

identification d'une molécule à visée thérapeutique



Et zé bartiiii

Sommaire :

I – Introduction

II – Les origines des médicaments

III – La découverte des molécules actives

IV – Identification des molécules actives

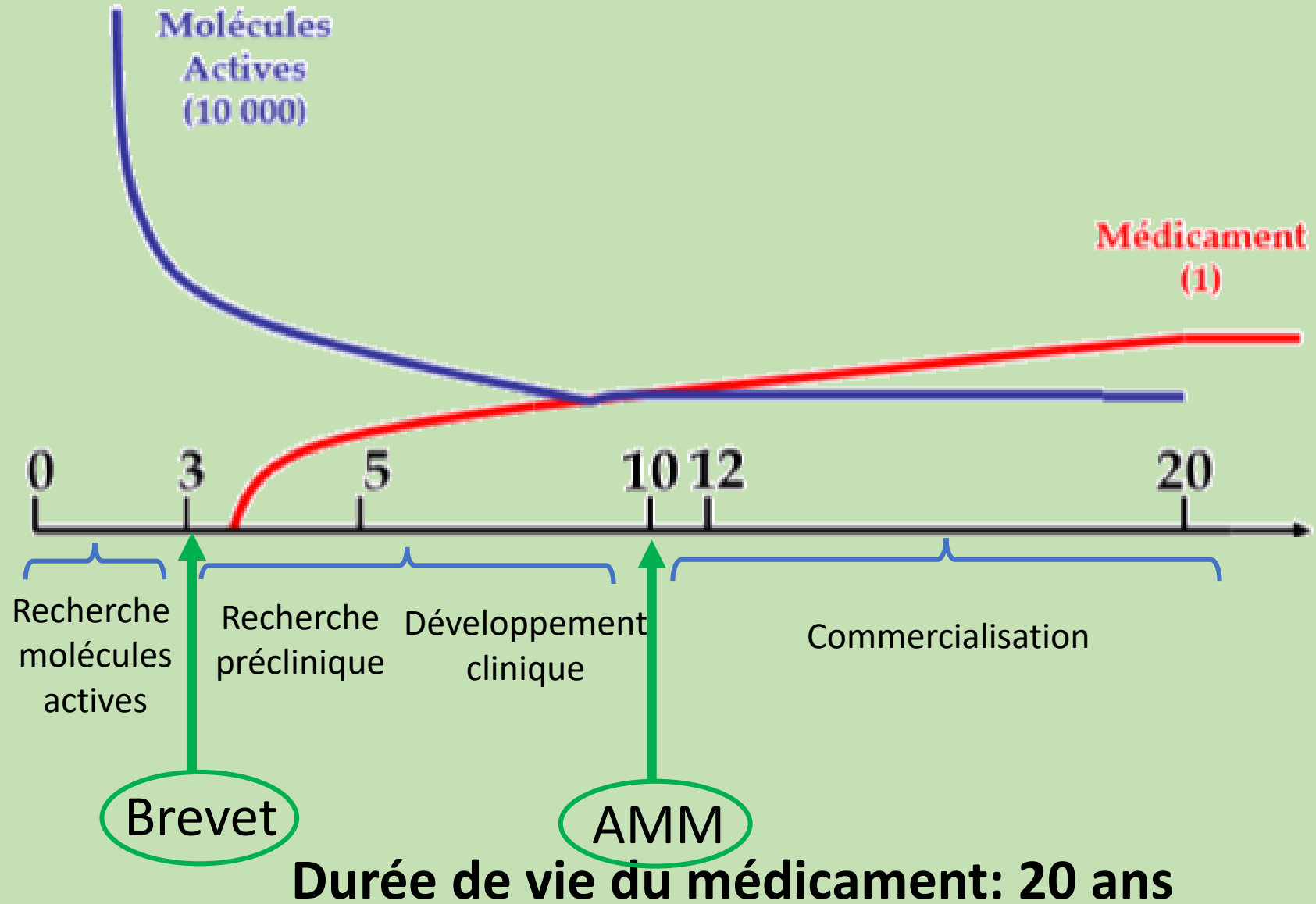
V – Conclusion

Ca va être
trop bien

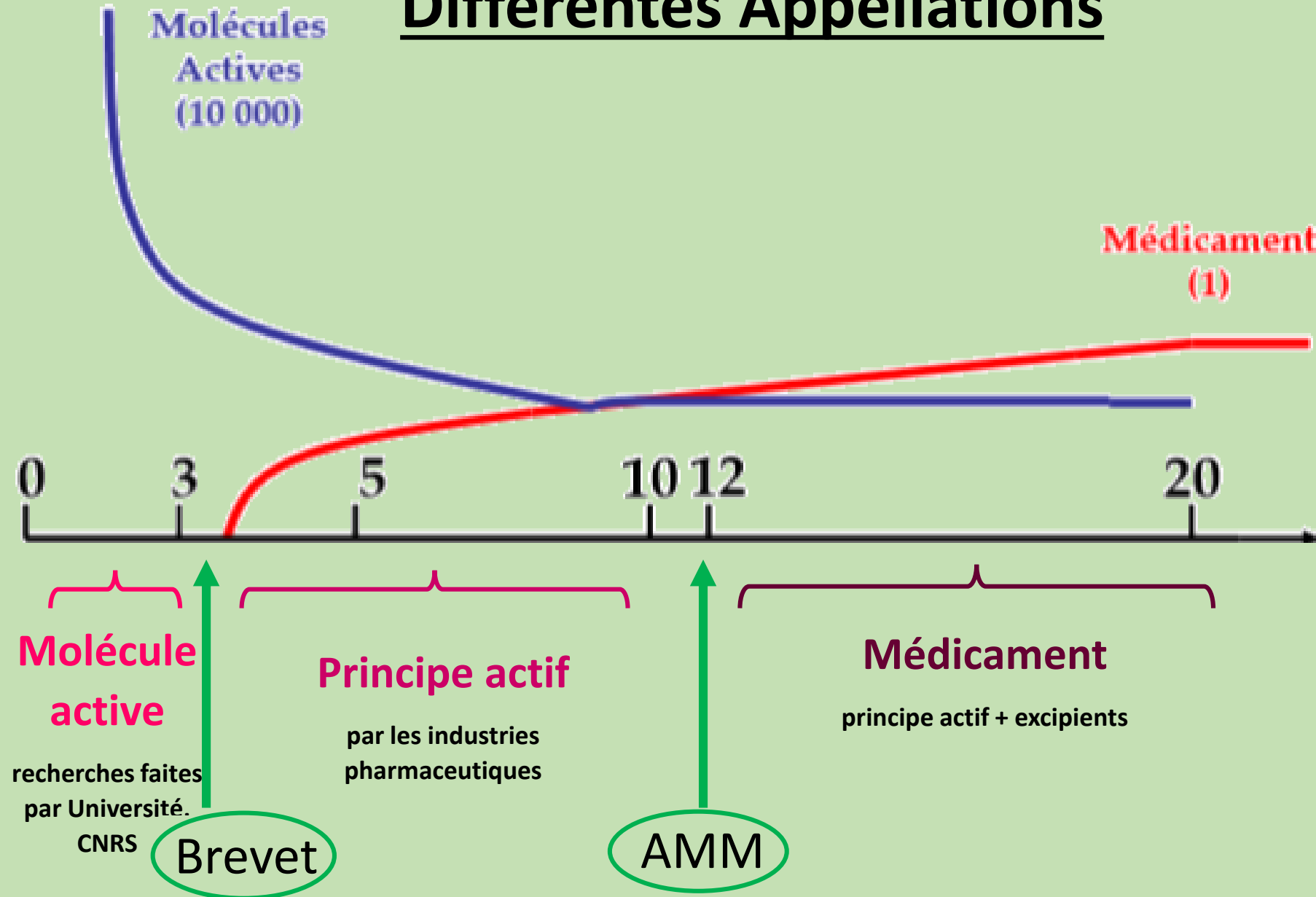




3 grandes étapes :



