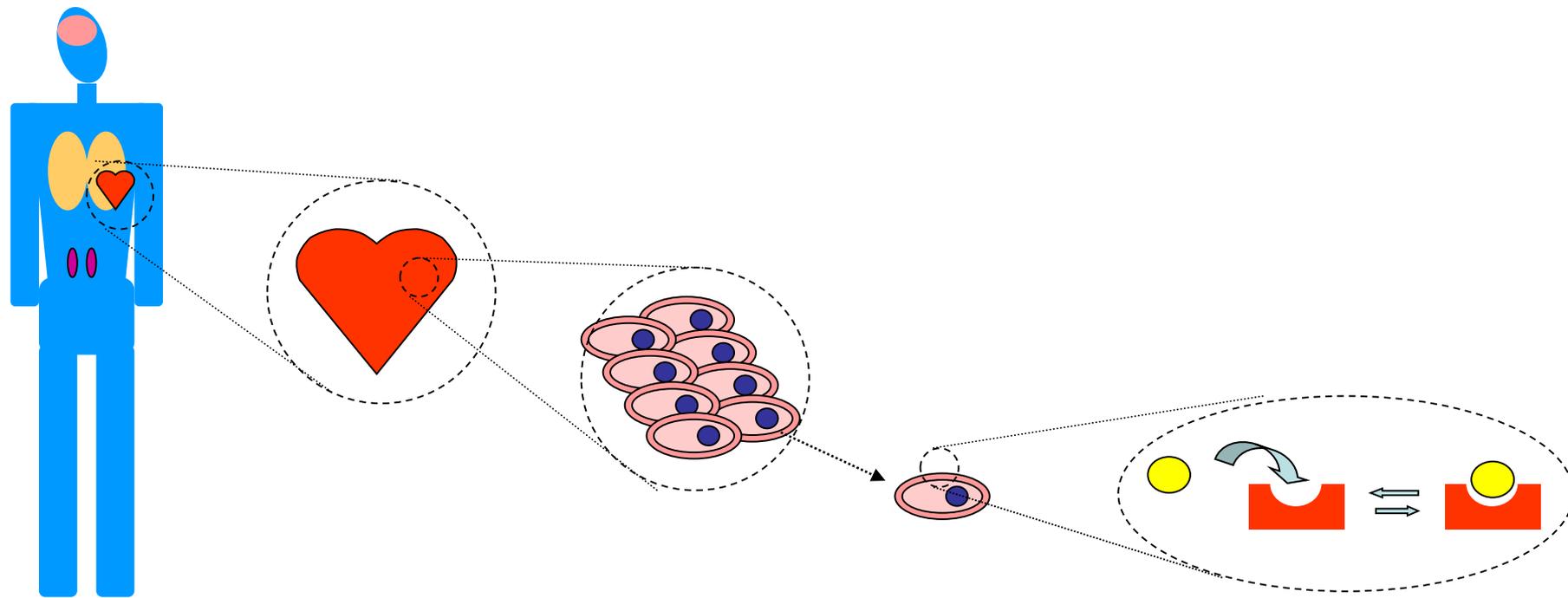
L'Envol – 3 Mai 2003 ... Toulouse 2021

## *Bonnes et mauvaises nouvelles...*

---

- 1- Nous sommes tous des gros tas de molécules...!
- 2- Tout ce qui se passe en nous est le résultat d'interactions entre ces molécules
- 3- On peut agir sur ce qui se passe en nous avec des molécules extérieures, les médicaments

# *Nous sommes tous des gros tas de molécules...!*



**individu**

**organe**

**tissu**

**cellule**

**molécules**

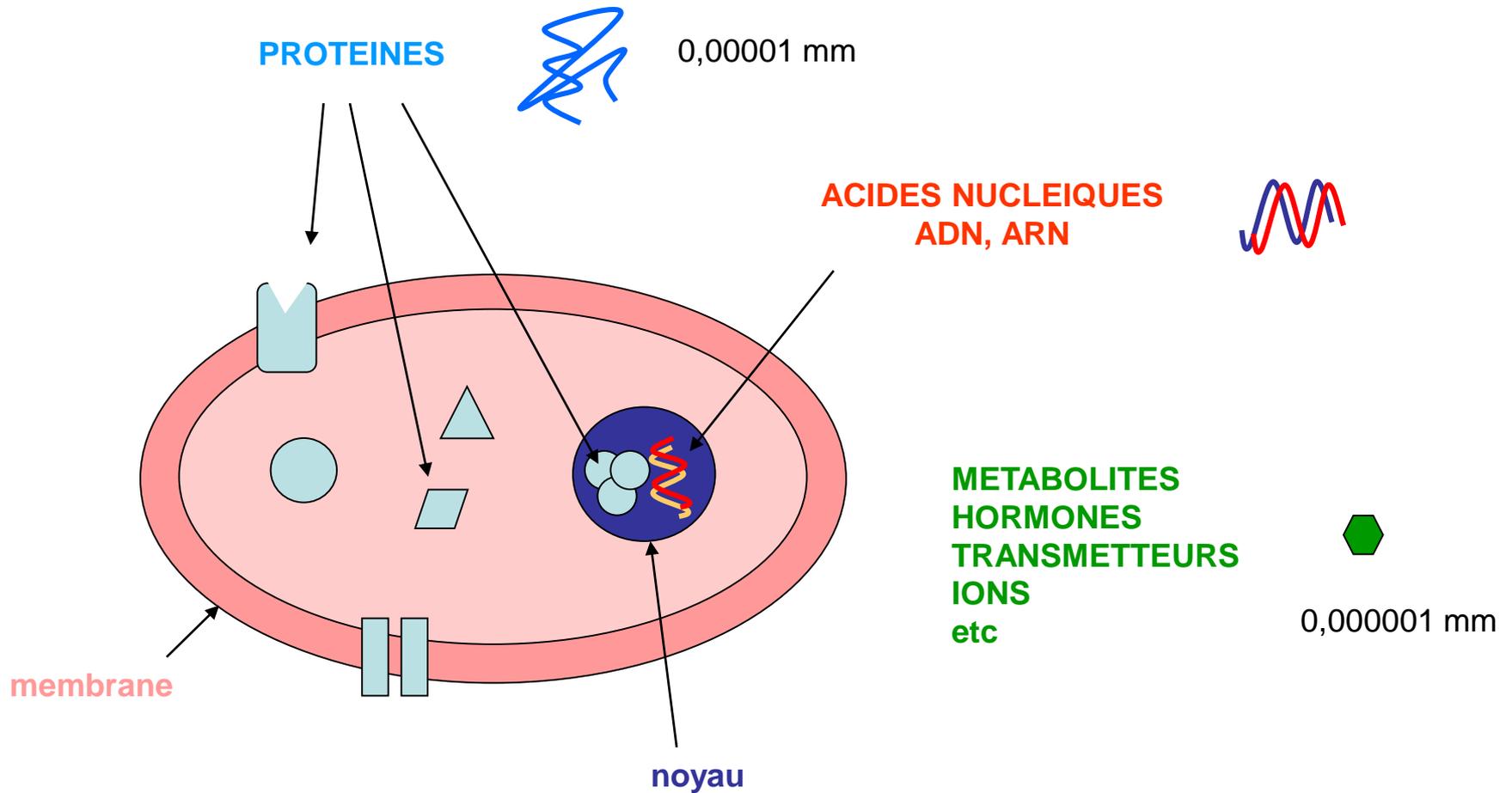
1m80

15 cm

0,05mm

**gène**

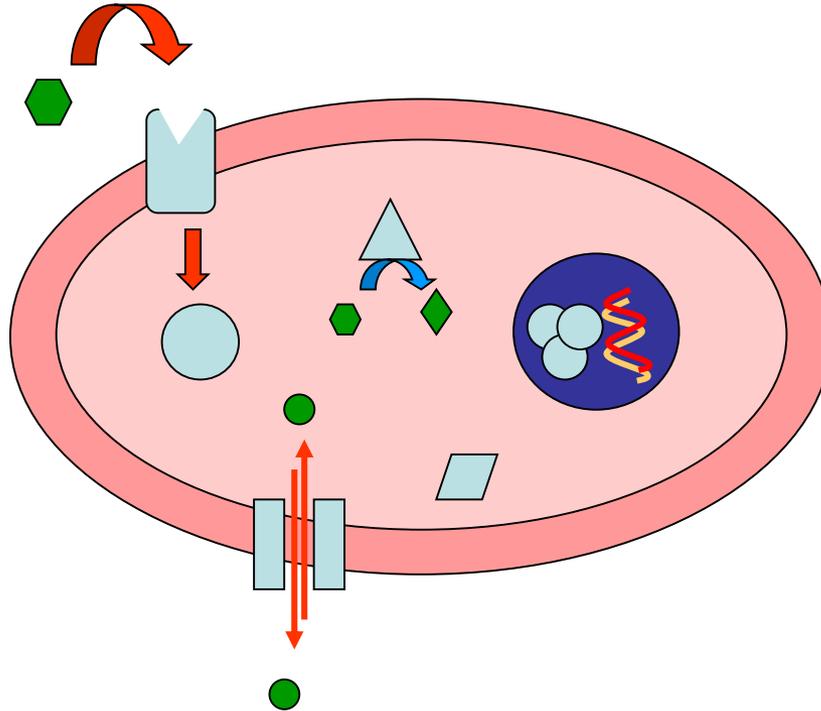
# Nous sommes tous des gros tas de molécules...!



Pas de vie sans cellule

# *Nous sommes tous des gros tas de molécules...!*

## Pas de vie sans cellule



La cellule se multiplie, vit et meurt.  
Entre temps elle assure sa fonction :  
recevoir et transmettre des signaux,  
se contracter, se dilater, transporter,  
etc...



**ACIDES NUCLEIQUES (ADN, ARN) : contrôle la fabrication des protéines**

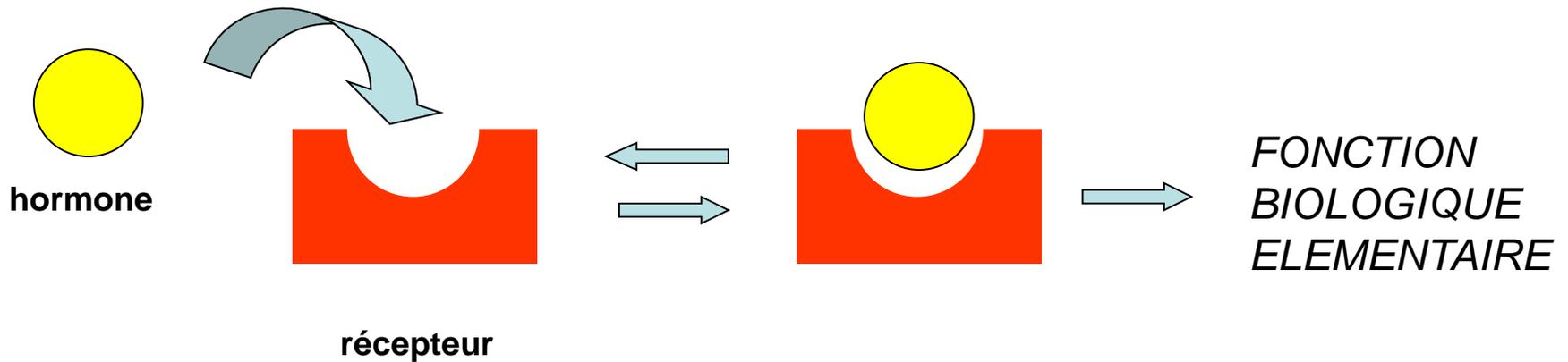
**PROTEINES : transmettent des signaux , fabriquent et détruisent des molécules**



**METABOLITES, HORMONES, TRANSMETTEURS, IONS, etc: utilisés comme signaux, comme constituants ou comme déchets à éliminer**

# *Nous sommes tous des gros tas de molécules...!*

## Fonctions biologiques élémentaires



- Toute fonction biologique est la conséquence d'une multitude de fonctions biologiques élémentaires
- Toute fonction biologique élémentaire est la conséquence de l'interaction entre deux ou plusieurs molécules

