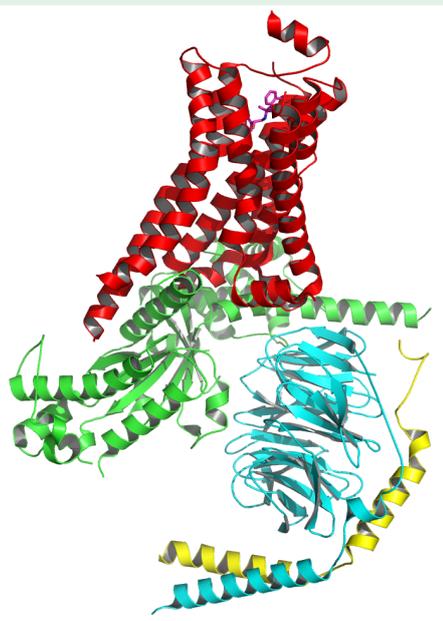


Sciences chimiques et sciences de la vie : une coalescence prometteuse pour la pharmacie

Benoît Déprez



Structure radiocristallographique à haute résolution du récepteur de l'adrénaline (en rouge) couplé à la protéine G (G α : vert, G β : bleu, G γ : jaune) [adapté de Rasmussen S.G.F. et al., *Nature*, **2011**, 477, p. 549].

Le prix Nobel de chimie 2012 a été attribué à Robert J. Lefkowitz et Brian K. Kobilka pour leurs études menées sur les récepteurs couplés aux protéines G, transmembranaires ubiquistes, nommées GPCR⁽¹⁾. Ces récepteurs permettent aux cellules de mammifères de répondre à des stimuli issus de leur environnement et sont les cibles de médicaments utilisés dans le traitement de nombreuses maladies comme l'asthme, l'infection par HIV, l'hypertension, pour n'en citer que quelques-unes.

Les docteurs Lefkowitz et Kobilka ont fait progresser la connaissance structurale et fonctionnelle de cette importante classe de récepteurs en étudiant leur structure tridimensionnelle, ainsi que les réactions provoquées par leurs ligands, rendant possible la découverte de médicaments plus puissants et plus sélectifs dans de nombreuses pathologies.

La reconnaissance de scientifiques qui utilisent et développent des concepts partagés par les biologistes et les chimistes est dans l'esprit même des objectifs que s'est fixés la Société de Chimie Thérapeutique, comme le montre l'éditorial de Benoît Déprez publié à l'occasion des Rencontres internationales de chimie thérapeutique⁽²⁾ (RICT, 4-6 juillet 2012, Poitiers).

La Rédaction remercie le professeur Déprez et la Société de Chimie Thérapeutique pour leur aimable autorisation à publier ce texte, ainsi que R. Agnès Jacquesy et Minh-Thu Dinh-Audouin qui en ont assuré la traduction.

(1) Voir *L'Act. Chim.*, **2012**, 367-368, p. 115.

(2) www.sct-asso.fr/file/Editorial_RICT_2012_Poitiers.pdf

La découverte de médicaments dépend de l'utilisation intelligente des informations issues des travaux des biologistes et des chimistes. La communication entre chimie et biologie est souvent limitée par leur capacité à partager un vocabulaire commun, mais la zone de recouvrement concernée s'accroît rapidement. La définition de plus en plus précise des agents biologiques contrôlant le vivant, qu'il s'agisse de leur structure moléculaire, des interactions entre macromolécules elles-mêmes ou entre macromolécules et petites molécules pharmacologiques, explique ce rapprochement et cette nouvelle possibilité de dialogue.

