

Conception et développement de médicaments Projet Blackfan Diamond

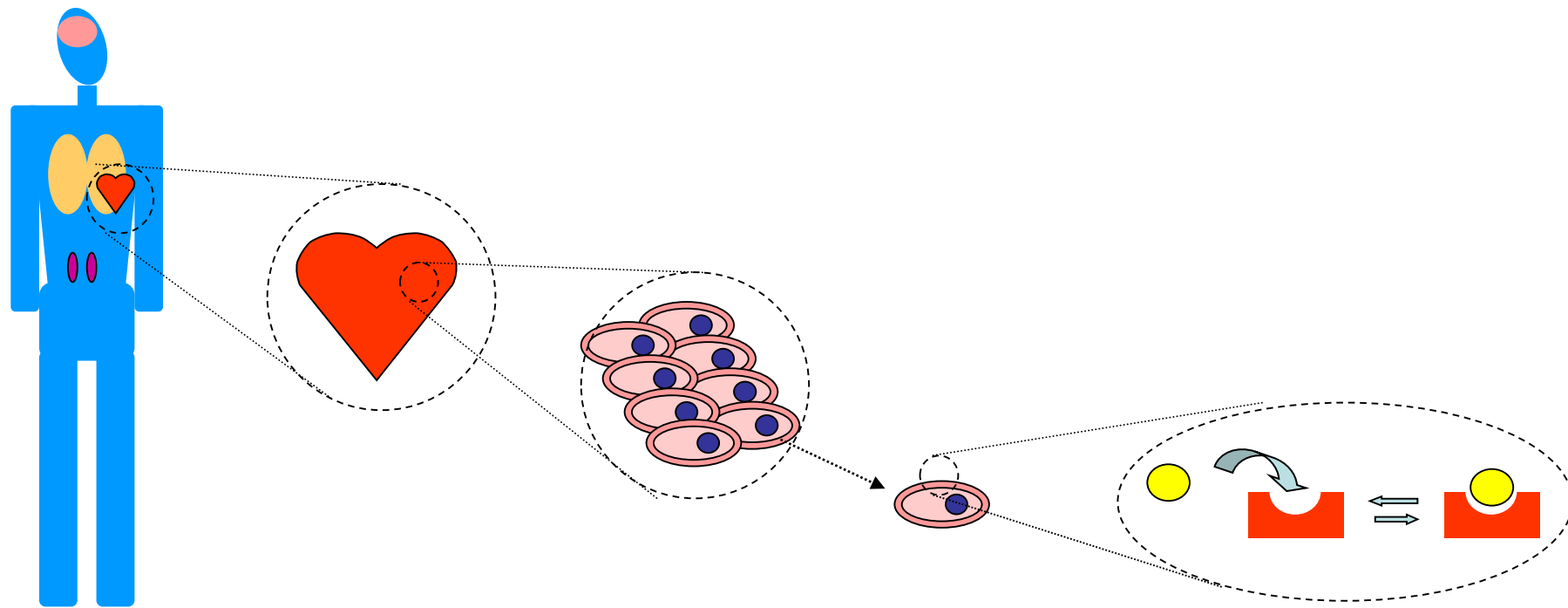
AFMBD

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

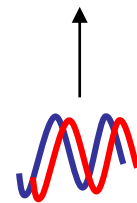
cellule

molécules

1m80

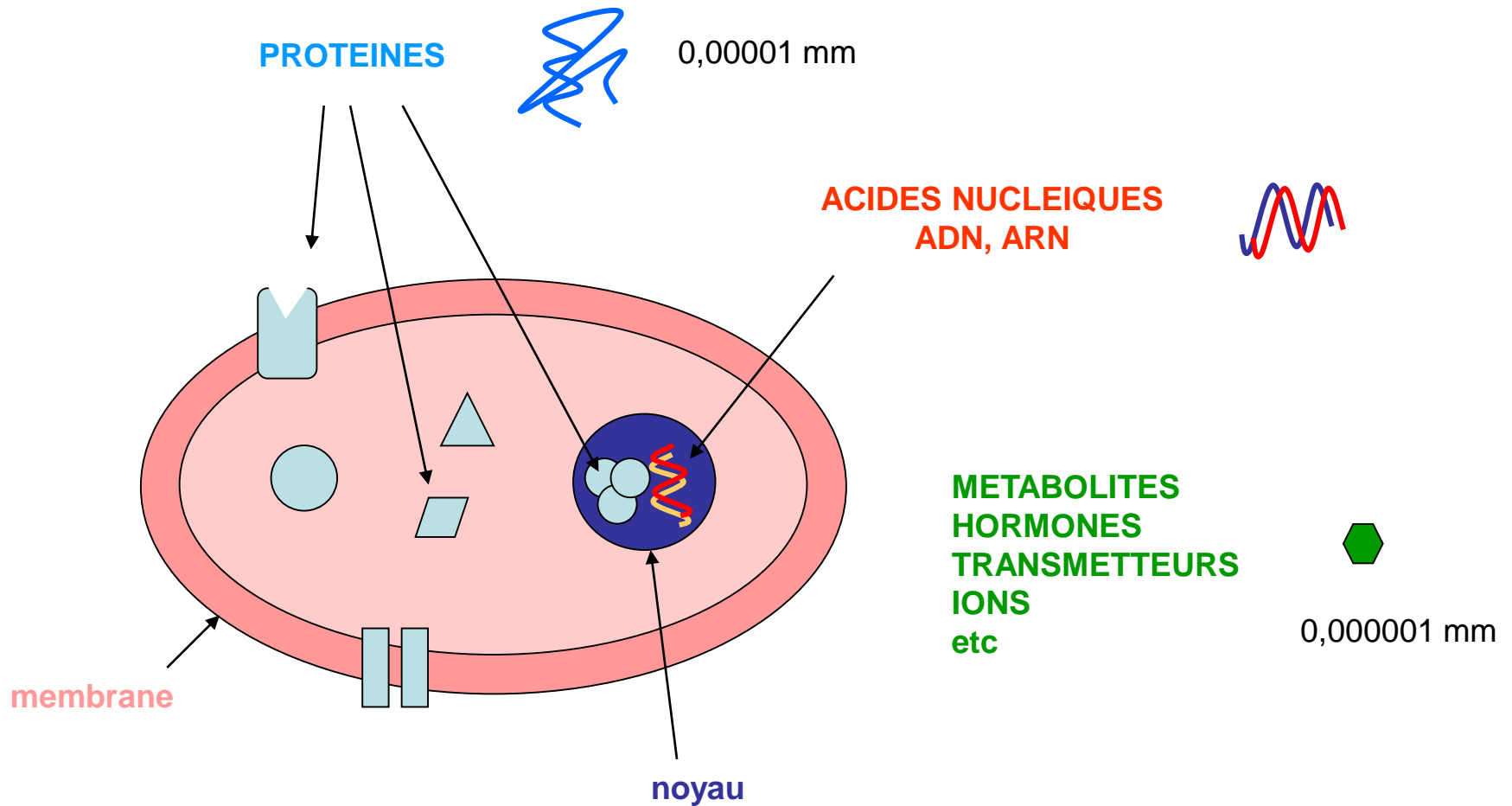
15 cm

0,05mm



gène

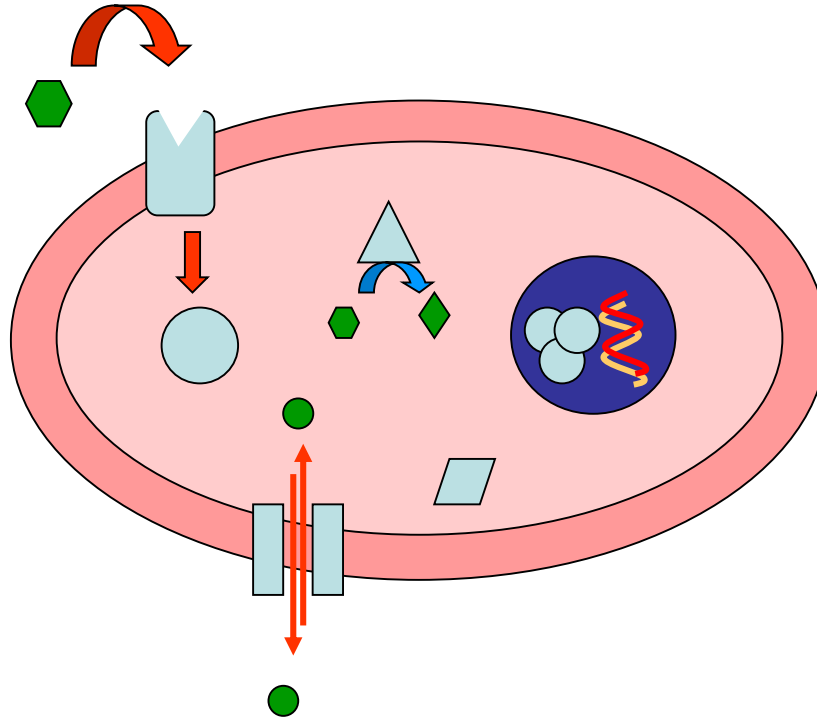
Nous sommes tous des gros tas de molécules...!



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

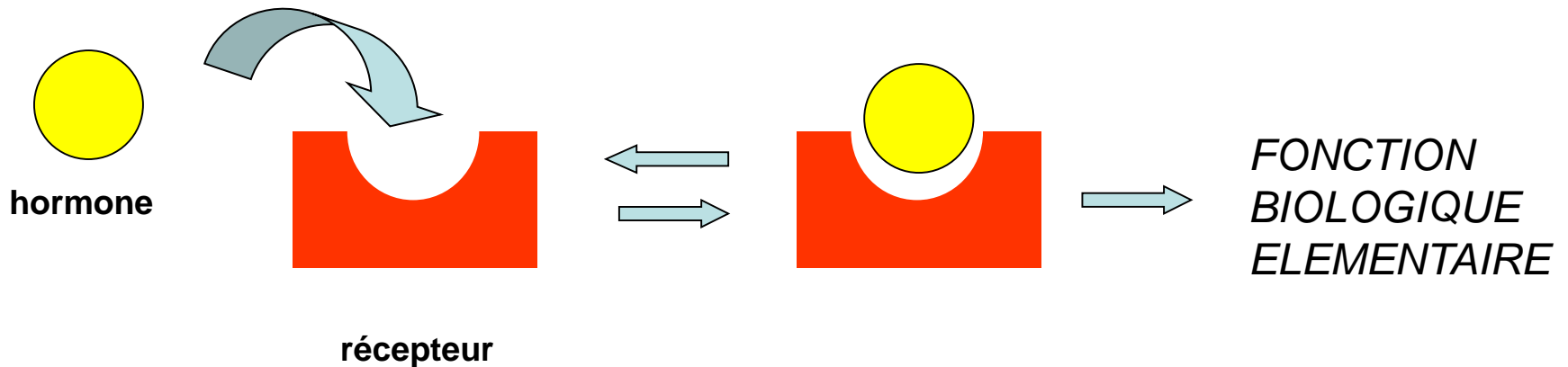
PROTEINES : transmettent des signaux , fabriquent et détruisent des molécules



