

Il existe deux approches différentes de la découverte de médicaments. L'une est basée sur le phénotype et l'autre sur la cible. Un programme de découverte basé sur la cible, dont nous avons déjà vu dans cet [article](#), commence par une étude intensive des voies biochimiques que l'on pense être impliquées dans une maladie. Ces voies sont contrôlées par des protéines.

Un programme basé sur des cibles sélectionne une de ces protéines comme site d'intervention pour affecter l'état de la maladie. La protéine sélectionnée est appelée la cible du médicament. Un test ou un essai biochimique (test in vitro) est créé pour tester la capacité d'un médicament à se lier à la cible. Avec un test reproductible en main, un groupe de découverte de médicaments peut modifier la structure d'un composé et déterminer s'il se lie plus ou moins fortement à la cible. Grâce à une série de modifications, une molécule ayant une activité optimale peut être préparée.

L'optimisation dans les cribles à cible a tendance à être très rapide car les tests in vitro sont généralement automatisés et réalisés rapidement. Ce qui est optimisé, cependant, n'est pas un effet biologique. Il s'agit plutôt de la liaison du médicament à sa cible. Un composé qui se lie bien à sa cible, cependant, peut ne pas avoir un effet biologique adéquat. C'est pourquoi une bonne liaison ne se traduit pas toujours par une molécule efficace. En effet, de nombreux médicaments échouent dans les essais cliniques de la phase II, la phase au cours de laquelle l'efficacité d'un médicament est prouvée.

Le phénotype

Les médicaments qui échouent en phase II sont considérés comme des échecs coûteux qui gaspillent des ressources précieuses. Une alternative possible est la découverte de médicaments basée sur le phénotype. Pour parler de la découverte de médicaments basée sur le phénotype, nous devons définir ce qu'est un phénotype.

Un phénotype est tout trait mesurable d'un organisme ou d'un système. Chez l'homme, il s'agit de la pression artérielle, des habitudes de sommeil, du taux de cholestérol ou des réflexes. Les phénotypes peuvent également être observés dans les tissus (par exemple, la contraction des fibres musculaires dans une culture de tissus) ou les cellules (par exemple, le taux de division des cellules cancéreuses).

La découverte de médicaments basée sur le phénotype commence par un composé dont on observe l'effet sur un phénotype dans un organisme entier, un échantillon de tissu ou une culture cellulaire. Supposons que vous soyez le PDG d'une société pharmaceutique et que

vous appreniez qu'une plante située dans une région reculée du monde provoque de la somnolence chez les gens. Reconnaisant la plante comme un remède potentiel contre l'insomnie, vous envoyez une équipe de scientifiques pour isoler la molécule qui provoque la somnolence de la plante. Cette molécule est alors un lead - un lead dont on sait qu'il est efficace. À ce stade, le lead doit être optimisé, et c'est la tâche difficile dans un programme basé sur le phénotype.

Le criblage des leads modifiés nécessite normalement de tester la molécule dans un organisme (test in vivo) ou un essai sur cellules. Ces criblages demandent plus qu'un simple test de liaison. Ce facteur et d'autres ont tendance à ralentir l'étape d'optimisation des leads dans un programme de découverte de médicaments basé sur le phénotype. Ainsi, alors que l'efficacité du lead est plus certaine, l'optimisation du lead est beaucoup plus lente. C'est le compromis entre les programmes de médicaments purement basés sur la cible et ceux basés sur le phénotype. Bien que ce cours mette l'accent sur l'approche de la découverte de médicaments basée sur la cible, il est important de comprendre que d'autres méthodes sont utilisées pour développer des médicaments. La méthode du phénotype est souvent privilégiée lorsque la biochimie de l'état de la maladie n'est pas bien comprise. L'approche par cible est souvent préférée lorsque les voies d'action sont connues. Les deux approches ont de fervents partisans.