

Octobre 2014

**Rapport d'automne de l'équipe de
recherche FOP de l'Université d'Oxford**



Nouvelles sur la recherche

Les chercheurs sur le cancer et la FOP unissent leurs forces

Cette année a vu un tournant important et inattendu pour la recherche à l'Université d'Oxford qui a donné naissance à une nouvelle collaboration avec le Dr Chris Jones de l'Institute of Cancer Research, London (Figure 1). Chris et son équipe nous ont appris qu'un groupe entièrement séparé d'enfants est également atteint du gène de la FOP. Il a identifié une copie défectueuse du gène ACVR1 chez un des quatre enfants à qui on a diagnostiqué une tumeur du cerveau incurable, gliomes infiltrants du tronc cérébral (DIPG). Il est important de souligner qu'il y a des différences génétiques majeures entre ce cancer et la FOP, et qu'il n'y a pas de risques de cancer connus chez la communauté FOP. A l'inverse, les patients DIPG ne sont pas enclins à développer les symptômes de la FOP. Leur copie du gène muté ACVR1 n'est trouvée que dans la tumeur, et pas dans le corps en général. Elle est également accompagnée de plusieurs autres mutations génétiques que l'on ne trouve pas chez les patients atteints de la FOP. La FOP et les DIPG ont un ennemi commun dans l'ACVR1, mais sont très différents et n'ont pas de lien commun. Chose importante, un médicament destiné à l'ACVR1 peut potentiellement avoir un bénéfice thérapeutique dans les deux maladies. Cela signifie que l'on s'intéresse désormais davantage à ces maladies et que l'on va intensifier les recherches sur le gène de la FOP.



Figure 1. Le Dr Chris Jones conduit une équipe dont la recherche vise à trouver les gènes qui provoquent le développement des tumeurs cérébrales infantiles. Son laboratoire se trouve à l'Institute of Cancer Research situé à Sutton, Londres.

L'ADN qui encode nos gènes peut être défini par les quatre lettres A, C, G et T (voir Figure 2 ci-dessous). Le gène ACVR1 comporte 1530 lettres de "codification" qui sont disposées dans un ordre séquentiel précis. Dans la FOP, le défaut le plus commun est le changement d'une lettre de l'ADN de G à A au point 617 sur 1530. Ce défaut se transforme par la suite en une protéine ACVR1 défectueuse (connue sous le nom d'ALK2). Trois lettres de l'ADN codifient chaque partie d'une protéine, si bien que l'erreur de la protéine est renumérotée R206H. Cela signifie que H qui, dans le domaine de la chimie des protéines, veut dire acide aminé histidine, remplace un R, qui veut dire acide aminé arginine, au point 206 dans la chaîne normale de protéine ACVR1. Ce simple changement génère tous les problèmes constatés dans la FOP. Il faut noter que le même changement R206H est constaté dans les DIPG ainsi que certains gènes mutés associés à la FOP. Cependant, pour certaines raisons que nous ne connaissons pas, ces mutations sont plus fréquentes dans les DIPG que dans la FOP.