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



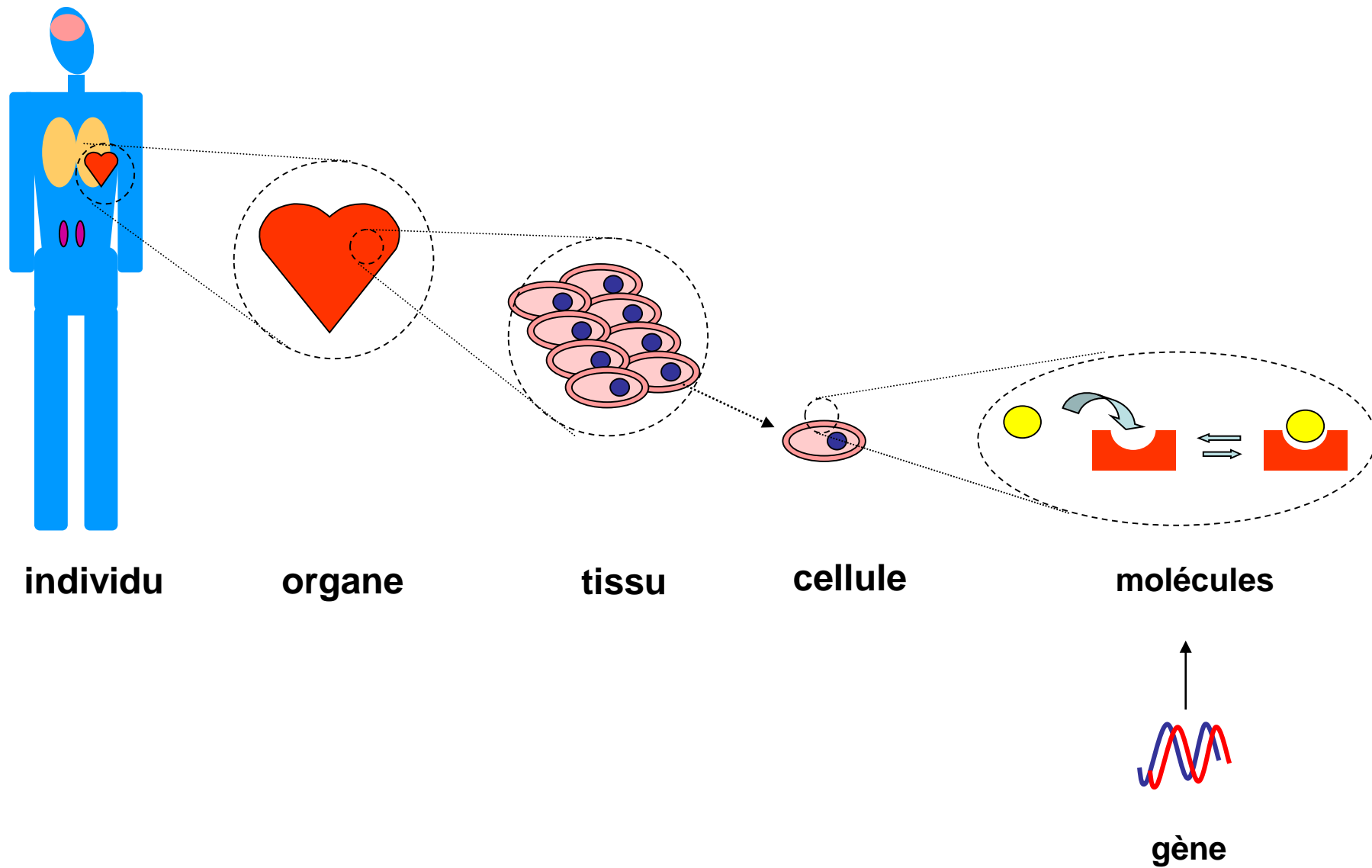
- Toute fonction biologique est la conséquence d'une multitude de fonctions biologiques élémentaires
- Toute fonction biologique élémentaire est la conséquence de l'interaction entre deux ou plusieurs molécules

