

Chimie thérapeutique et chémobiologie

Un dialogue et une synergie constante au bénéfice de la santé humaine

Résumé La chimie thérapeutique, ou médicinale, et la chémobiologie sont deux branches voisines des sciences chimiques appliquées au vivant. Elles sont classées dans deux divisions de l'IUPAC : « Chemistry and Human Health » (div. VII) et « Organic and Biomolecular Chemistry » (div. III). La Société de Chimie Thérapeutique présente dans cet article son point de vue et comment ces disciplines aux finalités respectives différentes se nourrissent mutuellement pour l'étude du vivant et la découverte de nouveaux médicaments.

Chimie thérapeutique et profil du produit

La chimie thérapeutique, appelée aussi chimie médicinale, est une discipline « intégrative » basée sur la chimie et manipulant des concepts issus des sciences biologiques, médicales, pharmaceutiques et du numérique, pour inventer, découvrir, concevoir, identifier et préparer des composés biologiquement actifs, étudier leur métabolisme, comprendre leur mode d'action moléculaire et construire des relations structure-propriétés permettant de sélectionner un candidat médicament utilisable chez l'homme. La chimie thérapeutique ne se résume donc pas uniquement à la synthèse de composés bioactifs. Il s'agit d'une discipline dont l'origine remonte aux premiers principes actifs synthétiques découverts au milieu du XIX^e siècle. Elle est en perpétuelle évolution au rythme de la compréhension des pathologies et de la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques. Depuis 2019, sous l'impulsion de la Fédération européenne de chimie médicinale et de chémobiologie (EFMC), la chimie thérapeutique est enfin reconnue pour son rôle prépondérant dans le panorama mondial scientifique en étant inscrite en tant que telle dans les panels de l'ERC (European Research Council). L'objectif de la chimie thérapeutique est de développer des molécules visant à corriger, modifier ou restaurer une fonction biologique au sein d'un être humain, ou d'établir un diagnostic médical (figure 1). Ce processus est long, complexe, dynamique et interconnecté (figure 2). Il intègre pour chaque étape une approche « multicritères ». C'est un vrai défi car il n'existe pas de méthodes standards et chaque étape a des conséquences sur le profil final du médicament. Les molécules

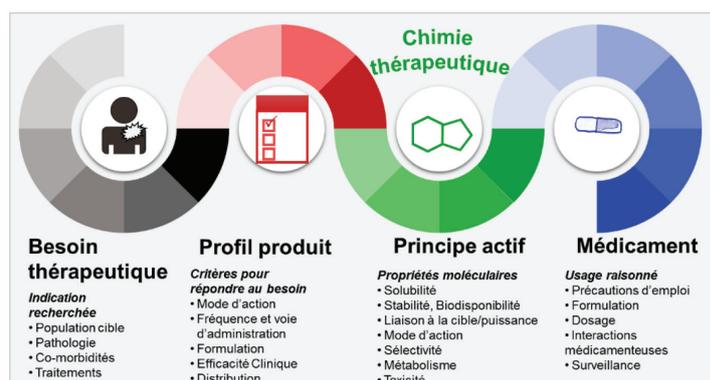


Figure 2 - Place de la chimie thérapeutique dans le processus de découverte du médicament, pour répondre à un besoin thérapeutique avec un profil produit.

doivent répondre à un besoin thérapeutique unique, caractérisé par une pathologie, une population cible, d'éventuelles co-morbidités et co-traitements (figure 2). Ce besoin permet de formuler un profil fonctionnel du produit (« target product profile », TPP) qui rassemble des critères pour y répondre : mode d'action, efficacité clinique, distribution, formulation, voie et fréquence d'administration, etc. Le chimiste thérapeutique traduit ces critères en propriétés moléculaires mesurables [1] (figure 2). Par exemple, un TPP pour un produit diagnostique sera différent de celui pour un produit pour l'asthme ou un topique dermatologique (figure 3) : les propriétés moléculaires devront être adaptées et leurs importances relatives reconsidérées. En fin de développement, les propriétés ultimes du principe actif conditionneront l'usage effectif raisonné (précautions d'emploi, interactions...) du médicament (figure 2).

