



Paris, le 17 août 2015,

## COMMUNIQUE DE PRESSE

# Nouveau procédé de marquage isotopique pour accélérer l'évaluation de candidats médicaments

**Une équipe du CEA, en collaboration avec deux laboratoires associant l'INSA Toulouse<sup>1</sup>, le CNRS et l'Université Paul Sabatier (Toulouse), a mis au point un nouveau procédé de marquage qui permettrait d'accélérer les études *in vivo* des candidats médicaments. Le mécanisme réactionnel de ce procédé, original et inédit, a été élucidé par modélisation informatique.**

**Ces résultats sont publiés dans la revue *Angewandte Chemie* du 13 août 2015.**

Actuellement, moins d'un « candidat médicament<sup>2</sup> » sur dix entrant en phase d'essais cliniques est au final commercialisé. Pour les candidats contre certaines pathologies du système nerveux central, ce taux est encore plus faible. Ce phénomène entraîne des délais de mise sur le marché de plus en plus longs et conduit notamment à une augmentation des coûts de développement. Cependant, la tendance pourrait être inversée grâce à l'identification précoce des candidats médicaments présentant la meilleure efficacité et une toxicité minimale en évaluant leur comportement *in vivo* (chez l'animal mais aussi chez l'homme) dès les toutes premières phases de conception. Pour cela on doit "coller" sur ces molécules, sans les dénaturer, une étiquette qui permettra de les détecter de manière sensible dans l'organisme. Une technique consiste à substituer certains atomes (H, C, F...) de la molécule par leurs isotopes (stables ou radioactifs). On obtient alors une molécule dite marquée. Ainsi l'hydrogène (H), présent dans toutes les molécules organiques utilisées en santé humaine peut être remplacé par le deutérium (stable) ou le tritium (radioactif).

La synthèse de molécules marquées rapide, peu coûteuse et utilisant des techniques respectueuses de l'environnement, est aujourd'hui un grand défi en chimie isotopique. En effet, l'introduction de deutérium ou de tritium sur une position définie d'une molécule d'intérêt pharmacologique nécessite généralement le recours à des précurseurs chimiques et à une construction en plusieurs étapes.

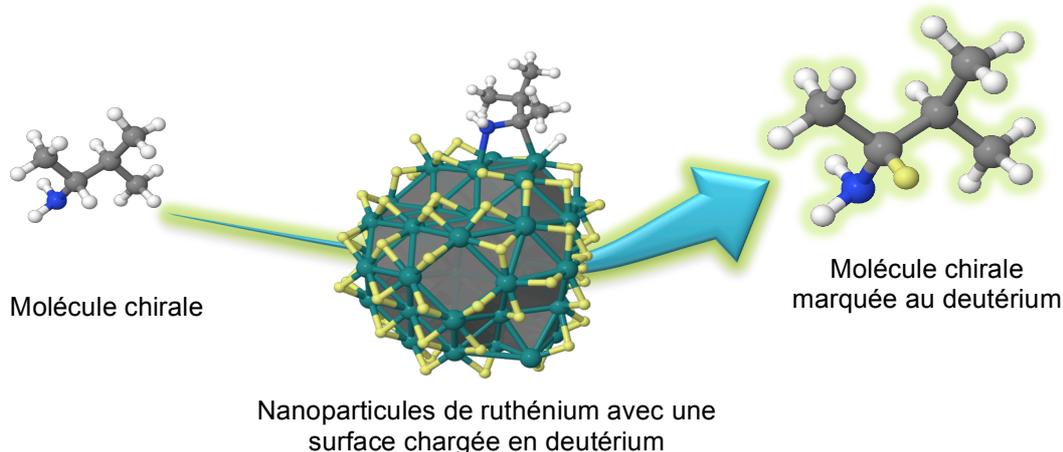
Une équipe du CEA, en collaboration avec le Laboratoire de physique et chimie de nano-objets (CNRS/INSA Toulouse/Université Paul Sabatier) et le Laboratoire de chimie et coordination (CNRS) basés à Toulouse, a mis au point une méthode de marquage par « activation C-H »<sup>3</sup>. Cette méthode, réalisable en conditions douces est donc applicable à des molécules complexes et fragiles et utilise des nanoparticules de ruthénium dont la surface est imprégnée de deutérium. Les chercheurs ont travaillé sur l'échange isotopique d'une liaison C-H, dans le cas où l'atome de carbone est chiral, c'est-à-dire qu'il porte quatre groupements différents. Un