Soigner une maladie

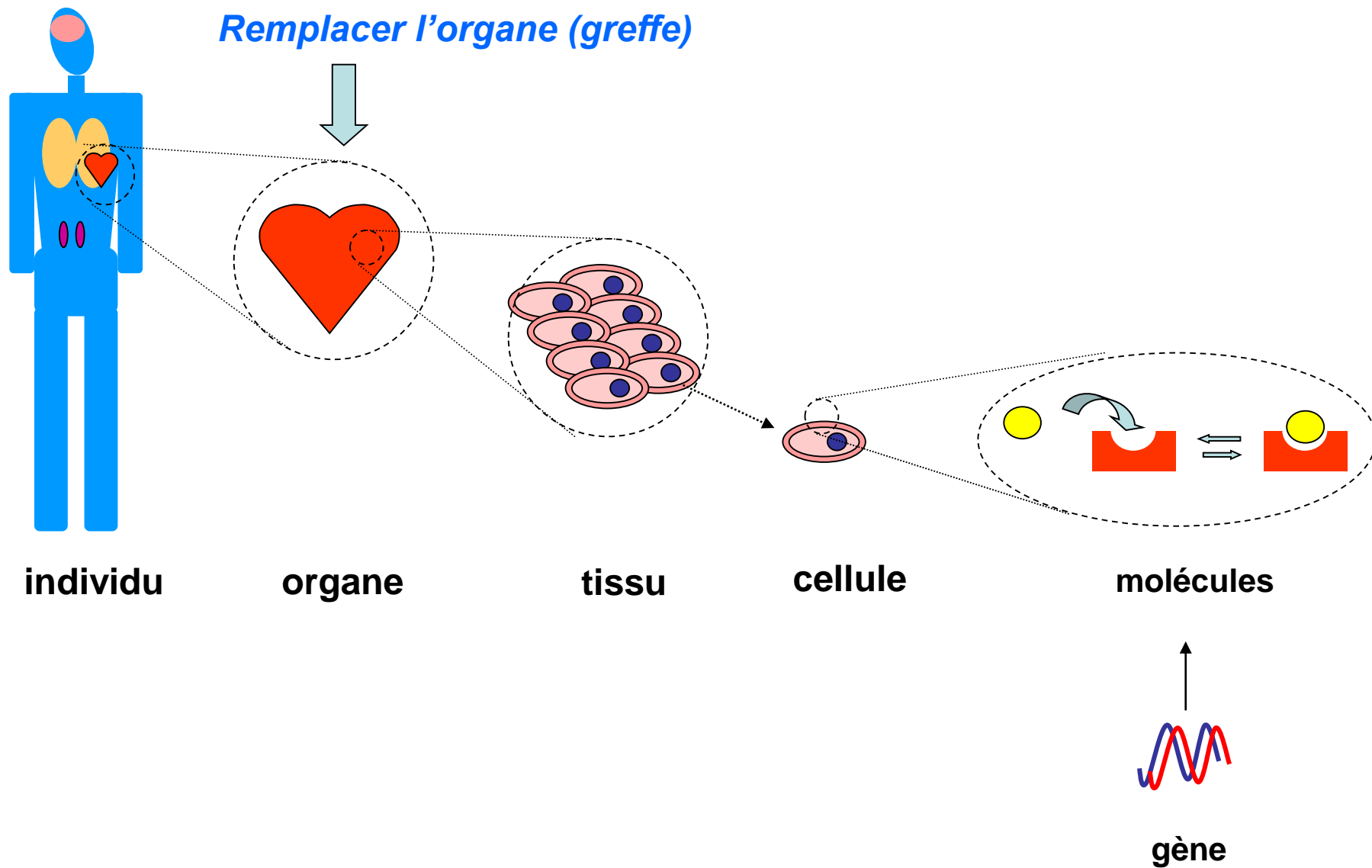
Approche rationnelle

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

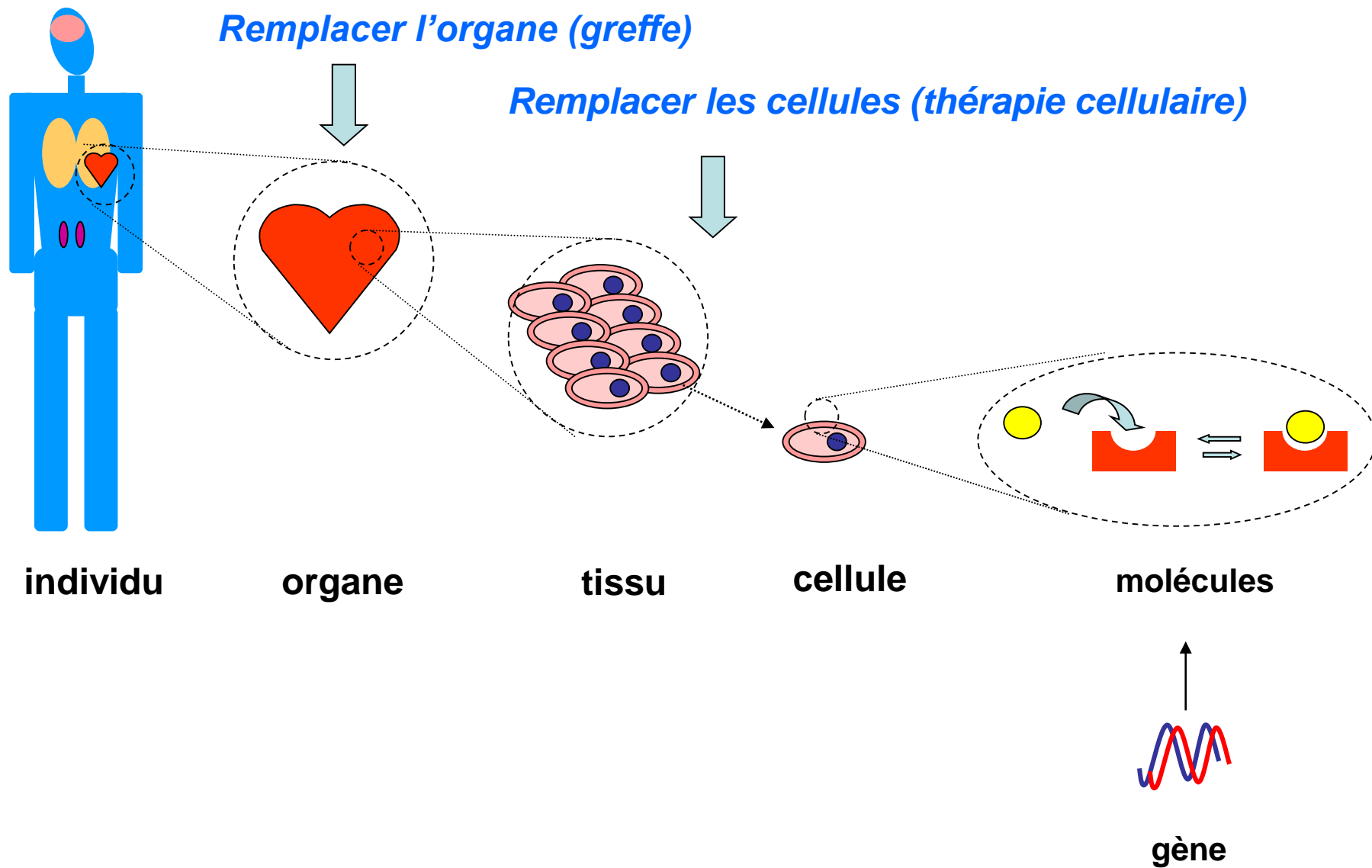
Soigner une maladie



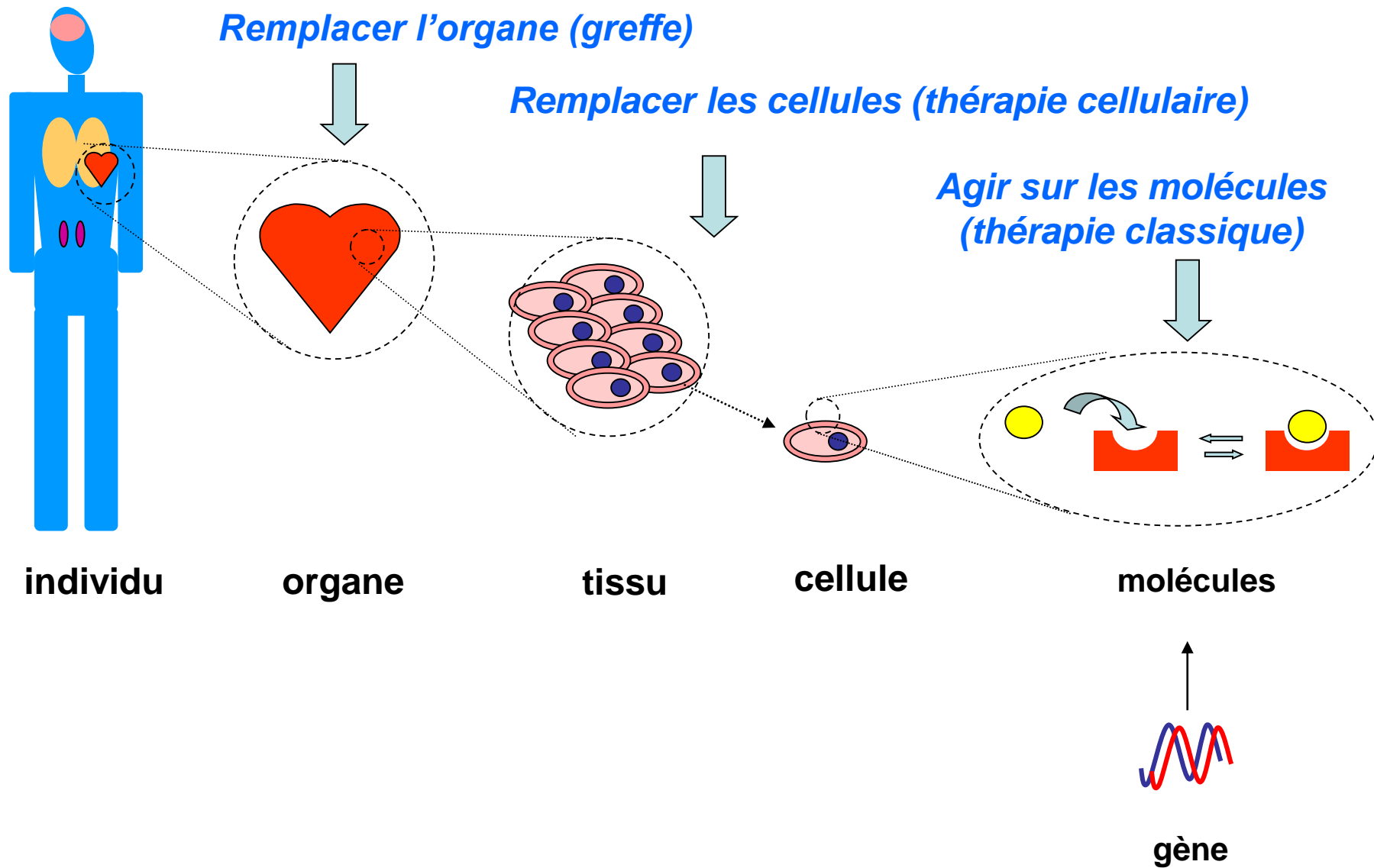
Soigner une maladie



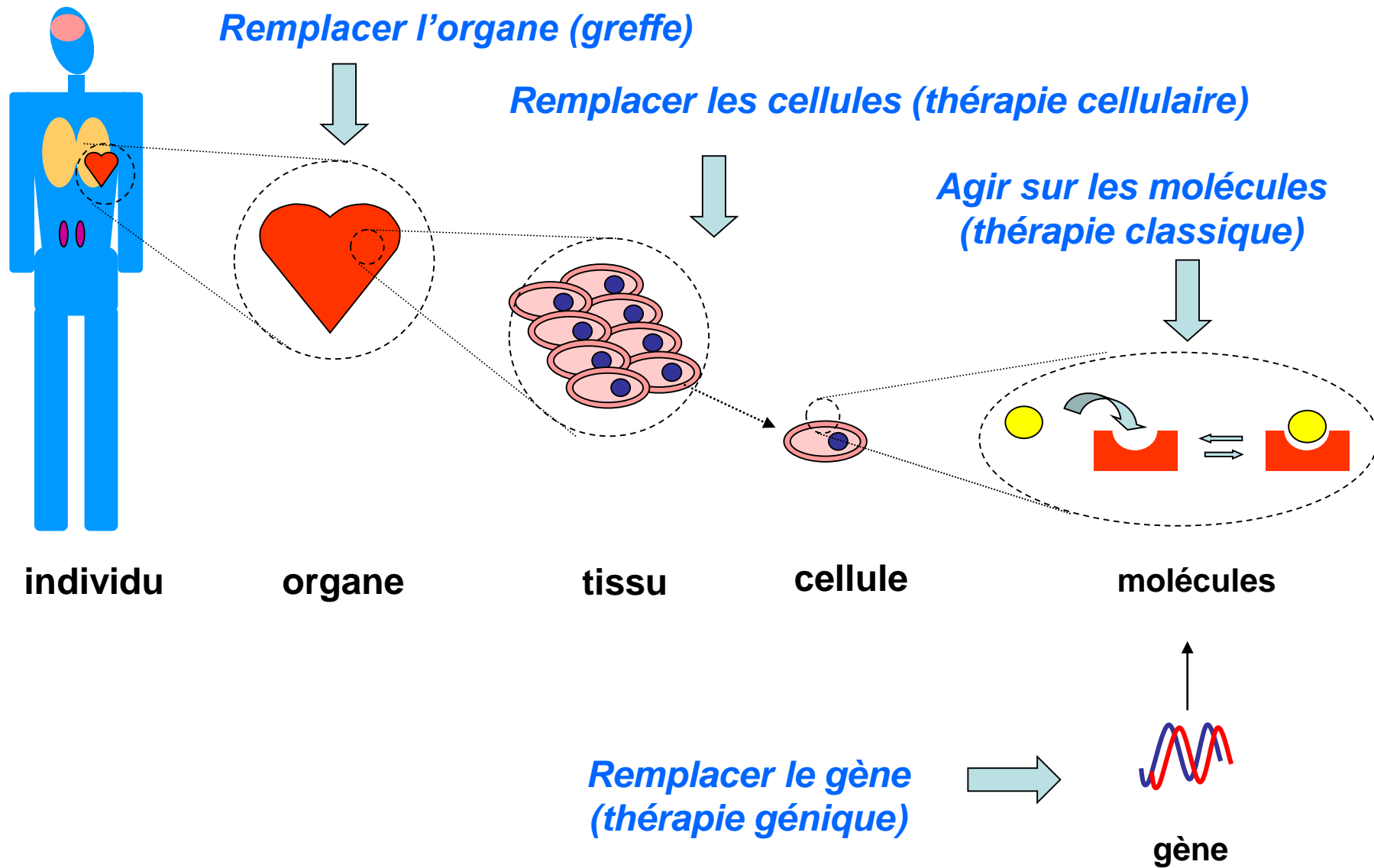
Soigner une maladie



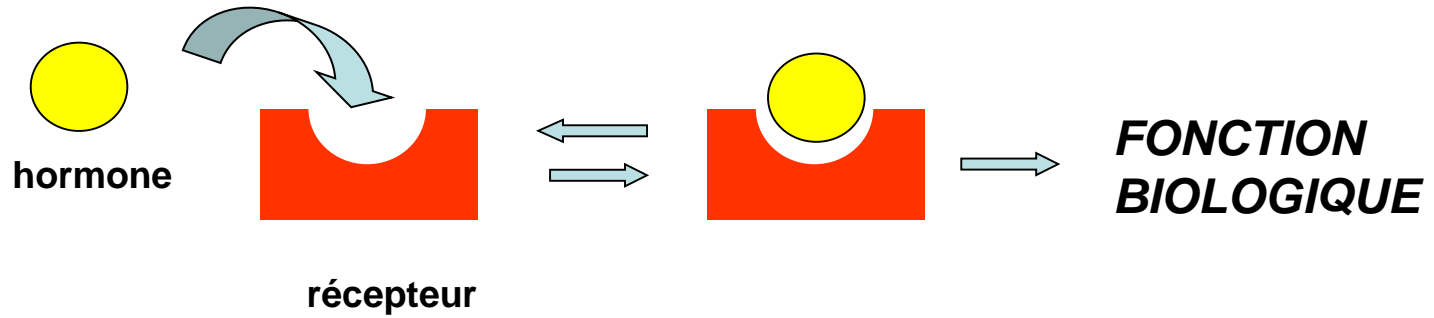
Soigner une maladie



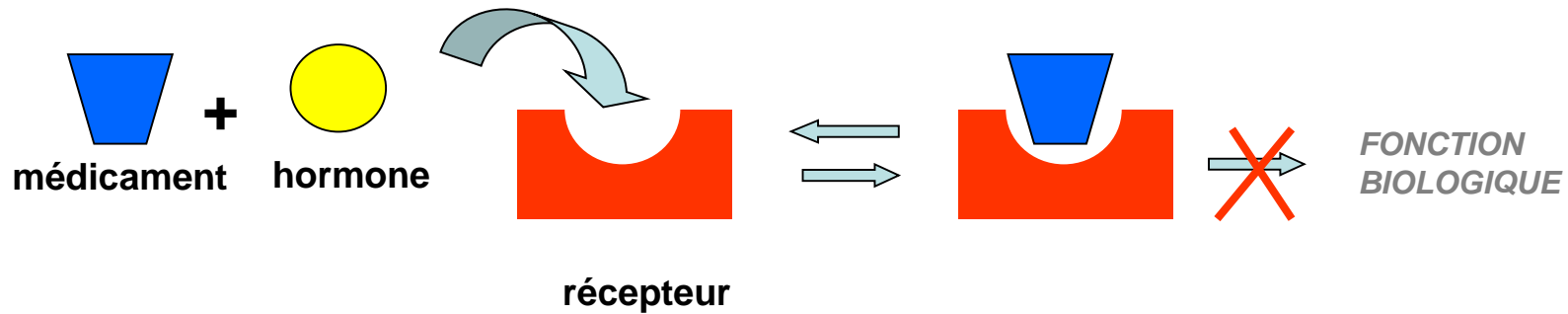
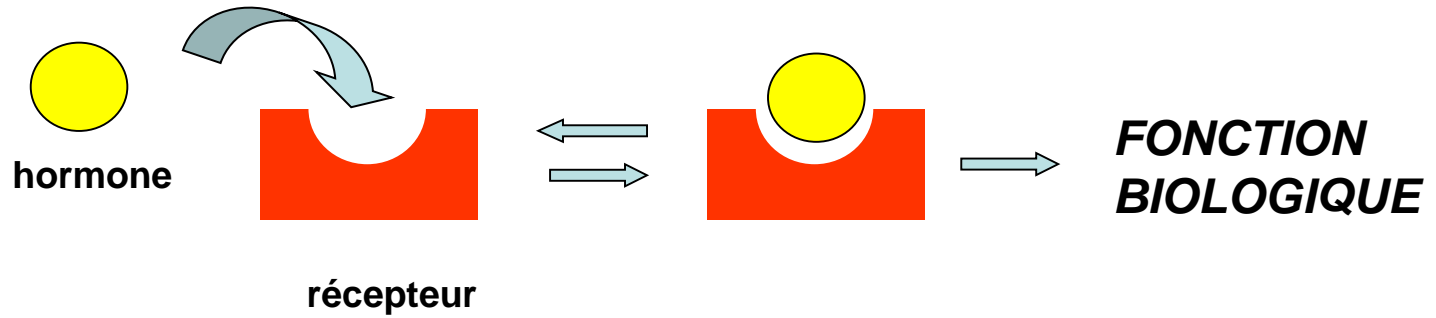
Soigner une maladie