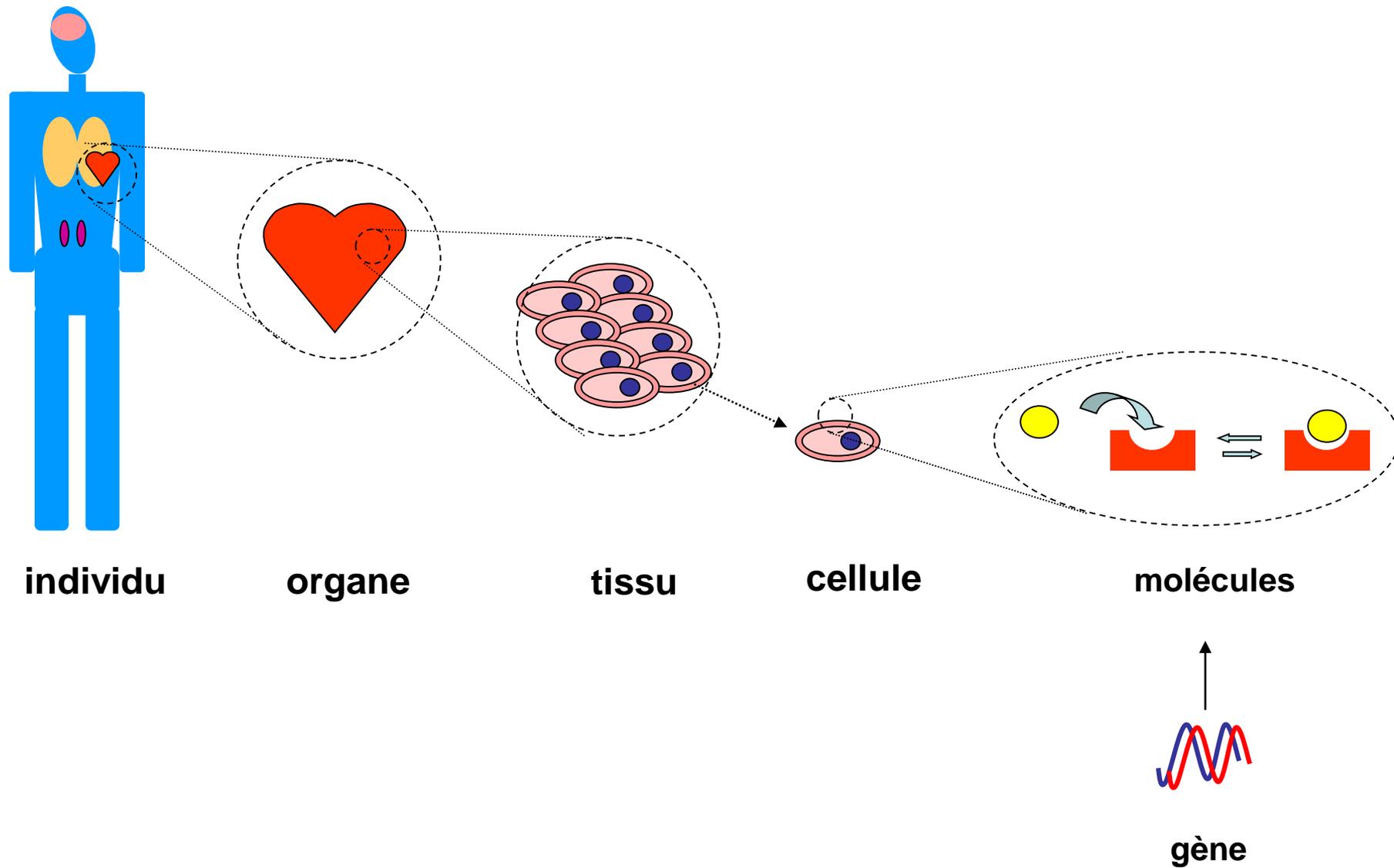
# *Soigner une maladie*

---

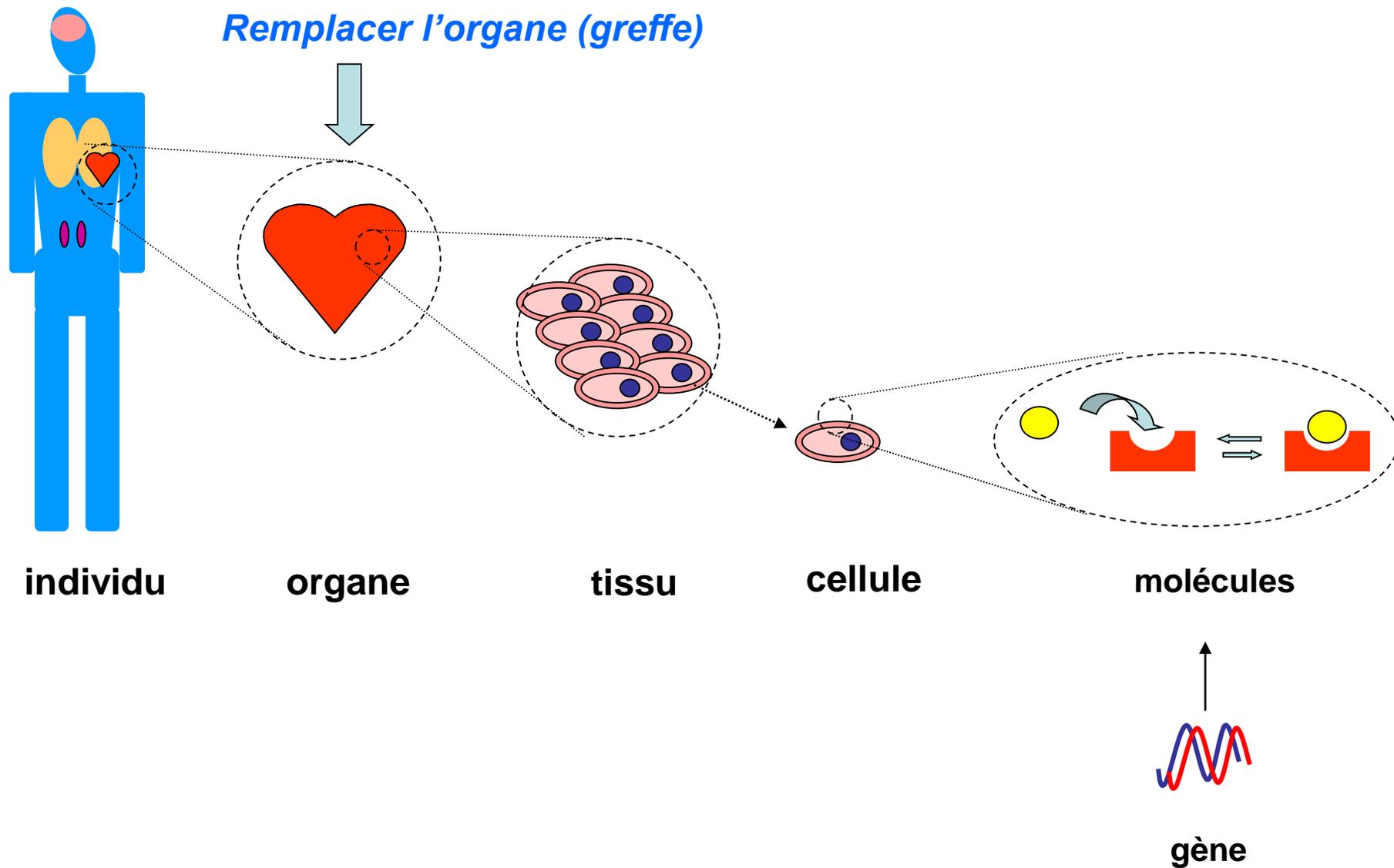
## Approche rationnelle

- 1- comprendre les causes de la maladie et de ses manifestations
- 2- trouver une stratégie pour y remédier

