



Du Repositionnement Thérapeutique à la Conception Moléculaire : Notion de Cibles Thérapeutiques et des Stratégies 'Hit-to-Lead' (ex. développement du lead compound OR0642).

Thomas Miller et Xavier Morelli, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)

La découverte et le développement de nouveaux médicaments est un processus très coûteux et lent, alors que le repositionnement d'anciens médicaments pour traiter de nouvelles maladies devient une approche de plus en plus attrayante. Nous présenterons lors de cette conférence un nouveau concept, "l'utilisation du repositionnement de médicaments pour les approches de conception moléculaire assistée par ordinateur", où le repositionnement d'un médicament (sur une nouvelle cible) peut être utilisé comme point de départ pour accélérer le développement d'un nouveau médicament.

Nous avons appliqué cette méthodologie à une nucléotide kinase impliquée dans le développement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Notre composé 'tête de série' double la survie médiane dans un modèle murin de leucémie humaine ainsi que dans un modèle de xénogreffe dérivé d'un patient, démontrant ainsi un potentiel thérapeutique pour le traitement de la LAL. Nous présenterons la notion de repositionnement de médicaments, de conception moléculaire assistée par ordinateur et la manière dont les outils *in silico* tels que notre serveur web (Chemo)DOTS peuvent accélérer ce processus.

Suggestions de lecture:

From a drug repositioning to a structure-based drug design approach to tackle acute lymphoblastic leukemia. Saez-Ayala M, Hoffer L, Abel S, Ben Yaala K, Sicard B, Andrieu GP, Latiri M, Davison EK, Ciufolini MA, Brémond P, Rebuffet E, Roche P, Derviaux C, Voisset E, Montersino C, Castellano R, Collette Y, Asnafi V, Betzi S, Dubreuil P, Combes S, Morelli X. Nat Commun. 2023 May 29;14(1):3079. doi: 10.1038/s41467-023-38668-2.

ChemoDOTS: A Web Server to Design Chemistry-Driven Focused Libraries. Hoffer, L., Charifi-Hoareau, G., Barelier, S., Betzi, S., Miller, T.W., Morelli, X., and Roche, P. (2024). Nucleic Acids Res, 52, <https://doi.org/10.1093/nar/gkae326>.

École thématique CNRS 2024 : RoscoScreen

Criblage Moléculaire : à la recherche de sondes chimiques d'intérêt en thérapie humaine