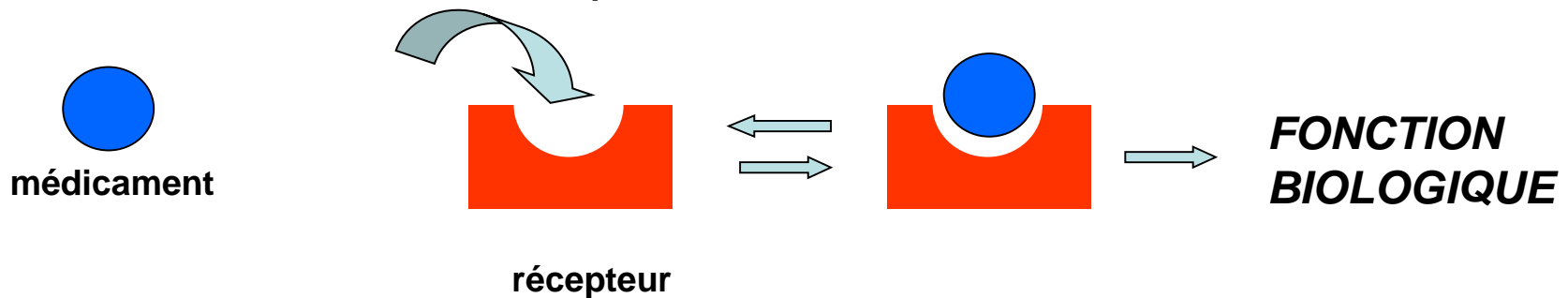
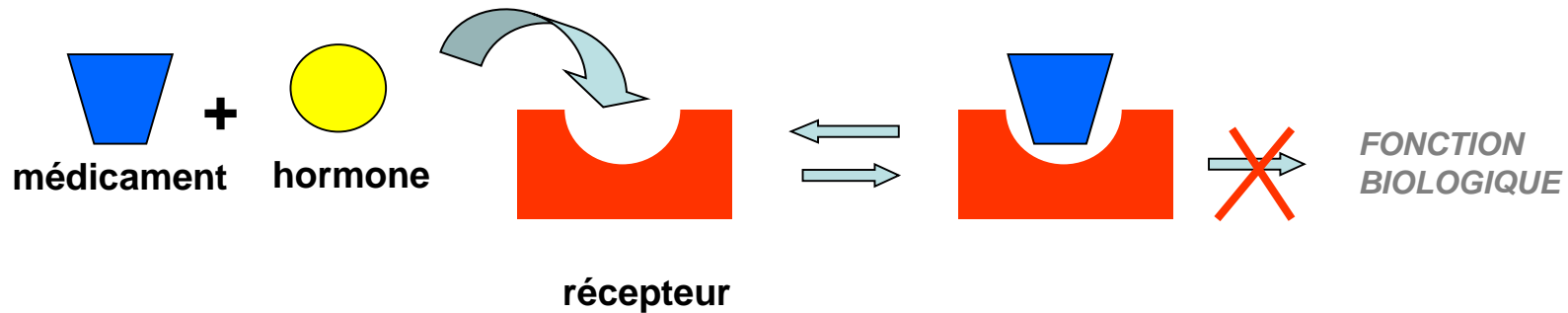
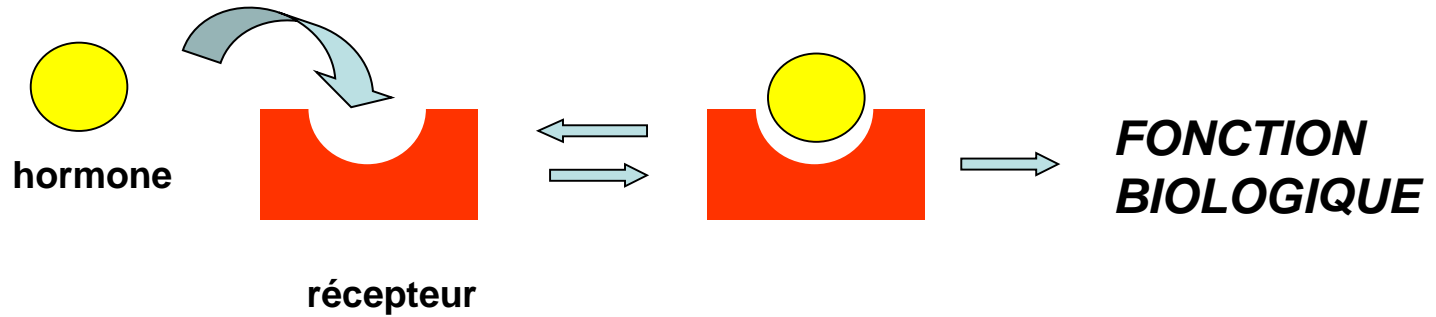
Principe d'action des médicaments classiques



Principe d'action des médicaments classiques



Principe d'action des médicaments classiques

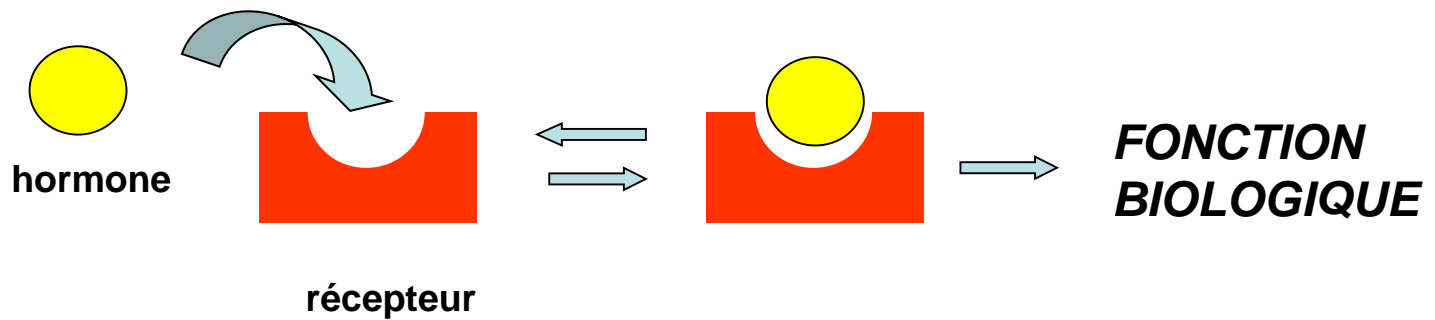


Comment découvrir des molécules actives?

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

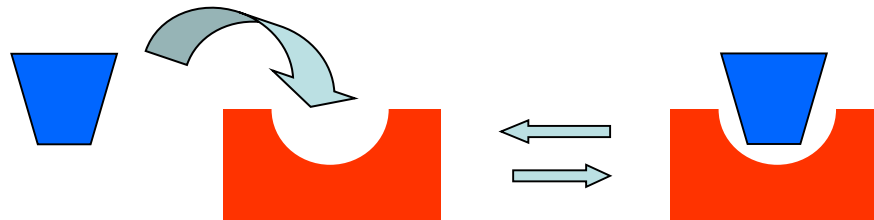
Comment découvrir des molécules actives?

• Approche structurale



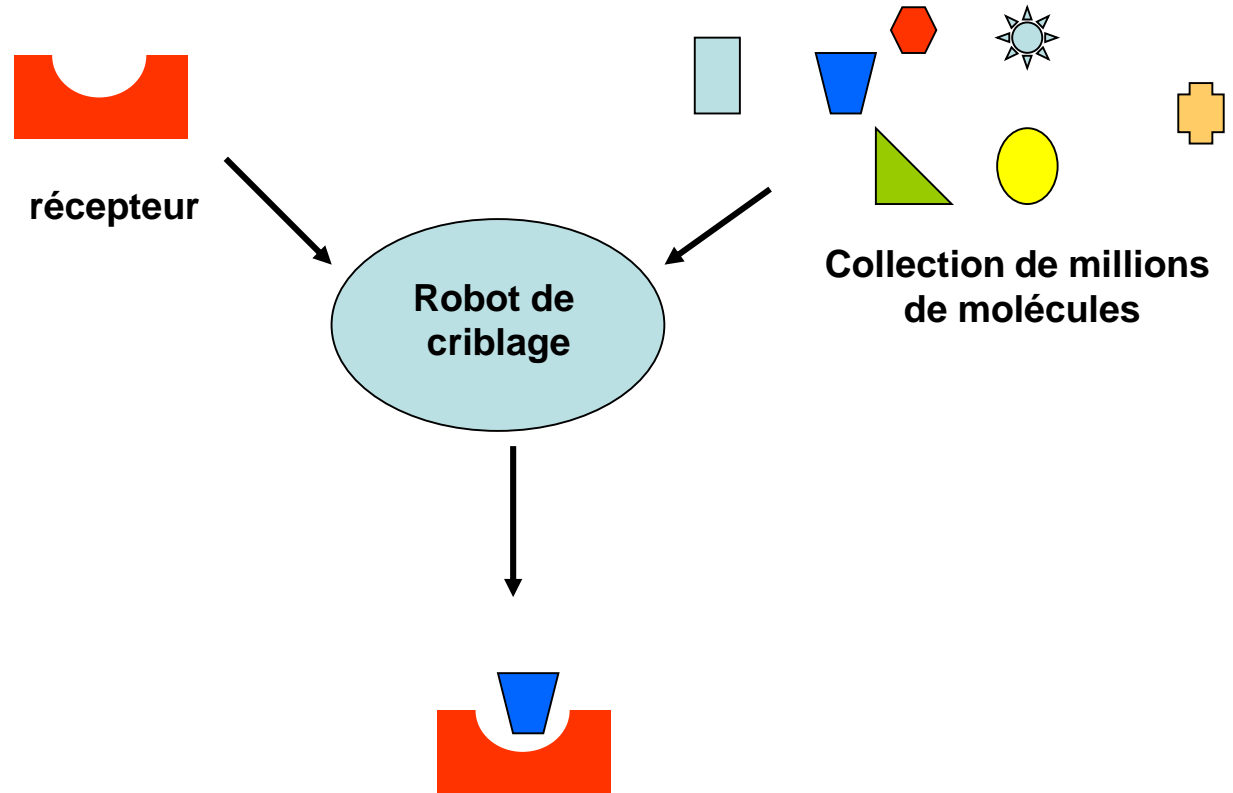
1- découvrir la structure de l'hormone et du récepteur

