

La chimie thérapeutique : de la biologie chimique à la découverte de nouveaux médicaments

1 Révolution génomique et chimie

La récente révolution génomique avait deux objectifs principaux. Le premier était le séquençage complet de l'ADN du génome humain distribué dans nos 23 paires de chromosomes et porteur de l'ensemble de notre information génétique. L'essentiel de ce travail a été achevé en 2003 et a permis d'identifier les quelque 25 000 gènes de notre génome (*Figure 1, pour en savoir plus, voir le chapitre de C. Giovannangeli*).

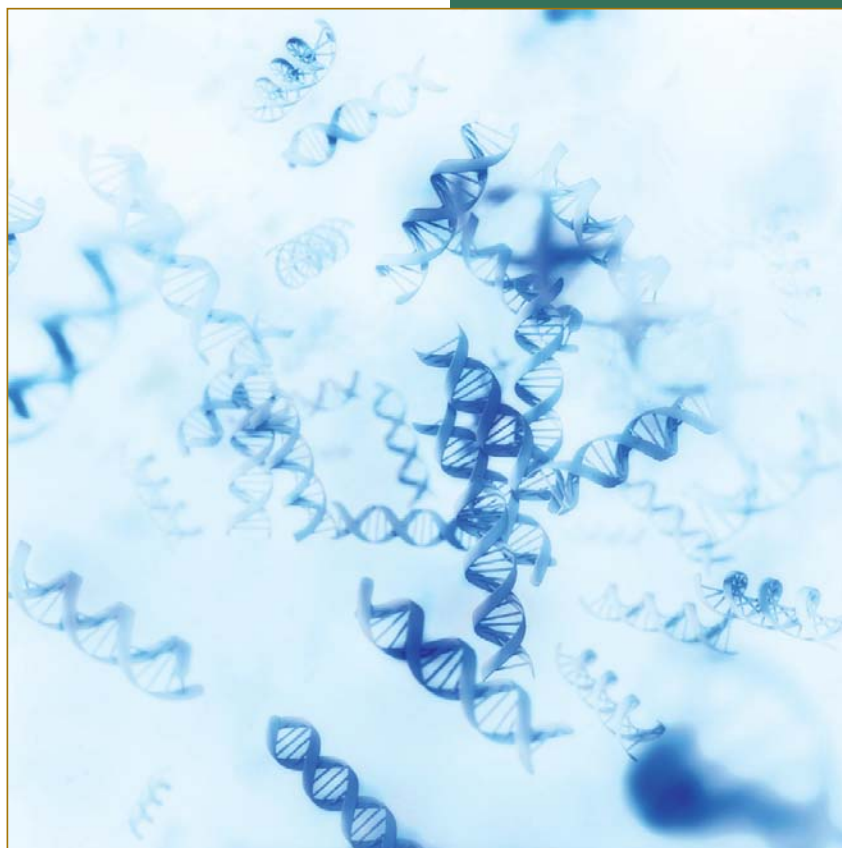
Mais la caractérisation d'un gène ne donne aucune indication sur la fonction de la (ou des) protéine(s) qu'il génère. Or, les protéines constituent les véritables chevilles ouvrières de l'organisme en remplissant des fonctions très diverses indispensables à la structuration et à la vie des cellules. Un second objectif est donc l'identification de la fonction et du profil d'expression de toutes les protéines codées par ces gènes (le protéome, *voir le chapitre de D. Mansuy*,

encart « Dans la famille des "omes" »). La tâche est ardue et immense puisqu'en raison de différents mécanismes cellulaires, il existe au moins dix fois plus de protéines que de gènes (*voir le chapitre de C. Giovannangeli, paragraphe 1.2*), et l'on n'est qu'au début de l'aventure...

Jean-Pierre Mafrand La chimie thérapeutique : de la biologie chimique à la découverte de nouveaux médicaments

Figure 1

Notre ADN, porté par l'ensemble de nos quelque 25 000 gènes. Quelles fonctions ces gènes commandent-ils ?



Évidemment, cette multitude d'informations devrait faciliter la découverte de nouveaux médicaments avec des mécanismes d'action originaux, afin de répondre à des besoins médicaux insatisfaits.

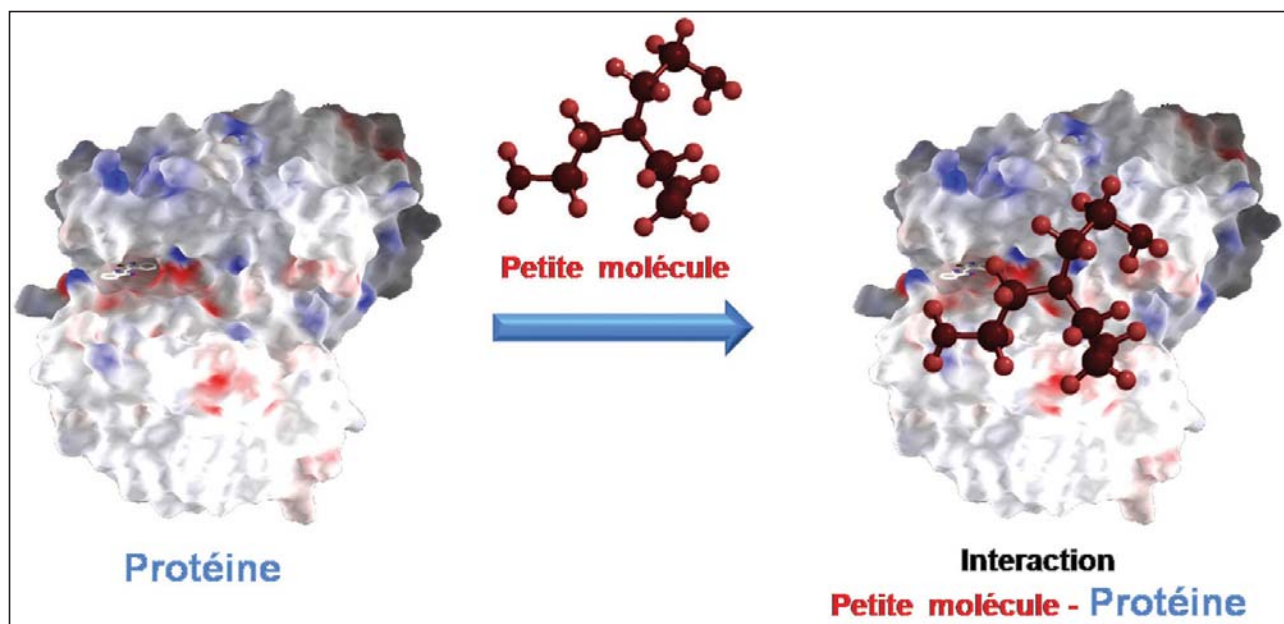
Il existe de nombreuses approches scientifiques et techniques pour élucider les fonctions des protéines, et identifier celles qui pourraient avoir un lien avec des maladies et constituer de ce fait de nouvelles **cibles thérapeutiques** pour la recherche de candidats médicaments. On peut citer l'étude des maladies génétiques, d'animaux transgéniques, l'utilisation d'antisens ou de petits ARN interférents (*voir le chapitre de C. Giovannangeli, encart « Les ARN interférents : une grande innovation dans la biologie moléculaire »*) pour « éteindre » les gènes, l'utilisation d'**anticorps monoclonaux** ou d'**aptamères** pour neutraliser sélectivement des protéines, etc. Mais toutes ces approches peuvent prendre beaucoup de temps et ne conduisent souvent qu'à une

connaissance limitée de la cible.