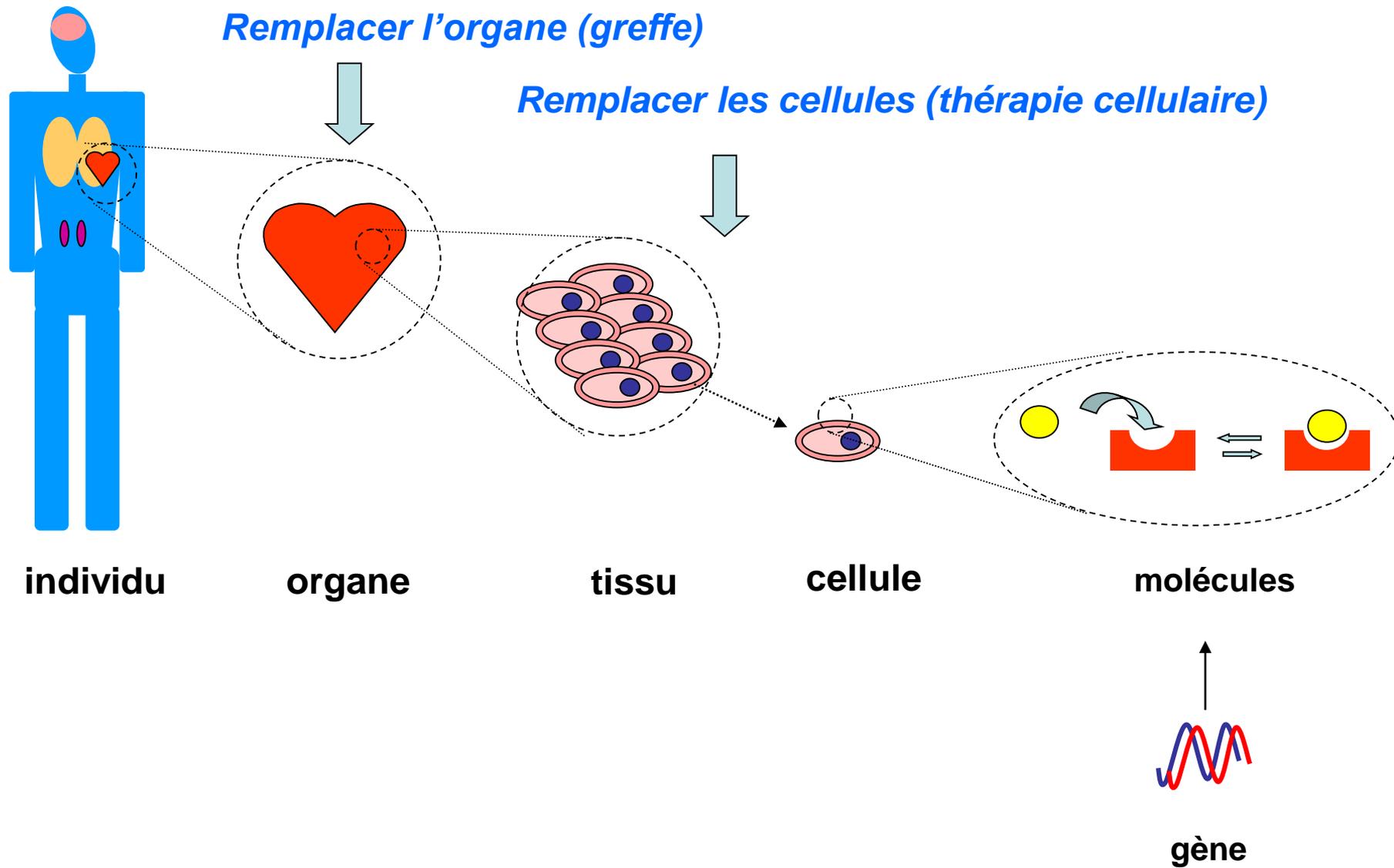
# Soigner une maladie



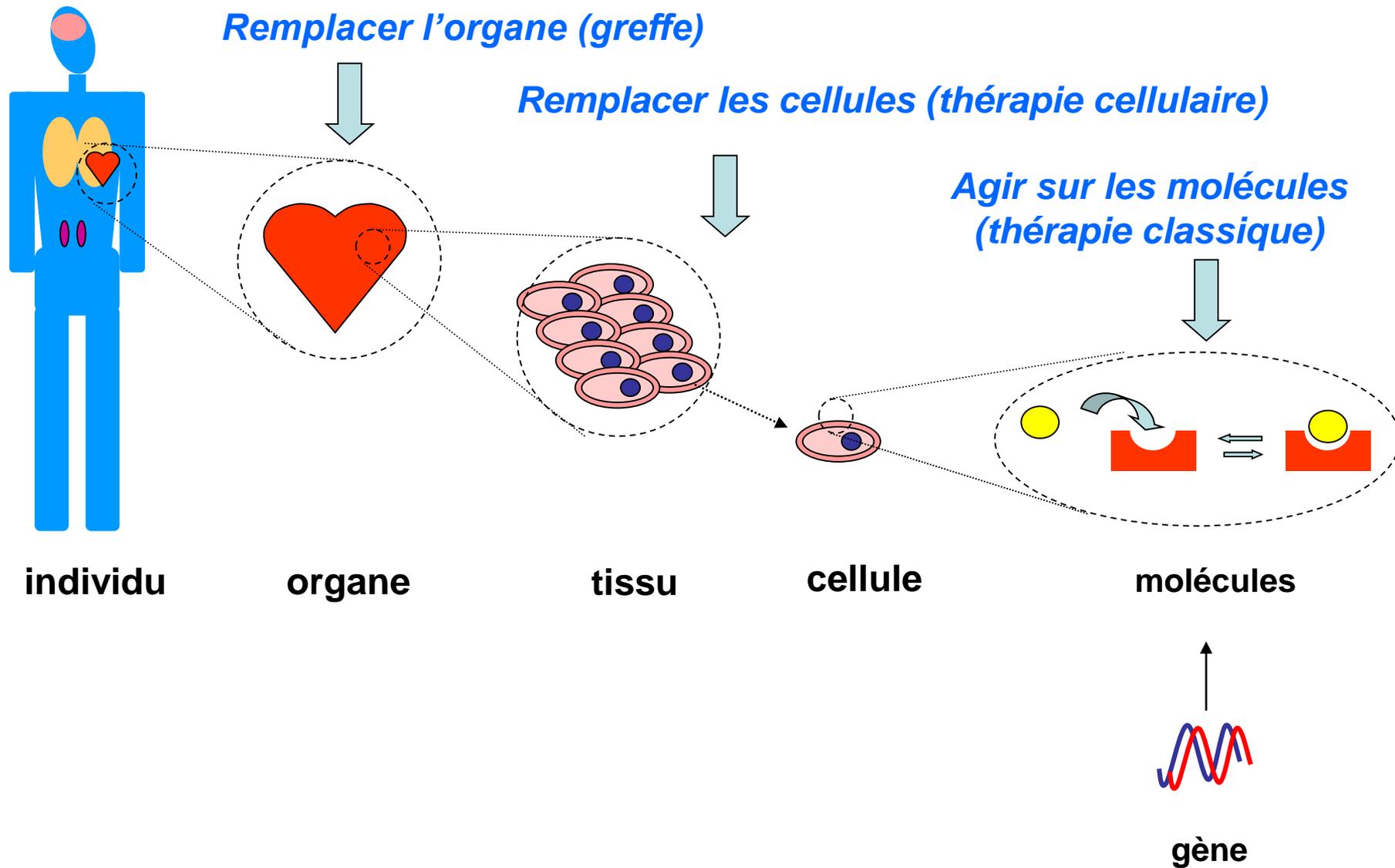
# Soigner une maladie



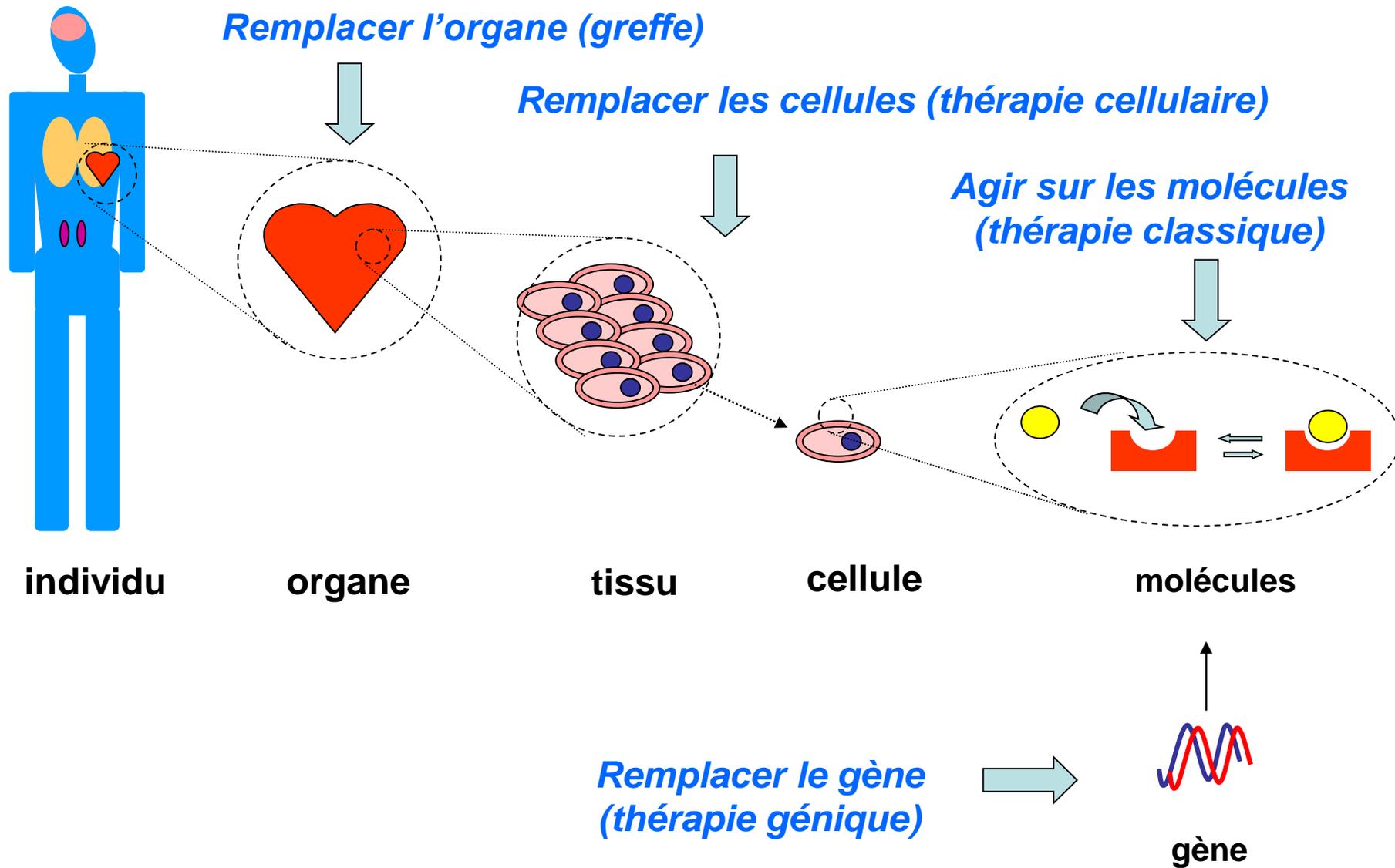
# Soigner une maladie



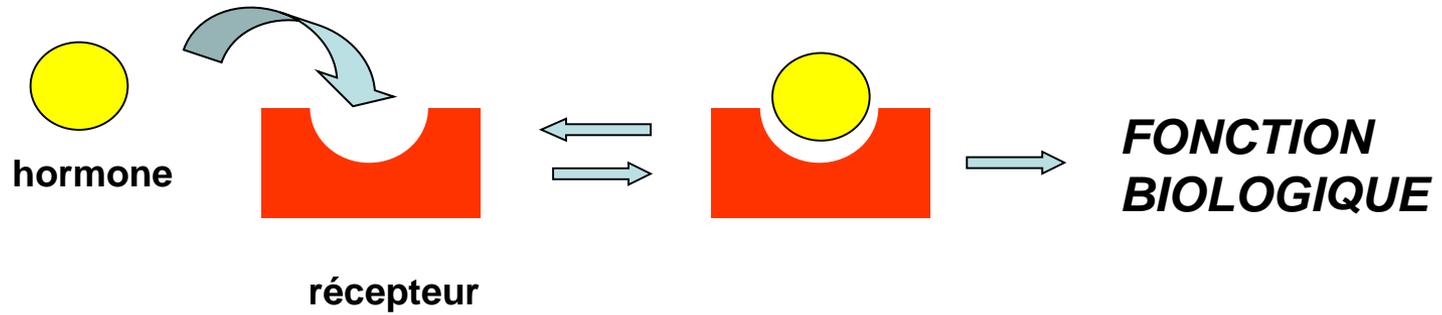
# Soigner une maladie



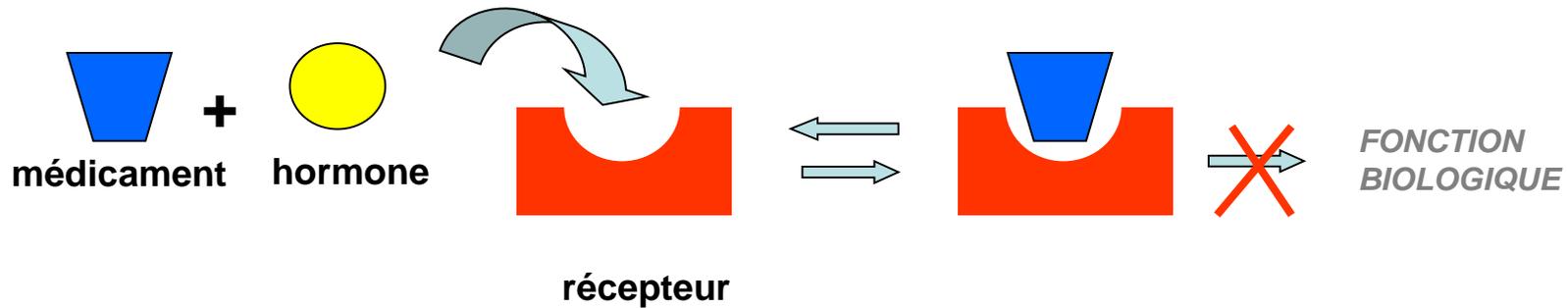
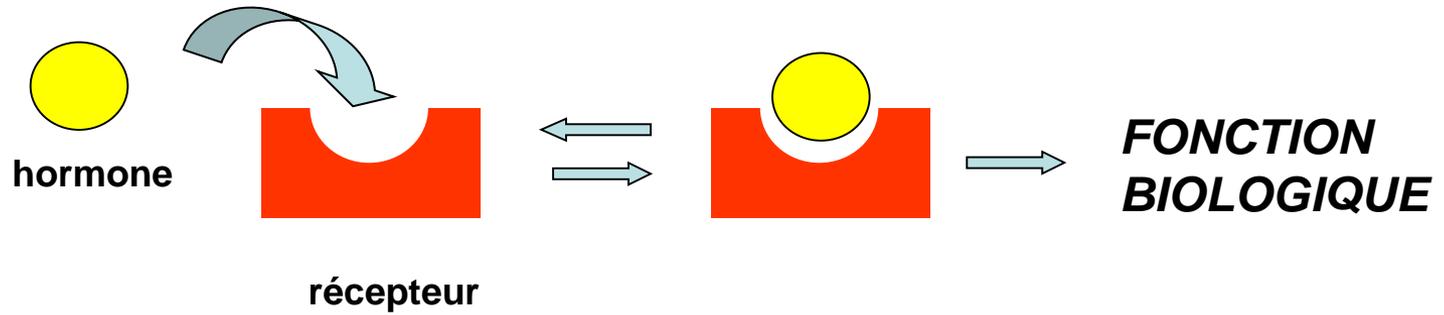
# Soigner une maladie