Différentes Appellations



3 raisons de retrait du médicament :

- ✓ Médicament **plus efficace**, ou avec moins d'effet indésirable
- ✓ Apparition de **générique** (le brevet se finit)
- ✓ Trop **d'effet indésirable** (pharmacovigilance)



Le développement est au final :

- ✓ Long ————— 10 ans
- ✓ Couteux
- ✓ Beaucoup de déchets ————— 10000 à 1 seul médicaments

Il faut faire une **balance** entre

Le progrès thérapeutique (le besoin de santé publique)



la rentabilité économique

L'effet thérapeutique



le risque (EI, toxicité,...)



L'avant projet

3 questions à se poser :

- Quel est le **marché** potentiel ?
- Quels sont les **moyens technologiques** à mettre en œuvre ?
- Quel est le **niveau de compétence** requis ?

⇒ Méthode du go no go

II – Les origines des médicaments

Origine	Molécule active	Remarque
Végétale	<div>- Morphine (du pavot/opium) -> antidouleur - Paclitaxel (de l'if) -> anticancéreux - Digitaline (de la digitale) -> Insuffisance cardiaque</div>	
Minérale	Argile -> Smecta	
Animale	Immunoglobine	Aujourd'hui remplacée par les biotechnologies à cause des risques de contaminations
Humaine	Albumine, Plasma, GR	
Synthèse chimique	Bétabloquants, statines, IEC	Technique la + utilisée
Biotechnologie(produit par les cellules)	Erythropoïétine, Ac thérapeutique, Insuline	Coûte cher Se développe de plus en plus

Prêt à tout apprendre
!!!

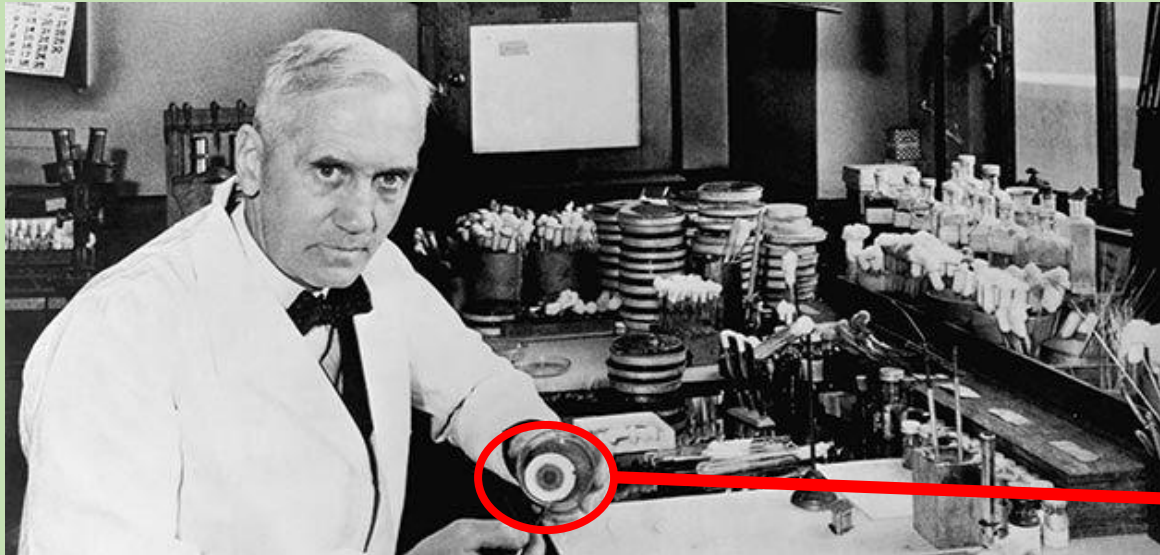


Découverte fortuite :

A) Le hasard

La pénicilline : premier **antibiotique**, découvert par Flemming

1945 : prix nobel à Flemming, Florey et Chain



Découverte fortuite :