Des structures de cellules et d'organismes de plus en plus complexes et diversifiées sont caractérisées au niveau de la molécule et de l'atome

L'examen des prix Nobel de médecine ou de physiologie montre que les découvertes récompensées résultent de la combinaison d'approches moléculaire (chimique) et

biologique. Nombre de ces travaux sont à l'origine de la découverte de nouveaux médicaments : ARN interférents, récepteurs couplés aux protéines G, protéasome, découverte du rôle biologique de l'oxyde nitrique, structure des canaux ioniques membranaires... La caractérisation à l'échelle atomique des interfaces protéine-protéine, des sites catalytiques d'enzymes ou des interfaces de protéines membranaires est devenue courante grâce à une « industrialisation » de la cristallographie des protéines par diffraction des rayons X, de la RMN à haut champ, de la microscopie à force atomique et de la spectroscopie biphotonique. La connaissance intime des biomolécules atteint le même degré de détails que celui connu pour les petites molécules organiques. Le nombre de structures tridimensionnelles de macromolécules disponibles dans le domaine public s'est accru depuis plusieurs années de manière exponentielle, passant de moins de 800 en 1992 à 80 000 en 2012 ! Plus important encore, près de la moitié d'entre elles ont été obtenues avec une résolution comprise entre 1 et 2 Å (ordre de grandeur d'une longueur de liaison

carbone-carbone), offrant au chimiste thérapeutique une référence moléculaire fiable pour la conception de médicaments. Dans le temps même où des structures très volumineuses et très complexes sont devenues disponibles, des milieux très divers peuvent également être analysés de manière fiable et rapide grâce à la dernière génération de spectromètres de masse et aux bases de données associées. La diversité des petites molécules organiques produites par les organismes vivants a déjà fourni de nombreux médicaments importants (antibiotiques, alcaloïdes et autacoïdes – agents auto-pharmacologiques). Ces ensembles chimiques peuvent être ré-explorés de manière beaucoup plus systématique afin de comprendre la physiologie humaine (métabolome) et de trouver des substances actives (parvome), offrant au chimiste thérapeutique de nouveaux modèles et de nouvelles idées, et ouvrant ainsi de nouvelles voies pour la découverte et le développement de médicaments.

Les progrès rapides de la synthèse organique réduisent la frontière entre petites molécules organiques et composés biologiques

Au cours des quinze dernières années, de nombreux progrès en synthèse chimique, tels que le développement de nouveaux catalyseurs, le chauffage par micro-ondes ou la généralisation de la synthèse en phase solide, ont considérablement élargi l'étendue des composés accessibles, tant en ce qui concerne leur complexité que leur taille. Il en est ainsi de la synthèse de biopolymères et de leurs dérivés synthétiques (protéines, peptides et oligonucléotides modifiés, dendrimères). La synthèse chimique totale de gènes (considérés comme des fragments d'ADN) et de génomes en petites quantités est maintenant possible, et rend l'accès à des gènes indépendant des techniques de clonage et peu coûteux. En association avec le séquençage à grande vitesse de génomes – autre convergence entre chimie, physique et biologie –, la synthèse chimique de gènes a révolutionné la production de protéines. Dans le même temps, des médicaments de taille et de complexité croissantes tels que le fondaparinux (penta-saccharide anticoagulant), les aptamères (des ligands et des catalyseurs oligonucléotidiques) et l'ARN double brin peuvent être obtenus par synthèse chimique. Des modifications très sélectives (comme la PEGylation ou la lipidation) de peptides et de protéines, la synthèse de chimères protéine-albumine ou de dendrimères, sont également possibles. La frontière entre les produits biologiques, traditionnellement caractérisés par leur procédé de préparation, et les composés chimiques, caractérisés par une analyse complète de leur structure, n'est plus vraiment pertinente. En effet, de nombreuses biomolécules peuvent maintenant être caractérisées par leurs structures grâce aux nouveaux moyens d'analyse disponibles. En revanche, les copolymères synthétiques, définis par leur processus de synthèse, tels que le glatiramère (polypeptide de masse comprise entre 5 000 et 9 000 Da associant quatre acides aminés de base, utilisé dans le traitement de la sclérose