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

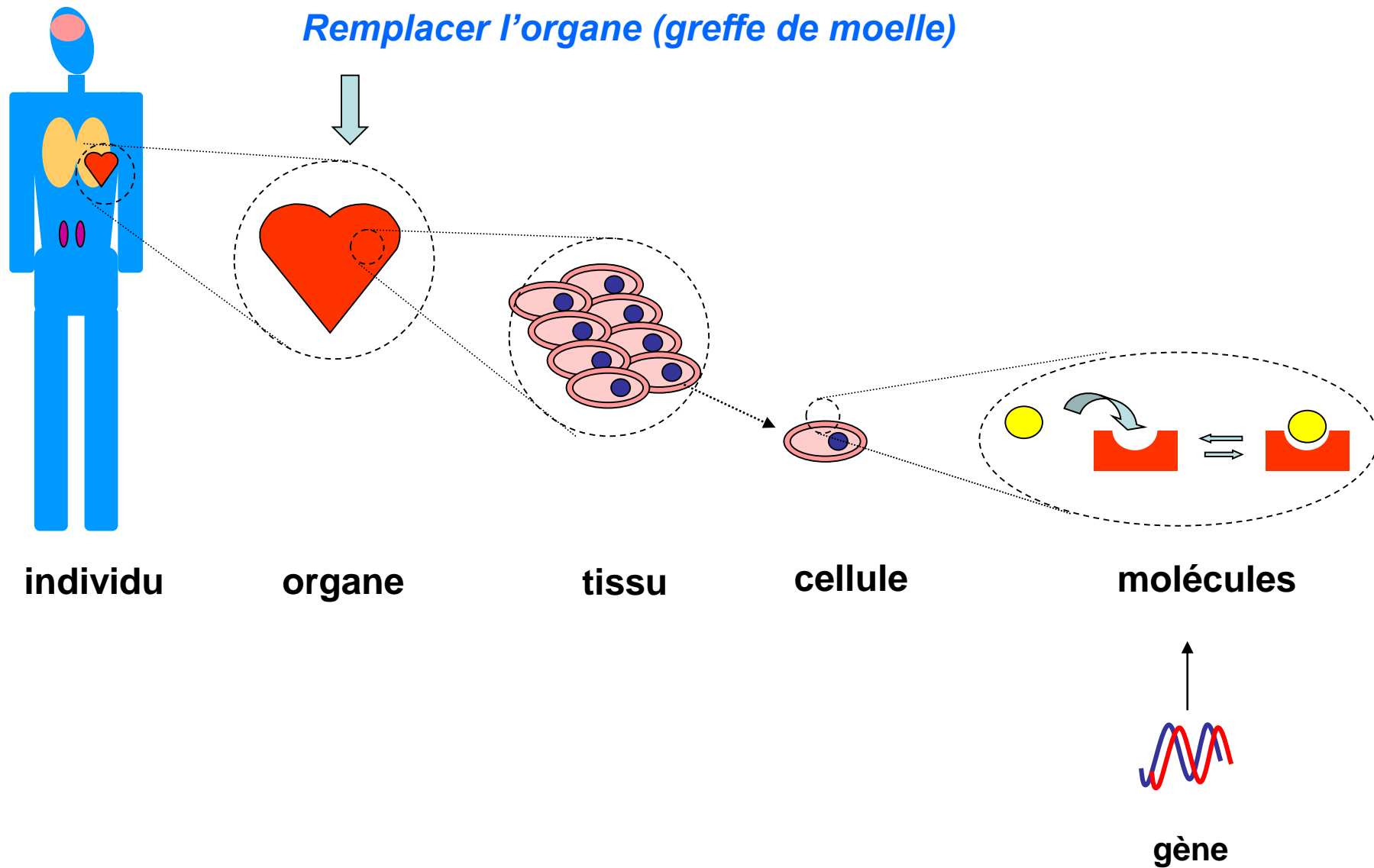
Découverte d'une activité biologique par hasard

- in vitro
- Chez l'homme

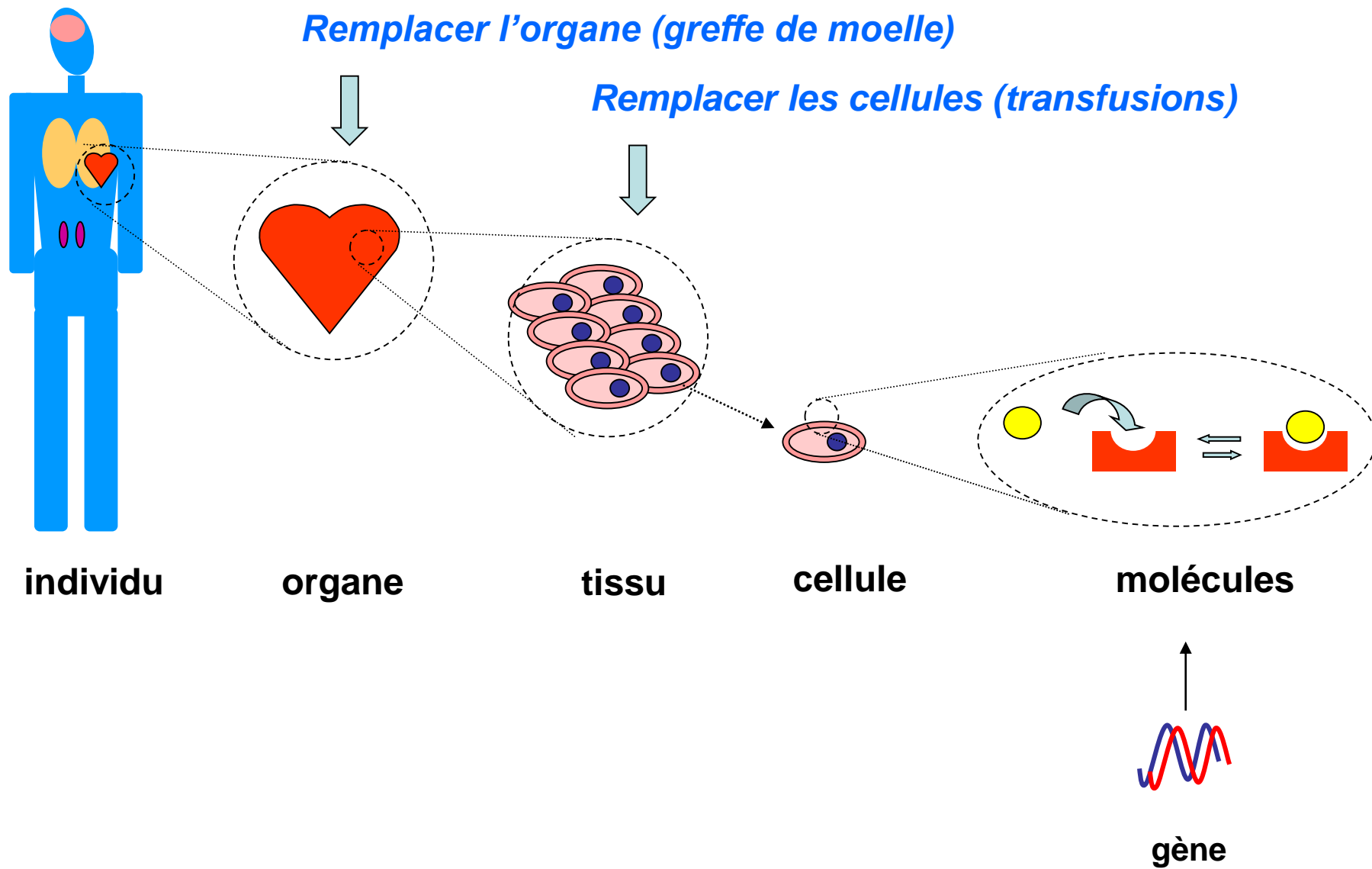
Exemples :

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

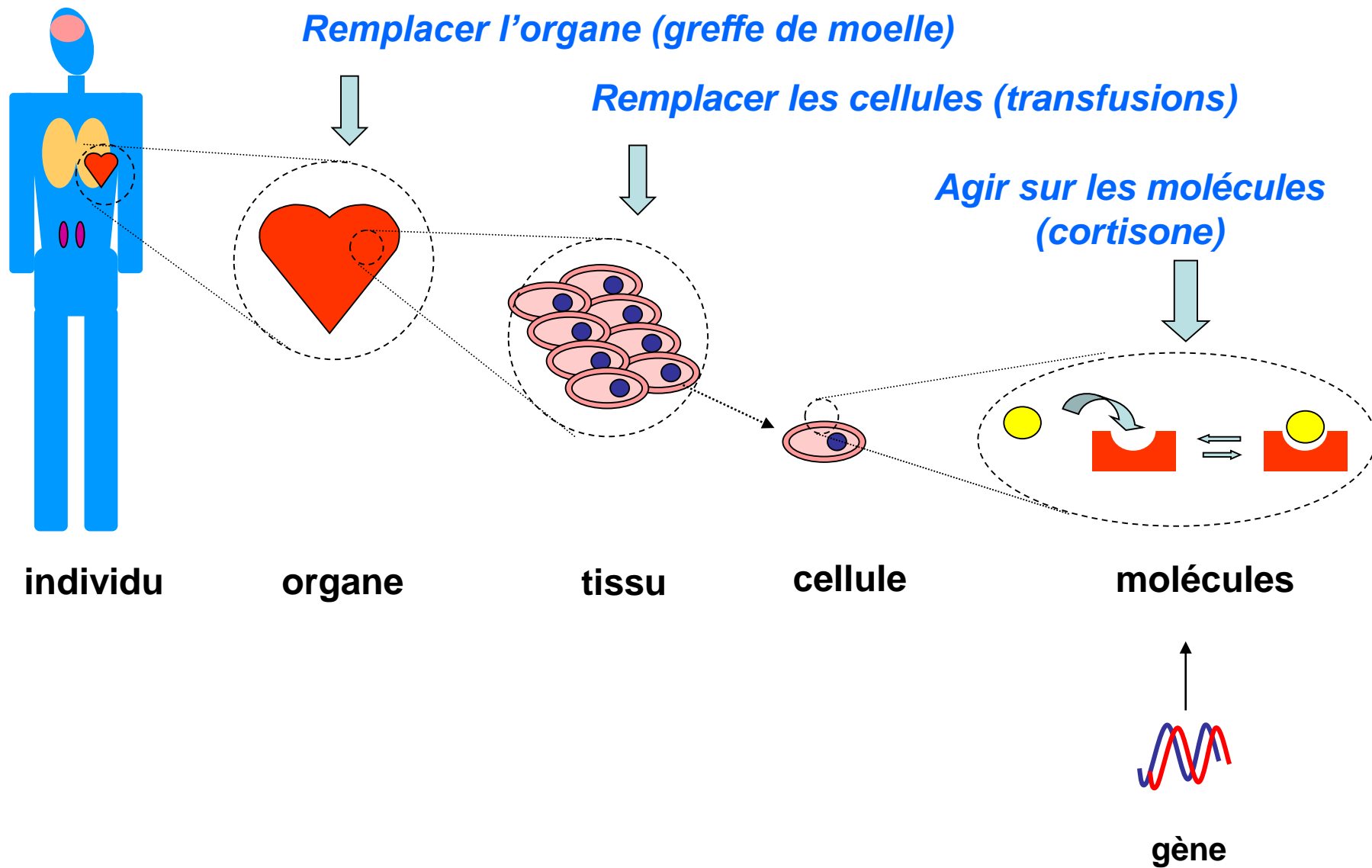
Blackfan-Diamond : où en est on ?



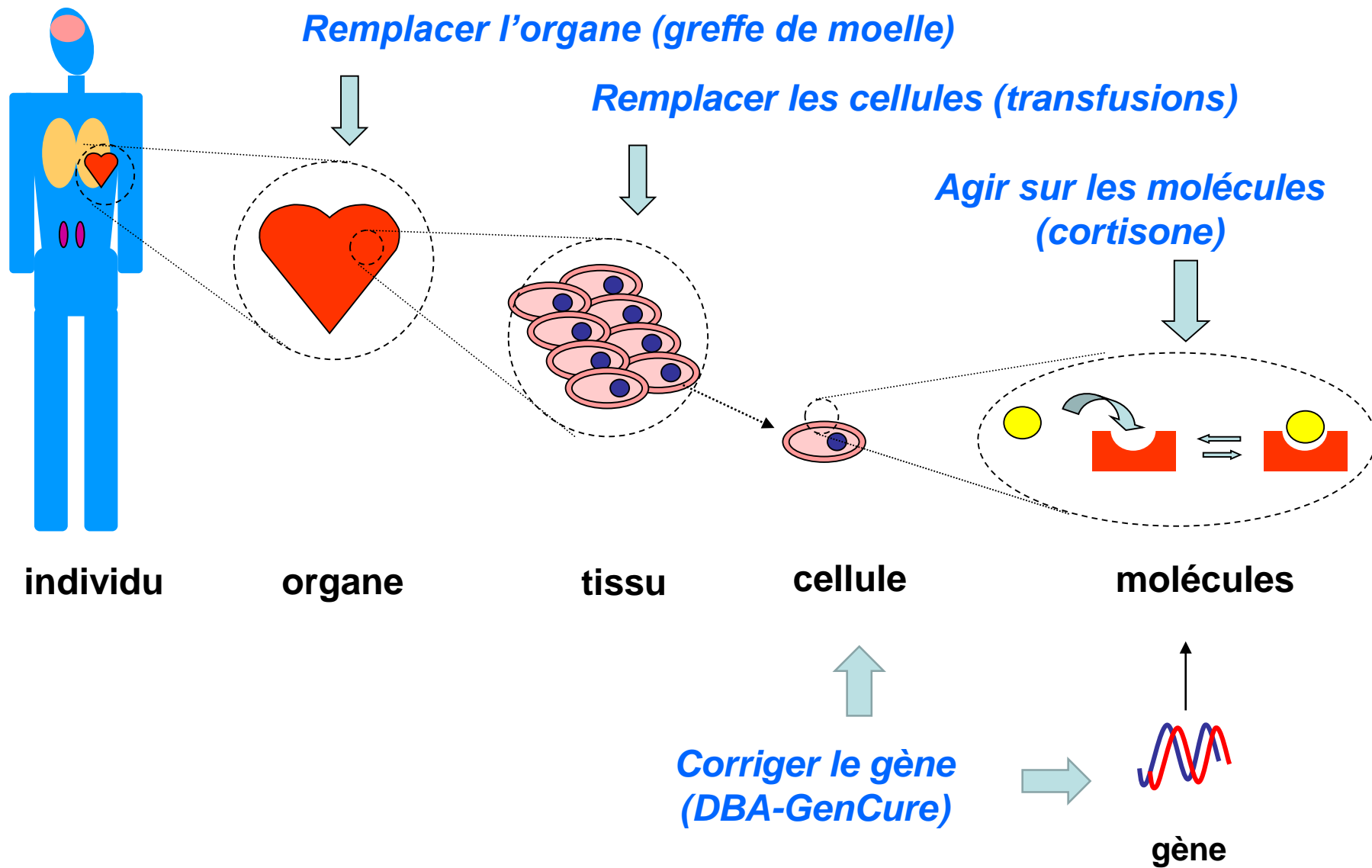
Blackfan-Diamond : où en est on ?