Le défi de la conception d'un médicament

Le chimiste médicinal est un architecte moléculaire qui doit intégrer des données issues de nombreuses disciplines pour concevoir des molécules bioactives, les optimiser et les prioriser pour répondre au TPP. Il interagit donc avec de nombreux professionnels : biologiste structural, biochimiste, clinicien, pharmacologue, biologiste animal, chémobiologiste, biologiste cellulaire, bioanalyste, modélisateur, informaticien, statisticien, mais aussi, galéniste, responsable de propriété intellectuelle, toxicologue et même écotoxicologue. Il doit comprendre et mesurer dans de nombreux modèles les interactions de ses composés avec une grande variété de

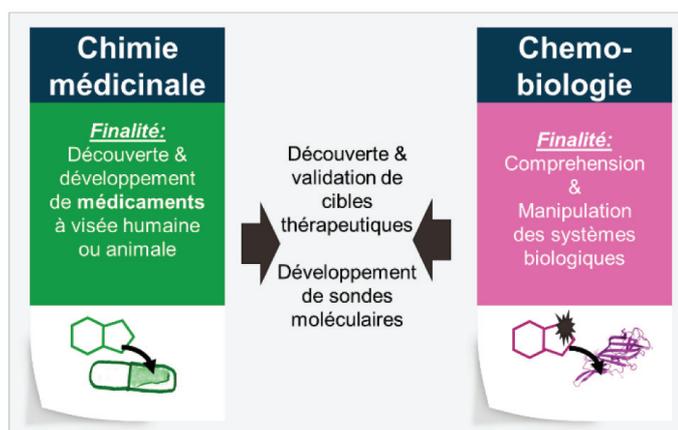


Figure 1 - Finalités et applications de la chimie médicinale et de la chémobiologie.

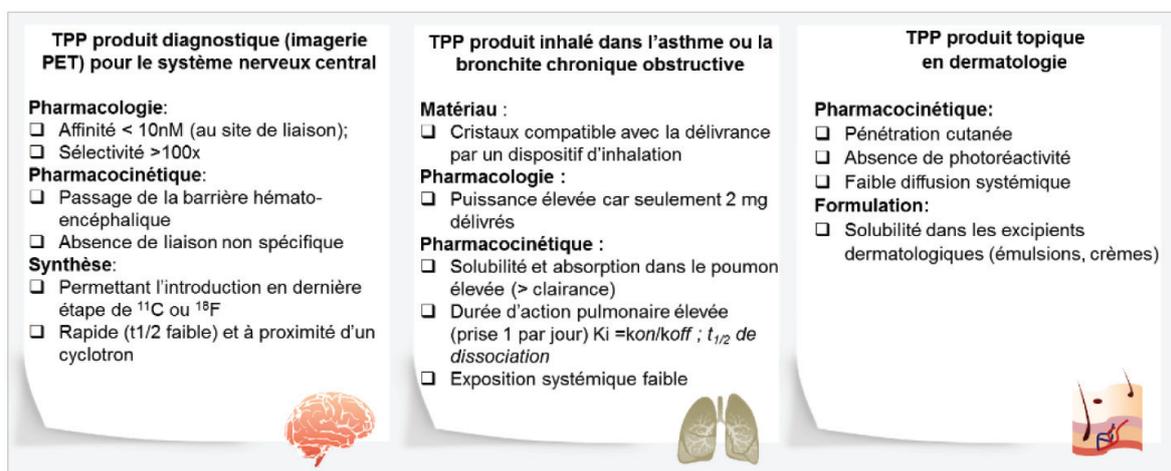


Figure 3 - Exemples de TPP (« target product profile »).

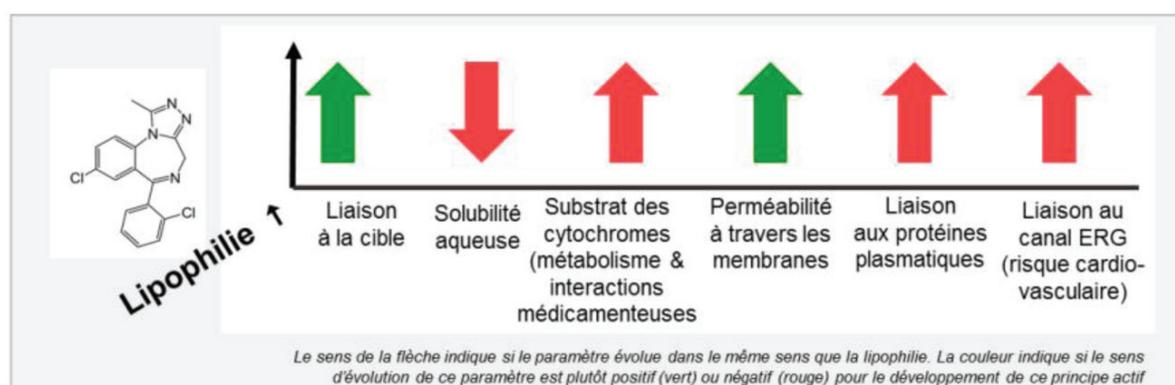


Figure 4 - Toutes les propriétés sont entrelacées dans la structure. Exemple de la lipophilie.

structures chimiques du vivant : l'eau, les membranes lipidiques, les biomolécules. Il optimise la structure pour lui conférer les propriétés physico-chimiques souhaitées, la puissance et l'efficacité par rapport à la cible visée, la cinétique d'association-dissociation, tout en évitant les interactions indésirables avec des protéines induisant des effets secondaires rédhibitoires ou des interactions médicamenteuses. À cette fin, le chimiste médicinal dispose des compétences en synthèse organique pour concevoir les structures et les voies de synthèses efficaces.