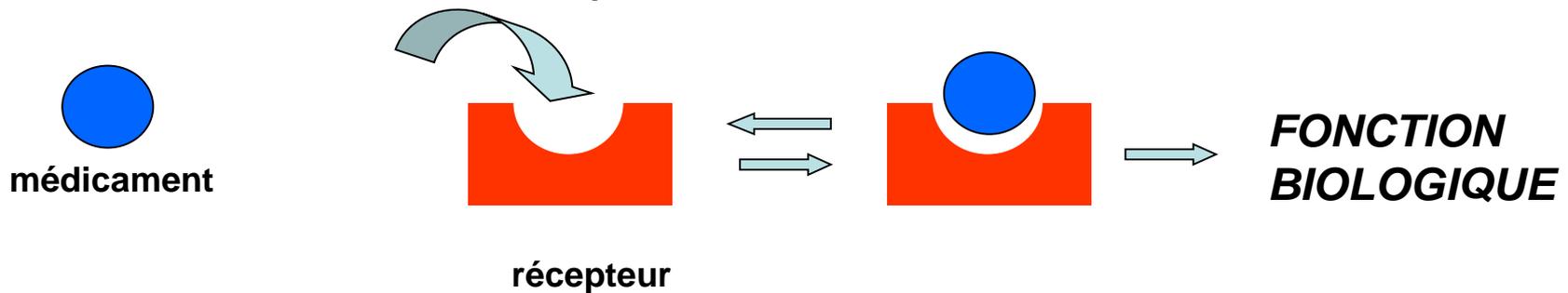
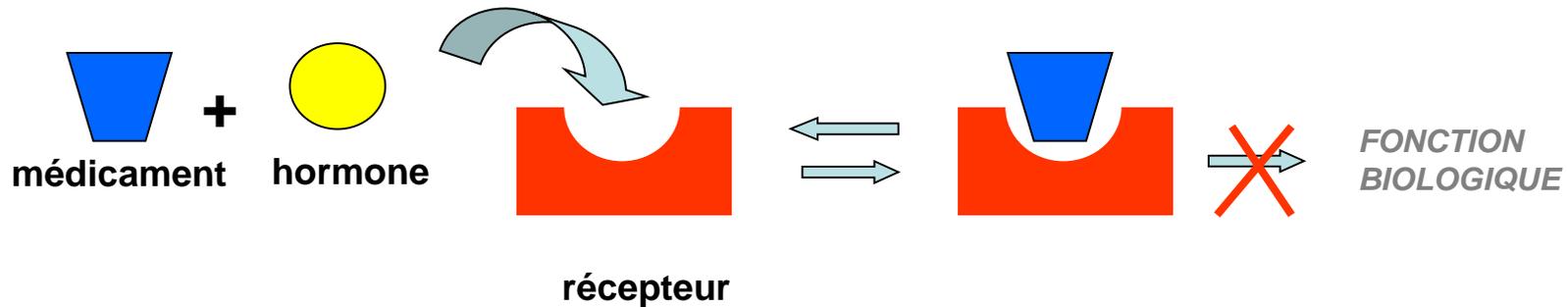
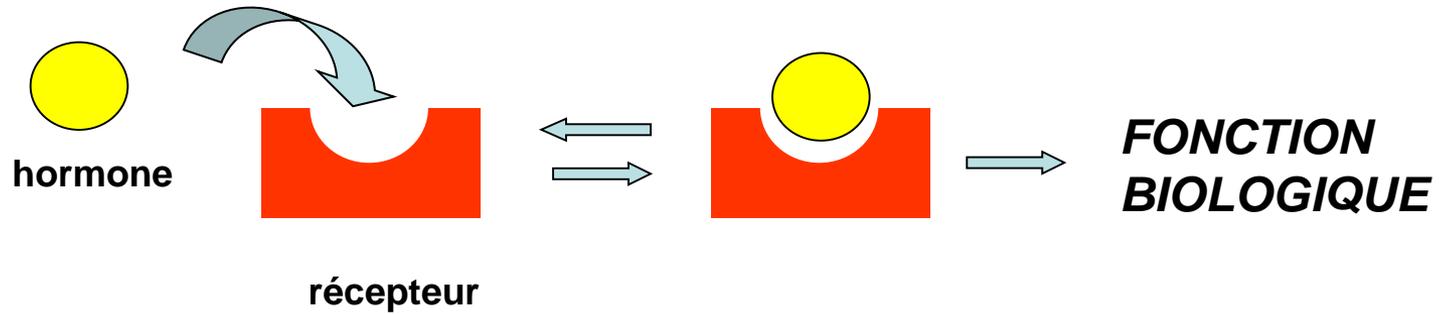
# Principe d'action des médicaments classiques



# Principe d'action des médicaments classiques



# Principe d'action des médicaments classiques



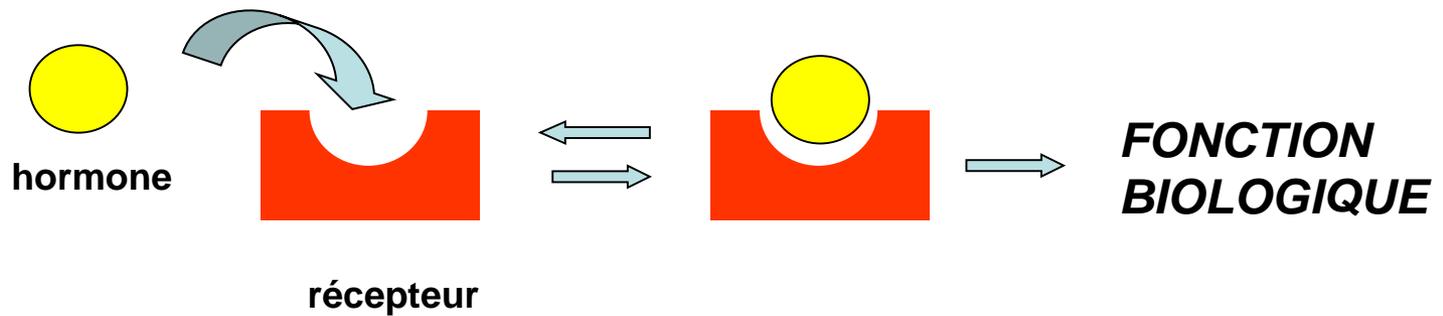
# Comment découvrir des molécules actives?

---

- **Approche structurale**
- **Approche par criblage**
- **Observation fortuite**

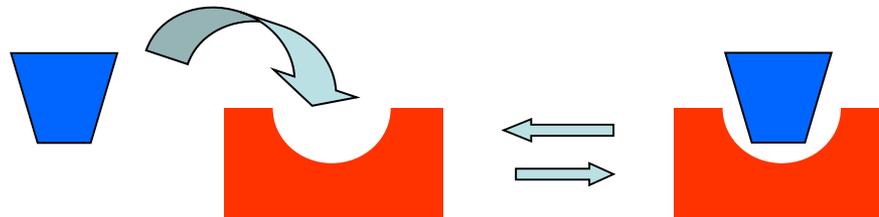
# Comment découvrir des molécules actives?

## • Approche structurale



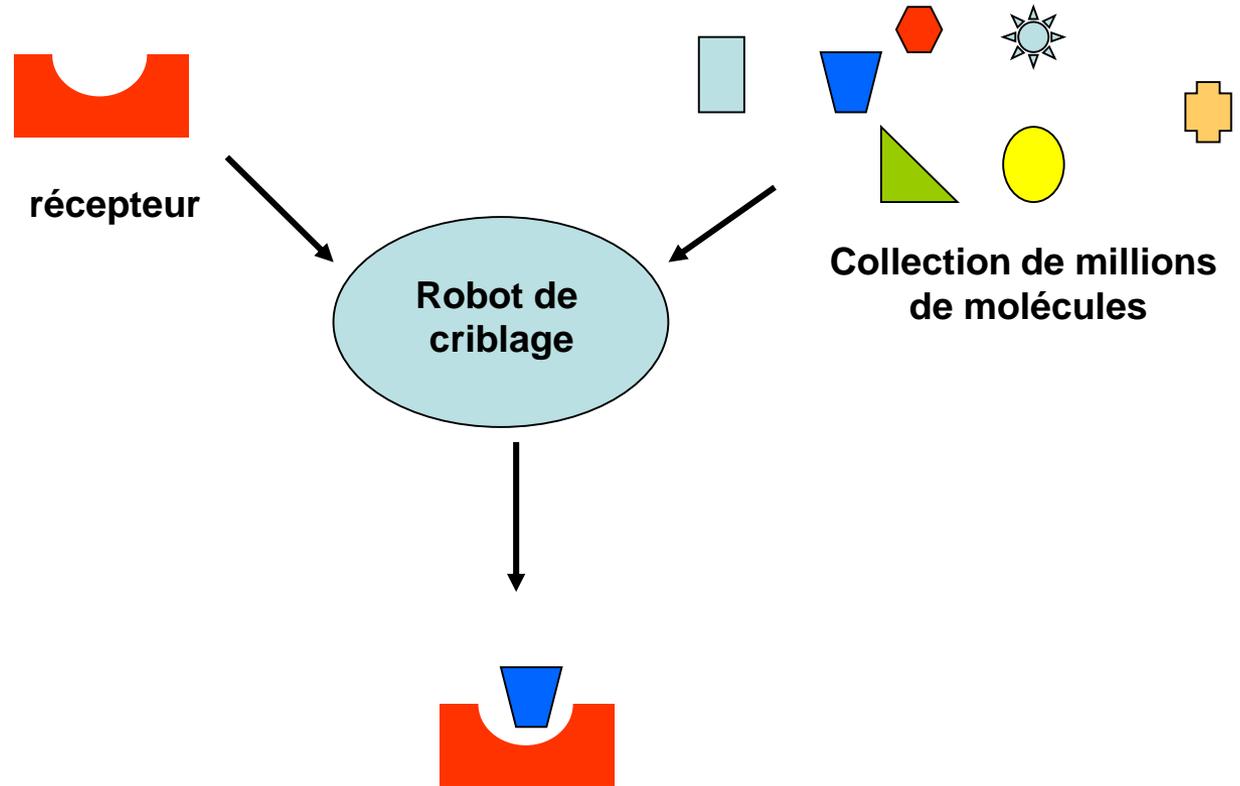
1- découvrir la structure de l'hormone et du récepteur

2- utiliser cette information pour concevoir une molécule qui prendra la place de l'hormone



# Comment découvrir des molécules actives?

## • Approche par criblage



*Découverte d'une molécule qui se fixe sur le récepteur-cible*

# Comment découvrir des molécules actives?

---

## •Observation fortuite

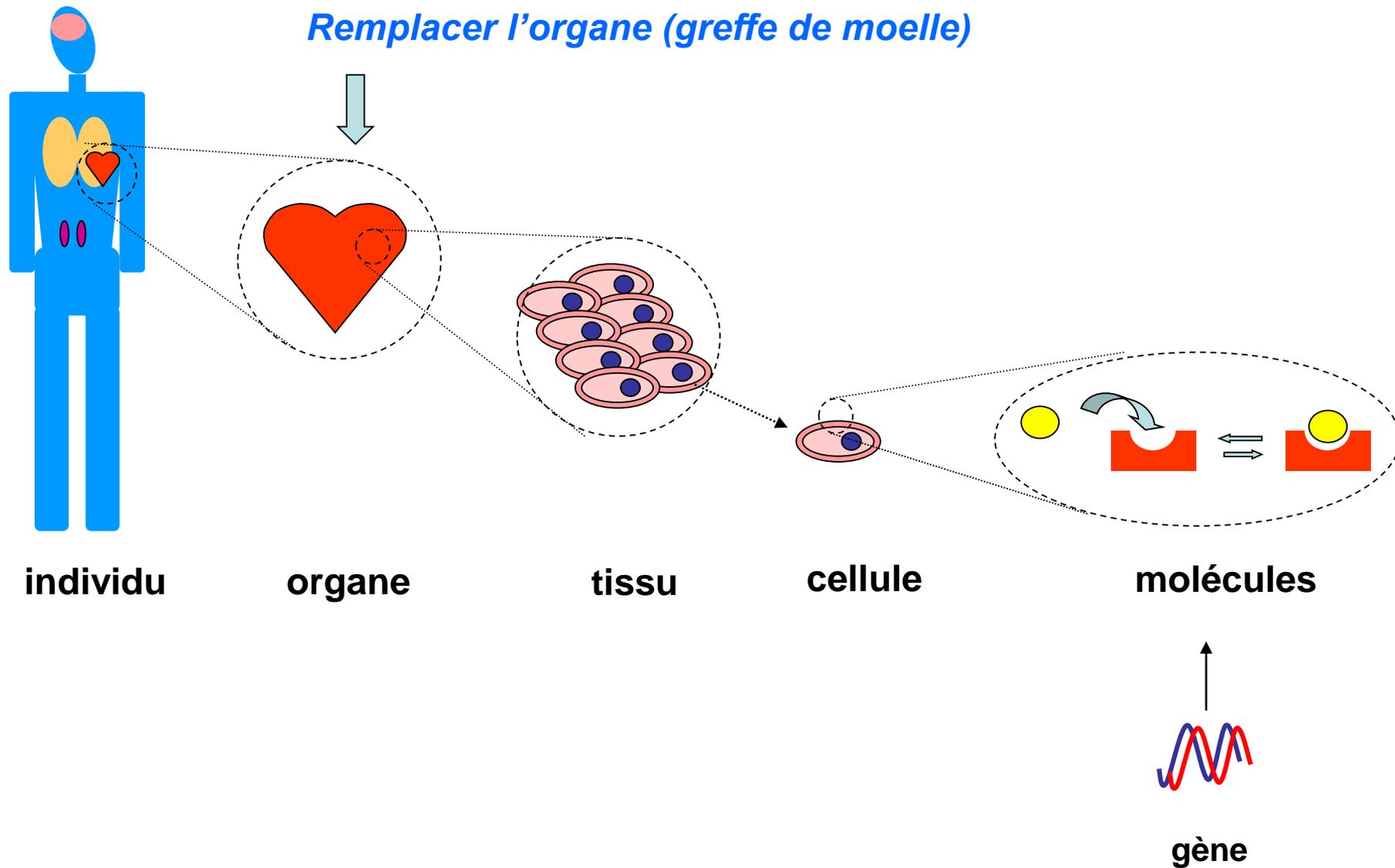
Découverte d'une activité biologique par hasard