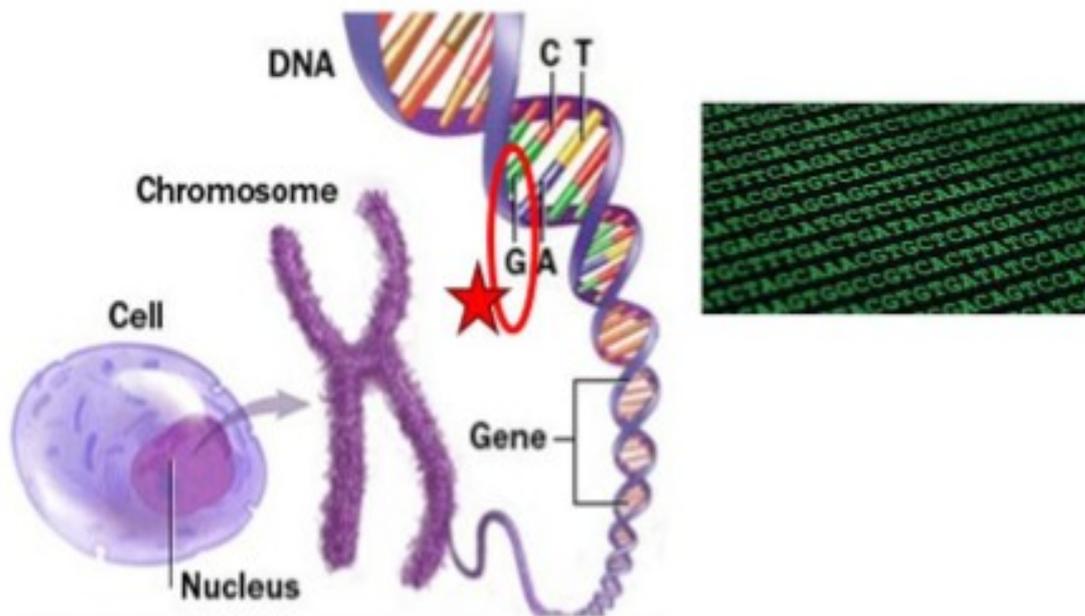


Figure 2. Représentation schématique d'une cellule contenant les 23 paires de chromosomes humains, contenant chacun un ADN fortement enroulé. Dans la FOP, une lettre du code ADN est défectueuse.

Comme on l'a déjà vu, la découverte du lien entre le gène ACVR1 et deux maladies différentes mais très sévères, a des implications importantes pour la recherche et le développement de médicaments. Les deux groupes de patients sont avides de nouvelles avancées et partagent leurs efforts pour trouver de nouveaux fonds. Les chercheurs dans le domaine de la FOP et du cancer unissent leurs connaissances et leur compétence pour mener bataille ensemble. En outre, il y a une incitation supplémentaire pour l'industrie pharmaceutique à prendre ce domaine de recherche en considération.

Nous avons publié deux ouvrages avec le Dr Chris Jones pour rapporter ces découvertes importantes. Voir les informations détaillées ci-dessous.

- ACVR1 mutations in DIPG: lessons learned from FOP. (2014) Taylor KR, Vinci M, Bullock AN, Jones C. Cancer Research volume 74, pages 4565-70.
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/17/4565.abstract>
- Recurrent activating ACVR1 mutations in diffuse intrinsic pontine glioma. (2014) Taylor KR, Mackay A, Truffaux N, Butterfield YS, Morozova O, Philippe C, Castel D, Grasso CS, Vinci M, Carvalho D, Carcaboso AM, de Torres C, Cruz O, Mora J, Entz-Werle N, Ingram WJ, Monje M, Hargrave D, Bullock AN, Puget S, Yip S, Jones C, Grill J. Nature Genetics volume 46, pages 457-61.
<http://www.nature.com/ng/journal/v46/n5/full/ng.2925.html>

Un rapport a également été publié sur le site web du Cancer Research UK:
<http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2014/04/07/when-muscle-turns-to-bone-clues-for-treating-deadly-childhood-brain-tumours/>

Une vidéo de Chris parlant de cette découverte est également disponible:

<http://www.icr.ac.uk/news-archive/video-dr-chris-jones-on-the-discovery-of-the-genetic-flaw-that-may-hold-the-key-to-devastating-childhood-cancer>

Nouvelles avancées concernant un médicament pour la FOP

Nous avons déjà parlé d'un point de départ prometteur pour le développement d'un médicament pour la FOP. Cette molécule, appelée K02288, a plusieurs propriétés supérieures par rapport à la dorsomorphine, y compris sa puissance et sa plus grande sélectivité pour la protéine ACVR1 (ALK2) de la FOP. Cependant, l'optimisation de ce point de départ en un éventuel médicament viable est un grand défi. Ce processus implique systématiquement la modification de parties individuelles de la molécule du médicament et leur enregistrement si une propriété particulière souhaitée est améliorée, inchangée ou aggravée. Il est certain que de nombreuses propriétés cruciales doivent être optimisées de cette manière afin qu'un médicament soit efficace (par exemple la solubilité, la stabilité métabolique, la puissance, la toxicité, la masse, l'activité spécifique sur la maladie ciblée et ainsi de suite). Malheureusement, on peut observer fréquemment que les molécules atteignent trois ou quatre de ces propriétés, mais échouent sur les autres. Ce qui est très frustrant, c'est qu'en introduisant des doses dans les mauvais points on change la composition globale de la molécule, ce qui peut provoquer des bouleversements dans les bons points ! La clé de ce problème consiste donc à calculer le meilleur compromis de toutes les caractéristiques requises. Cela n'est pas aisé car la réussite ne peut être déterminée qu'en testant le médicament sur les patients, c'est-à-dire dans des essais cliniques soigneusement contrôlés.