Toutes les propriétés, qu'elles soient physico-chimiques (solubilité, état cristallin, point de fusion), pharmacodynamiques (mode d'action, puissance, sélectivité) ou pharmacocinétiques (métabolisme, distribution) sont intrinsèquement entrelacées dans la structure chimique (figure 4). Ainsi, l'ajustement d'une propriété de la molécule en changera d'autres (figure 4). Guider la conception à travers tous les écueils potentiels pour aboutir à un candidat médicament (qui est le meilleur compromis entre tous) est donc un ensemble de tâches extrêmement complexes.

L'évolution du métier de chimiste thérapeutique

En réponse à la révolution génomique, l'introduction des technologies à haut débit (criblage biologique et synthèse parallèle) mais également la chémo-informatique, les nouvelles stratégies de découvertes de molécules actives (« fragment-based », « phenotypic screening », « DNA-encoded libraries », etc.), le répertoire des outils et le métier

du chimiste médicinal ont fortement évolué. Depuis 2014, 60 % des molécules approuvées sont toujours des petites molécules et 60 % d'entre elles représentent des avancées majeures (« breakthrough therapies »), en particulier en oncologie et pour des pathologies à fort besoin médical (hépatite C, mucoviscidose) [2]. Les petites molécules présentent un avantage majeur en ce qu'elles permettent de maîtriser des propriétés clés comme la durée d'action, la pénétration dans les tissus, l'aptitude à être formulées pour de nombreuses voies d'administration (orale, topique...) [3]. Ces dernières années, le répertoire structural des molécules thérapeutiques s'est considérablement étendu et a permis de moduler des cibles pharmacologiques qui ne pouvaient l'être avant, comme les interactions protéine-protéine, mais aussi l'ARN [4]. Historiquement, l'innovation en chimie thérapeutique s'est focalisée sur la conception de nouvelles entités moléculaires permettant la différenciation du médicament par rapport aux traitements existants. Elle incorpore maintenant également la validation des cibles et le décryptage du mécanisme d'action (MOA) des molécules. La validation de nouvelles cibles consiste en la preuve expérimentale du lien causal entre le fonctionnement de la cible et le phénotype de la maladie, au-delà du simple lien d'association génétique, et était initialement apportée par des méthodes d'inactivation expérimentale (ko, siRNA). La chimie apporte désormais, avec les sondes pharmacologiques (inhibiteurs, activateurs), des outils pertinents pour valider une cible dans un organisme modèle, avec l'avantage d'un mode d'action qui préfigure celui d'un futur médicament [5].

Spécificités de la chémobiologie et apports à la chimie thérapeutique

La chémobiologie rassemble des experts des disciplines biologiques, chimiques, bioinformatiques pour créer des molécules-sondes pour étudier et comprendre les processus biologiques en visualisant ou en interagissant avec les structures du vivant (protéines, sucres, ARN, membranes biologiques). La mission de la chémobiologie diffère donc mais est grandement complémentaire de celle de la chimie thérapeutique. À cette première mission s'ajoute aussi le développement de méthodologies de synthèses fonctionnant dans un contexte biologique. Le champ d'application s'étend également à tout le règne vivant, largement au-delà de la biologie humaine.

Chimie thérapeutique et chémobiologie évoluent sur des échelles de temps et un contexte économique différents. En chimie thérapeutique, le temps se compte en dizaines d'années et la stratégie de dépôt de brevet, essentielle pour l'exploitation future du médicament, est différente de celle nécessaire pour valoriser les outils de chémobiologie.

En chémobiologie, on cible encore principalement les modèles cellulaires, plus rarement les organes ou les organismes entiers, mais des avancées importantes en chimie *in vivo* ont été réalisées ces dernières années. Le pont entre le modèle animal et la clinique n'est pas requis, alors que pour amener un principe actif chez l'homme, il faut le valider dans des modèles proxi animaux. Ceci nécessite de vérifier que la cible thérapeutique a le même rôle chez l'homme et dans le modèle et que la molécule a la même efficacité, ce qui peut être un défi si l'homologie de séquence est peu conservée.

La sélectivité des molécules vis-à-vis de la cible est cruciale en chémobiologie pour interpréter les résultats biologiques. En chimie thérapeutique, la sélectivité est importante vis-à-vis des protéines qui pourraient induire de la toxicité, des variations inter-individuelles et des interactions médicamenteuses, mais conditionnée à l'effet souhaité (on peut tolérer, voire rechercher une activité sur des cibles apparentées).