En fait, les généticiens et les biologistes ont réalisé que les chimistes pouvaient apporter une précieuse contribution à l'élucidation de la fonction des protéines. Ce que l'on appelle la **biologie chimique** (« *chemical biology* ») est un domaine de recherche en pleine évolution, dont l'objectif ambitieux est de disséquer les processus biologiques dans les cellules et les organismes, en produisant de petites molécules hautement spécifiques et fortement affines – des ligands ou « molécules-sondes » – pour chaque protéine exprimée. De telles interactions directes entre petites molécules et protéines (**Figure 2**) peuvent activer ou inactiver la protéine, et déclencher une réponse fonctionnelle (dite « **phénotypique** ») d'une cellule ou d'un organisme entier, dévoilant ainsi la fonction de la protéine. Nul doute que cette discipline révélera aussi de nouvelles cibles thérapeutiques.

Figure 2

En biologie chimique, on produit des petites molécules présentant une forte affinité avec une protéine, avec laquelle elle va pouvoir se lier. L'interaction petite molécule – protéine va activer ou inactiver la protéine, et déclencher une réponse fonctionnelle au sein de l'organisme.



La biologie chimique est un domaine de recherche qui a l'objectif ambitieux de disséquer les processus biologiques dans les cellules et les organismes.

C'est aussi le rôle de la traditionnelle **chimie thérapeutique** que de produire des candidats médicaments agissant sur des cibles protéiques. En ce sens, la chimie thérapeutique peut être considérée comme un sous-ensemble de la biologie chimique puisque, dans les deux cas, on recherche des ligands sélectifs de protéines et que l'on utilise pour cela des approches identiques ou voisines. Mais nous verrons par la suite que les candidats médicaments doivent satisfaire à plus de conditions que les petites molécules-sondes qui ont pour seul but de disséquer les mécanismes biologiques.

2 Les approches de la biologie chimique et de la chimie thérapeutique

2.1. La génétique chimique directe

Une première approche appelée génétique chimique directe (« *forward chemical genetics* ») correspond en fait au **criblage fonctionnel** (« *screening phénotypique* ») qui a été abondamment pratiqué dans le passé pour la recherche de nouveaux médicaments. Si quelques-uns de ces criblages anciens se pratiquaient sur

cellules isolées, la plupart étaient réalisés *in vivo* chez l'animal, sur des modèles censés mimer des pathologies humaines. Cela prenait beaucoup de temps, limitait le nombre de molécules testées et nécessitait d'en synthétiser des quantités appréciables. Néanmoins, de grands médicaments ont été découverts par cette approche, et sont encore largement utilisés aujourd'hui.

Dans la version moderne de la génétique chimique directe, on procède en trois étapes (**Figure 3, à gauche**) :

1) Tests fonctionnels (criblage) : un grand nombre de molécules sont testées *in vitro* sur des cellules, ou, plus rarement sur de petits organismes entiers (drosophile, nématode *C. elegans*, poisson zèbre).

2) On sélectionne celles qui produisent la réponse fonctionnelle recherchée, et, si nécessaire, on met en œuvre un programme chimique pour transformer et optimiser les meilleures molécules (« *leads* »).

3) Il reste ensuite à identifier la (les) protéine(s) responsable(s) de ces effets. Si un dysfonctionnement de cette protéine peut être associé à une maladie, elle devient une cible thérapeutique.

Pour mettre en œuvre cette approche, il faut disposer de quatre technologies.

1) En premier lieu, une « librairie chimique » ou « chimiothèque » contenant un grand nombre de molécules à tester. Les

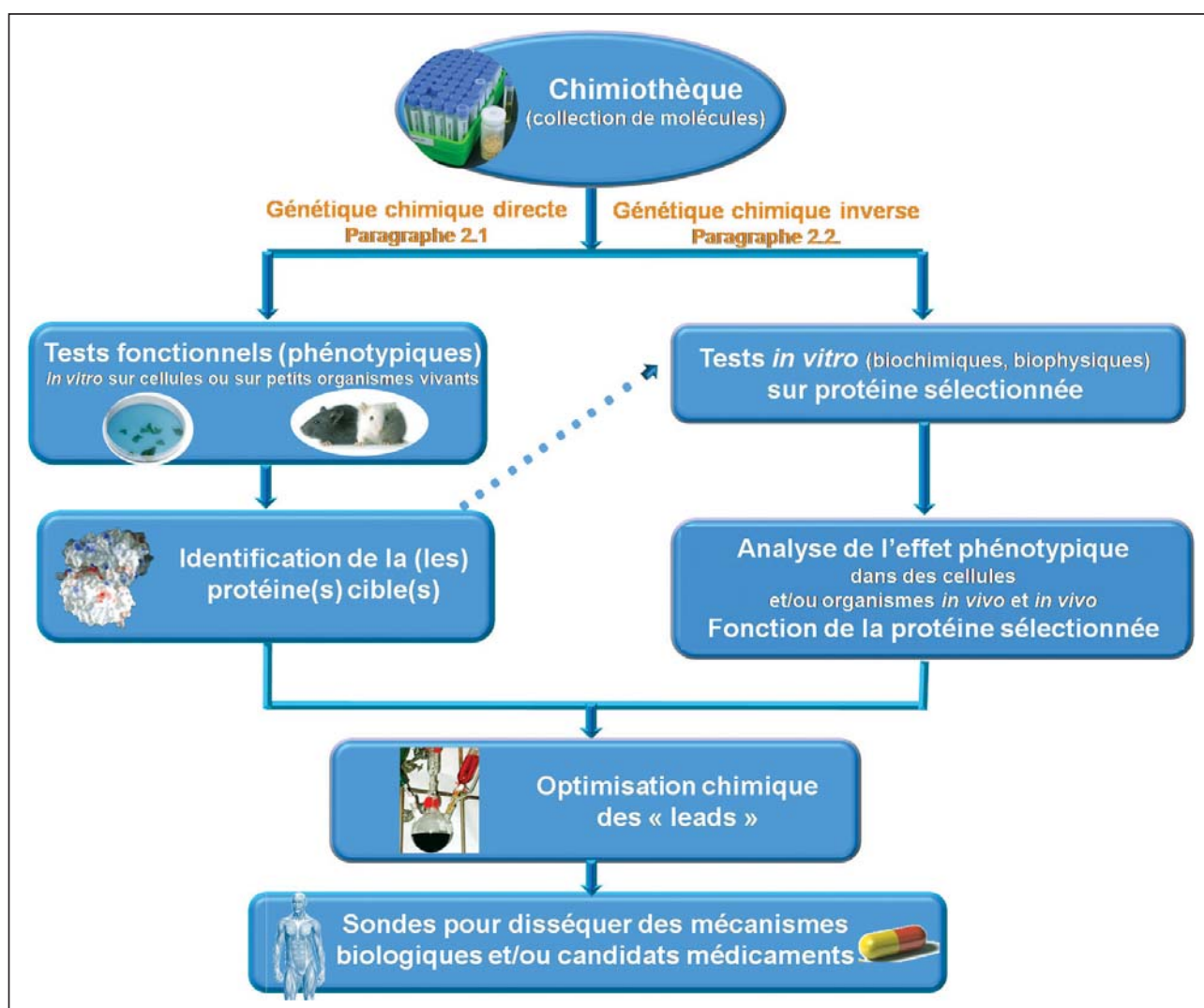


Figure 3

Les principes de la génétique chimique.

