

Chimiothèque et criblage moléculaire : des outils pour découvrir les médicaments de demain

Comment comprendre le rôle des molécules dans l'organisme et leur intérêt thérapeutique potentiel ? Comment trouver la perle rare parmi les milliers de molécules découvertes chaque année dans l'ensemble des laboratoires français ? Pour tous les chercheurs qui mettent au point de nouveaux médicaments ou cherchent des outils pour comprendre des fonctions complexes du vivant, ces questions sont essentielles. Des technologies nouvelles ont permis d'accélérer les recherches dans ce domaine. Parmi elles, le recours aux chimiothèques et au criblage moléculaire. Illustration avec l'Institut Gilbert Laustriat : biomolécules, biotechnologie et innovation thérapeutique (CNRS/Université Strasbourg 1), dont la chimiothèque est l'élément fondateur de la Chimiothèque nationale et qui, grâce au criblage moléculaire, est à l'origine d'un médicament anti-Alzheimer actuellement en essai clinique.

La Plate-forme de chimie biologique intégrative de Strasbourg (PCBIS)

À l'interface de la chimie, de la pharmacologie et de la biotechnologie, l'Institut Gilbert Laustriat¹ mène une recherche centrée sur le médicament. Il dispose de plusieurs plateaux techniques, dont la Plate-forme de chimie biologique intégrative de Strasbourg (PCBIS), première plate-forme académique de découverte du médicament en Europe. Créée en 1999, elle comprend notamment une chimiothèque et un service de criblage que le laboratoire met à disposition des laboratoires publics et des industries.

> Chimiothèque

L'idée de répertorier toutes les molécules disponibles dans les laboratoires du CNRS est née en 1997, avec le projet de décryptage du génome humain. Des milliers de nouvelles protéines ont alors été mises au jour simultanément. Encore fallait-il leur attribuer une fonction biologique et un intérêt thérapeutique potentiel. Sous l'impulsion de Marcel Hibert², les pharmacochimistes de l'Institut Gilbert Laustriat ont collecté les molécules « oubliées », produits chimiques ou substances naturelles, dormant dans leurs tiroirs. Ils les ont stockées puis référencées dans un format facilement utilisable dans des tests biologiques : des plaques contenant 96 puits, adaptés aux tests automatisés de criblage. De telles collections existaient dans l'industrie, mais elles sont difficilement accessibles au secteur public.

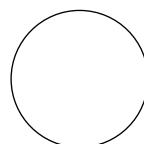
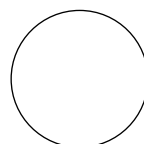
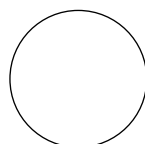
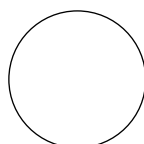
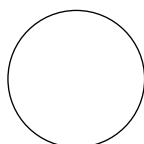
Après une première version en 2000 comprenant 1600 molécules, la chimiothèque s'est agrandie progressivement d'environ 1000 molécules par an. Elle compte aujourd'hui plus de 6000 molécules (produits chimiques, substances naturelles et extraits) à haut potentiel biologique. Référencés dans une base de données³ aux normes industrielles, ces produits sont libres de droit et leurs méthodes de synthèse connues. Cette chimiothèque est mise à la disposition des laboratoires publics et commercialisée pour les start-ups ou industries désirant faire du criblage.

Cette chimiothèque a rapidement fait des émules. Plusieurs laboratoires de chimie ont proposé de regrouper leurs produits au sein de structures locales selon les protocoles et les procédures développés à Strasbourg. La **Chimiothèque nationale**, coordonnée dans un Groupement de service du CNRS, a été créée en 2003 par une convention entre le CNRS et 17 organismes d'enseignement supérieur de recherche. Elle fédère les collections de produits de synthèse et d'extraits naturels

¹ L'Institut Gilbert Laustriat est un Institut fédératif de recherche qui rassemble 9 laboratoires : 6 laboratoires du CNRS relevant des départements Chimie et Sciences du vivant, 2 unités Inserm et une équipe associée à l'interface entre la Faculté de pharmacie et la Faculté de Médecine

² Marcel Hibert est le directeur adjoint de l'Institut Gilbert Laustriat et le responsable de la Chimiothèque nationale.

³ MDL@ ISIS/Base et Activity Base



existants dans les laboratoires publics français et en assure la valorisation scientifique et industrielle. Elle contient environ 35 000 molécules.

> **Criblage moléculaire**

Parallèlement à la création de la chimiothèque, Jacques Haiech a mis en place au sein de l'Institut une plate-forme de criblage robotisé. Le criblage moléculaire, dit à haut débit, est la technique de référence pour la recherche de nouvelles molécules susceptibles de devenir les outils de recherche ou les médicaments de demain. Cette technique consiste à la fois à reproduire et miniaturiser un test biologique ou biophysique, et à l'utiliser pour tester un grand nombre de molécules, présentes dans les chimiothèques. Cette miniaturisation et l'utilisation de robots permettent de tester jusqu'à 10 000 fois plus de molécules qu'un opérateur manuel. Après un premier test, les molécules montrant une activité significative (les «touches» ou «hits») sont testées à nouveau dans le cadre d'un criblage secondaire. Elles sont ensuite étudiées de façon plus approfondie afin de caractériser leur action.

Maladie d'Alzheimer : nouvelle approche thérapeutique grâce au criblage moléculaire

La mise à disposition des techniques de criblage et l'usage des chimiothèques ont permis d'accélérer les recherches et de proposer des candidats médicaments pour différentes pathologies. C'est par exemple le cas de la maladie d'Alzheimer. Le Minozac, molécule découverte par l'équipe de Jacques Haiech, est actuellement en cours d'essai clinique par une compagnie canadienne.

La découverte de cette molécule est le fruit d'une collaboration avec le professeur D.M.Watterson qui a mis en place aux Etats-Unis les modèles cellulaires et animaux de la maladie d'Alzheimer. Depuis une dizaine d'années, Jacques Haiech et D.M.Watterson ont orienté leur travail vers la recherche de molécules pouvant être des candidats médicaments pour des pathologies inflammatoires ou neurodégénératives.

Leurs travaux respectifs sur les mécanismes moléculaires à l'origine de la maladie d'Alzheimer les ont amenés à se focaliser sur une famille d'enzymes, les kinases dépendantes de la calmoduline. Ils suspectaient que ces protéines, qui interviennent dans la régulation du calcium cellulaire, pouvaient représenter des cibles thérapeutiques potentielles de la maladie d'Alzheimer.

Toute une série de tests de criblage utilisant les premières collections de molécules de la chimiothèque et le recours à un modèle de souris validées pour la pathologie d'Alzheimer leur ont permis de mettre en évidence une molécule qui prévient l'ensemble des symptômes que présente le modèle animal. C'est cette molécule qui a été optimisée et nommée Minozac.

L'ensemble des tests de criblage a également permis d'établir un schéma représentant les relations causales entre processus inflammatoire, neurodégénération et déficit cognitif dans le modèle murin de la pathologie d'Alzheimer. Ces travaux ont fait l'objet de deux brevets.

Pour en savoir plus

Site de la chimiothèque nationale : <http://chimiotheque-nationale.enscm.fr/>

Site de l'Institut Gilbert Laustriat : biomolécules, biotechnologie et innovation thérapeutique (CNRS/Université Strasbourg 1) : <http://ifr85.u-strasbg.fr/>

Contact

Jacques Haiech

T 03 90 24 42 70

haiech@pharma.u-strasbg.fr