Blackfan-Diamond : où en est on ?

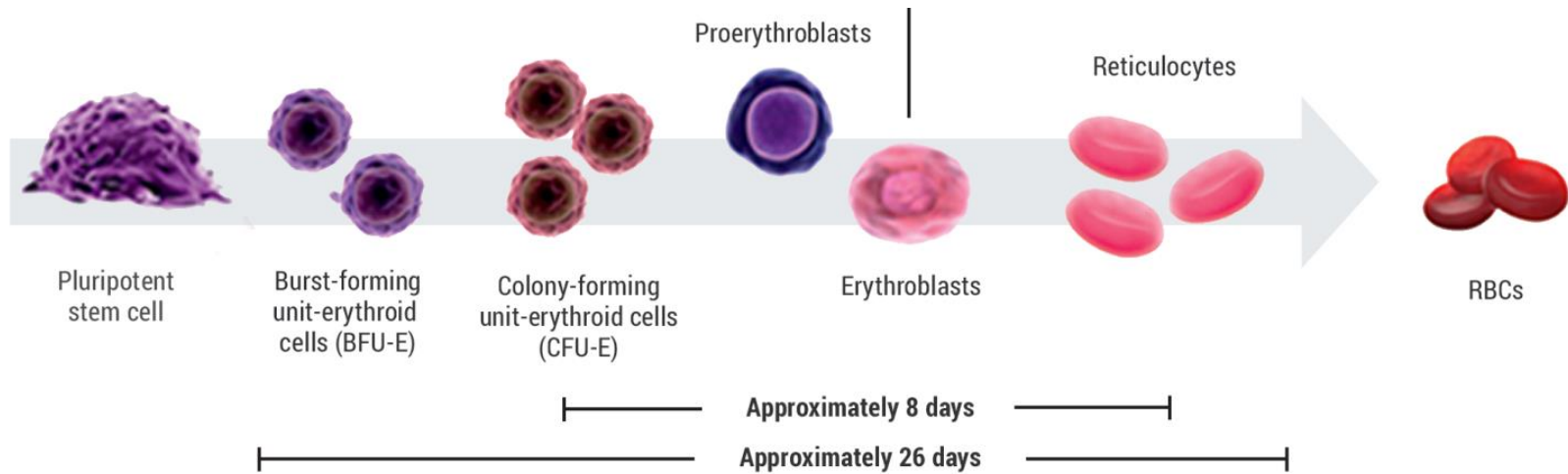


Blackfan-Diamond : où en est on ?



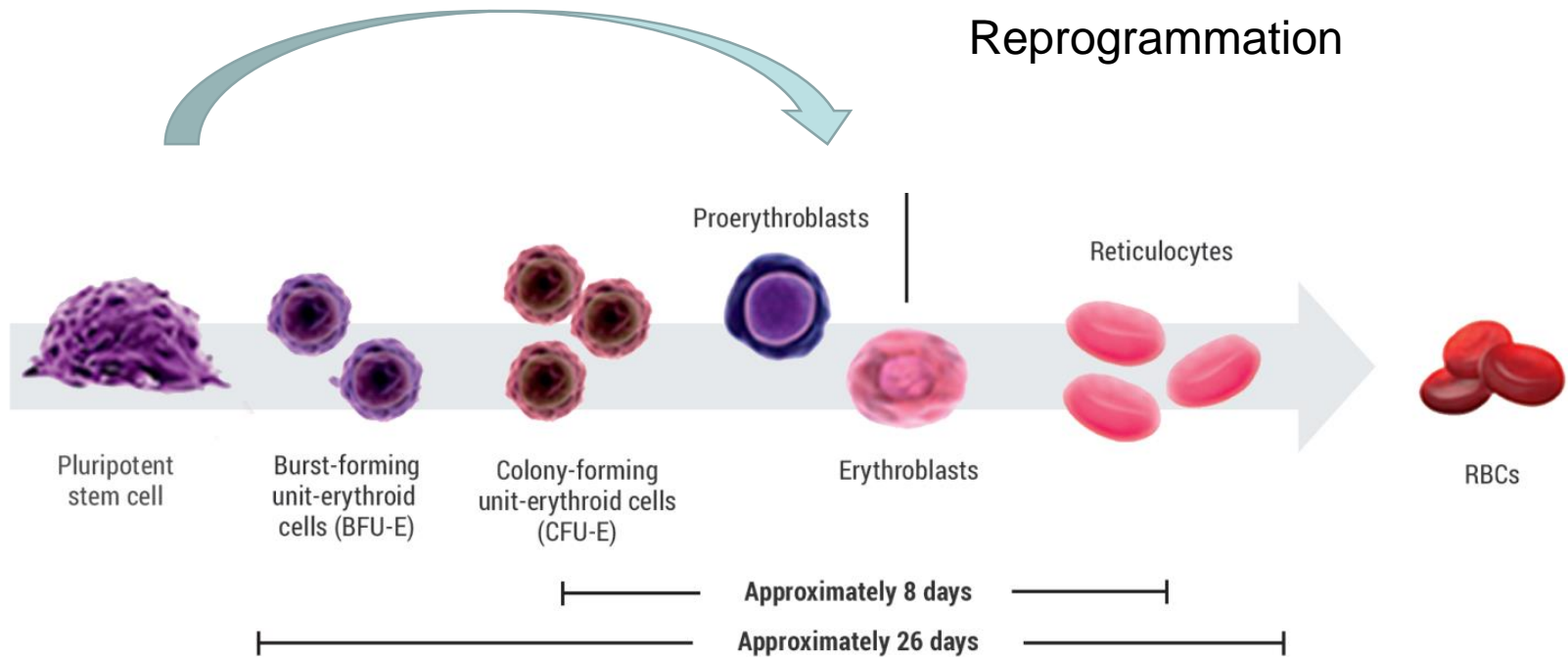
Blackfan-Diamond : où en est on ?

La maladie



Blackfan-Diamond : où en est on ?

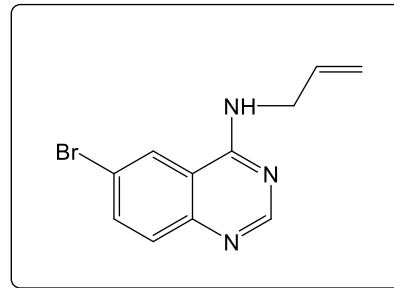
La maladie



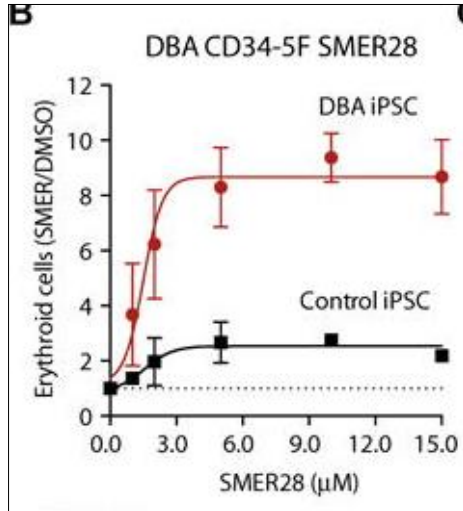
- Possibilité de mettre en culture
- Possibilité de cribler

Blackfan-Diamond : où en est on ?

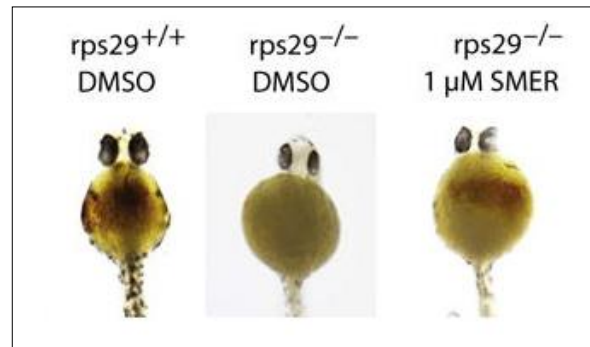
La découverte



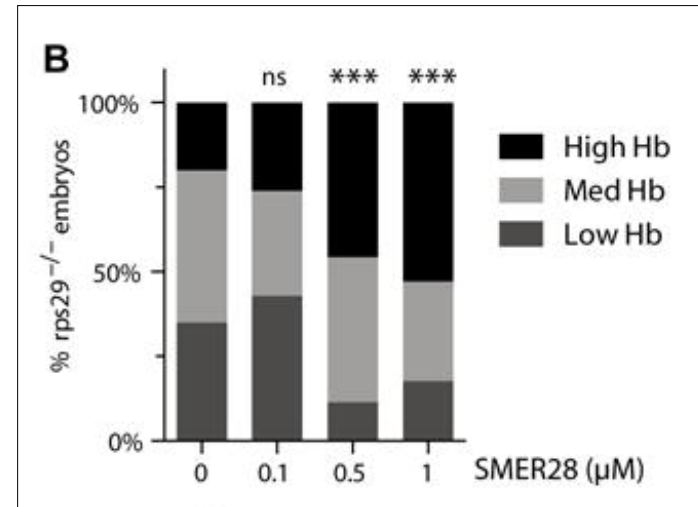
SMER28



Active la production de globules rouges in vitro



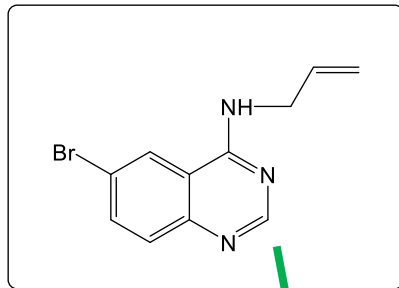
Active la production de globules rouges in vivo (poisson zèbre BD)



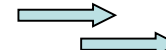
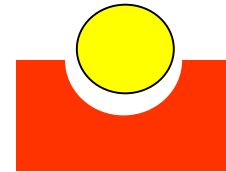
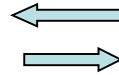
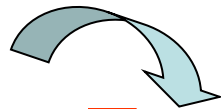
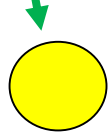
Active la production de globules rouges in vivo (souris BD)

Blackfan-Diamond : où en est on ?