Figure 4

Les chimiothèques ou « librairies chimiques », une collection de molécules pour réaliser les tests de criblage sur des cibles thérapeutiques. On peut citer la chimiothèque nationale du CNRS dont la mission principale est de fédérer les collections de produits de synthèse et d'extraits de substances naturelles existant dans les laboratoires publics français, et d'en promouvoir la valorisation scientifique et industrielle.



compagnies pharmaceutiques ont des chimiothèques qui dépassent souvent le million de composés, même si tous ne sont pas criblés systématiquement sur tous les tests pratiqués. Ces molécules, obtenues par synthèse ou par extraction de sources biologiques diverses (plantes, bactéries, organismes terrestres ou marins... voir le chapitre de **F. Albericio, paragraphe 2.1**), résultent généralement des différents programmes de recherche conduits dans chaque société sur une longue période de temps. Des chimiothèques importantes et de qualité sont aujourd'hui commercialisées, et donc généralement accessibles aux chercheurs du secteur public (**Figure 4**).

2) Pour tester ces molécules, il faut disposer de tests phénotypiques *in vitro* sur cellules

entières ou organismes entiers. Ces tests doivent être automatisables, fiables, reproductibles et pertinents. Des automates ou des robots (**Figures 5 et 6**) sont utilisés pour un criblage de haute ou très haute capacité. Certains robots sont capables de traiter une centaine de milliers de molécules par jour ! Lorsque ces tests ont pour but de détecter des candidats médicaments, ils doivent être pertinents, c'est-à-dire mimer un effet biologique que l'on souhaite modifier dans la maladie visée. Un système informatique puissant est nécessaire pour stocker et analyser la masse de résultats générés.

3) Un groupe de chimistes est également nécessaire pour optimiser les meilleures molécules, les « leads », issues du criblage. Il est en effet très rare de trouver

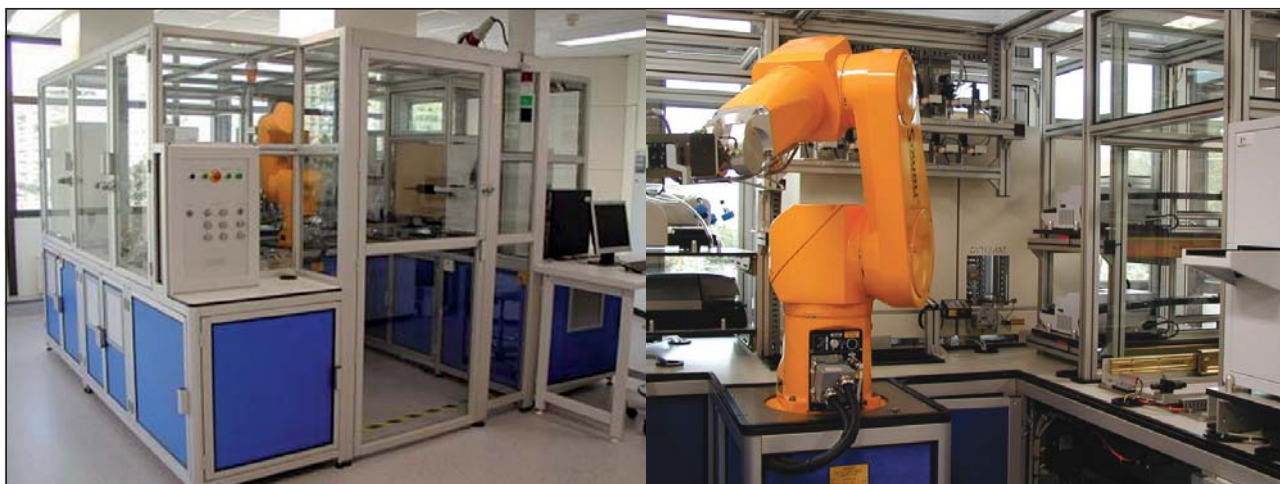


Figure 5

Les compagnies pharmaceutiques sont armées de robots de plus en plus performants permettant de tester en quelques jours leurs chimiothèques qui peuvent dépasser le million de molécules. Celles-ci sont obtenues par synthèse ou par extraction de milieux naturels. Par ailleurs, plusieurs millions de molécules sont aujourd'hui commercialement disponibles.

directement la molécule optimale dans la chimiothèque testée, en particulier lorsqu'on recherche un candidat médicament. On procède alors à diverses variations structurales par synthèse chimique, pour améliorer les propriétés attendues des « leads ».

4) Enfin, et ce n'est pas la tâche la plus facile, il faut disposer d'une panoplie de techniques pour identifier aussi rapidement que possible la (ou les) cible(s) biologique(s) responsable(s) des effets produits par les molécules finalement sélectionnées. On peut distinguer deux types d'approches – biologiques et génomiques – mais elles ne seront pas détaillées ici.

Illustrons l'approche biochimique par un exemple dans le domaine de la recherche anticancéreuse. Suite à un criblage phénotypique de petites molécules sur un panel de dix types de cellules tumorales, l'une d'entre elles, le SSR 250411, a déclenché la mort par apoptose (mort cellulaire programmée) de la majorité de ces cellules. Par des techniques faisant intervenir notamment la **photoaffinité**, la **chromatographie** et la **spectrométrie de masse**, il a été montré que ces effets étaient dus à la liaison de cette molécule sur deux protéines

– l' α -tubuline et la kinésine mitotique CENP-E – qui jouent un rôle essentiel dans la division cellulaire. Ces protéines sont dès lors considérées comme des cibles thérapeutiques pour la recherche de nouveaux médicaments. Si la sous-unité β de la tubuline était déjà reconnue comme cible de divers anticancéreux dont le Taxol® et le Taxotère® (taxanes, **voir le chapitre de F. Albericio, paragraphe 2.1.1**), la sous-unité α n'a pas été jusqu'ici exploitée. De même, aucun antitumoral commercialisé n'affecte la protéine CENP-E.

En résumé, un criblage phénotypique nous a permis de sélectionner une molécule antitumorale agissant par un mécanisme d'action original en se fixant simultanément sur deux cibles protéiques nouvelles. Ce produit s'est révélé particulièrement intéressant pour traiter des cancers résistants aux taxanes sur des modèles animaux. En fait, c'est une molécule analogue, plus puissante, avec de meilleures propriétés **pharmacocinétiques**, mais un même mécanisme d'action, qui a été sélectionnée pour un développement clinique (**voir la Figure 11**).

Lorsqu'une cible originale a été ainsi découverte grâce à une molécule issue d'un

Figure 6

Robot pour le criblage de molécules.



criblage phénotypique, il peut être intéressant de poursuivre la recherche d'analogues plus puissants à travers un criblage direct sur cette cible, comme nous allons le décrire ci-après.