- in vitro
- Chez l'homme

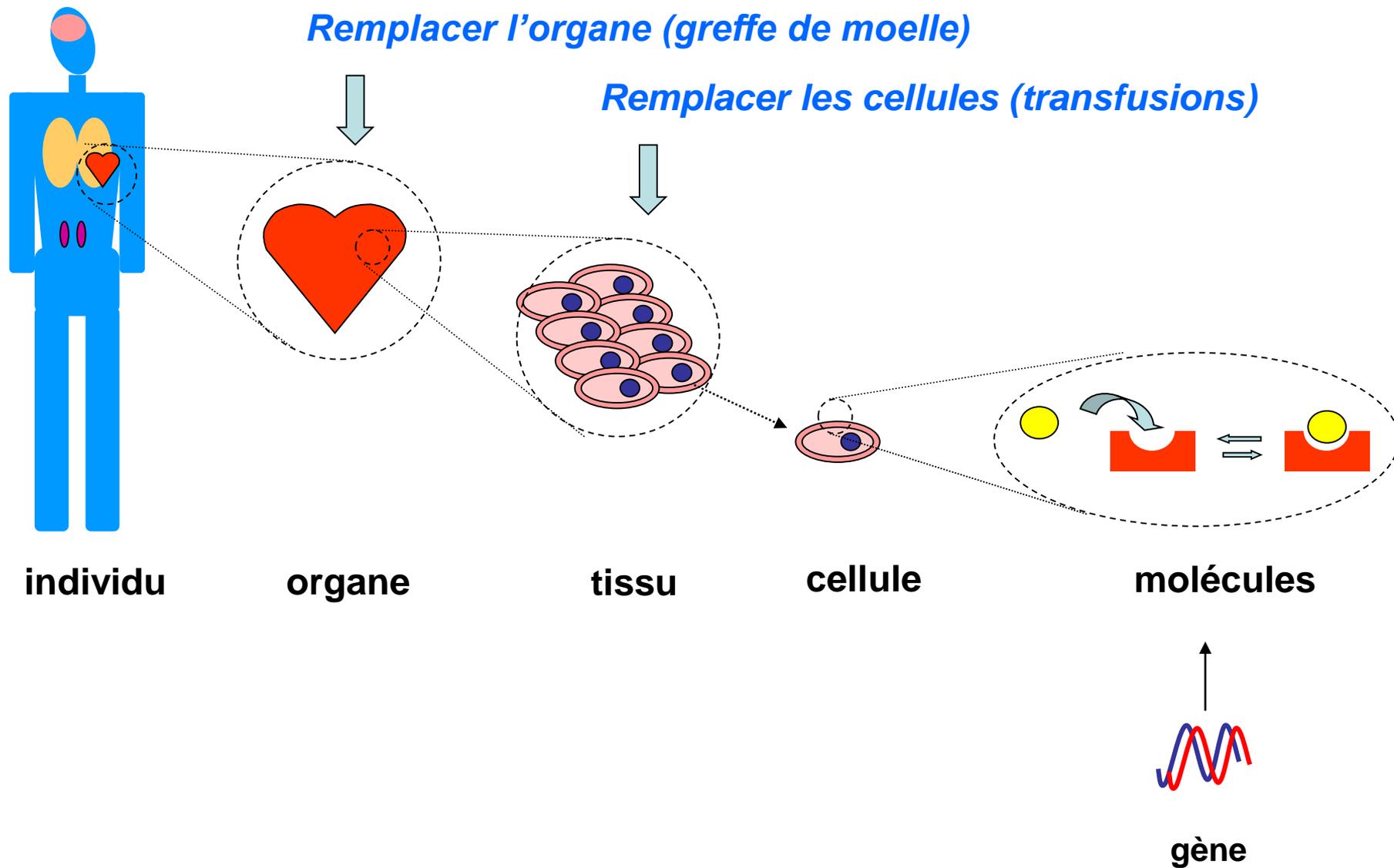
Exemples :

- morphine, pénicilline, cortisone
- Clonidine, Viagra, etc

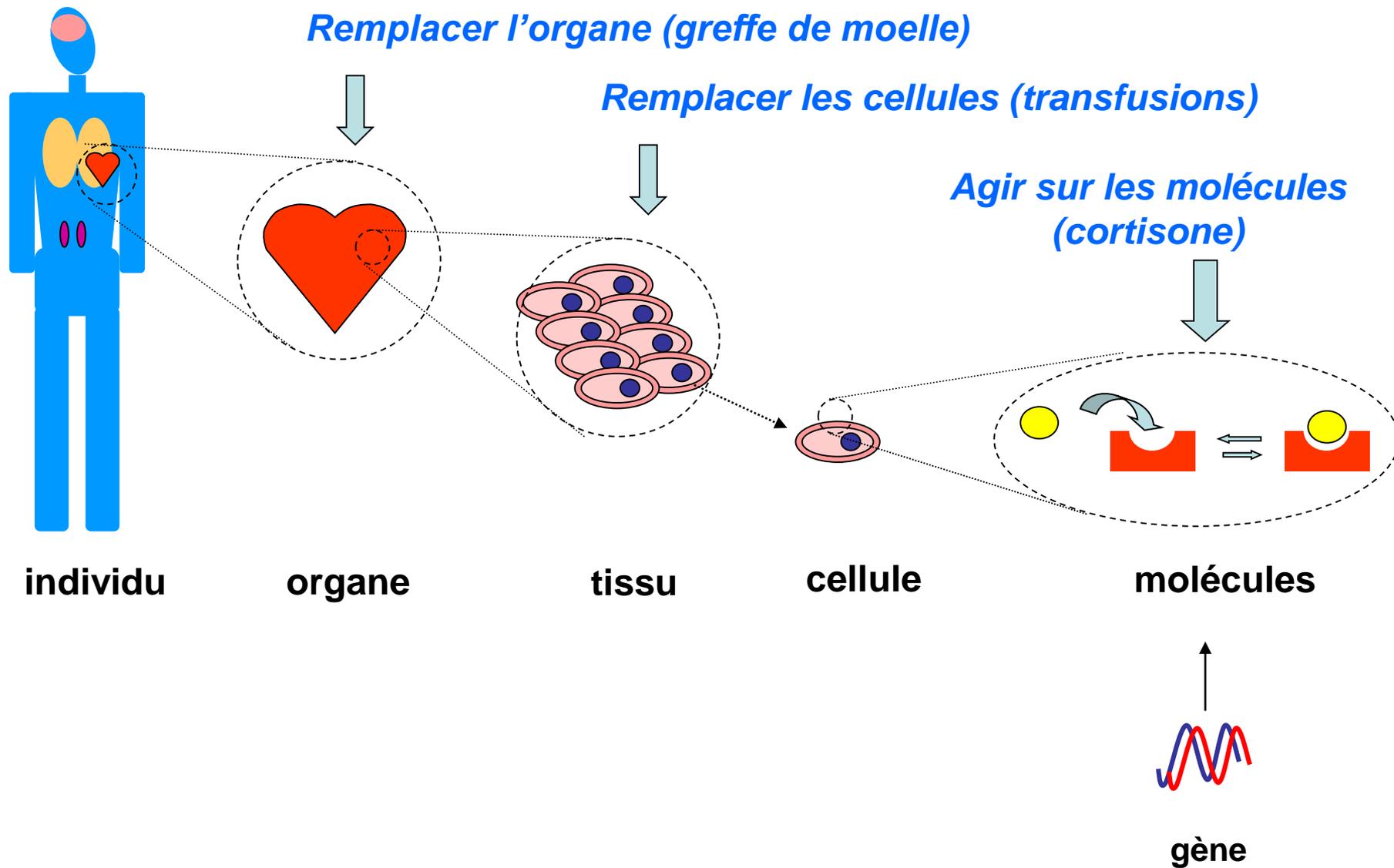
# Blackfan-Diamond : où en est on ?



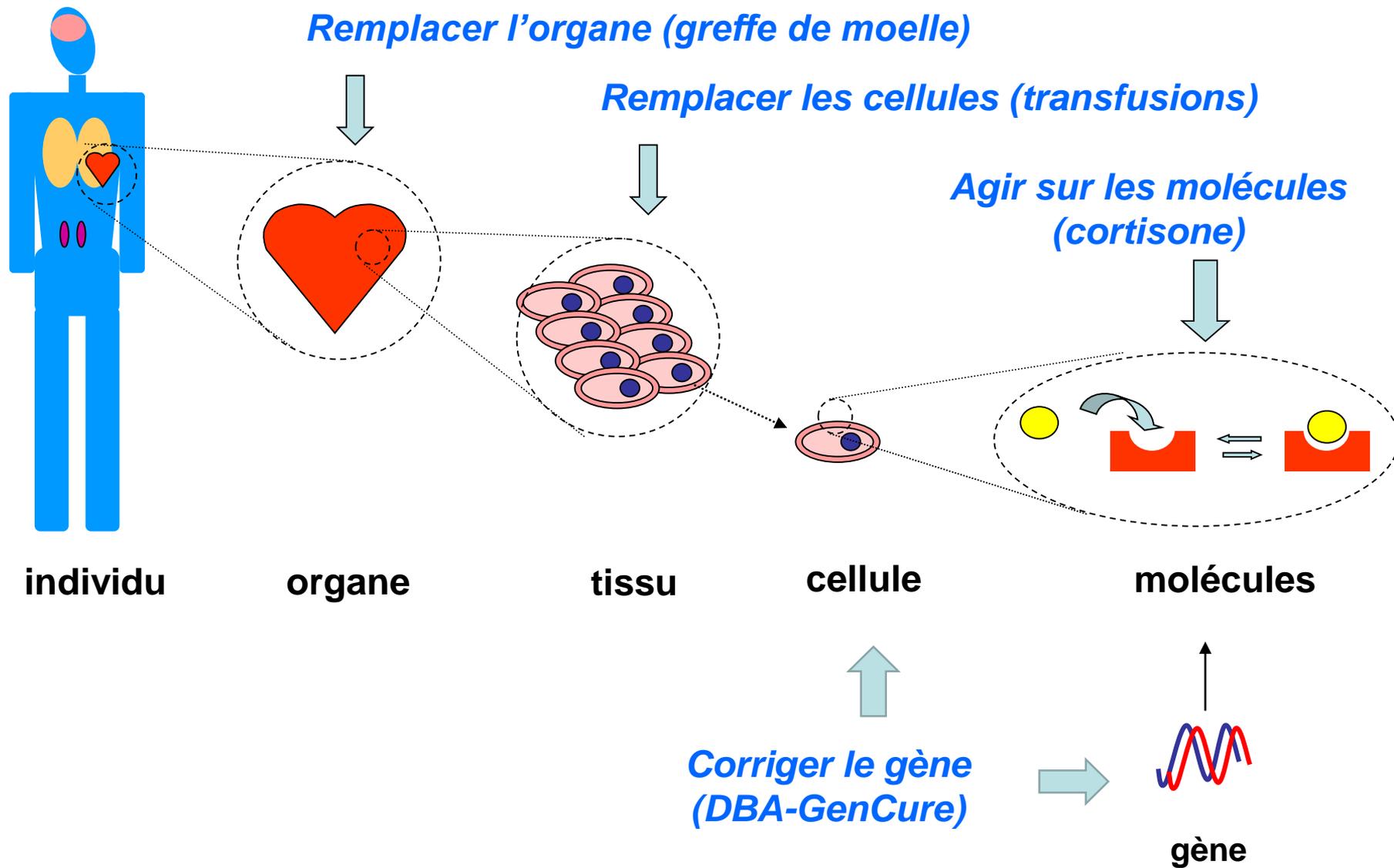
# Blackfan-Diamond : où en est on ?