B) A partir de données empiriques

On regarde les effets naturels : L'ethnopharmacologie s'intéresse à la médecine indigène

A permis de découvrir :

Cardiotonique :
Digoxine



Théophylline



Taxanes
Paclitaxel, docetaxel



La pharmaco c'est
vraiment trop bien



Découverte fortuite :

B) A partir de données empiriques

Par effet **indésirable** :

Le Sildénafil (Viagra)



Par effet **toxique** :

Chez l'homme : La nitroglycérine (trinitrine)



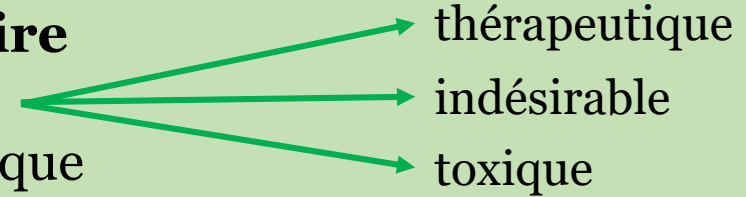
Chez la vache : AVK



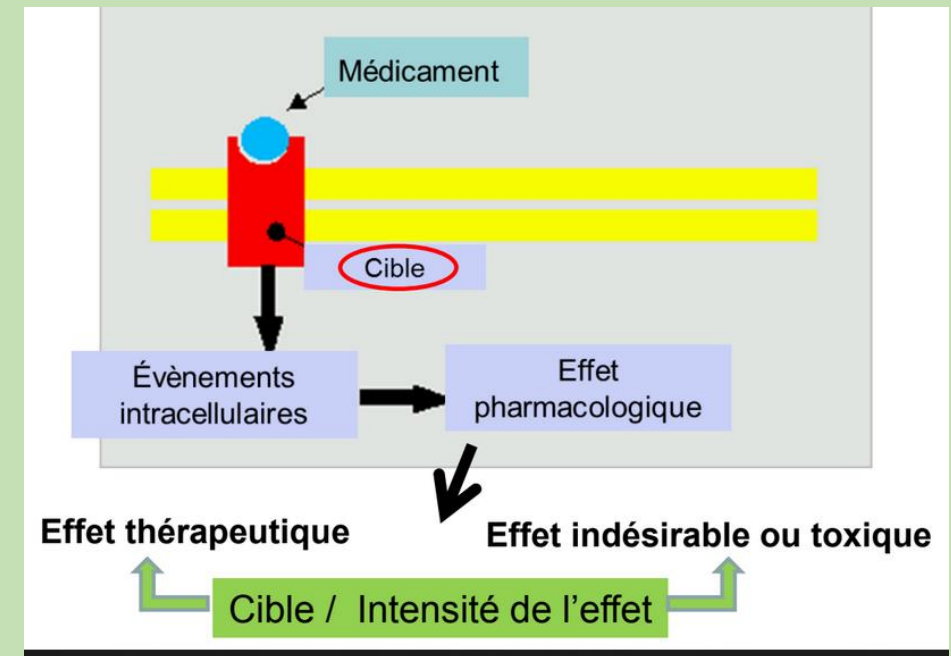
A partir d'une cible

Qu'est-ce qu'une cible ?

- ✓ Fait liaison **spécifique** avec le médicament en **extracellulaire**
- ✓ Qui va déclencher des événements **intracellulaire**
- ✓ Pour finalement arriver à un **effet** pharmacologique