<sup>1</sup> Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse

<sup>2</sup> Un « candidat médicament » est un composé (ou petit molécule) ayant un fort potentiel thérapeutique et dont l'activité et la spécificité ont été testées et optimisées.

<sup>3</sup> Le processus dit « d'activation C-H » permet de substituer un atome d'hydrogène lié à un atome de carbone par d'autres atomes. Cependant, il requière des réactifs souvent complexes, coûteux et des conditions réactionnelles drastiques qui peuvent altérer la structure des molécules et donc leurs propriétés chimiques et biologiques.

carbone chiral n'est pas superposable à son image dans un miroir (Il en est de même pour nos deux mains). La très grande majorité des médicaments et des molécules d'intérêt comporte ce type de carbone. Les chercheurs ont réussi à démontrer l'exceptionnel potentiel des nanoparticules de ruthénium, dont la surface est imprégnée de deutérium, à réaliser un échange isotopique sur un carbone chiral sans modifier la structure tridimensionnelle initiale de la molécule. Associés à ces résultats, les chercheurs des équipes toulousaines ont mené une étude de chimie computationnelle<sup>4</sup> qui a permis de dévoiler le mécanisme réactionnel tout à fait original de ce procédé. Ce dernier ouvre de nouvelles perspectives tant chimiques que biologiques et permet d'imaginer de nouveaux développements en matière de marquage, applicables aussi bien à la recherche fondamentale qu'à la chimie des médicaments ou des matériaux.



Légende : Echange isotopique entre la nanoparticule de ruthénium (dont la surface est imprégnée en deutérium) et le carbone chiral permettant un marquage de la molécule sans modifier sa structure tridimensionnelle initiale. © Romuald Poteau (CNRS) et Grégory Pieters (CEA).

Dans un futur proche, de nouvelles nanoparticules seront développées dans le but de réaliser le marquage isotopique de divers composés fragiles, en particulier les protéines et les acides nucléiques. A partir d'avril 2016, le projet ISOTOPICS financé par la Commission européenne, dont le but est le développement de nouvelles méthodes de marquage pour renforcer l'innovation thérapeutique, combinera les efforts de cinq institutions de recherche (CEA, CNRS, Université d'Oxford, Karolinska Institute (Suède) et Université de Liège (Belgique)) et de trois compagnies pharmaceutiques (UCB-Pharma, AstraZeneca et Sanofi) dans 5 pays européens (France, Royaume-Uni, Suède, Allemagne et Belgique). Ce projet devrait notamment permettre de valoriser les découvertes concernant les nanoparticules de ruthénium en les appliquant au développement de nouveaux médicaments plus efficaces, plus sûrs et plus accessibles.

#### Références :

*Enantiospecific C–H Activation using Ruthenium Nanocatalysts*

Céline Taglang, Luis Miguel Martínez-Prieto, Iker del Rosal, Laurent Maron, Romuald Poteau, Karine Philippot, Bruno Chaudret, Serge Perato, Anaïs Sam Lone, Céline Puente, Christophe Dugave, Bernard Rousseau, Grégory Pieters  
*Angewandte Chemie – August 2015*

#### Contact Presse :

Coline Verneau | T. +33 (0)1 64 50 14 88 | [coline.verneau@cea.fr](mailto:coline.verneau@cea.fr)

<sup>4</sup> Appelée aussi chimie numérique ou chimie informatique, elle est une branche de la chimie et/ou de la physico-chimie utilisant les lois de la chimie théorique exploitées dans des programmes informatiques pour calculer structures et propriétés d'objets chimiques tels que les molécules, les solides, etc.