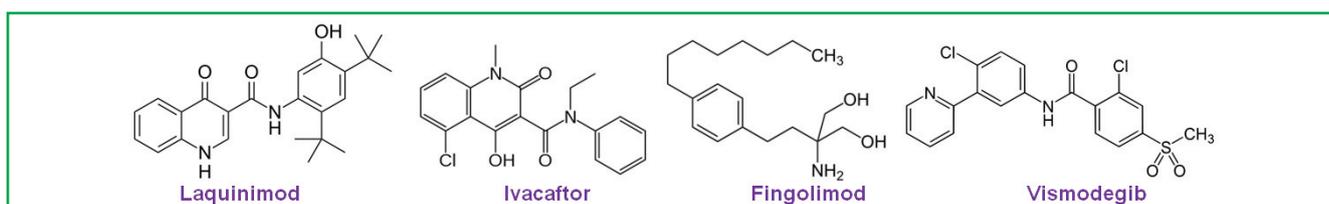
en plaques) ou le sevelamer (copolymère associant 2-épichlorhydrine et prop-2-en-1-amine), ont récemment été approuvés par la FDA (Food and Drug Administration), ce qui rend moins claire encore la distinction entre bioproduits et produits chimiques. Pour en rendre compte, la FDA a donné de nouvelles lignes directrices concernant la définition des produits biologiques et des nouvelles entités moléculaires (« new molecular entity », NME).

La chimie dans les systèmes vivants

La chimie et la biologie peuvent être encore plus intimement associées. Des objets biologiques sont utilisés par les chimistes en tant que réacteurs (cellules) ou modèles (protéines) pour réaliser des synthèses chimiques. Des réactions chimiques bio-orthogonales, par exemple la « chimie click », permettent un couplage spécifique de composés dans les cellules vivantes, le suivi moléculaire, l'imagerie cellulaire et l'identification de cibles. On trouve un nombre croissant d'exemples dans lesquels les chimistes thérapeutiques ont utilisé la protéine-cible elle-même comme un « moule » moléculaire pour catalyser la synthèse de ligands de haute affinité ou des inhibiteurs.

Des petites molécules « super-héros »

L'augmentation rapide de la capacité de mémoire des ordinateurs et l'accès à des diodes laser à bas coût ont permis d'introduire la microscopie confocale et les essais basés sur l'imagerie dans les « laboratoires à haut débit ». En conséquence, le criblage à haute performance (« high content screening », HCS), dans lequel de subtils changements morphologiques et biochimiques dans les cellules peuvent être évalués automatiquement sur des plaques de 96 ou 384 puits, est désormais abordable par les laboratoires de biotechnologie, y compris universitaires. Avec le HCS et le criblage phénotypique, il est possible de découvrir des molécules de petite taille ayant des effets significatifs sur les cellules, effets qui étaient traditionnellement obtenus avec des agents biologiques (petits ARN interférents, peptides, protéines, anticorps...). Par exemple, le laquinimod et le fingolimod (médicament utilisé contre la sclérose en plaque) agissent sur les cellules immunitaires, en produisant des effets comparables à ceux du lipopolysaccharide (LPS) ou d'anticorps monoclonaux. Des petites molécules chimiques se lient spécifiquement aux bromo-domaines qui contrôlent l'expression de gènes spécifiques. Un autre exemple de percée thérapeutique est le lancement par la société Vertex de l'ivacaftor, une petite molécule modulatrice du canal CFTR (« cystic fibrosis transmembrane conductance regulator »), premier médicament destiné au traitement de la mucoviscidose agissant sur la cause de la maladie. En outre, de petites molécules chimiques sont actuellement utilisées pour reprogrammer des cellules ou pour différencier des cellules souches, ouvrant de nouvelles voies en médecine régénérative.



Quelques exemples de petites molécules « super-héros » ayant des effets significatifs sur les cellules.

Les percées dans l'analyse

Des techniques instrumentales de plus en plus puissantes (LC-MS, LC-MS/MS, HR-MS...) sont réunies dans des plates-formes spécialisées à la disposition des laboratoires de chimie et de biologie. Ces spectromètres de masse, par exemple, permettent désormais une interprétation rapide, directe et peu coûteuse des données par l'utilisateur final (chimiste ou biologiste), ce qui favorise de plus larges applications, l'accélération de la recherche, ainsi que le dialogue entre les disciplines. Les techniques d'imagerie basées sur la spectrométrie de masse sont également devenues plus courantes et facilitent notre compréhension du devenir des composés dans les organismes.

