



# Pharmacie

**||**ans un contexte de vieillissement de la population et de demande accrue de soins personnalisés, trouver des solutions pour prévenir et traiter notamment les maladies neurodégénératives et cardiovasculaires, comprendre les mécanismes d'émergence des maladies virales et développer le maillage des expertises cliniques, pharmaceutiques et d'ingénierie représentent les principaux défis de l'industrie pharmaceutique.

Le besoin essentiel du secteur consiste à faire évoluer les démarches de R&D vers une approche plus globale où recherches fondamentale et clinique sont menées en parallèle. Les axes de recherche concernent le développement des biomédicaments pour le traitement des pathologies à fort besoin non satisfait, l'augmentation de la biodisponibilité des principes actifs, la mise au point de modes d'administration des médicaments plus faciles et plus confortables pour le patient, la pharmacogénomique.

## **Les avantages apportés par la lumière synchrotron à SOLEIL**

- Accès à l'organisation des biomolécules incluant celles difficilement cristallisables et les très grandes macromolécules ;
- Détermination de l'empreinte structurale des matériaux cristallins, pour la recherche de contrefaçon ou l'étude du polymorphisme des poudres pharmaceutiques ;
- Accès aux propriétés structurales de matériaux peu ou mal cristallisés (colloïdes, micelles, suspensions...);
- Combinaisons de méthodes complémentaires permettant de déterminer la structure de nouvelles macromolécules (couplage chromatographie-SAXS, biocristallographie, spectrométrie de masse, dichroïsme circulaire...);



- Imageries notamment de cellules hydratées, sans emploi d'agents de contraste ou de radio marquage à très haute résolution spatiale ;
- Réduction des temps d'analyses...

## **Les principales applications du secteur :**

- Détermination de la structure tridimensionnelle des biomolécules et de leurs complexes ;
- Distribution et localisation cellulaire et/ou tissulaire des médicaments ;
- Investigations multi-échelle molécule-cellule-tissu, en amont des essais précliniques ;
- Études des interactions entre récepteur et principe actif ou entre le principe actif et les autres substances utilisées dans la formulation des médicaments.



**Contact Pharmacie :**

Philippe Deblay - 01 69 35 90 05  
industrie-bio@synchrotron-soleil.fr



## Régulation cellulaire : mise en évidence d'une nouvelle cible thérapeutique potentielle, l'ubiquitine ligase E3 VHL

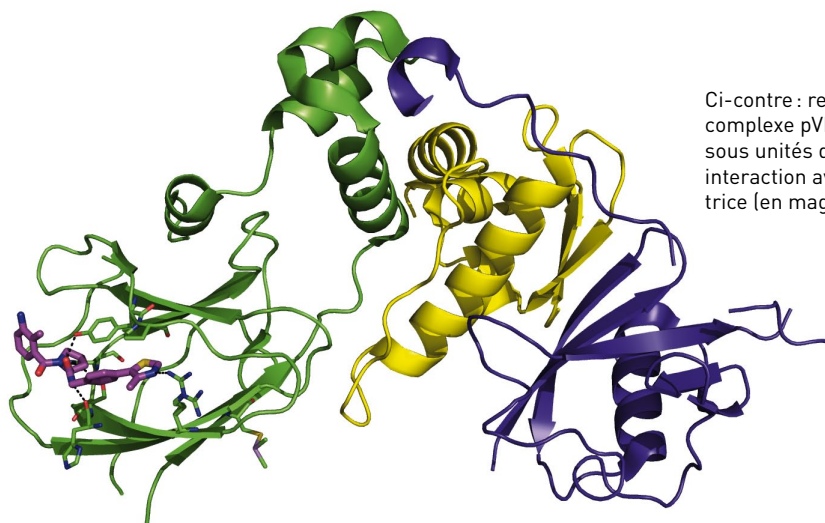
La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est un syndrome cancéreux humain héréditaire qui se traduit par l'apparition de plusieurs types de tumeurs vasculaires, ainsi que de carcinomes du rein et de tumeurs des glandes surrénales. Cette maladie est due à la présence de mutations dans le gène d'une enzyme appelée ubiquitine-ligase E3. Lorsqu'elle est « saine », cette enzyme intervient dans un mécanisme central de la régulation cellulaire. Elle joue notamment un rôle de suppresseur de tumeur en interagissant avec le facteur de transcription Hif-1 $\alpha$ , rôle qu'elle n'assure plus si elle est mutée.

Jusqu'à présent, la famille de protéines à laquelle appartient l'ubiquitine-ligase E3 était considérée comme étant composée de cibles thérapeutiques « impossibles ». Or, des études menées à SOLEIL par des chercheurs des universités de Yale et Cambridge ont permis de mettre en évidence que la sous-unité pVHL de cette enzyme pouvait constituer une cible.

Les résultats ont été obtenus par une approche intégrée, combinant la biologie structurale et la chimie pharmaceutique :

1. conception rationnelle d'une première série d'inhibiteurs de l'interaction pVHL/ Hif-1 $\alpha$ , à partir de structures 3D, obtenues par biocristallographie ;
2. conception de nouveaux ligands grâce à des outils de calcul « in silico » : modélisation moléculaire ;
3. démonstration de l'efficacité de ces nouveaux composés par biocristallographie des complexes protéines-composé.

Les chercheurs ont par ailleurs démontré que les principes actifs potentiels ainsi mis en évidence seraient passés inaperçus en utilisant les techniques classiques de criblage de banques de fragments, du fait de leur faible liaison avec l'enzyme cible.



Ci-contre : représentation structurale du complexe pVHL:Hif-1 $\alpha$  (pVHL en vert et deux sous unités de Hif-1 $\alpha$  en jaune et violet), en interaction avec une petite molécule inhibitrice (en magenta).



**Jean Boutin, Directeur de la Division Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire de l'Institut de Recherches SERVIER**

**Dans le cadre des recherches en chimie médicinale, nous voulons obtenir le maximum d'informations sur la nature de l'interaction entre la molécule (candidat médicament) et sa cible.**

*Les données structurales apportées par les expériences de diffraction des rayons X sont bien sûr cruciales et permettent de guider les chimistes qui conçoivent ces molécules, de façon presque « visuelle ».*

*Les performances accrues des lignes de lumière synchrotron sollicitées permettent d'améliorer encore les indications fournies par les images 3D, en augmentant leur résolution.*

*Des recherches sont également envisagées à la fois en amont et en aval dans le processus d'obtention de nouvelles molécules, notamment pour caractériser les formes cristallines des produits purs, sous forme de poudres, grâce à des techniques comme le SAXS.*

*Par ailleurs, le potentiel des différentes lignes de lumière de SOLEIL ne se limite pas au domaine des rayons X : l'étude sur cellules vivantes, par imagerie confocale, de chromophores fluorescents représente un outil adapté à notre recherche.*