2.2. La génétique chimique inverse

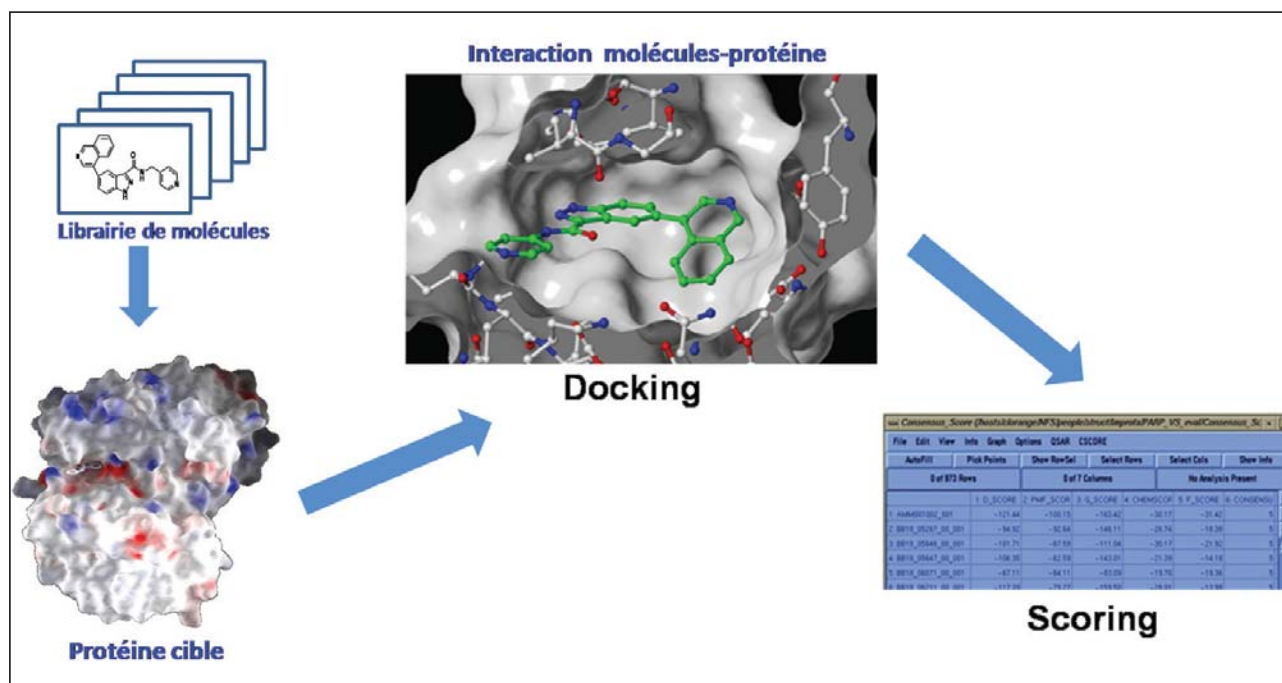
Le principal objectif dans la majorité des laboratoires reste aujourd'hui la recherche de molécules ayant une forte affinité pour des cibles protéiques présélectionnées, afin d'en modifier et d'en révéler leurs fonctions, lorsque celles-ci sont inconnues ou mal connues (biologie chimique), ou de détecter des candidats médicaments lorsque les connaissances déjà acquises sur ces protéines laissent soupçonner leur implication dans des maladies (chimie thérapeutique). Cette approche correspond à ce qui est appelé la génétique chimique inverse (« *reverse chemical genetics* ») (**Figure 3, à droite**).

Ici encore, plusieurs technologies sont nécessaires :

- 1) Une librairie chimique, qui peut être la même que celle de l'approche précédente, est indispensable.
- 2) Des tests de criblage doivent évaluer l'affinité des molécules sur la protéine présélectionnée. Il en existe plusieurs types mais le plus pratiqué est le **criblage biochimique** qui mesure une réponse biologique donnée. On peut aussi réaliser un **criblage biophysique** basé sur une mesure physico-chimique des interactions entre la molécule et la protéine cible. Enfin, les

criblages virtuels utilisent la modélisation moléculaire assistée par ordinateur (**voir le chapitre de F. Dardel**). Il en existe différents types, mais dès lors que l'on dispose de la structure tridimensionnelle de la protéine cible – déterminée par étude cristallographique aux rayons X, ou en solution par résonance magnétique nucléaire (**RMN**) –, la méthode de choix consiste à analyser la complémentarité structurale d'un grand nombre de molécules pour un site particulier de la protéine cible (c'est le « docking »). Les ligands ainsi sélectionnés doivent être ensuite hiérarchisés sur la base de la force estimée de leurs interactions avec la cible (c'est le « scoring ») (**Figure 7**). Il existe plusieurs logiciels de docking et scoring et, en général, on en utilise plusieurs simultanément. On peut ainsi tester virtuellement des millions de molécules dont celles présentes dans nos librairies, celles commercialisées dont on ne dispose pas encore, et même des molécules qui n'ont encore jamais été produites mais dont la synthèse paraît réalisable ! Ces criblages virtuels sont séduisants mais encore très approximatifs et ne doivent être utilisés qu'en parallèle des autres méthodes. Ici encore, il faut des puissants ordinateurs pour gérer tous ces résultats et calculs.

- 3) Comme dans l'approche précédente, il faut des chimistes pour optimiser les « *leads* » résultant du criblage.
- 4) Si la cible est ici connue dès le départ, il faudra mettre en



place différents tests complémentaires *in vitro* et *in vivo* pour voir et comprendre les effets biologiques déclenchés par la fixation d'un bon ligand sur cette cible, c'est-à-dire pour découvrir ou approfondir sa fonction.

Tous ces criblages sur cibles protéiques présélectionnées ont conduit à de nombreux ligands puissants et sélectifs qui ont constitué un apport fondamental à la connaissance de la fonction de ces protéines. Une minorité de ces ligands présentent les propriétés requises pour être des candidats médicaments et sont testés chaque année chez des patients. Hélas, beaucoup d'entre eux ne présentent pas le rapport bénéfice/risque escompté et sont abandonnés. Seul un petit nombre de ces ligands deviennent des avancées thérapeutiques. C'est le prix à payer pour la recherche de médicaments innovants, des « *first-in-class* » !

Mais ces échecs thérapeutiques restent un succès scientifique dans la mesure où ces molécules servent d'outils « chirurgicaux » pour élucider la fonction des protéines qu'ils affectent.

3 Les approches rationnelles

À côté des criblages phénotypiques ou sur cibles biochimiques présélectionnées, qui sont par définition aléatoires, des approches plus rationnelles peuvent aussi être utilisées pour produire des outils pharmacologiques ou des candidats médicaments. Cela signifie que, sur la base de connaissances scientifiques existantes, on peut concevoir à l'avance des molécules qui ont de bonnes chances d'atteindre la cible visée. À l'inverse, la structure des molécules issues des deux types de criblage évoqués plus haut est généralement inattendue.

Les approches rationnelles sont très variées et nous présentons ci-après trois exemples qui utilisent tous des molécules **bifonctionnelles**, constituées de deux parties opérationnelles M1 et M2, liées entre elles par un bras appelé espaceur (« *linker* »).

3.1. Le Mylotarg®, contre les leucémies myéloïdes aiguës

Le premier exemple concerne le Mylotarg®, une molécule

Figure 7

Le criblage virtuel permet de tester de très grands nombres de molécules existantes dans les chimiothèques ou le commerce ou non encore existantes. Pour l'instant, cet outil est surtout utilisé en appui des méthodes expérimentales de criblage biochimiques ou biophysiques pour trouver des molécules se liant spécifiquement aux cibles protéiques. La modélisation moléculaire permet aussi d'affiner la structure de molécules actives sélectionnées par criblage expérimental.

développée par les laboratoires Wyeth, qui constitue une thérapie très ciblée des **leucémies myéloïdes aiguës**. Ce médicament est constitué de plusieurs molécules d'un cytotoxique¹ très puissant accrochées par l'intermédiaire d'un espaceur à un **anticorps monoclonal** qui va reconnaître et se lier fortement à un antigène spécifique des cellules leucémiques. Ce complexe va ensuite pénétrer dans la cellule, des liaisons faibles de l'espaceur vont être rompues, et le cytotoxique ainsi libéré à l'intérieur de la cellule va la tuer (**Encart « Les molécules bifonctionnelles : des médicaments intelligents »**).