La recherche



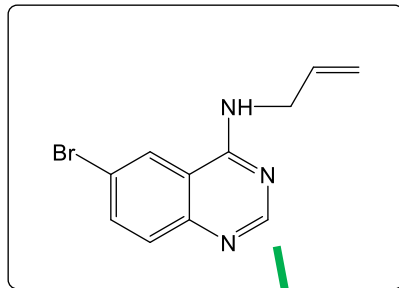
SMER28



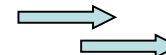
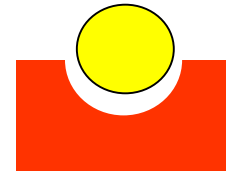
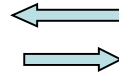
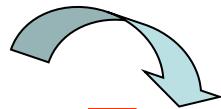
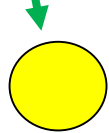
**Globules
rouges**

???

La recherche



SMER28



Globules rouges



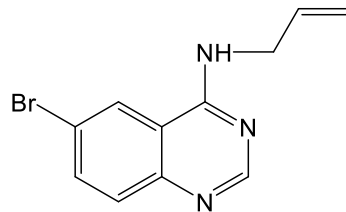
Identification de la cible :
La protéine kinase CDK8

La recherche

Objectifs : Modifier SMER28 pour le rendre...

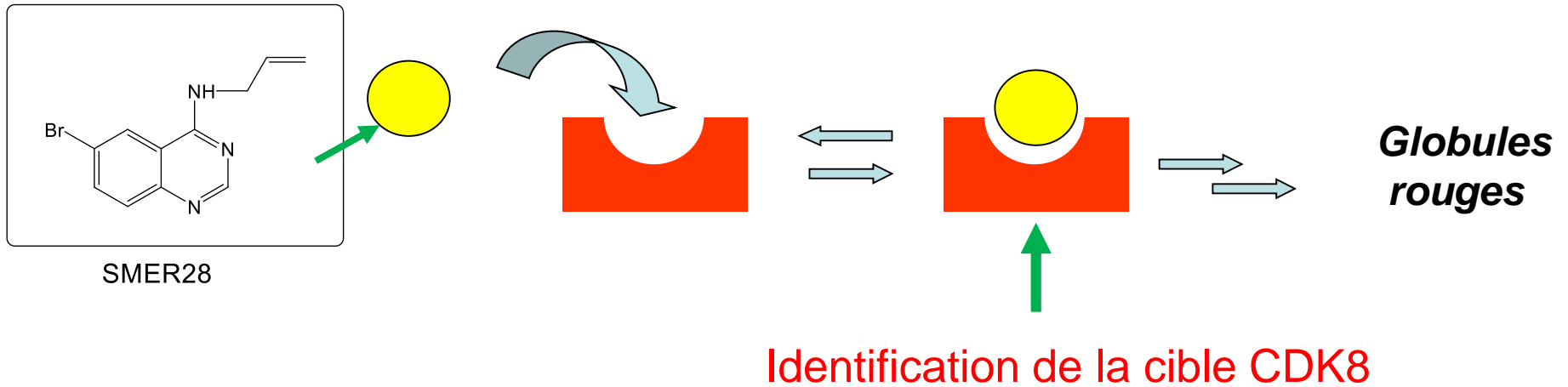
- Plus actif
- Plus sélectif
- Non toxique
- Brevetable

... et le transférer à une industrie pharmaceutique



SMER28

Une protéine cible: CDK8



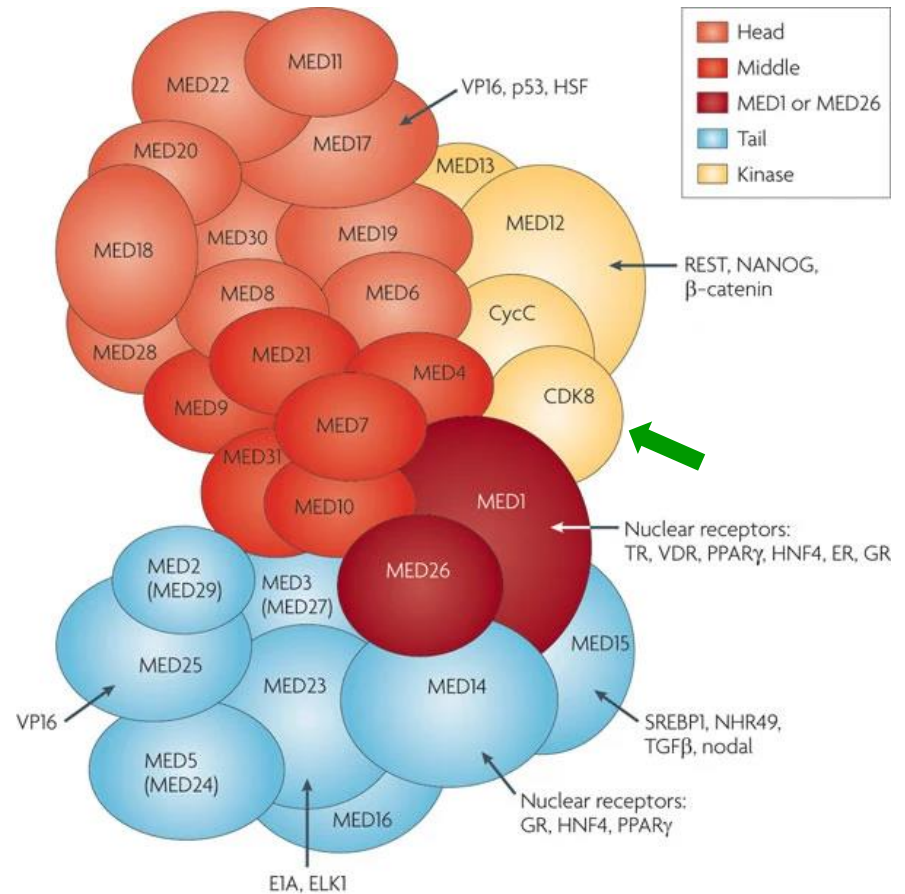
CDK8 = « cyclin-dependent kinase 8 »

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

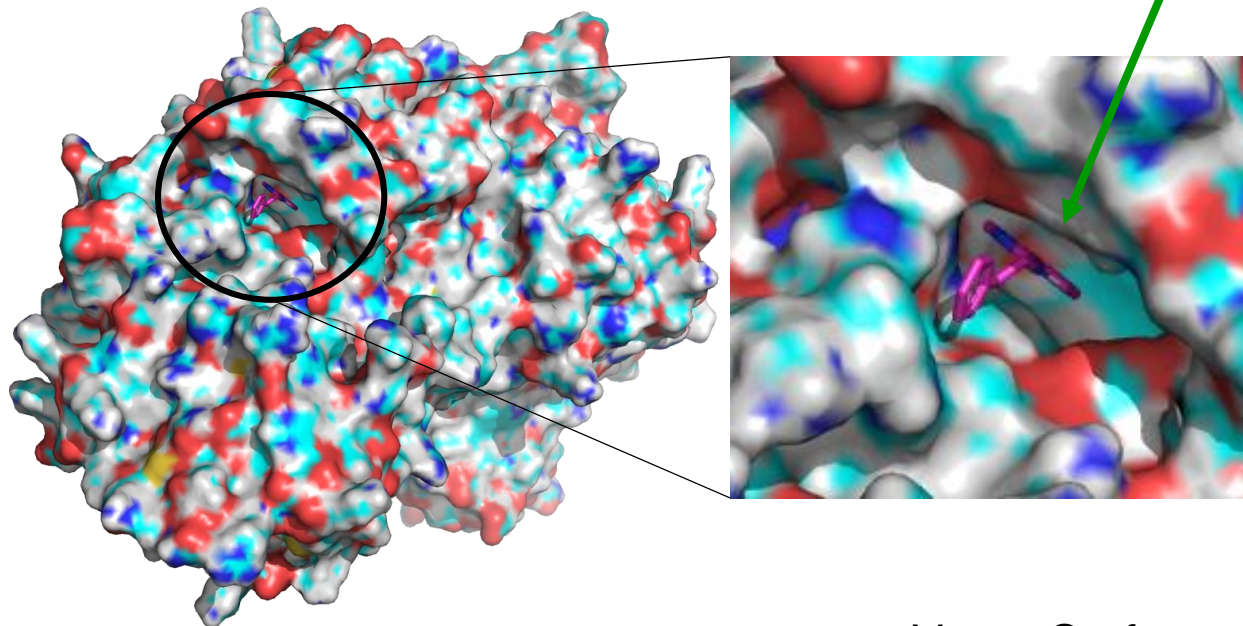
A quoi ressemble CDK8 exactement?

Ou se fixe SMER28?

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

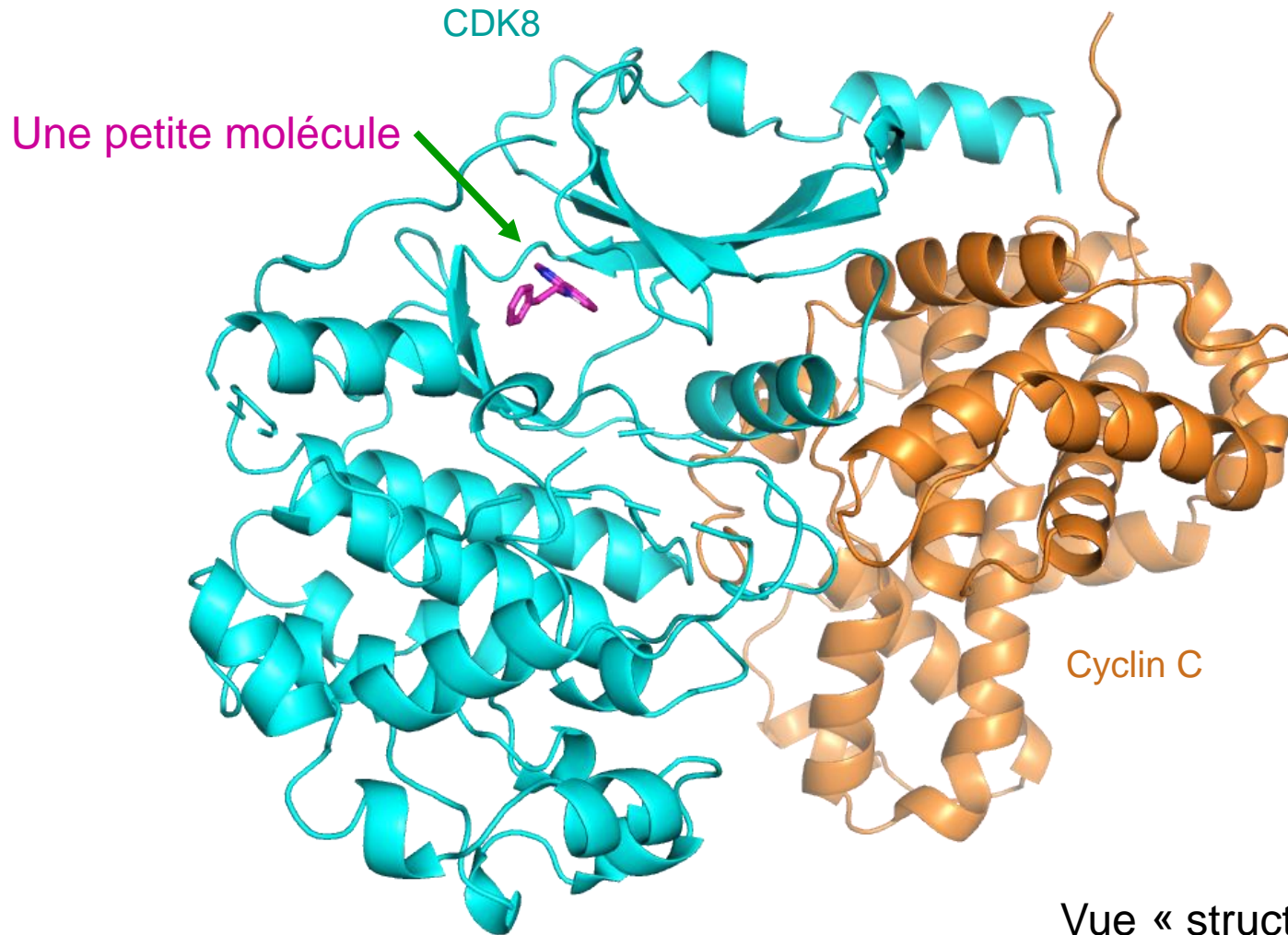
Rationaliser la conception de médicament avec la structure de CDK8