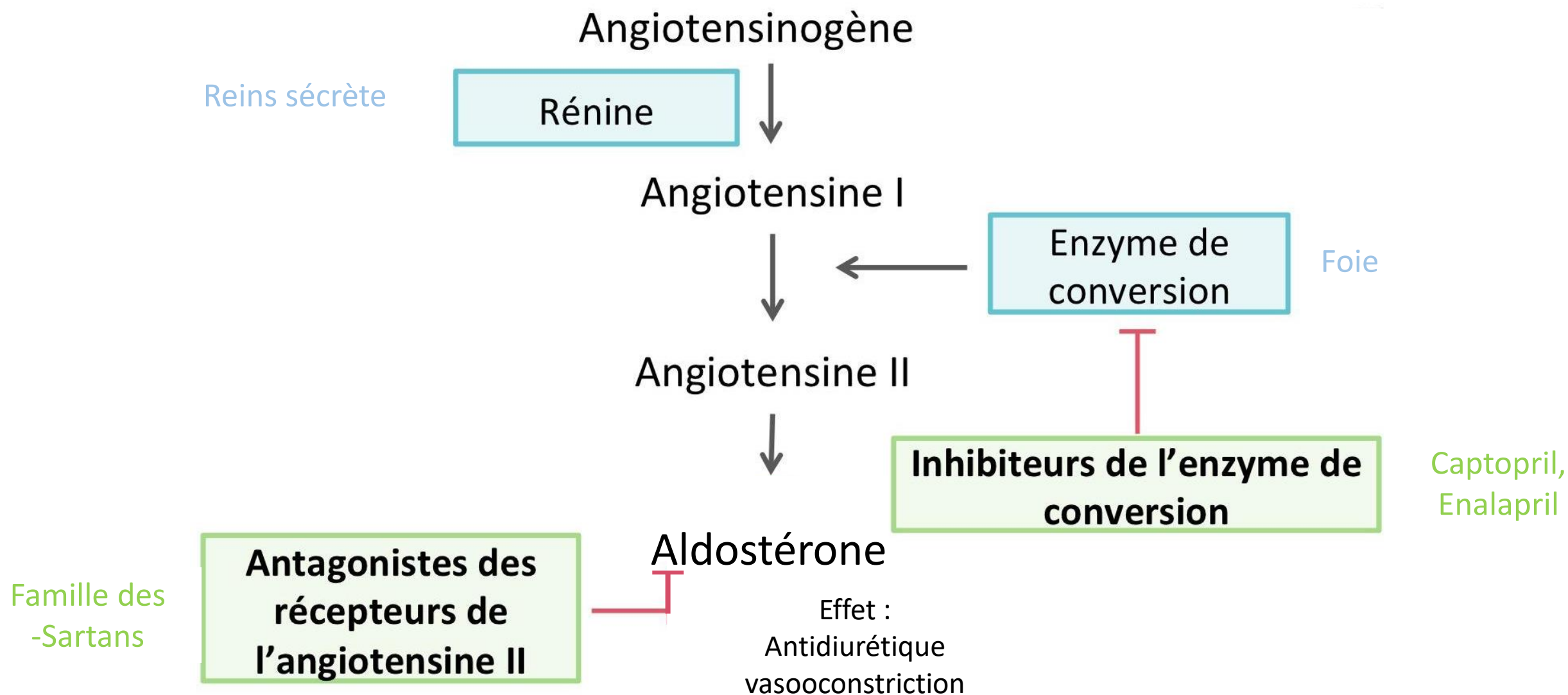


L'effet dépend de
la spécificité de la liaison De l'intensité



A partir d'un système physio/patho

Le système rénine angiotensine aldostérone

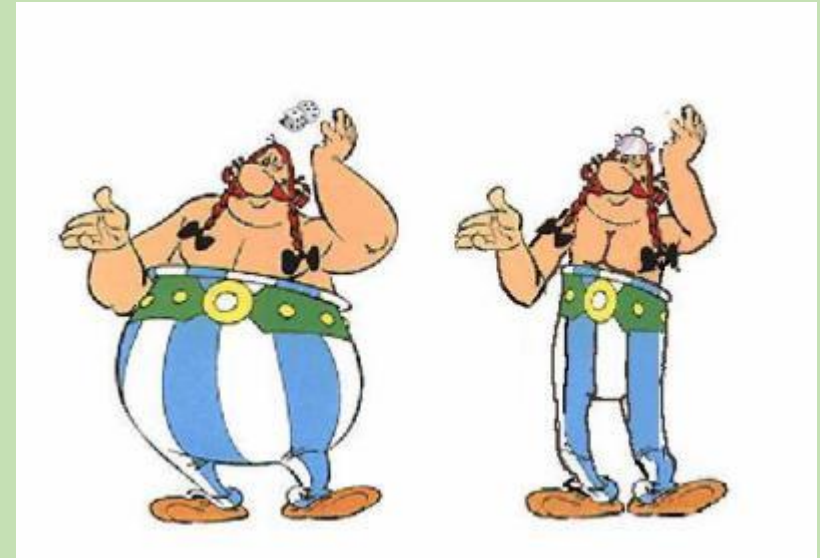


A partir d'une cible

HMG-CoA Réductase

- ✓ Permet la synthèse du cholestérol
- ✓ Bloquée par les Statines

Effet hypocholestérolémiant



A partir d'un processus pathologique

Utilisé ++++ en cancérologie

Cancer : facteur de croissance (**EGFR**) surexprimé

Physio:

On cherche à le bloquer par:

EGF se lie à son Rc : EGFR



Phosphorylation en intracellulaire



Prolifération cellulaire

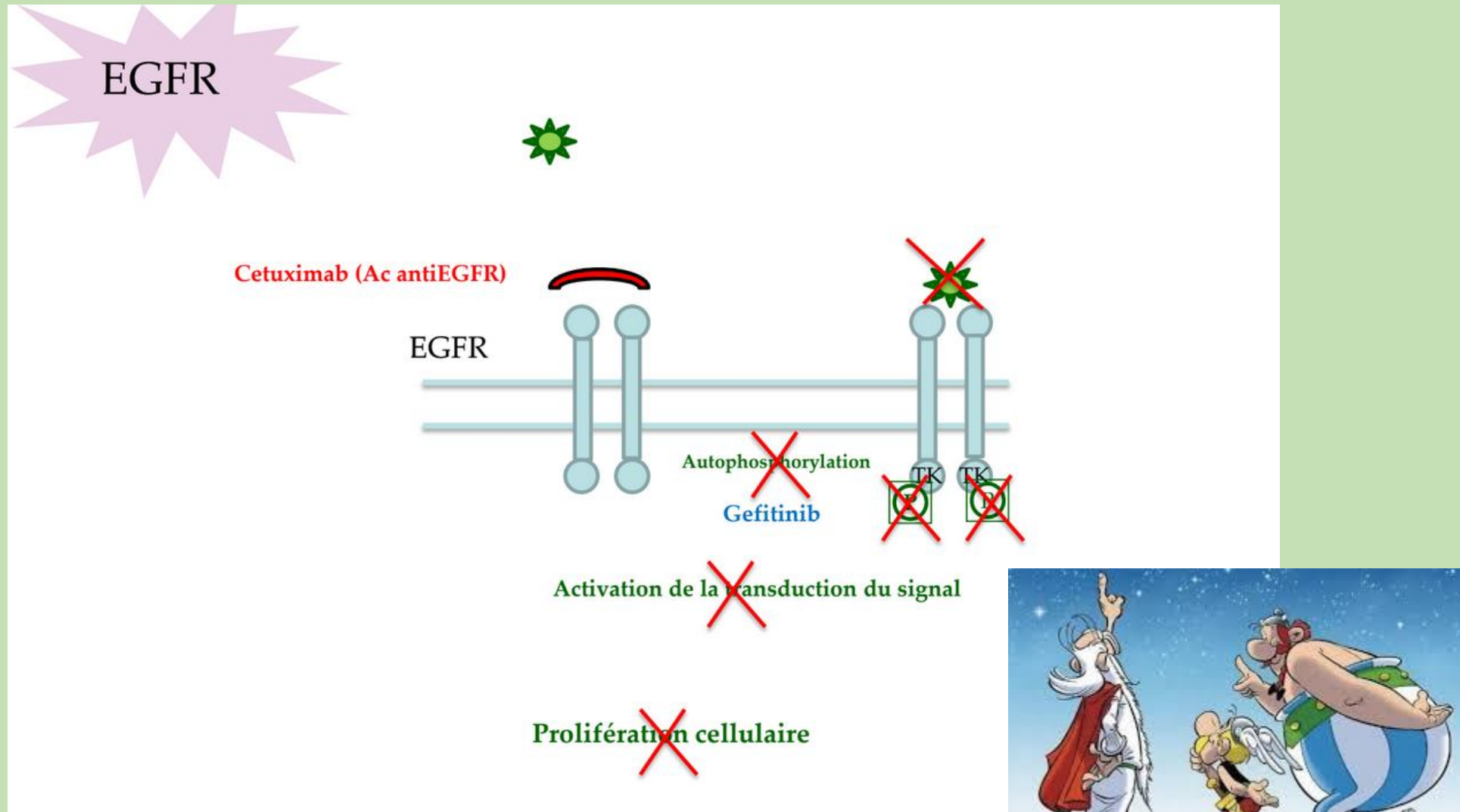


Ac anti-EGFR agit en **extracellulaire**

Inhibiteur de l'activité du Rc agit en **intracellulaire**

- **Ac anti-EGFR** Cetuximab cancer colorectal
- **Inhibiteur de l'activité du Rc** G fitinib cancer du poumon

A partir d'un processus pathologique



A partir d'une molécule déjà existante

On cherche à **optimiser** les propriétés du médicament chef de file:

Pharmacocinétique	nb de prises, voie,...
Pharmacothérapeutique	moins d'effet indésirable,...

Avantage: recherche de base déjà faite = moindre investissement **financier**

Ex : **propanolol** : 1 Béta-bloquant, puis pindolol + une 20aine s'autres



MAIS \neq générique

Sur une cible prédéfinie

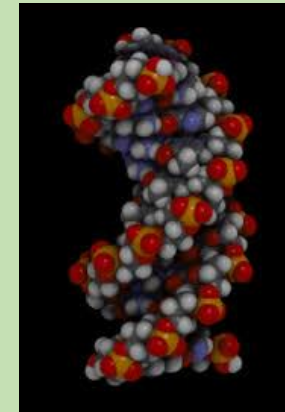
2 principes

Relation structure-activité = relation **clé-serrure** : on cherche la meilleure molécule qui pourra se fixer sur la cible



Modélisation moléculaire : modélisation de la molécule en **3D**, permet de prédire les groupements chimiques qui pourront se fixer