Les outils de la chémobiologie ont fait et font évoluer la chimie thérapeutique en proposant de nouvelles cibles thérapeutiques mais aussi de nouveaux assemblages structuraux pharmacologiquement actifs. Les méthodes de chémoprotéomique ou biophysiques permettent, dans des stratégies dites de « reverse pharmacology », d'identifier les cibles cellulaires d'un composé actif dans un test phénotypique [6] et de valider l'engagement des cibles visées par les molécules [7-8]. Ces apports sont critiques dans les étapes précoces du processus de « drug discovery ». Le développement de sondes moléculaires, en complément de l'invalidation génétique des cibles, permet d'identifier de potentiels points de départ pour la conception et l'optimisation d'un futur médicament. Également, la chémobiologie étend le panel de structures (« new chemical modalities ») avec par exemple les « antibody drug conjugates » (ADC), PROTAC (« protein targeting chimeras »), dérivés de l'ARN, etc., qui peuvent être des outils essentiels pour moduler des cibles « atypiques », le panel de réactions biocompatibles (comme dans les synthèses guidées par la cible) [9] ou de motifs structuraux permettant de modifier de manière covalente une cible protéique [10].

Inversement, la chimie thérapeutique permet, grâce à la synthèse organique et aux études des relations structure-activité et structure-propriétés, d'améliorer la qualité des sondes chimiques découvertes par la chémobiologie afin d'en faire de bons points de départ pour la découverte de médicaments et des outils pharmacologiques utilisables à terme non plus seulement *in vitro* mais *in vivo*. Cette contribution s'accompagne d'une redéfinition des caractéristiques requises pour une sonde pharmacologique (en termes de dose-réponse, durée d'action, de disponibilité d'analogues inactifs comme contrôles et de propriétés pharmacocinétiques, etc.). Ainsi, pour les étapes précoces de sélection de cible et de découverte de mode d'action des composés bioactifs, les frontières entre chimie thérapeutique et chémobiologie s'estompent de plus en plus. Au sein des laboratoires académiques et industriels de « drug discovery », il n'est pas rare de voir ces deux métiers coexister.

Tenant compte de ces constats, la Société de Chimie Thérapeutique (SCT) a œuvré depuis plus d'une dizaine d'années, et continuera à œuvrer, au dialogue entre chimistes thérapeutiques et chémobiologistes [11]. À l'avenir, tout en préservant les spécificités de ces deux disciplines, il sera nécessaire d'accroître encore leur visibilité et de renforcer les synergies pour accélérer la découverte des médicaments du futur au bénéfice des patients.

[1] M.A. Murcko, What makes a great medicinal chemist? A personal perspective, *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, p. 7419-424.

[2] B. Huck, It's a small-molecule world: medicinal chemistry challenges and opportunities for the next decade, *Int. Symp. EFMC-ISMC*, **2018**, Ljubjana (SI).

[3] I. Hartung, Quo vadis small molecule cancer therapeutics?, *RICT – 55th Int. conf. on medicinal chemistry*, **2019**, Nantes.

[4] E. Valeur *et al.*, New modalities, technologies, and partnerships in probe and lead generation, *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, p. 9004-29.

[5] I. Gashaw, *et al.*, What makes a good drug target?, *Drug Discov. Today*, **2011**, *16*, p. 1037-43.

[6] Ezetimibe, levetiracetam par exemple.

[7] S. Lundgren, Focusing on relevance: CETSAs-guided medicinal chemistry and lead generation, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2019**, *10*, p. 690-693.

[8] K.M. Comess *et al.*, Emerging approaches for the identification of protein targets of small molecules, *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, p. 8504-535.

[9] D. Bosc *et al.*, Kinetic target-guided synthesis: reaching the age of maturity, *J. Med. Chem.*, **2020**, *63*, p. 3817-833.

[10] M. Gehring *et al.*, Emerging and re-emerging warheads for targeted covalent inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2019**, *62*, p. 5673-724.

[11] Pour plus d'information sur les actions de la SCT depuis 2008 en lien avec la chémobiologie : http://www.sct-asso.fr/wa_files/SCT_2010_20years_20of_20Chemical_20Biology_EFMC.pdf

Rebecca DEPRez-POULAIN^{*a}, professeure, présidente de la Société de Chimie Thérapeutique^c, **Frédéric SCHMIDT**^b, PhD, et **Brigitte LESUR**, PhD, vice-présidente de la Société de Chimie Thérapeutique^c.

^aInserm U1177, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille.

^bInstitut Curie, PSL Université Paris, CNRS UMR 3666 – Inserm U1143, Paris.

^cwww.sct-asso.fr

* rebecca.deprez@univ-lille.fr