Nos travaux initiaux pour explorer différents changements chimiques vers le K02288 ont permis d'identifier une responsabilité suspectée dans la molécule, ce qui signifie que son activité dans les cellules humaines était inférieure à celle observée dans l'éprouvette du laboratoire. Cette lacune a été minimisée par un

remplacement dans un groupe chimique différent. Cependant, l'augmentation de la puissance qui en a résulté a été également accompagnée d'une amélioration dans la liaison du médicament à d'autres protéines non souhaitées (les effets « non ciblés » qui peuvent porter atteinte au profil d'innocuité). Heureusement, les changements chimiques apportés dans une autre partie de la molécule ont contribué à corriger cela. Résultat, certains de ces dérivés de deuxième génération sont devenus les nouvelles molécules « préférées ». Voir le résumé dans la Figure 3.

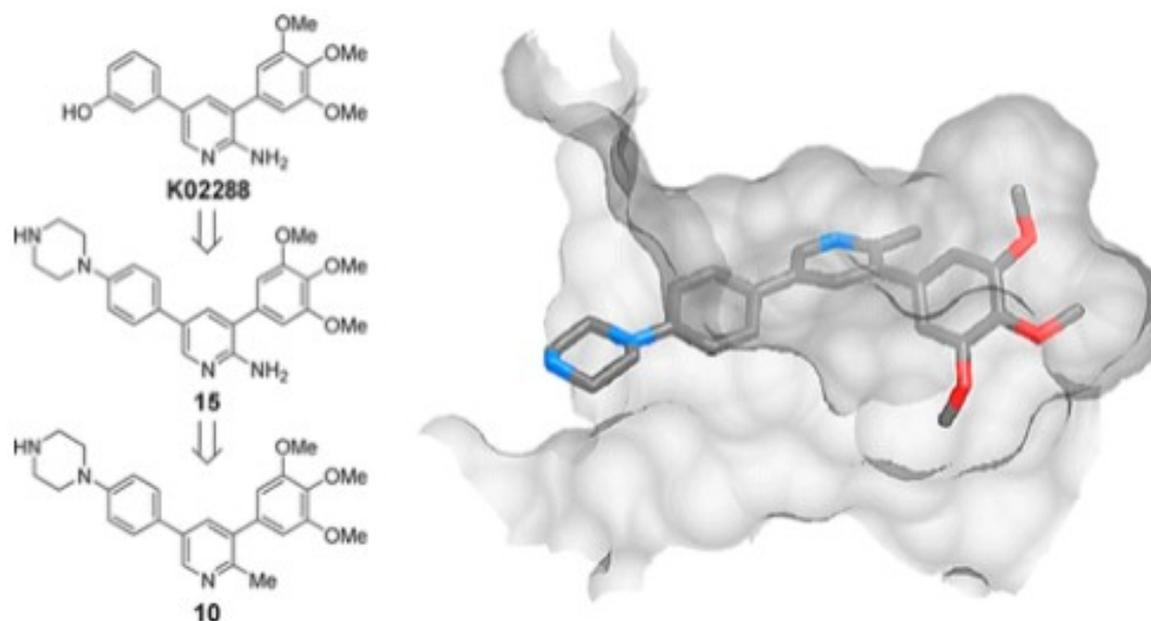


Figure 3. Résumé des changements chimiques au K02288 qui améliorent l'activité cellulaire (à gauche). L'adéquation de la « molécule préférée » à la poche de liaison du médicament dans l'ACVR1/ALK2 est visible (à droite). Le gris, le rouge et le bleu correspondent respectivement au carbone, à l'oxygène et aux atomes d'azote.

Ce travail vient d'être publié. Voir les informations détaillées ci-dessous.