3.2. L'idrabioparinux®

Le deuxième exemple correspond à un concept unique en thérapeutique humaine pour stopper très rapidement l'action d'un médicament dans l'organisme en cas de besoin. Le médicament en question est un anticoagulant et un antithrombotique (empêche la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins), dont l'histoire est racontée dans l'**encart « Les molécules bifonctionnelles : des médicaments intelligents »**. La partie active de la molécule est un pentasaccharide de synthèse (idraparinux), qui mime le plus petit fragment de l'héparine encore pourvu de propriétés anticoagulantes et antithrombotiques. À un endroit judicieusement choisi de ce pentasaccharide est attachée une molécule de biotine (vitamine H ou B8) par

l'intermédiaire d'un espaceur qui est ici stable dans l'organisme.

Ce montage permet de conserver toutes les propriétés **pharmacodynamiques** et **pharmacocinétiques** de la partie pentasaccharide, et de supprimer presque instantanément ces effets, en cas d'hémorragie, en injectant de l'avidine (une protéine extraite de l'œuf de poule) qui a la propriété de se lier très fortement à la partie biotine provoquant une élimination très rapide du complexe ainsi formé (**Figure 9**).

3.3. Le SAR 106881®

Le troisième exemple de recherche rationnelle de molécules se fixant sélectivement à une cible pourrait s'intituler « comment obtenir des **agonistes** à partir d'**antagonistes** ».

Les FGF (*Fibroblast Growth Factors*) sont une famille de vingt-deux protéines qui agissent dans l'organisme par fixation sur quatre types de récepteurs. Cette fixation provoque la dimérisation et l'activation de ces récepteurs produisant divers effets possibles selon les FGF et la localisation des cellules réceptrices. Un effet bien connu est la stimulation de la prolifération des cellules endothéliales, cellules qui tapissent la paroi intérieure des vaisseaux sanguins et qui jouent un rôle clé dans la formation de néovaisseaux (**angiogenèse**).

À la suite d'un criblage sur récepteur isolé et de l'optimisation chimique des « *leads* » détectés, il avait été montré

1. Cytotoxique : qui tue les cellules.

LES MOLÉCULES BIFONCTIONNELLES : DES MÉDICAMENTS INTELLIGENTS

Le Mylotarg®, contre les leucémies myéloïdes aiguës

Dans les leucémies myéloïdes aiguës, les cellules tumorales expriment à leur surface une protéine particulière : le CD33. Celle-ci peut être indirectement une cible de médicament. Comment ? Les chercheurs ont conçu une molécule bifonctionnelle, le Mylotarg®, qui est constitué d'un anticorps anti-CD33 lié à plusieurs molécules d'un puissant cytotoxique, la calichéamicine, par l'intermédiaire d'un espaceur comportant deux liaisons covalentes faibles (**Figure 8**). Lorsque l'on injecte ce médicament dans le corps d'un patient, il va se fixer sélectivement sur les cellules tumorales, grâce à l'établissement d'une liaison entre l'anticorps anti-CD33 et le CD33 (« reconnaissance »). Après internalisation dans la cellule, les liaisons faibles qui liaient la calichéamicine à l'anticorps sont rompues dans des compartiments acides (lysosomes), et ce toxique ainsi libéré va tuer les cellules tumorales après fixation sur le petit sillon de leur ADN.

Plusieurs autres molécules bifonctionnelles, conçues sur ce principe de « charger » un anticorps, sont en développement aujourd'hui.

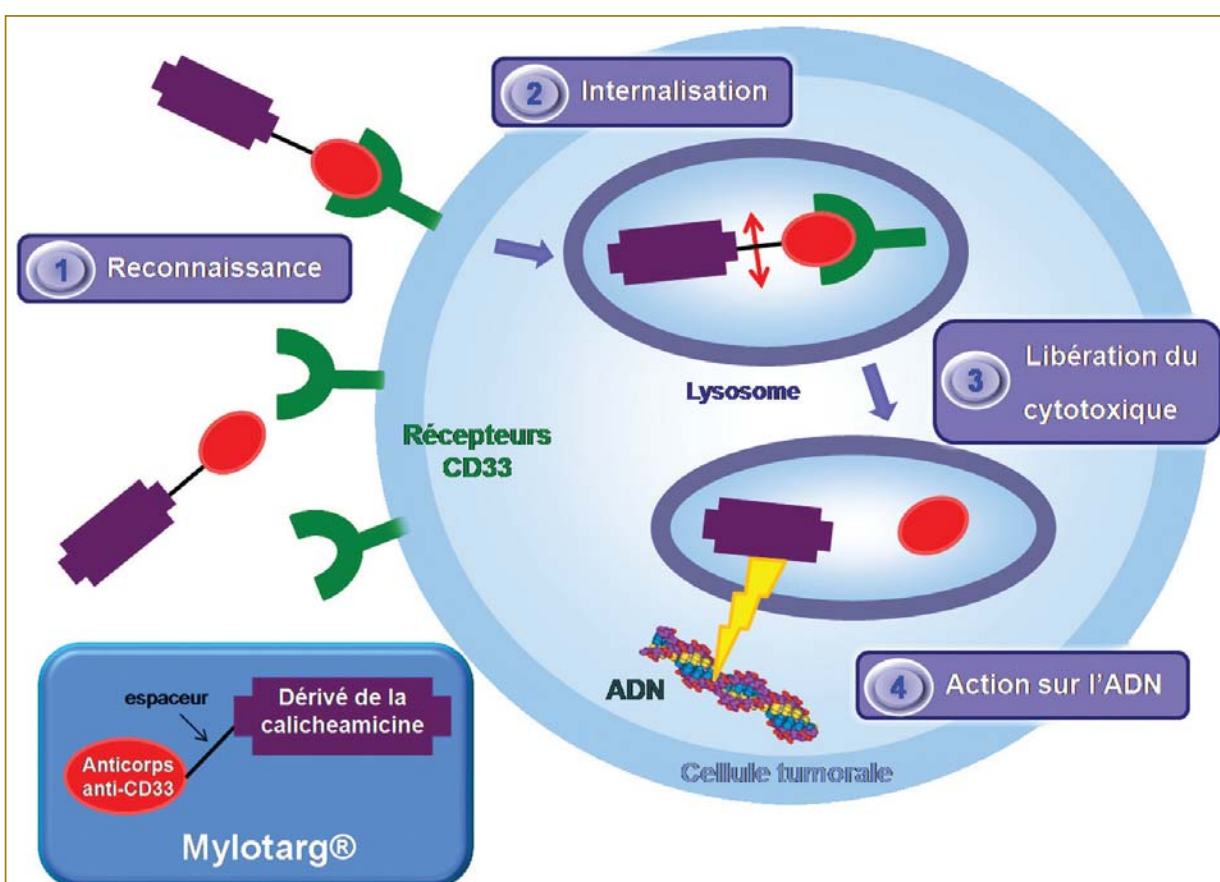


Figure 8

Le Mylotarg®, médicament bifonctionnel, est constitué d'un anticorps anti-CD33 (en rouge), lié par un bras, appelé « espaceur » à un dérivé de la calichéamicine (en violet). La calichéamicine est produite par fermentation d'un microorganisme, le *Micromonospora echinospora*.