# Blackfan-Diamond : où en est on ?

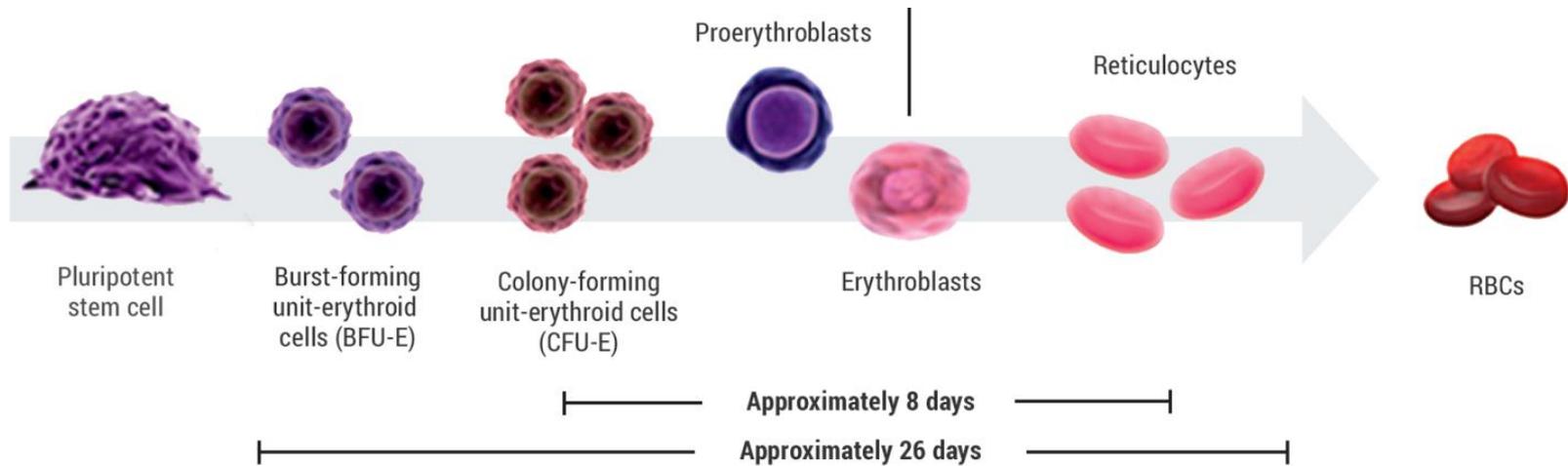


# Blackfan-Diamond : où en est on ?



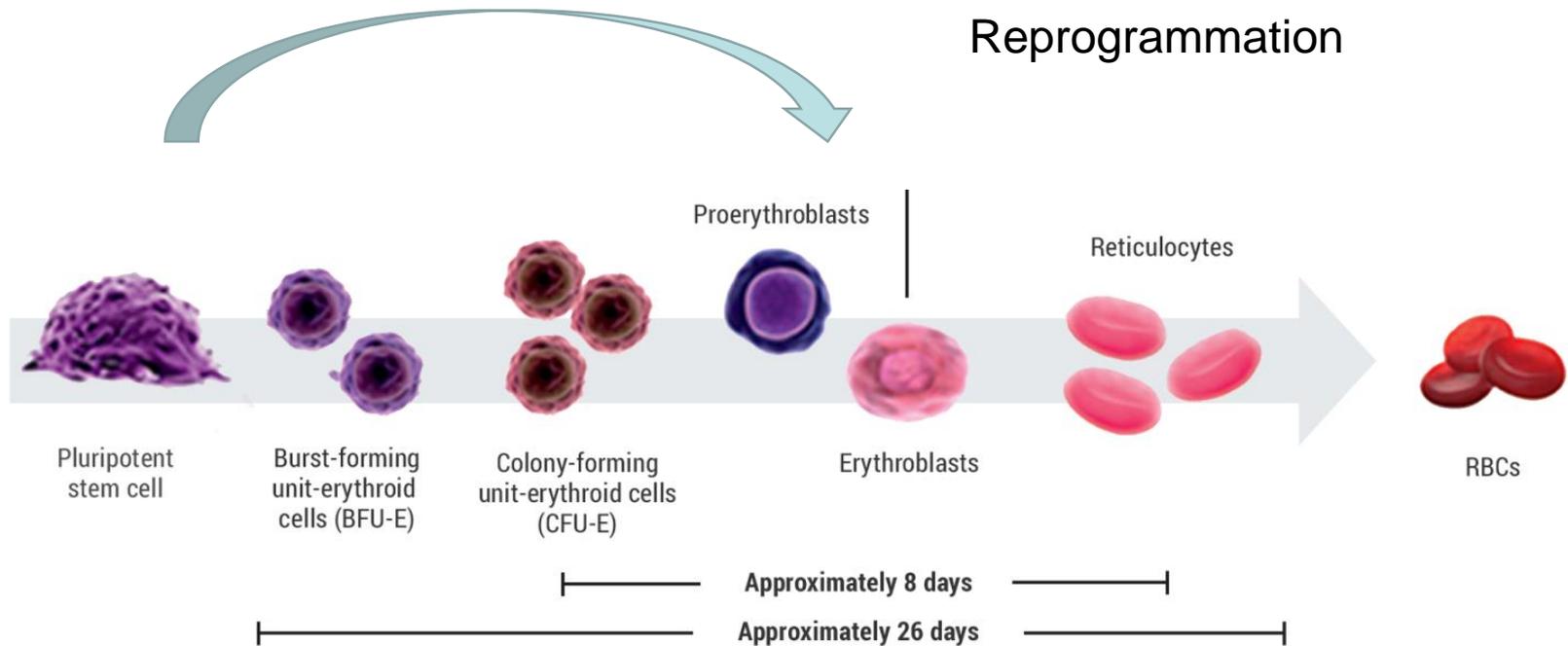
# Blackfan-Diamond : où en est on ?

## La maladie



# Blackfan-Diamond : où en est on ?

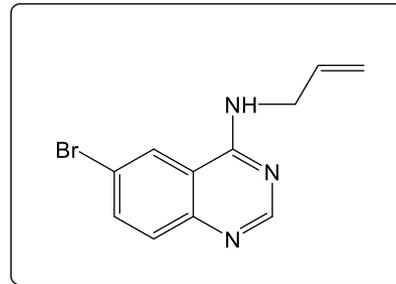
## La maladie



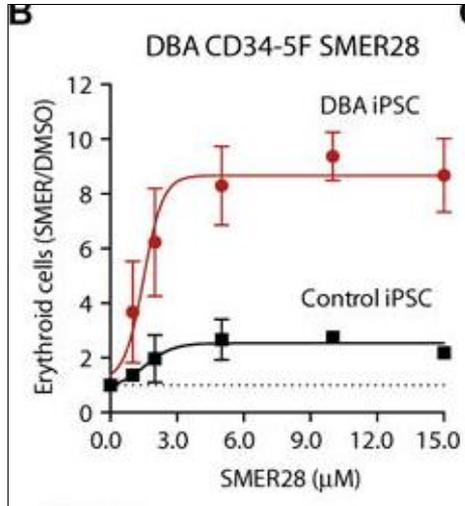
- Possibilité de mettre en culture
- Possibilité de cribler

# Blackfan-Diamond : où en est on ?

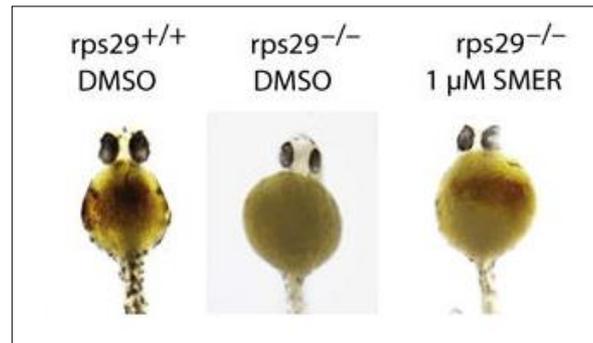
## La découverte



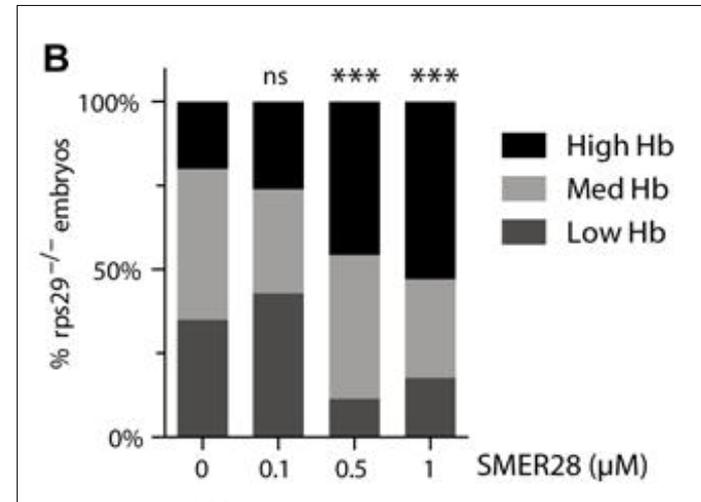
SMER28



Active la production de globules rouges in vitro



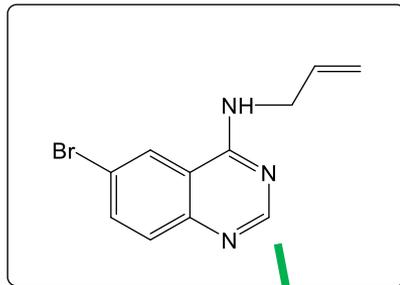
Active la production de globules rouges in vivo (poisson zèbre BD)



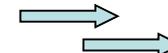
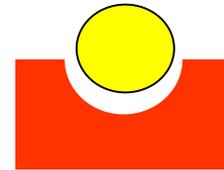
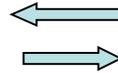
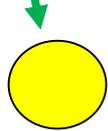
Active la production de globules rouges in vivo (souris BD)

# Blackfan-Diamond : où en est on ?

## La recherche



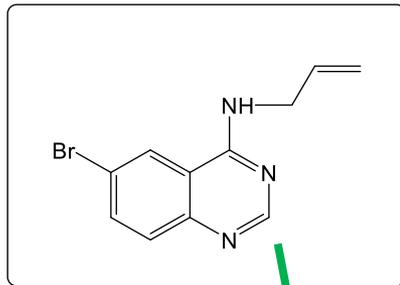
SMER28



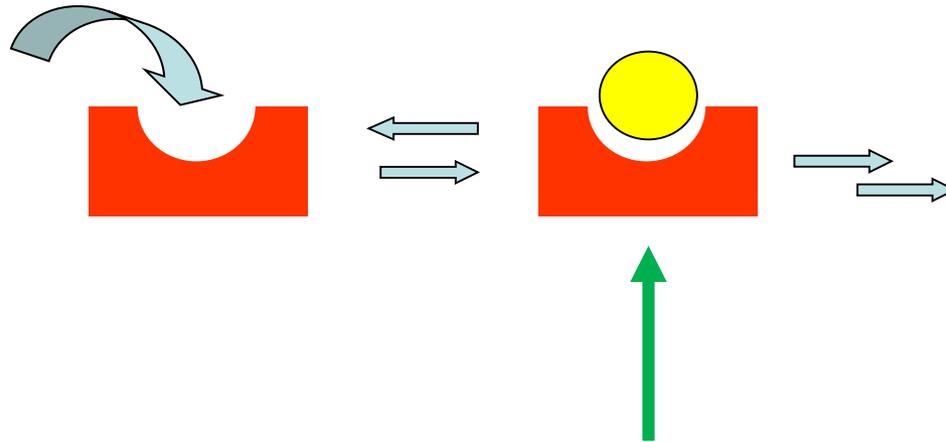
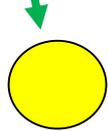
**Globules  
rouges**

**???**

## La recherche



SMER28



***Globules  
rouges***

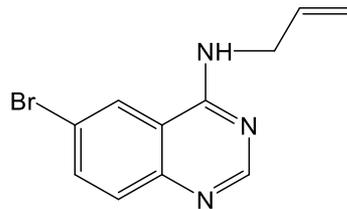
Identification de la cible :  
La protéine kinase CDK8

## La recherche

Objectifs : Modifier SMER28 pour le rendre...