- +++utilisé, pas cher, rapide
- coopération informaticiens/chimistes



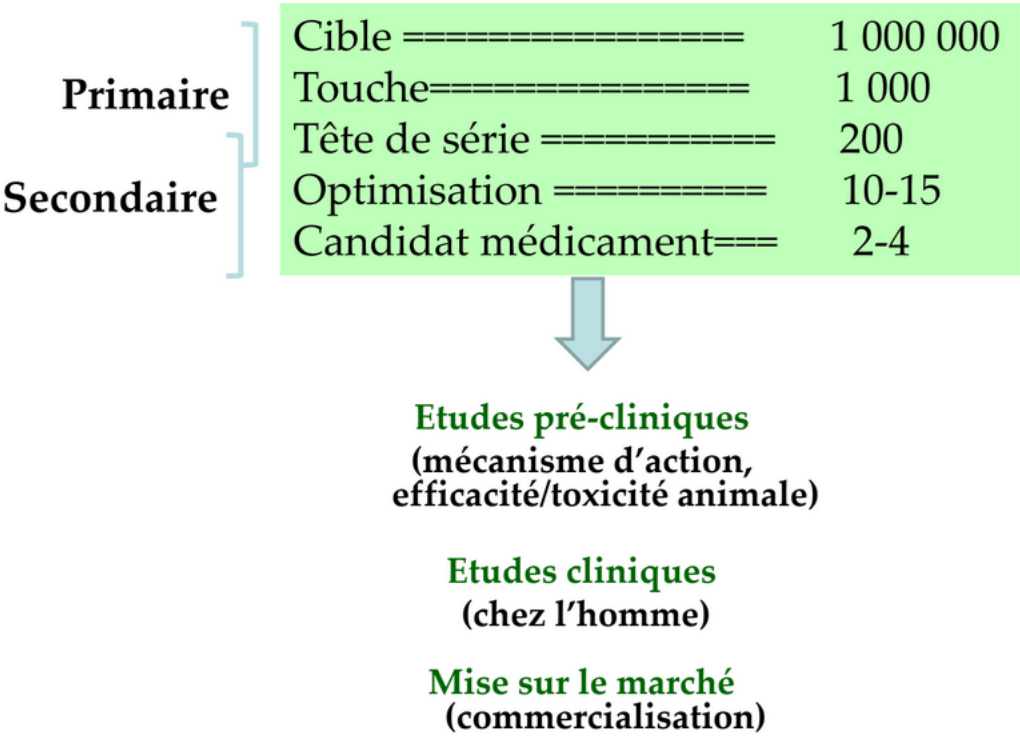
Le screening

Primaire Des milliers (10 000, 100 000)

Secondaire 100 composés

Sélection du candidat- Moins de 10
médicament

**⚠ Pas de screening
tertiaire !!!!!**



Screening primaire 10 000 composés

Objectif : trouver l'activité principale sur la cible
Identifier touches + têtes de série

On utilise les **Criblage Haut Débit** (HTS) → aller-retour
chimiste/informaticiens

Doit être **simple, rapide, pas chers, reproductibles,**
automatisable



Screening secondaire **100 composés**

Sur les têtes de série

On utilise des modèles : cellulaires, in vivo (animaux) → plus intégrés

Moins de molécules : tests plus long, plus sophistiqués

Candidat-médicament **- de 10 molécules**

On fait des tests complémentaires

Tests + affinés, + complexes → on s'approche de l'utilisation sur l'Homme

⚠ Screening : pour les molécules de synthèse chimique

Pour les biothérapie, c'est différent ⚠

Les biothérapies

PAS de screening

- Synthèse biologique et pas chimique

Anticorps thérapeutique contre :

- ❖ Rc : cétuximab
- ❖ Cytokines inflammatoires
- ❖ Immunoglobine
- ❖ Facteur de croissance VEGF

Finissent par –mab

Protéines recombinantes :

- ❖ Grâce au développement de la biomol
- ❖ Gènes recombinants insérés dans des microorganismes
- ❖ Coûte +++ cher

CONCLUSION