L'idrabiota-parinux®, contre les thromboses

Rappelons que l'héparine est un mélange complexe de polysaccharides sulfatés, extrait d'intestins de porcs ou de poumons de bœufs, et ayant une activité anti-thrombotique : c'est un anticoagulant qui empêche la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins. Dans les années 1980, l'industrie pharmaceutique française a réussi à isoler et à synthétiser le plus petit fragment de l'héparine encore pourvu d'une activité anti-thrombotique. C'est un pentasaccharide dont la synthèse en une soixantaine d'étapes a constitué un exploit industriel ayant permis la commercialisation d'un médicament.

Par la suite, une autre molécule de structure similaire (un « analogue synthétique »), l'idraparinux, a été créée par les chimistes et présente une activité encore plus puissante, avec une durée de vie plus longue (une centaine d'heures chez l'homme, ce qui permet une seule administration par semaine par voie sous-cutanée). Mais tout anticoagulant comporte un risque hémorragique et même si l'idraparinux semblait moins **hémorragipare** que l'héparine standard dans des modèles animaux, la sécurité d'emploi d'un tel produit avec une si longue durée d'action et sans antidote connu était préoccupante. Les chercheurs ont alors trouvé une astuce : par l'intermédiaire d'un espaceur stable, ils ont fixé la biotine, molécule connue pour se lier très fortement à l'avidine – à un endroit judicieusement choisi de l'idraparinux. Ils ont ainsi obtenu une molécule bifonctionnelle, l'idrabiotopeparinux®, qui a conservé les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du produit parent. Une fois injectée dans l'organisme, la partie idraparinux va se lier à sa cible protéique (ATIII) pour exercer son activité anticoagulante habituelle. Mais si l'on veut éliminer ce médicament de l'organisme (en raison d'une hémorragie), il suffira d'injecter au patient de l'avidine, qui va se lier fortement à la biotine et entraîner l'élimination rapide du complexe formé. En effet, l'avidine est une molécule qui s'élimine en seulement quelques minutes (**Figure 9**).

De bons résultats ont été obtenus avec l'idrabiotopeparinux® par voie sous-cutanée chez l'homme : il a présenté une activité anticoagulante maximale au bout de quatre heures et l'injection intraveineuse d'avidine à ce moment-là a provoqué une disparition quasi immédiate de l'effet anticoagulant.

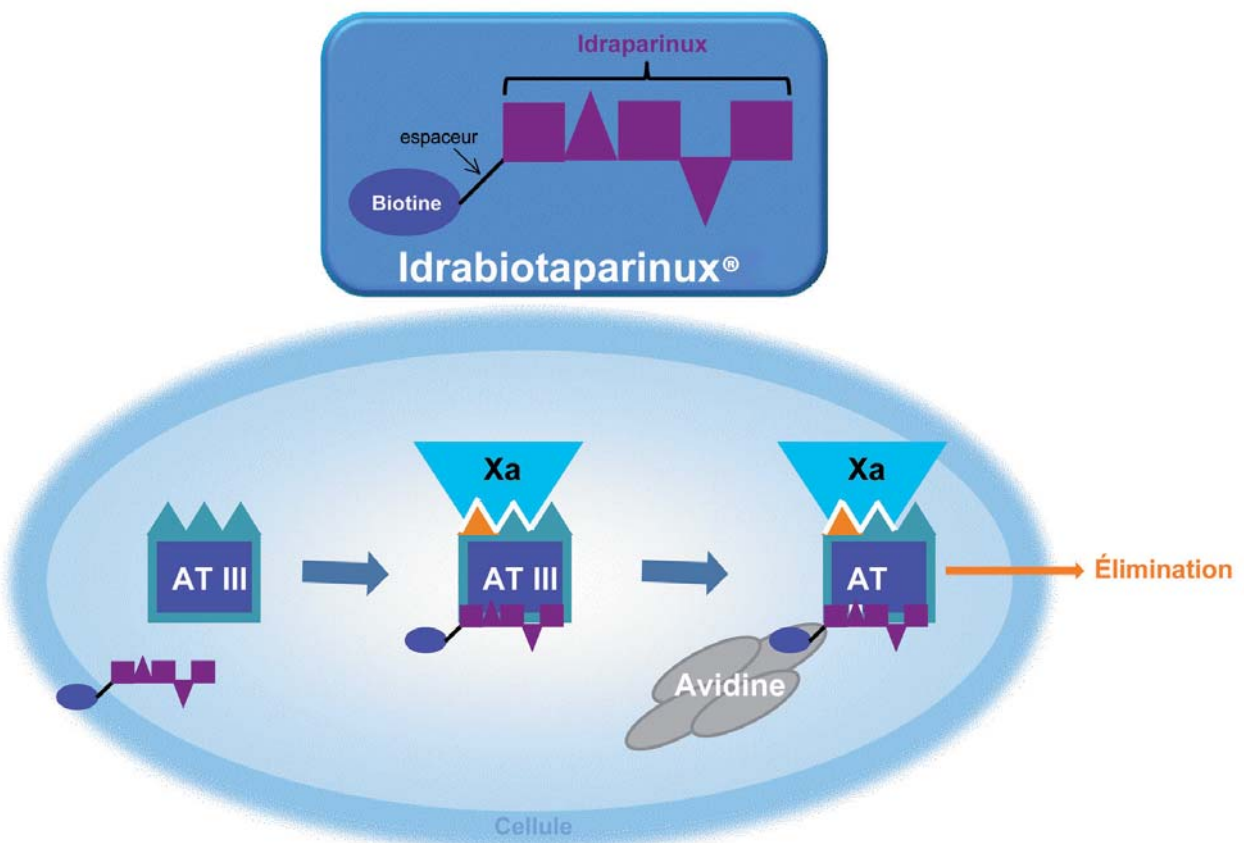


Figure 9

L'idrabiotopeparinux® est une molécule bifonctionnelle constituée d'une biotine couplée à l'idraparinux. La partie idraparinux se lie fortement à sa cible thérapeutique, l'antithrombine III (ATIII), dont elle va catalyser la fonction naturelle d'anticoagulant en stimulant sa fixation neutralisante sur le facteur de coagulation Xa. En cas d'hémorragie, on peut forcer l'élimination du médicament en injectant de l'avidine qui va se lier fortement à la biotine et permettre l'élimination rapide du complexe par les voies naturelles.

qu'une petite molécule, le SSR128129, était capable d'antagoniser les effets des FGF en empêchant compétitivement leur liaison sur la partie extracellulaire de leur récepteur. Ce produit présentait, comme attendu, de puissants effets antiangiogènes et antitumoraux dans divers modèles *in vitro* et *in vivo* chez l'animal.

Il a été ensuite imaginé qu'en dimérisant cette molécule ou des analogues proches (M) à l'aide d'un espaceur stable de longueur appropriée (M-L-M), on pourrait provoquer le rapprochement, la dimérisation et l'activation des récepteurs à l'instar des FGF naturels.

Ce concept a été vérifié puisqu'une telle molécule, le SAR106881®, est entrée récemment en développement préclinique après avoir montré qu'elle stimulait effectivement l'angiogenèse dans divers modèles laissant espérer un intérêt thérapeutique pour revasculariser des territoires **ischémiés** (infarctus du myocarde, artérite...).

4 La biologie chimique et la chimie thérapeutique : des finalités et des contraintes différentes

Bien qu'en utilisant des techniques et des approches très voisines, la biologie chimique et la chimie thérapeutique ont des finalités différentes. Comme cela a déjà été souligné, la biologie chimique a pour objectif de produire des petites molécules très affines et très sélectives pour

un maximum de protéines humaines afin d'aider, à côté d'autres approches, à comprendre leur fonction.

