

Recherche de sondes pharmacologiques et candidats médicaments dans le cyber-espace.

Bruno O. VILLOUTREIX

Inserm U1177, Lille, France

Les volumes croissants de données biomédicales et chimiques disponibles sur internet ainsi que l'augmentation rapide du nombre de services web spécialisés sur les cibles thérapeutiques et les petites molécules chimiques assistent la recherche de sondes pharmacologiques et devraient faciliter la découverte de nouveaux médicaments.

Aujourd'hui, dans le monde, on peut accéder à plusieurs milliers de logiciels gratuits et à des bases de données pour appréhender la problématique « médicaments » (www.vls3d.com) [1]. Certaines bases de données contiennent des informations sur les propriétés structurales et physicochimiques des molécules; d'autres bases collectent des milliers de petites molécules isolées de produits naturels de certaines régions du globe, d'autres encore des millions de molécules de synthèse annotées pour un effet biologique... En parallèle, on trouve aussi sur internet des chimiothèques comprenant plusieurs milliards de molécules virtuelles pas encore synthétisées. Plusieurs centaines de services web dédiés vont permettre de manipuler ces différents « objets ». Certains outils utilisent la mécanique moléculaire ou quantique pour explorer l'espace conformationnel des molécules, d'autres proposent des solutions pour optimiser simultanément les propriétés ADME-Tox (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) des petites molécules chimiques ou pour anticiper les interactions possibles entre un composé et le « protéome humain ». Certains services implémentent également diverses méthodes d'apprentissage automatique. Ainsi, à partir d'un jeu de données identifié sur le réseau, un chercheur peut développer un modèle statistique prédictif directement en ligne sans aucune installation complexe sur son ordinateur pour par exemple estimer le risque de cardio-toxicité d'un composé chimique.

Dans cette conférence, je vais dans un premier temps faire un bilan général sur ces outils et bases de données. Dans un deuxième temps, j'aborderai plusieurs services développés dans différents pays ainsi que des outils proposés par des équipes françaises, comme par exemple MTiOpenScreen [2]. Pour conclure, j'évoquerai les nombreux défis scientifiques et technologiques de ce secteur d'activité en constante évolution et ses perspectives dans les domaines de la recherche et de l'enseignement.

[1] Villoutreix BO, Lagorce D, Labbé CM, Sperandio O, Miteva MA. One hundred thousand mouse clicks down the road: selected online resources supporting drug discovery collected over a decade. *Drug Discov Today*, 18, 21-22, 1081-9, 2013.

[2] Lagarde N, Rey J, Gyulkhandanyan A, Tuffery P, Miteva MA, Villoutreix BO. Online structure-based screening of purchasable approved drugs and natural compounds: retrospective examples of drug repositioning on cancer targets. *Oncotarget*, 9, 64, 32346-3236, 2018.

Mots Clés : Criblage virtuel, Espace chimique, Profilage pharmacologique, Base de données, Intelligence artificielle