- Structure-Activity Relationship of 3,5-Diaryl-2-aminopyridine ALK2 Inhibitors Reveals Unaltered Binding Affinity for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Causing Mutants. (2014) Mohedas AH, Wang Y, Sanvitale CE, Canning P, Choi S, Xing X, Bullock AN, Cuny GD, Yu PB. Journal of Medicinal Chemistry volume 57, pages 7900-15.
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm501177w>

Expansion de l'équipe de recherche sur la FOP à l'Université d'Oxford

L'optimisation de la chimie médicinale requiert des compétences et une expérience particulières, ce qui faisait défaut à l'équipe de recherche sur la FOP à l'Université d'Oxford. Nous avons le plaisir de vous annoncer le recrutement d'un nouveau membre dans notre équipe, le Dr Aicha Boudhar (Figure 4). Aicha a obtenu son doctorat de chimie organique à l'Université de Strasbourg, en France. Elle nous rejoint après avoir occupé un poste important à l'Université Nationale de Singapour où elle développait des outils chimiques pour comprendre la cause de la résistance aux médicaments dans le traitement de la malaria. Son travail à Oxford est financé par une bourse offerte par les amis de la FOP, avec le soutien de l'Amateur's Trust et de Roemex Ltd. Nous sommes extrêmement reconnaissants à tous les amis de la FOP ainsi qu'à Richard Simcox qui garantissent cette aide bienvenue.

Le travail d'Aicha dans la chimie médicinale va contribuer à faire avancer le développement du support du K02288. Ses efforts seront supervisés quotidiennement par le Dr Paul Brennan qui dirige la recherche chimique au Discovery Institute, partie du nouveau Centre Li Ka Shing à l'Université d'Oxford (Figure 4). Paul est aussi un membre clé du SGC (Structural Genomics Consortium) et est un proche collaborateur d'Alex Bullock. Il a été formé à l'Université de Californie, Berkeley et à l'Université de Cambridge, Royaume Uni. Il a dix années d'expérience dans le développement de médicaments dans l'industrie pharmaceutique et nous a rejoints directement de Pfizer. En outre, il collabore étroitement avec nos amis de l'Institute of Cancer Research, à Londres, apportant de nouvelles synergies au projet. Nous avons également obtenu l'accès à d'autres bibliothèques du médicament pour un criblage. Cela nous a conduits vers de nouvelles pistes importantes qui fournissent des idées nouvelles pour le travail d'Aicha et la molécule parfaite. Nous espérons pouvoir vous donner de nouvelles informations à ce sujet dans notre prochain rapport.



Figure 4. Le Dr Paul Brennan (à gauche) et le Dr Aicha Boudhar dans la nouvelle installation chimique du Target Discovery Institute (à droite).

Une autre caractérisation de la protéine de la FOP

Nous continuons à appliquer les techniques de cristallisation de la protéine de diffraction des rayons X pour comprendre les structures en 3D des versions normale et défectueuse de la protéine de la FOP, l'ACVR1, ainsi que leur lien avec les inhibiteurs à petite molécule. La structure complétée récemment inclut un dérivatif de notre dernière molécule de médicament décrite à la Figure 3. Ces données nous aident à mieux comprendre comment fonctionne la protéine de la FOP et comment il faut formuler nos molécules de médicament pour trouver un bon lien. Nous continuons à travailler sur la version défectueuse de la protéine de la FOP pour comprendre comment elle devient hyperactive au point de former la matière osseuse non souhaitée que l'on observe progressivement chez les malades atteints de la FOP. Là aussi, nous espérons pouvoir donner des informations mises à jour sur nos progrès dans ce travail dans notre prochain rapport.

Conférences scientifiques

Au cours de ces derniers mois nous avons tenu de fréquentes réunions scientifiques avec nos collègues du monde entier pour parler de nos découvertes et pour revoir les connaissances scientifiques sur la FOP, sur la biologie osseuse générale et sur la découverte de médicaments. En avril dernier, Alex Bullock et Jim Triffitt ont participé à la "8^e Rencontre Internationale sur la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive" tenue à Gênes, en Italie. Cet événement annuel organisé par FOP Italia a continué à prendre de l'ampleur, avec plusieurs journées de conférences destinées à des experts de la maladie et aux familles de la communauté FOP (voir Figure 5 ci-dessous).

