



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

La découverte de médicaments en biotechnologie

Recherche ou innovation?



La découverte de médicaments en biotechnologie

- Initiation du projet
- Quel type de médicament?
- Processus complet
- Quelques exemples



Initiation du projet

- Découverte d'un nouveau mécanisme physiopathologique
- Amélioration d'un médicament existant
- Découverte fortuite
- Génétique



Initiation du projet: Découverte d'un nouveau mécanisme physiopathologique

- Nouvel enzyme, récepteur, hormone
- Structure connue ou non
- Validation



Découverte d'un nouveau mécanisme physiopathologique: Validation

- Rôle identifié
- Physiologie
- Pathologie (upregulation)
- Fonction vitale ou non
- Répartition dans l'organisme
- Stimulation ou antagonisme
- Génétique



Initiation du projet: Amélioration d'un médicament existant

- Efficacité
- Effets secondaires
- Pharmacocinétique et facilité d'administration



Initiation du projet: Découverte fortuite

- Effets secondaires
- Toxicologie



Exemples

- Tracleer
- Orexin récepteur antagonistes
- Renine inhibiteur
- S1P1 récepteur agonistes
- Calcium antagonistes



Conclusions

Initiation du projet

- Étape essentielle
- Nécessite le plus d'expérience, le plus d'attention
- Conditionne le succès d'un processus de découverte



Quel type de médicament

- Protéine recombinante
- Anticorps
- Chimie organique
- Autres
 - Thérapie génique
 - Cellules souches
 - RNA interférant
 - Thérapie cellulaire



Processus complet

- Découverte d'un "lead"
- Optimisation du "lead"
- Characterisation in vivo
- Sélection



Découverte d'un 'lead' chimique

Mise en place d'un système de criblage biochimique

- Clonage, expression enzyme ou récepteur
- Mesure inhibition enzymatique ou blocage récepteur, stimulation récepteur



Découverte d'un 'lead' chimique

Caractéristiques du système

- Haut rendement
- Automatisable
- Robuste
- Sélectif
- Simple et peu coûteux



Découverte d'un 'lead' chimique

Quel système?

- Fluorescence
- Radio-isotopes
- Croissance microbienne (antibiotiques)
- Cellules entières
- Tissus isolés



Découverte d'un 'lead' chimique

Interprétation des données

- Informatique essentielle
- Connaissances chimie



Découverte d'un 'lead' chimique

Librairies de produits

- Diversité
- Stabilité
- Pureté
- Produits utilisables



Optimisation du 'lead'

Amélioration des caractéristiques

- Puissance
- Stabilité
- Solubilité
- Sélectivité
- Potentiel toxique
- absorption
- Elimination
- Interactions médicamenteuses



Optimisation du 'lead'

Moyens utilisables

- Modélisation assistée par ordinateur
- Connaissances chimie organique
- Chimie combinatoire et/ou parallèle
- Modélisation 'in silico'



Caractérisation *in vivo*

Premiers tests *in vivo*

Modèles *in vivo* plus sophistiqués



Premiers tests in vivo

Modèle physiopathologique

- Simple
- Adapté
- Robuste
- Permet une grande qualité de tests
- Notion de Dose Réponse essentielle

Pharmacocinétiques



Premiers tests in vivo

Quelques exemples

- TPA
- Renin
- Tracleer
- Orexin
- Clazosentan



Modèles in vivo plus sophistiqués

- Modèles plus proches de la physiopathologie
- Modèles chez grands animaux



Modèles in vivo plus sophistiqués

Quelques exemples

- Tracleer
- Clazosentan
- Anti-thrombotiques
- S1P1



Modèles in vivo plus sophistiqués

Limitations

- Différence d'espèces
- Maladies complexes, multifactorielles
- Effets secondaires rares

Informations

- Dose (concentrations plasmatiques efficaces)
- Comparaison avec produits existants
- Potentiel toxique



Autres critères de sélection

- Pharmacocinétique
- Potentiel interactions médicamenteuses
- Sélectivité
 - In vitro
 - In vivo
- Possibilité de synthèse (coût de production)
- stabilité



Sélection

Selection