La chimie thérapeutique a quant à elle pour mission de découvrir des médicaments dont la plupart sont aussi des petites molécules se liant à des protéines. Mais on ne s'intéresse ici qu'aux protéines potentiellement impliquées dans des maladies, ce qui représente un nombre très limité par rapport à toutes celles du protéome. Selon les estimations, il n'y aurait qu'un nombre limité de cibles thérapeutiques (de quelques centaines à moins de 2000), dont environ 300 auraient été exploitées par les médicaments existants. Par ailleurs, la fonction de ces protéines est en général assez bien connue lorsqu'elles sont choisies comme cibles thérapeutiques.

Une autre différence notable est que les exigences de sélectivité d'une molécule pour sa cible sont généralement moindres en chimie thérapeutique. Le médecin et le patient sont plus concernés par le rapport bénéfice/risque que par la sélectivité, et beaucoup de médicaments doivent en fait leur intérêt à leurs effets simultanés sur des cibles multiples. La « polypharmacologie » n'est pas systématiquement liée à des effets indésirables.

Par ailleurs, un médicament doit satisfaire à toute une série de contraintes auxquelles peuvent échapper les molécules produites dans une seule perspective biologie chimique. Dès le début d'un projet de recherche,

le chimiste thérapeute doit prendre en compte plusieurs critères pour synthétiser des molécules actives parmi lesquelles seront sélectionnés un ou deux candidats en développement préclinique (**Encart « De la molécule au médicament : un chemin parsemé d'embûches »**, **Figure 10**). Un tel candidat doit être le meilleur compromis entre tous les critères de sélection exigés et n'est pas forcément la molécule la plus active de la série.

La route sera ensuite longue, périlleuse et coûteuse avant

que le produit ne devienne un médicament commercialisé. Les abandons seront nombreux puisque, en moyenne, sur trente candidats entrant en développement préclinique, seulement dix parviendront au stade des études cliniques, et un seul deviendra finalement un médicament agréé par les autorités de santé (**Encart « De la molécule au médicament : un chemin parsemé d'embûches »**, **Figure 11 et le chapitre de F. Albericio, Figure 2**).

Encore plus de chimie au service des Sciences de la Vie

Il est hors de doute que la Biologie chimique et la Chimie thérapeutique s'intègrent dans les Sciences de la Vie et constituent un apport considérable dans la compréhension de la fonction des protéines.

Dès lors qu'une petite molécule se lie sélectivement à une protéine et en modifie la (les) fonction(s), on est renseigné sur le rôle de cette protéine dans les processus biologiques qui la mettent en œuvre, *in vitro* et *in vivo*. Une telle approche présente des avantages indéniables, dans les études *in vivo*, par rapport à l'invalidation de gènes dans les classiques **souris KO**. Les petites molécules permettent par exemple :

- d'éviter les problèmes de létalités embryonnaires et de **mécanisme de compensation** fréquemment observés dans les souris KO ;
- de s'affranchir des longs délais de construction et de mise à disposition de ces souris ;

DE LA MOLÉCULE AU MÉDICAMENT : UN CHEMIN PARSEMÉ D'EMBÔCHES

La **Figure 10** présente quelques-unes des fourches caudines auxquelles doivent être soumises les molécules synthétisées par le chimiste thérapeute, avant même leur passage en développement préclinique. Elles doivent être brevetables, industrialisables, posséder de bonnes propriétés physico-chimiques (état cristallin, solubilité, stabilité...), être bien absorbées après administration orale, correctement distribuées dans l'organisme, ni trop, ni trop peu transformées par voie métabolique. Elles ne devraient pas générer de métabolites toxiques, ni être sources d'interactions médicamenteuses néfastes ; la vitesse d'élimination et la durée d'action pharmacologique de ces molécules doivent être appropriées à leur future utilisation clinique. Enfin, elles doivent être dépourvues d'effets toxiques (cardiovasculaires, hépatiques, mutagènes, tératogènes...), appréciées à travers des tests préliminaires, *in vitro* pour la plupart, qui seront complétés par des études toxicologiques plus lourdes lors du développement préclinique (**Figure 11**). Ces nombreux paramètres sont tous à prendre en compte : l'optimisation simultanée de plusieurs d'entre eux est un véritable casse-tête pour le chimiste thérapeute, mais c'est le prix à payer pour réduire autant que possible le nombre d'échecs et d'abandons après la mise en développement. Malgré toutes ces précautions, les chances de devenir un médicament restent faibles.

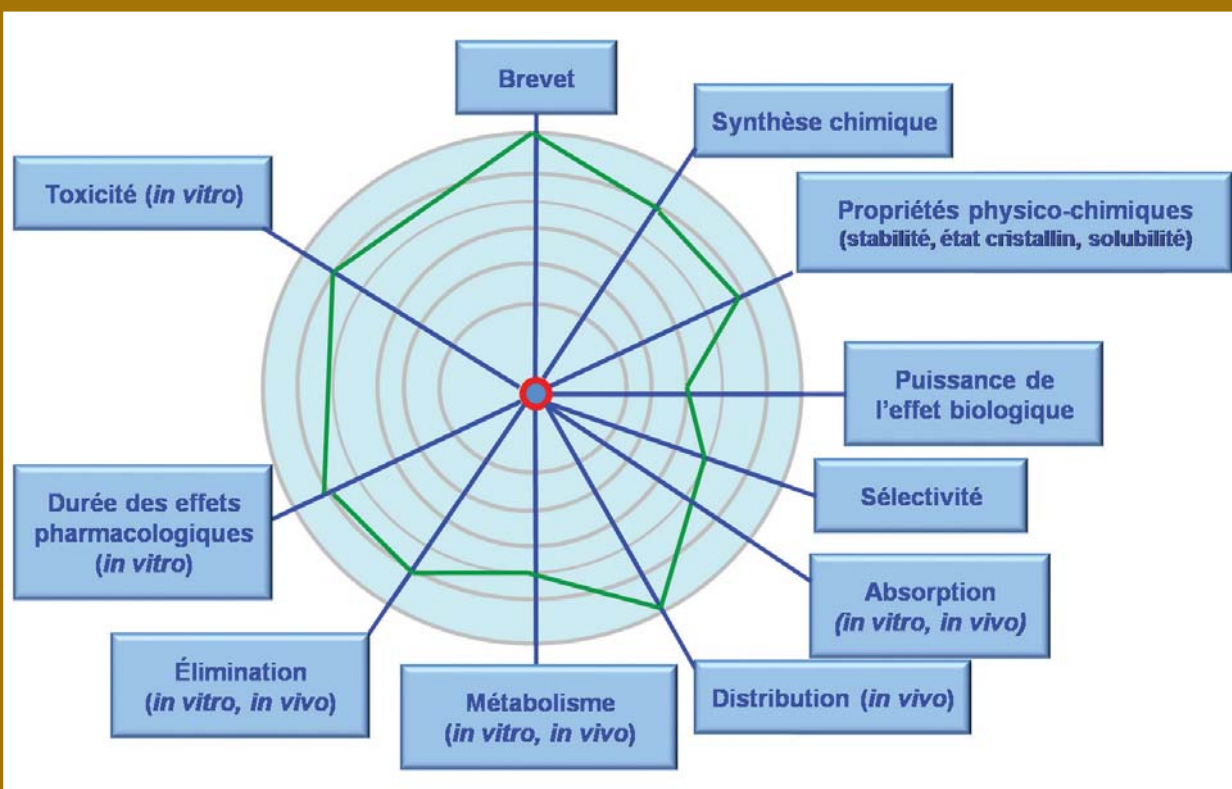


Figure 10

De la molécule au médicament : un ensemble de paramètres à optimiser.