Des ordinateurs de bureau puissants

Alors que la modélisation moléculaire continue d'exiger des compétences spécifiques, la visualisation de protéines, la génération d'idées grâce à la visualisation des cibles et la compilation de bibliothèques virtuelles peuvent maintenant être réalisées sur un ordinateur de bureau par le chimiste thérapeutique lui-même. Il peut aussi effectuer l'analyse d'échantillons complexes à son bureau, connecté à des spectromètres, des serveurs et des bases de données informatiques. Il apprend par lui-même à observer des biomolécules, à analyser les données issues d'expériences complexes, et interagit de façon productive avec des chimistes informaticiens, des analystes et des biologistes.

Conséquences sur la découverte de médicaments

Si le développement clinique, très onéreux, des médicaments restera l'apanage des grandes entreprises multinationales, la conception rationnelle de médicaments, la sélection des cibles et la chimie thérapeutique peuvent être conduites par des équipes plus petites, ce qui ouvre de nouvelles perspectives : la découverte de médicaments et leur sélection dans les laboratoires universitaires et les petites entreprises de biotechnologie. La conception rationnelle de médicaments est devenue plus efficace, la réflexion créative facilitée. Les biomolécules et les composés chimiques devenant de plus en plus comparables et apparaissant à tous comme appartenant au même monde, il est probable que le processus créatif sera effectivement facilité dans les années à venir. La bissociation, un concept introduit par Arthur Koestler (*The Act of Creation*, 1964) pour désigner les occurrences mentales combinant deux contextes *a priori* étrangers pour en créer un troisième, inédit, est considéré comme le mécanisme essentiel de la pensée créative. Désormais favorisée dans la communauté des chimistes et des biologistes, cette pensée créative s'est effectivement

traduite depuis 2010 par un nombre exceptionnel d'approbation de nouveaux médicaments, y compris un grand nombre de chefs de files pour le traitement de maladies graves : le vismodegib, un antagoniste de la « Hedgehog » découverte en 1995 chez la drosophile, pour traiter le cancer avancé baso-cellulaire de la peau ; l'ivacaftor, un potentialisateur du régulateur de la conductance transmembranaire (CFTR) dans la mucoviscidose ; le bocéprévir et le télaprévir, deux inhibiteurs du virus de l'hépatite C, pour n'en citer que quelques-uns qui ont été découverts au sein de laboratoires académiques ou de sociétés de petites tailles.



La Société de Chimie Thérapeutique (SCT), fondée le 16 novembre 1966 (statuts d'association loi 1901), a pour missions :

d'étudier les sujets relatifs aux domaines scientifiques concernant la chimie thérapeutique et de participer à leur diffusion par tous les moyens usuels, en particulier des publications et un site Internet ;

de développer la communication et les relations nationales et internationales dans le domaine de ses compétences entre les milieux professionnels et universitaires ;

d'organiser des rencontres internationales et des journées scientifiques dont les Rencontres internationales de chimie thérapeutique (RICT) ;

de mettre à profit son expertise pour sélectionner des candidats à des bourses ou à des prix scientifiques afin de favoriser la formation des jeunes chercheurs. Parmi les prix figurent des inscriptions à des congrès dont celui de l'American Chemical Society.

La SCT fait partie de la Fédération Française pour les sciences de la Chimie (FFC) et de l'European Federation for Medicinal Chemistry (EFMC).

• www.sct-asso.fr



Benoît Déprez

est professeur à l'Université de Lille 2 et dirige l'unité Biostructures et découverte de médicaments (U 761) à l'Université de Lille*. Il anime le Pôle de recherche interdisciplinaire pour le médicament, le PRIM.

* U 761 Université de Lille 2/Inserm/Institut Pasteur de Lille, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 3 rue du Professeur Laguesse, BP 83, F-59006 Lille Cedex.

Connaissez-vous le site de l'AC ?

lactualitechimique.org



Alors, vite à votre souris !