

Identification d'une Molécule à Visée Thérapeutique



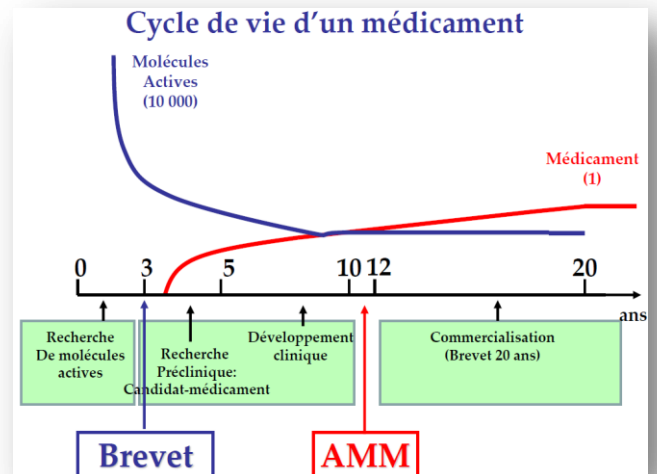
Cycle de vie = histoire du mdc dans le **temps** depuis sa découverte jusqu'à l'arrêt de sa commercialisation.

- 1) Recherche de molécule
- 2) Brevet = protéger découverte (valable 20 ans)
- 3) Recherche préclinique
- 4) Développement clinique => AMM
- 5) Commercialisation (15-20 ans)
- 6) Retrait (rapport bénéfice risque défavorable, générique moins cher, mdcs + performants)

On part de **10 000 molécules**, bcp de déchets et de perte de temps en cherchant la **bonne molécule**.
Le médicament coûte cher pour amortir la recherche en amont.

Développement = juste milieu entre besoin de santé publique et comptabilité éco => guider l'histoire.

- Notion de **progrès thérapeutique** = nouveaux médicaments pour meilleur rapport bénéfice risque
- Notion de **Rentabilité économique** pour l'entreprise pharmaceutique



I/ IDENTIFICATION DE LA CIBLE PERTINENTE :

A) Avant Projet :

1) Marché potentiel :

- Cancérologie : davantage de cancers de nos jours, on soigne les patients plus longtemps => + de tts malgré tout, bcp d'échecs donc marché potentiel car bcp d'innovation.
- Maladies neurodégénératives : pop vieillissante, ↗ pathologies => recherche de mol active = bon marché
- Hypertension artérielle : déjà bcp de molécules sur le marché, il faut se demander quoi apporter en + (mécanisme différent, meilleure tolérance, nombre de prises réduit ...)

2) Moyens techniques à mettre en œuvre :

Est-ce qu'on a l'équipement nécessaire ? A-t-on les moyens ? Les outils ? Les modèles expérimentaux ?

3) Connaissances/Compétences scientifiques requises :

Expertise : Formation particulière nécessaire ? Niveau de compétences requis ? Chercheurs capables ?
=> de + en + d'accords entre universités et laboratoires (relations public/privé)

B) Projet :

Recherche de la molécule => études précliniques => études cliniques sur l'Homme => commercialisation.
Pas la peine d'investir dans la recherche si on pas la perspective d'aller plus loin.

II/ DECOUVERTE DE MOLECULES ACTIVES SUR LA CIBLE :

A) Différentes origines possibles :

- **Extraction végétale** : exemple du Paclitaxel® (anticancéreux).

Extrait de l'écorce d'If du Pacifique, suite à une recherche du National Cancer Institute il y a 25-30 ans.

=> problèmes écologiques (abattre des arbres) => la société s'engageait à en planter un de remplacement à chaque fois. Finalement le CNRS ont découvert le Docétaxel (extrait des feuilles d'If) => plus de prblm.

- **Extraction minérale** : hydroxyde d'aluminium, Smecta® à base d'argile.
- **Extraction animale** : insuline de porc (maintenant produite par biotechnologie par culture de C) => diminution
- **Synthèse chimique** : la plupart des médicaments (ex : bêtabloquants).
- **Biotechnologies** : en pleine expansion => modif génome de cellules pour qu'elles produisent une prot en grande quantité (ex : les Erythropoïétines ou Ac utilisés en cancerologie).
- **Dérivés sanguins** : immunoglobulines

=> Chercheurs très différents (botanistes, chimistes, fac de science, de pharmacologie...).