- ❑ 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



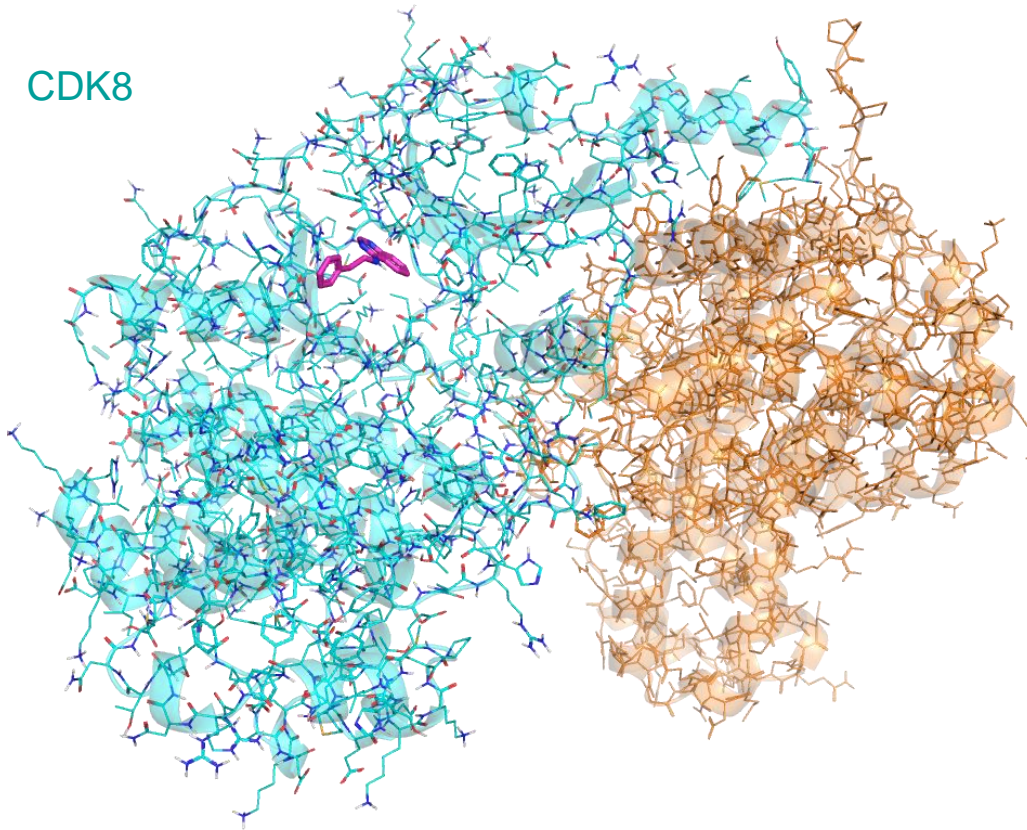
Vue « Surface » atomique

Rationaliser la conception de médicament avec la structure de CDK8

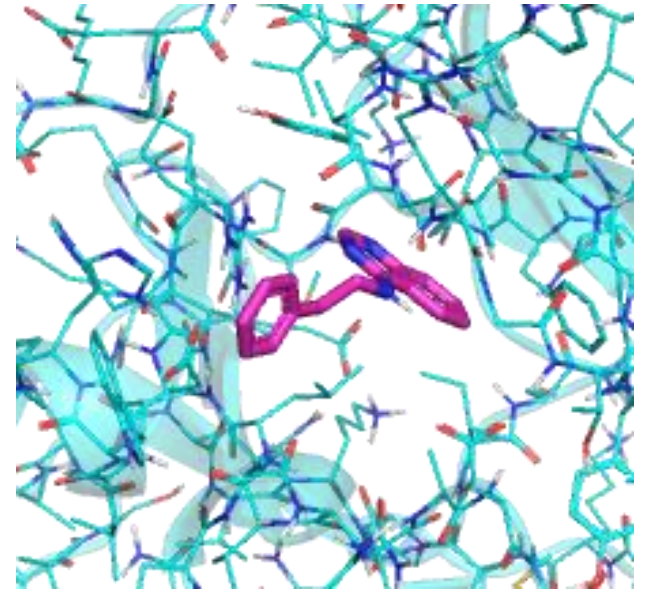


Rationaliser la conception de médicament avec la structure de CDK8

CDK8

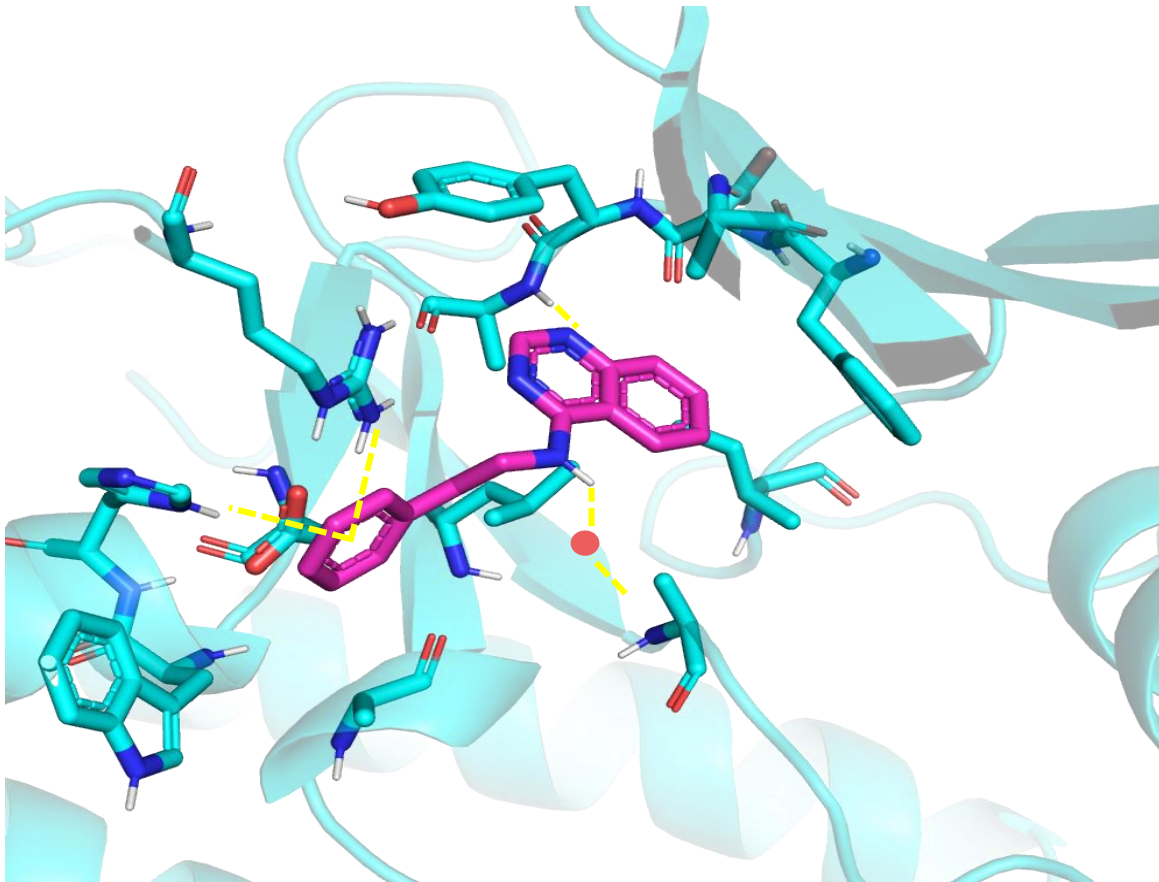


Vue « atomes »



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



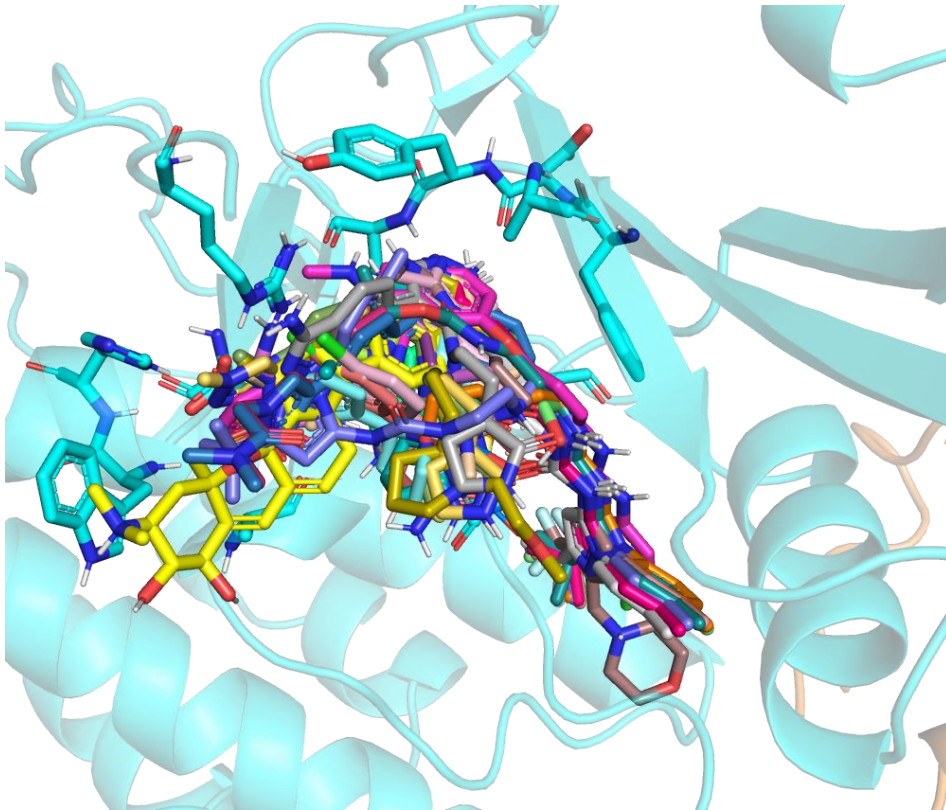
CDK2



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

En résumé

Les études structurales permettent de guider la conception des molécules



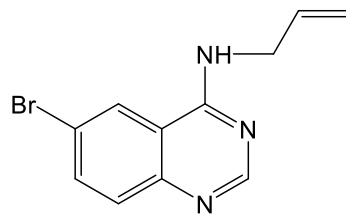
- Plusieurs structures
CDK8 (29)
- Approches de
Bio/Chimie-informatique
- Approches de Chimie
Médicinale

La recherche

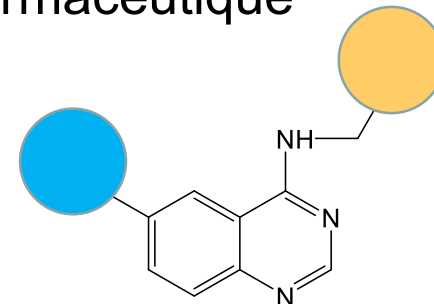
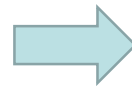
Objectifs : Modifier SMER28 pour le rendre...

- 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