3 stratégies de recherche

- **Innovante** : coûte cher, méthode de screening
- **Observation** : effet indésirable d'un médicament , fortuite
- **rentabilité économique** : génériques, biosimilaires

Souvent **plusieurs recherches** menées en parallèle : 1 qui rapporte de l'argent pour financer l'innovation

Processus **long, coûteux**



QCM



A. Le brevet est obtenu au bout de 10 ans.

B. C'est un principe actif avant l'obtention du brevet.

C. Il y a 3 raisons de retrait d'un médicament du marché.

D. Le développement d'un médicament est long, coûteux mais sans déchets.

E. Les réponses A, B, C, D sont fausses.

QCM



A. Le brevet est obtenu au bout de 10 ans.(3)

B. C'est un principe actif avant l'obtention du brevet.
(molécule active)

C. Il y a 3 raisons de retrait d'un médicament du marché.

D. Le développement d'un médicament est long, coûteux
mais sans déchets.

E. Les réponses A,B,C,D sont fausses.

QCM



A. Le Smecta est d'origine végétale.

B. La pénicilline a été découverte au hasard.

C. Le screening tertiaire concerne moins de 10 molécules.

D. Pour les biothérapie on utilise le screening.

E. Les réponses A,B,C,D sont fausses.

QCM



A. Le Smecta est d'origine végétale.

B. La pénicilline a été découverte au hasard.

C. Le screening tertiaire concerne moins de 10 molécules.

D. Pour les biothérapie on utilise le screening.

E. Les réponses A,B,C,D sont fausses.