B) Modalités de découvertes :

1) Découvertes dues au hasard ou à des données empiriques :

Font partie de l'histoire du médicament, liées à l'observation de l'effet d'une substance.

- **Ethnopharmacologie** : à partir de la médecine des peuples indigènes d'Afrique, Asie. Observer leur médecine => extractions => PA intéressants.
- Par l'**activité** => exemple de la Pénicilline par Fleming (voir cours 1).
- **Dynamite** : un chimiste s'est mis de la nitroglycérine sur la langue (quel abruti ..) et ça a enflé rouge. => découverte des effets vasodilatateurs de la nitroglycérine (tjrs utilisé dans les crises d'angor).
- A partir d'**effets indésirables** : => assez fréquent

- Sildénafil : Révatio® = médicament hypotenseur (diminue tension artériel), effet secondaire = érections => propriétés pro-érectiles du Viagra®

- Sulfamides hypoglycémiant : Au départ sulfamides antibactériens qui déclenchaient des hypoglycémies (voire même des comas hypoglycémiques), mtnt ils sont à la base des antidiabétiques

NB : Parfois, on réétudie des molécules/médicaments déjà connus pour voir si on a pas zappé certaines de leurs propriétés => pour autres maladies, autres doses.. = repositionnement de médicaments.

- A partir de la **toxicité** : exemple des Anti Vit K : Anticoagulants pour limiter le risque de thrombose (PA = dicoumarol), découvert chez les vaches qui mangeaient le mélilot (herbe) et qui mourraient d'hémorragie.

2) A partir de la connaissance d'un processus physiopathologique :

Ciblage d'une pathologie + recherche de molécules qui agissent dessus. Screening 1R = ciblage (tester molécule).

Anticancéreux : Projet de recherches de molécules végétales lancé par le NCI puis test sur des modèles: on part du modèle le plus simple au plus compliqué. (cellules, organes, puis animal comme rat hypertendu).

3) Modélisation moléculaire = méthode in silico :

Notion de thérapie ciblée (médicaments spécifiques d'une molécule, protéine), sur une cible précise.

Identification de la cible moléculaire : souvent en cancérologie (découvertes récentes) :

Classification des gènes par transcriptomie : on regarde quels sont les gènes surexprimés dans la tumeur, en comparant avec cellule saine. Une fois qu'on connaît la prot, on cherche un Ac/molécule chim pour la bloquer.

NB : HMG-CoA Réductase = enzyme clef de la voie de la synthèse du cholestérol. Statines = inhibiteurs de cette enzyme => diminution de la synthèse de cholestérol.

Autre exemple : le cancer colorectal métastatique => surexpression de l'EGF récepteur (Récepteur d'un Fc). A partir du gène surexprimé, on a trouvé le récepteur qui sera la protéine ciblée dans le ttt.



En connaissant la **structure 3D** de la cible => prédire structure chimique la + adaptée (concept clé/serrure).

Relation structure/activité : à partir d'une molécule initiale "tête de file", on modifie la structure (groupe hydroxyle, estérification) => rendre + hydrophile => molécule encore meilleure/actives par voie orale.

Exemple de l'EGF récepteur surexprimé :

EGF permet aux ongles/cheveux de pousser. Se fixe sur un récepteur de type tyrosine kinase => transduction => gènes de multiplication des cellules. Souvent surexprimé dans les cancers => tumeur.

Découverte de 2 types de médicaments :

* AC anti EGFR issu des biothérapies : Ac pour bloquer le récepteur, empêcher fixation ligand, pas d'activation. => pas de multiplication

* médicament issu de synthèses chimiques : approche par modélisation moléculaire => identifier mol qui empêche la phosphorylation. Petite donc traverse mb plasmique. Même si fixation ligand, pas d'activation.

NB : L'Ac ne peut être administré que par injection alors que la petite molécule peut être prise par voie orale, souvent prescrit => + confortable et moins cher pour la société (pas d'infirmière, d'hospitalisation).

Immunologie, BioCell, BioMol grâce au progrès récents des technologies mais médicaments très chers.