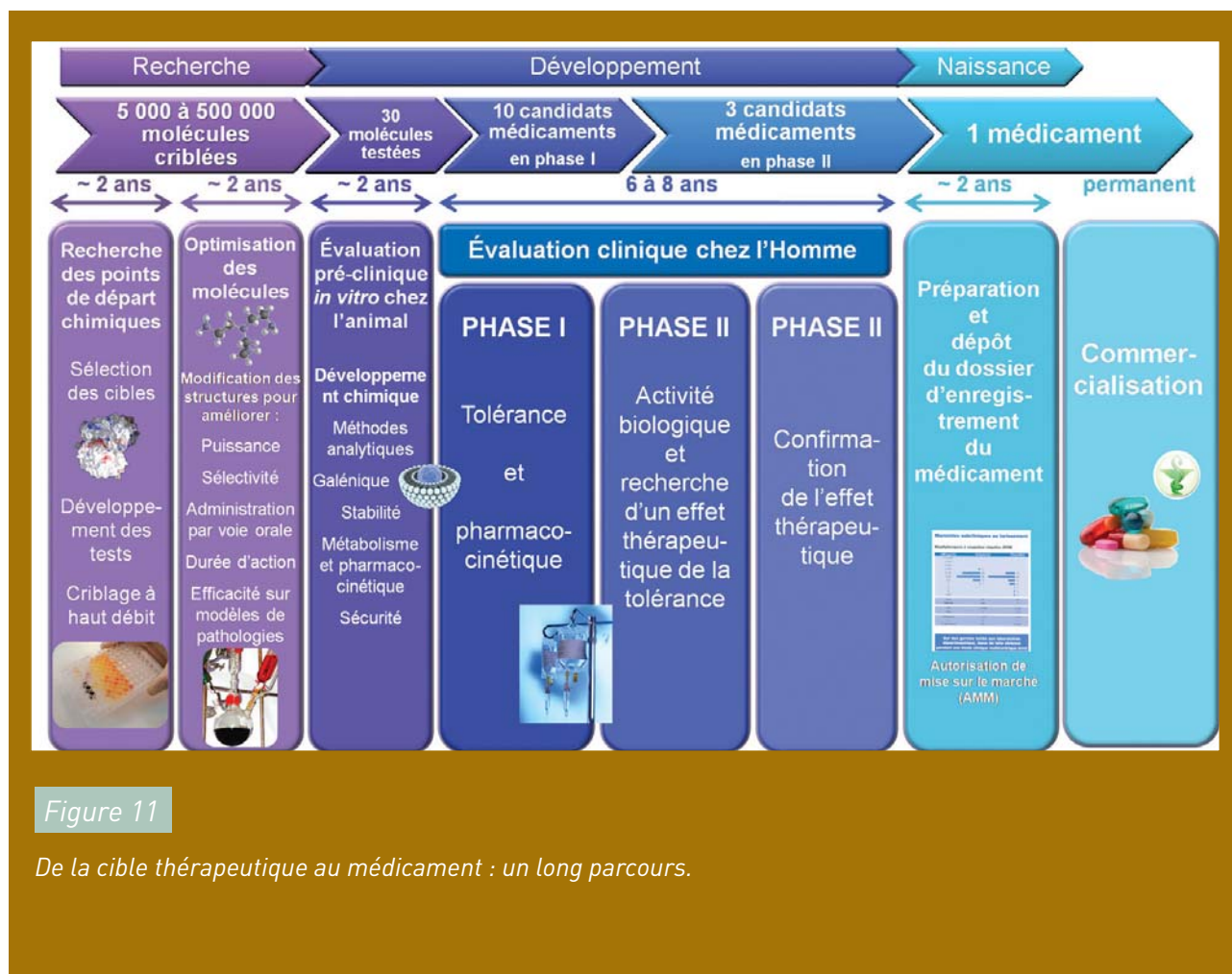


Figure 11

De la cible thérapeutique au médicament : un long parcours.

- de moduler seulement un aspect fonctionnel d'une protéine en préservant les autres ;
- d'agir au moment choisi, directement chez un animal adulte.

Certes, les petites molécules présentent un inconvénient fréquent qui est un manque de spécificité. Cela est gênant dans l'optique biologie chimique mais peut être bénéfique dans une perspective chimie thérapeutique si cette « polypharmacologie » est finalement responsable de l'efficacité d'un médicament.

En fait, il paraît crucial de combiner à la fois des approches génétiques, biochimiques et chimiques pour élucider la fonction des protéines et identifier et valider des cibles thérapeutiques. Pour rechercher ces petites molécules-sondes ou candidats médicaments, il paraît important de « ne pas mettre tous ses œufs dans le même

panier » en se limitant au criblage favori sur cible protéique identifiée (génétique chimique inverse). Le criblage phénotypique (génétique chimique directe) et la chimie rationnelle sont des approches complémentaires majeures.

Cette chimie au service des sciences du vivant devrait se développer fortement pour plusieurs raisons :

– Tout d’abord la prise de conscience par la communauté scientifique et les autorités que la chimie est une discipline précieuse pour la connaissance des mécanismes biologiques et la mise au point de nouveaux médicaments, même si une nouvelle vague médiatique remet les biomédicaments (*biotherapeutics*) loin devant les petites molécules de synthèse (**voir le chapitre de B. Meunier, paragraphe 1.2.4**). Par exemple aux États-Unis, le National Institute of Health (NIH) a créé le Molecular Libraries Screening Center Network (MLSCN) qui est un consortium de dix centres ayant chacun une expertise dans la mise au point de tests, dans les criblages haute capacité (HTS), dans la chimie et l’informatique. L’objectif du MLSCN est clairement de développer des sondes chimiques sélectives pour élucider de nouveaux mécanismes biochimiques.

– Des chimiothèques de qualité et des automates de criblage performants à des prix abordables sont récemment apparus sur le marché. De plus en plus d’équipes de recherche du secteur public peuvent ainsi acquérir ces technologies et se livrer à des activités autrefois réservées aux compagnies pharmaceutiques.

– Des bases de données publiques et accessibles à tous (par exemple Pubchem, Connectivity Map, Drugbank, ChEMBL...) se sont développées, principalement aux États-Unis et au Canada pour mettre en commun l’énorme masse d’information sur la structure et l’activité des

petites molécules et stimuler de nouvelles recherches.

Bien loin de décliner, la Biologie chimique, au service de la connaissance scientifique, et la Chimie thérapeutique, au service de la santé, se fertiliseront mutuellement en aidant à mieux comprendre la chimie du vivant et ses dérèglements.

Crédits photographiques

- Fig. 2 et 3 : Protéine : CNRS Photothèque/Mussacchio A., UPS 2682 – Molécules et cibles thérapeutiques – Roscoff Cedex.
- Fig. 3 et 4 : Chimiothèque : CNRS Photothèque/Robin Laurent, UMR 6005 – Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) – Orléans.
- Fig. 6 : CNRS Photothèque/Perrin Emmanuel, UMR3145 – Modélisation et ingénierie des systèmes complexes pour le diagnostic – Montpellier.
- Fig. 11 : « Synthèse parallèle » : CNRS Photothèque/Schmitt Sophie, UPS 2682 – Molécules et cibles thérapeutiques – Roscoff Cedex ; « Galénique » : CNRS Photothèque/Sagascience/Caillaud François, UMR 8612 – Physico-Chimie, Pharmaceutique, Biopharmacie – Châtenay-Malabry.