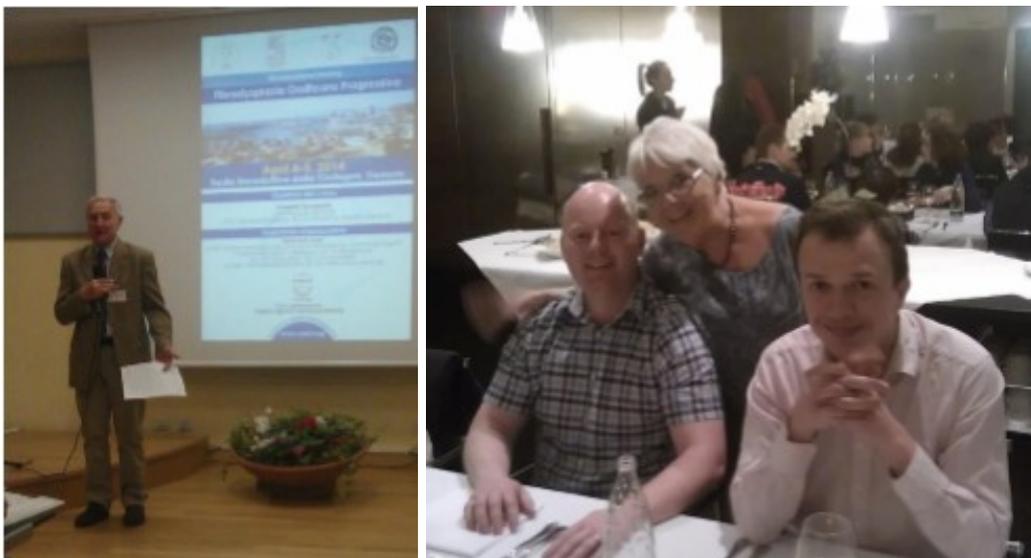


Figure 5. Réunion de FOP Italia organisée par le Pr Roberto Ravazzolo de Gênes (à gauche). Chris Bedford-Gay (FOP Friends), Alma Triffitt (épouse de Jim) et Antoine Lagoutte (FOP France) y ont également participé (à droite).

Cet été nous avons eu le plaisir de participer et de présenter notre travail à la Conférence et Rassemblement des familles FOP UK, tenus à Manchester, au Royaume-Uni. Cet événement a pu être organisé grâce au soutien de Genetic Disorders UK et a été une nouvelle réussite. Félicitations encore une fois à tous les amis de la FOP pour leur accueil et pour avoir organisé cet événement divertissant et intéressant. Nous avons eu beaucoup de plaisir à revoir nos amis et collègues nationaux et internationaux et à pouvoir faire de nouvelles connaissances. De tels événements ne peuvent que nous inviter à retourner à nos laboratoires et à travailler encore plus dur pour trouver un nouveau médicament.

Notre équipe a présenté son travail à l'occasion d'autres rencontres scientifiques à Oxford et à Berlin.

Reconnaissance finale

Cet été nous avons naturellement eu le plaisir de participer et de présenter notre travail à la Conférence et Rassemblement des familles FOP UK 2014, tenus à Manchester, au Royaume-Uni. Nous travaillons avec d'autres membres du Consortium FOP Européen pour rechercher des fonds de l'Union Européenne, qui dispose de fonds spéciaux pour soutenir la recherche de médicaments pour les maladies rares. Nous sommes très stimulés par le potentiel des nouvelles molécules que nous avons identifiées dans le criblage. Nous espérons donner des nouvelles sur nos progrès dans ce domaine, que nous espérons rapides, dans notre prochain rapport. Toute l'équipe de recherche Oxford FOP Research Team se joint à nous pour vous souhaiter un Joyeux Noël et une Heureuse Nouvelle Année 2015.

Cordialement,

Dr Alex Bullock

SGC

Nuffield Department of Medicine

Professeur Jim Triffitt

Nuffield Department of Orthopaedics

*Rheumatology and Musculoskeletal
Sciences*



L'équipe de recherche sur la FOP de l'université d'Oxford

(de gauche à droite): Dr Alex Bullock (SGC), Miss Caroline Sanvitale (Université d'Oxford FOP Research Fund étudiant DPhil), Dr Ellie Williams (Roemex stagiaire postdoctoral), Dr George Kerr (Roemex stagiaire postdoctoral), le professeur Jim Triffitt (Centre de recherche Botnar).

fop**action**+