4) Découvertes à partir de molécules déjà connues, qu'on va modifier :

On recherche les PA d'une même famille à partir d'un médicament **déjà commercialisé**, car :

➤ **améliorer** le médicament original :

- meilleure pharmacocinétique
 - trouver une forme prenable par voie orale
 - chercher médicament à effet retard (pour passer de 3 prises par jour à 1 prise par ex) => favoriser observance
 - améliorer sur le plan pharmacothérapeutique
 - améliorer la balance bénéfique/risque, (+ efficacité et - d'effets indésirables)
- => découvertes mineures qui participent aux progrès et améliorent le confort

- ↘ **des coûts** (car pas de 1ère étape) => modèles pharmaco et toxicologiques déjà connus, juste à refaire

Limite = intérêt réel à la santé publique => apporte un + mais rien de révolutionnaire.

Lorsqu'un médicament arrive en fin de brevet, pour éviter d'être générique, les laboratoires sortent un nouveau médicament très semblable avec un léger + (dispersible au lieu de gélule etc..).

=> pression des industries pharmaceutiques pour le vendre à la place de l'autre (discussion entre coût du médicament et coût du générique).

On connaît la cible, la molécule active tête de file => trouver les molécules les + adaptées à un développement ultérieur chez l'Homme => Screening.

III/ SCREENING :

Screening **haut débit** (grosses machines)/criblage, 2 étapes => sélectionner une molécule au profil idéal.

A) Screening Primaire :

On part de **10 000** molécules à la fin ils en reste **100**.

1ers tests pharmacologiques = tests les + **simples** et rapides possibles, reproductible, peu coûteux => automatisme 24h/24.

Résultats sur l'ordinateur => courbes (écarts-types, moyennes) => molécule la + efficace.

NB : Dans les laboratoires de l'université et à l'INSERM, ça reste limité à la recherche mais industrie teste à plus grande échelle un + grand nombre de molécules.

But = identifier des **touches** puis **têtes de séries** => avoir un début de structure de la molécule active.

Molécules dissoutes dans DMSO ou éthanol à 100% (osé de la solubilité, on veut juste qu'elles soient actives).
=> on les soumet au chimiste qui modifie pour optimiser la structure (relation structure/activité) et en fonction de ça on retourne encore vers les banques de données.

Si jamais on ne trouve pas de bonne molécule, on arrête là (trop cher de continuer), on abandonne.

Test sur les cellules cancéreuses : on les fait pousser 3 jours, puis colorant pour colorer mitochondries
=> si actives, ça veut dire que la cellule vit => idées des C mortes ou vivantes et vitesse de prolifération.

B) Screening Secondaire :

100 molécules intéressantes (têtes de série) => screening secondaire (**+ pointu**, + performant, + cher).

Modèles + sophistiqués : cellules, organes isolés puis modèle animal.

=> coûteux car animaux à entretenir dans des conditions de vie optimales, immunodéprimés dans des conditions particulières de stérilité (il existe un comité d'éthique).

Ca peut être choquant de faire tout ça sur des animaux mais pour le moment on a pas les moyens de faire autrement. Pour le moment on ne sait pas reproduire le métabolisme en labo (malgré financements).

Il faut forcément des tests sur des mammifères supérieurs car but final = santé humaine.

NB : Il a qqs années, problèmes avec des médicaments qui n'avaient été testés que chez des rongeurs => ont tué des gens car pas assez étudiés en laboratoire.

Législation stricte, comités d'éthique, processus très codifié (nombre de jours et provenance très précis)
=> reproductible et possibilité d'études stats.

A la fin il nous reste une **dizaine de molécules** encore en course, les candidats médicaments.

C) Sélection du candidat médicament (<10 molécules) :

Différence entre recherche académique qui va continuer les recherches et l'industriel, qui au bout d'un moment arrête si ce n'est pas rentable.

Souvent les labo industriels achètent les découvertes aux universités qui manquent de moyen pour poursuivre leurs recherches => économies pour le laboratoire car ce n'est pas lui qui fait les 1ères découvertes, il prend juste le relais pour produire le médicament.

Mise en commun des moyens => très répandu actuellement.

Il nous reste moins de 10 molécules, qui iront à **l'étape suivante** (essais précliniques).