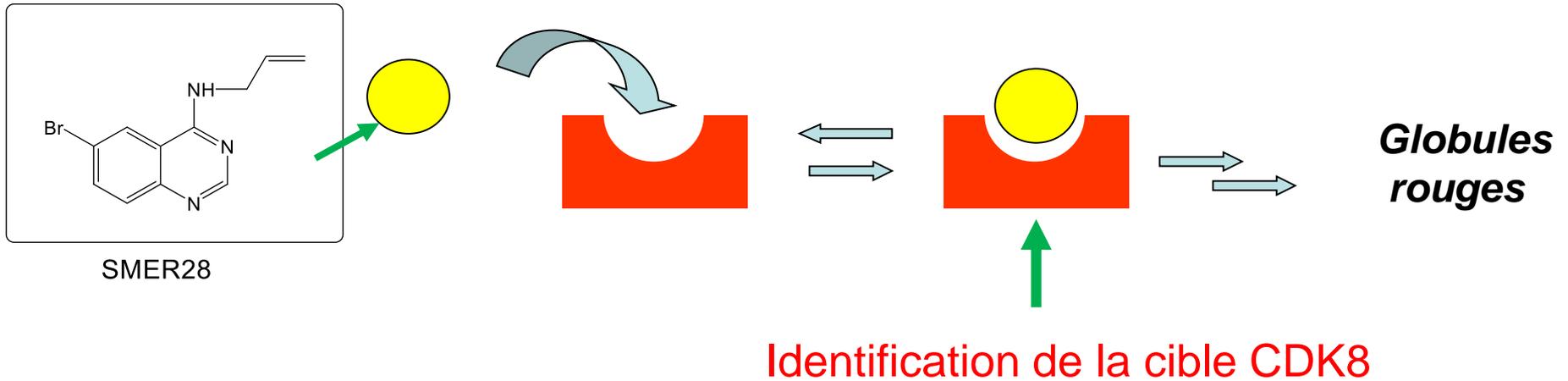
- Plus actif
- Plus sélectif
- Non toxique
- Brevetable

... et le transférer à une industrie pharmaceutique



SMER28

## Une protéine cible: CDK8



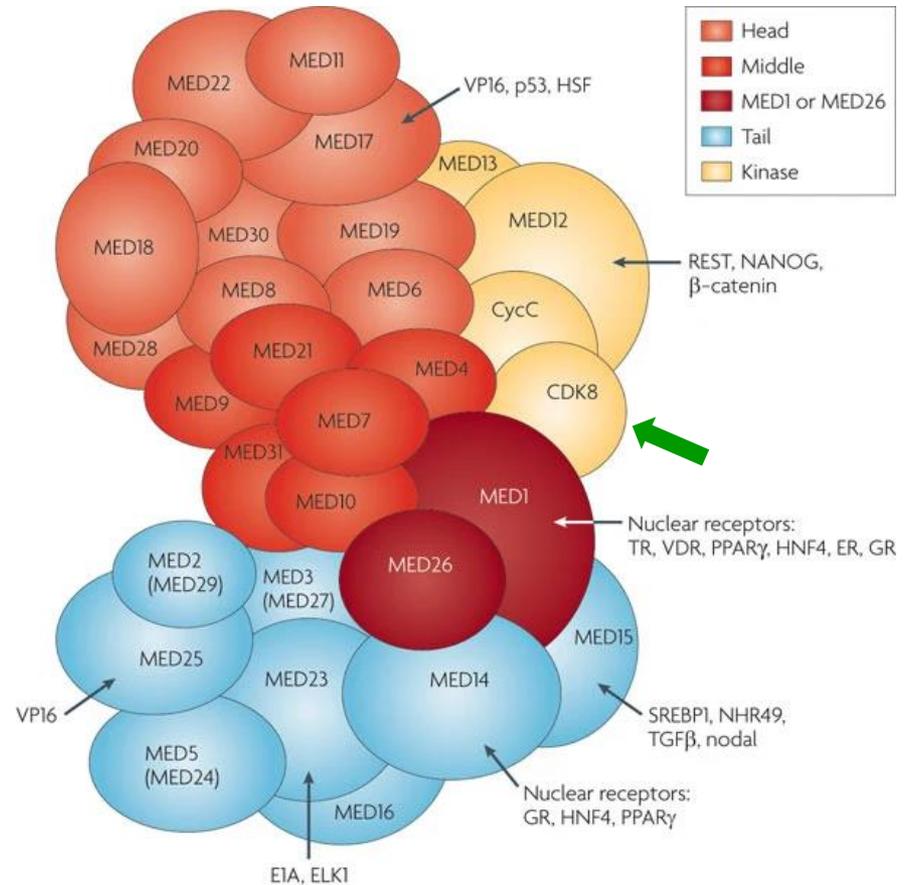
CDK8 = « cyclin-dependent kinase 8 »

kinase: grande famille de protéines très importantes

# Une protéine cible: CDK8

CDK8 fait partie d'un complexe de protéines: le Mediator

Rôle: régulation de la transcription (ADN → ARNm)



Nature Reviews | Genetics

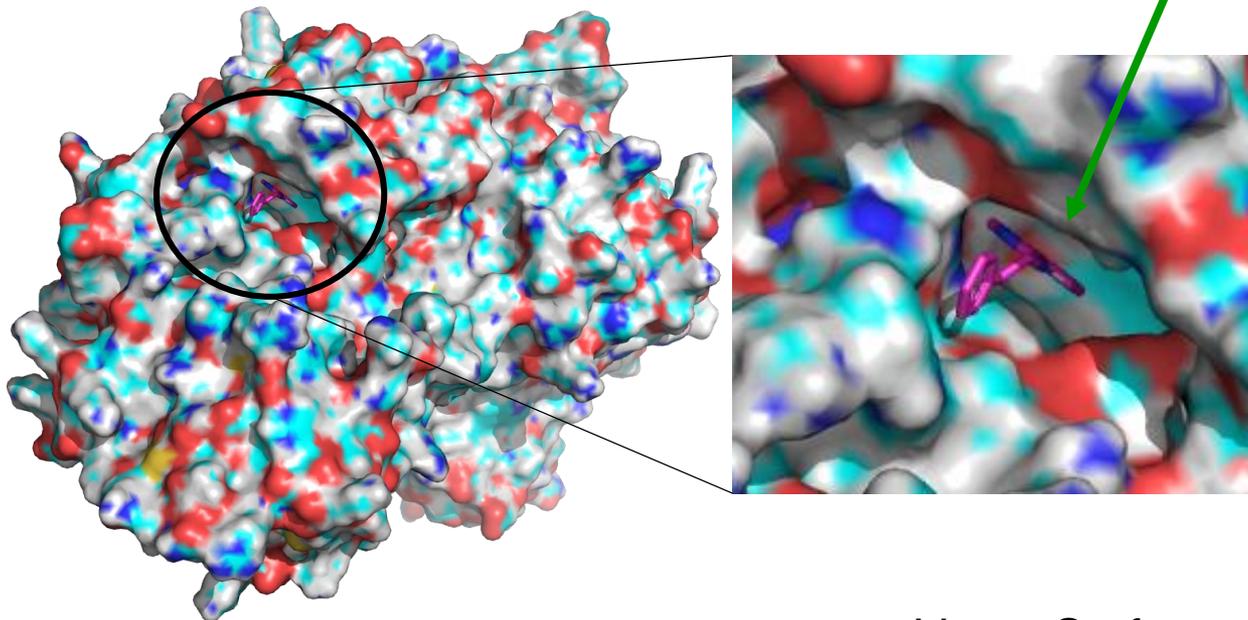
A quoi ressemble CDK8 exactement?

Ou se fixe SMER28?

Malik, S., Roeder, R. *Nat Rev Genet* 11, 761–772 (2010)

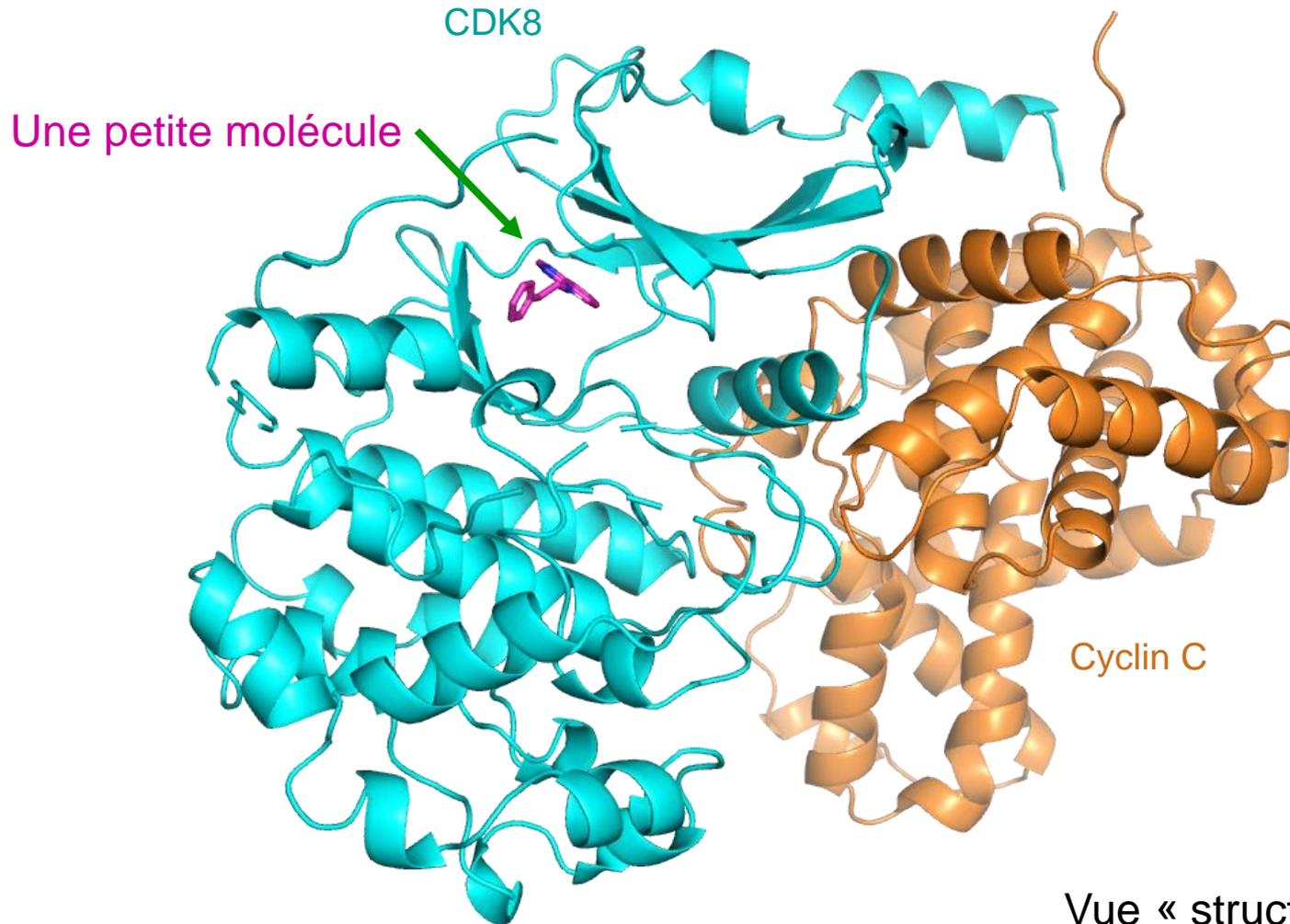
## *Rationaliser la conception de médicament avec la structure de CDK8*

- ❑ Protéine = ensemble d'atomes reliés entre eux formant une chaîne
- ❑ Structure 3D = une image figée d'ensemble d'atomes connectés de manière particulière
- ❑ Identification du site de liaison



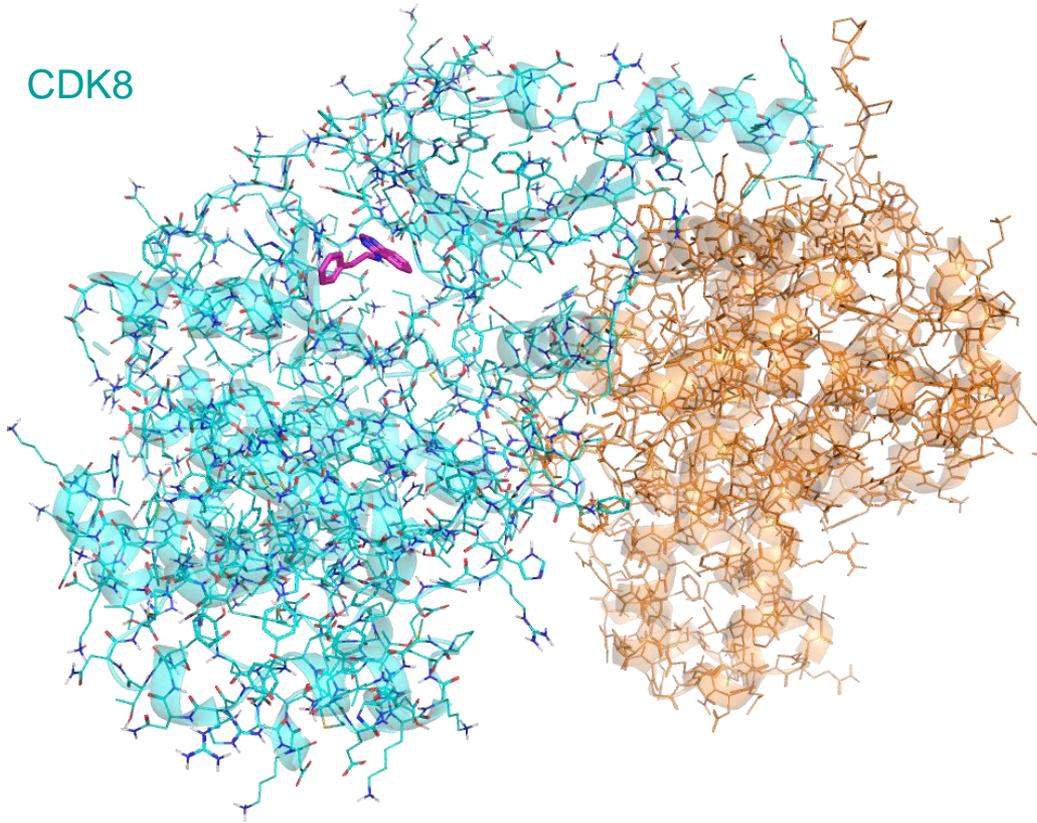
Vue « Surface » atomique

# Rationaliser la conception de médicament avec la structure de CDK8

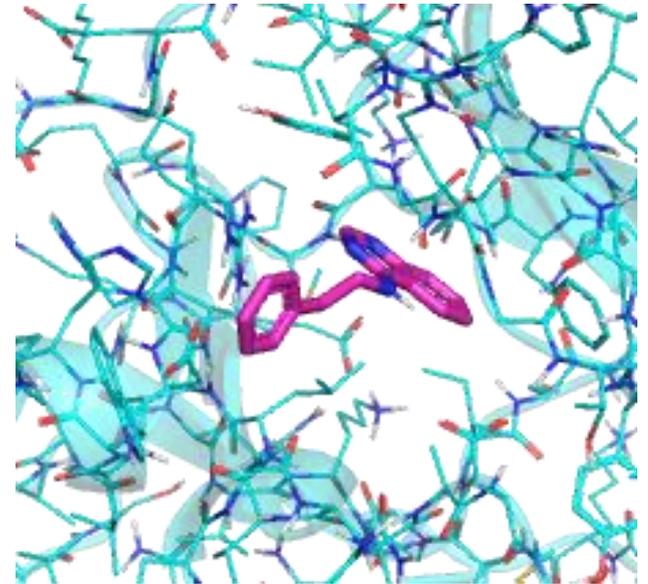


# Rationaliser la conception de médicament avec la structure de CDK8

CDK8

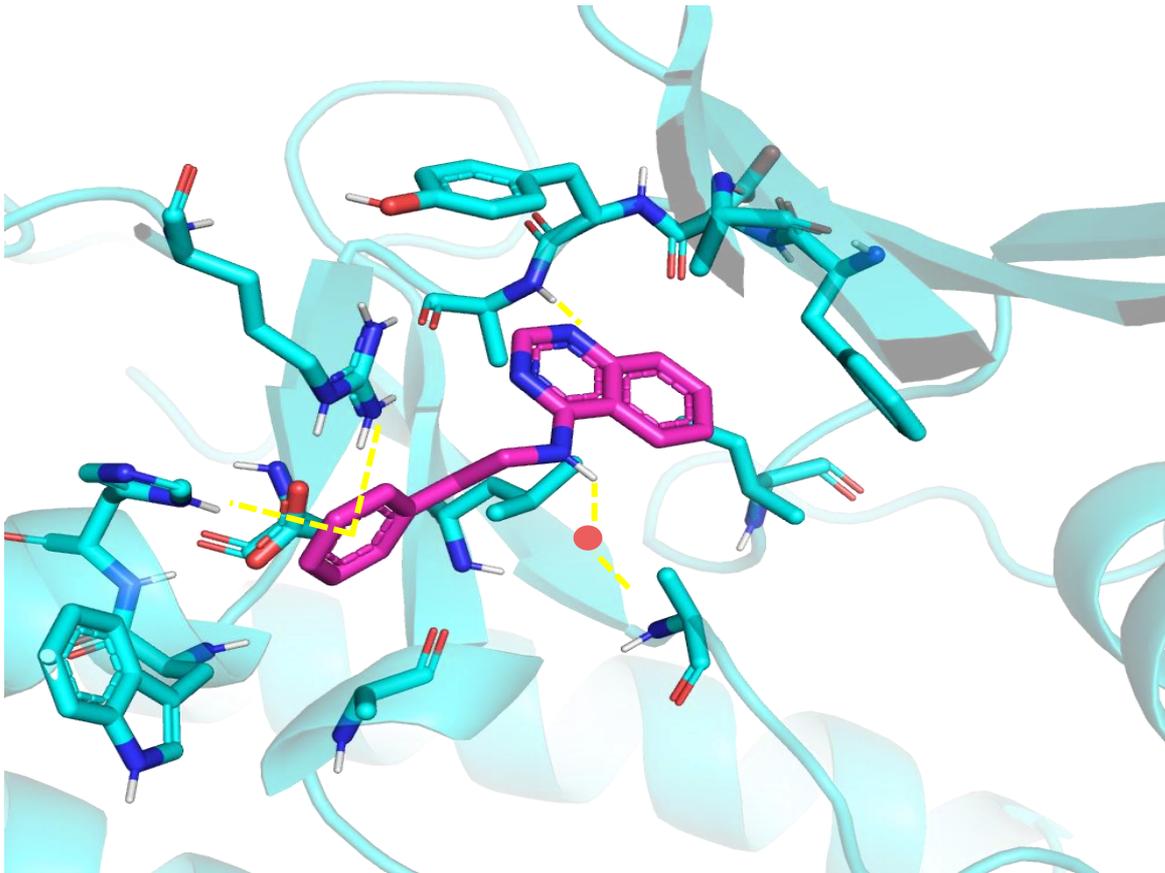


Vue « atomes »



## *Caractéristiques du site de liaison: comment les molécules se fixent*

- ❑ Les petites molécules ont une forme compatible avec le site de liaisons
- ❑ Les petites molécules font des interactions avec CDK8

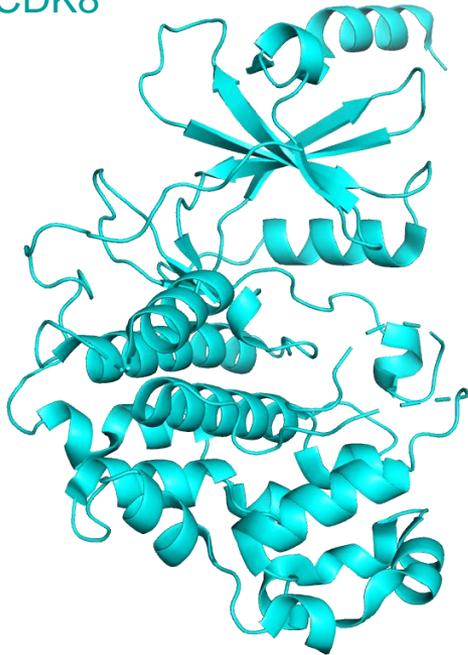


## *La recherche de sélectivité*

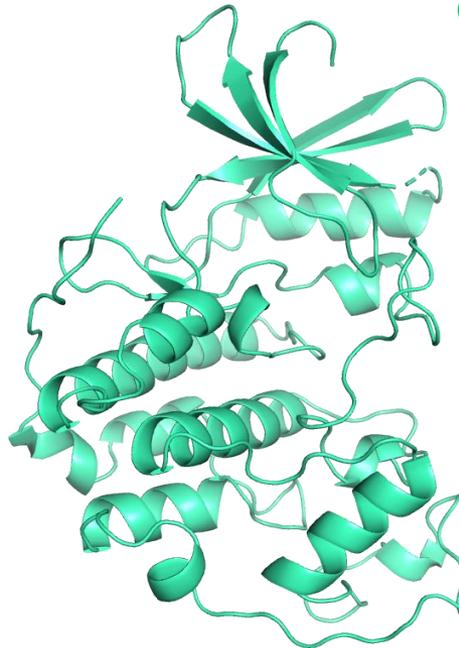
- ❑ Beaucoup de protéines kinases (> 400)... et qui se ressemblent...
- ❑ Recherche de sélectivité

Trouvez des points communs et des différences !

CDK8



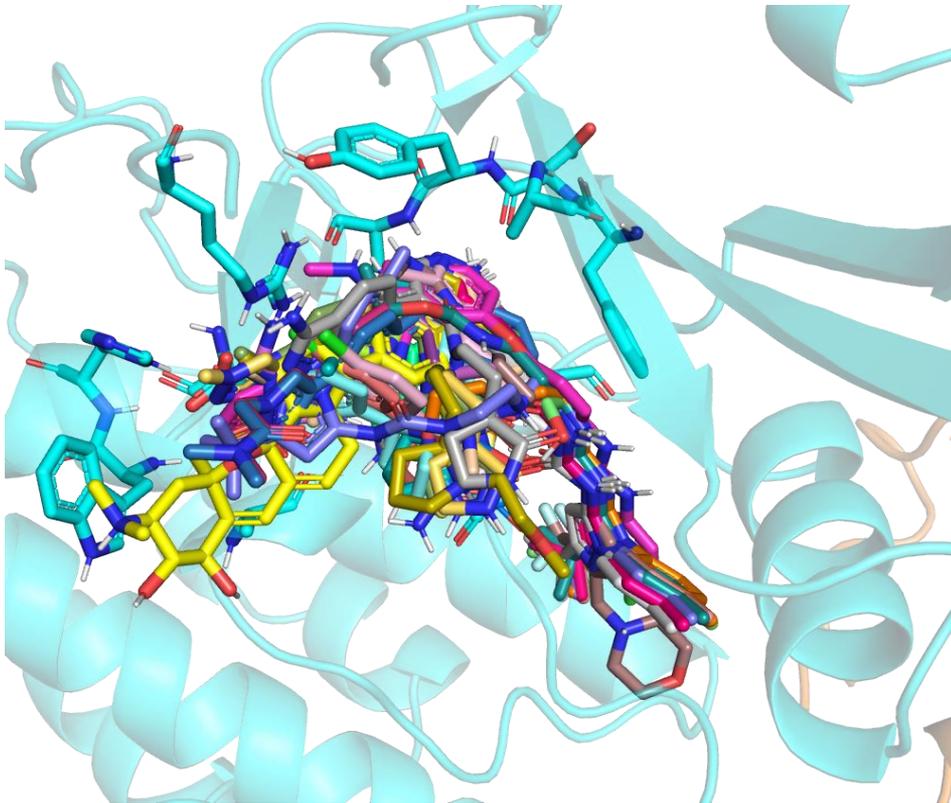
CDK2



- ❑ Non toxicité, bonnes propriétés physico-chimiques, etc.

## En résumé

Les études structurales permettent de guider la conception des molécules



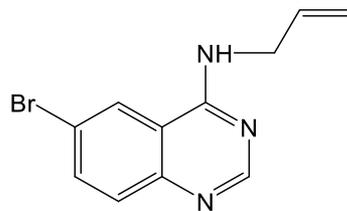
- Plusieurs structures  
CDK8 (29)
- Approches de  
Bio/Chimie-informatique
- Approches de Chimie  
Médicinale

## La recherche

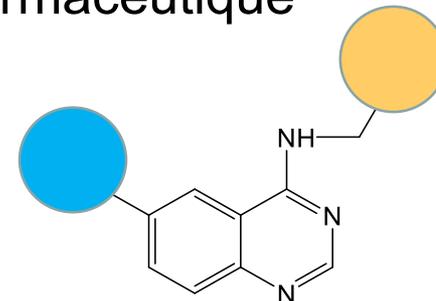
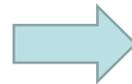
Objectifs : Modifier SMER28 pour le rendre...

- Plus actif
- Plus sélectif
- Non toxique
- Brevetable

... et le transférer à une industrie pharmaceutique



SMER28



- ✓ 400 fois plus actif in vitro
- ✓ Brevetable
- ✓ Activité in vivo?
- ✓ Toxicité ?

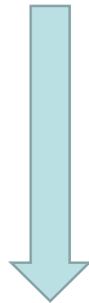
# *soigner une maladie*

---

## *Phases de développement d'un médicament*

4 phases:

- Recherche
- Développement
- Études cliniques
- Mise sur le marché



8 ans, 500 millions à 1 milliard d'euros