

Rapport d'été 2012 de l'équipe de recherche sur la FOP de l'université d'Oxford

- De nouvelles pistes de recherche



La recherche sur la
Malaria peut-elle
profiter à la FOP?

Ce trimestre a connu des développements passionnants et des plus inattendus. La première étape dans la découverte de médicaments est souvent l'écran d'une chimiothèque pour identifier des petites molécules agonistes qui se lient à une protéine cible.

L'équipe d'Oxford est très chanceuse d'avoir le SGC en tant que laboratoire d'accueil. Le SGC, partenariat international public-privé à but non lucratif, a rassemblé une riche bibliothèque de drogues comme des molécules recueillies auprès des différents fournisseurs de produits chimiques. Comme décrit précédemment, l'analyse de cette collection nous a permis d'identifier un nouvel inhibiteur de l'ACVR1/ALK2 référencé K02288. Ce point de départ est connu sous le nom d'une molécule « hit ». En règle générale, plusieurs années sont nécessaires pour optimiser un « hit » en un premier médicament potentiel. Le « hit » d'Oxford sur la FOP référencé K02288 a été acheté auprès d'un fournisseur britannique nommé *BioFocus*.

Par un heureux hasard, un expert en biologie chimique du SGC, le *Dr. Oleg Fedorov*, a remarqué que la même molécule a été utilisée par «*Medicines for Malaria Venture*» (*MMV*). En comparaison avec la FOP, le paludisme est connu comme l'une des maladies infectieuses les plus répandues de notre temps avec la moitié de la population mondiale concernée et attire par conséquent d'énormes investissements en terme de recherche. *MMV* est une fondation à but non lucratif créée pour découvrir, développer et fournir de nouveaux médicaments antipaludiques abordables grâce à un efficace partenariat public-privé. Fait remarquable, leur molécule « hit » était presque une copie conforme près de notre «FOP hit » (voir la figure 1). Plus encourageant encore, ils ont optimisé leur « hit » dans un médicament candidat qui entrera dans la phase d'essais cliniques en 2013. En effet, cette molécule a été prouvée comment pouvant guérir les souris du paludisme d'un seul coup. *MMV* soupçonne que leur molécule inhibe une protéine

kinase du parasite de la malaria, mais son objectif réel et le mécanisme d'action reste un mystère. Naturellement, nous sommes curieux de voir si la molécule MMV vise également l'ACVR1/ALK2 et offre des avantages potentiels pour la découverte de médicaments contre la FOP.

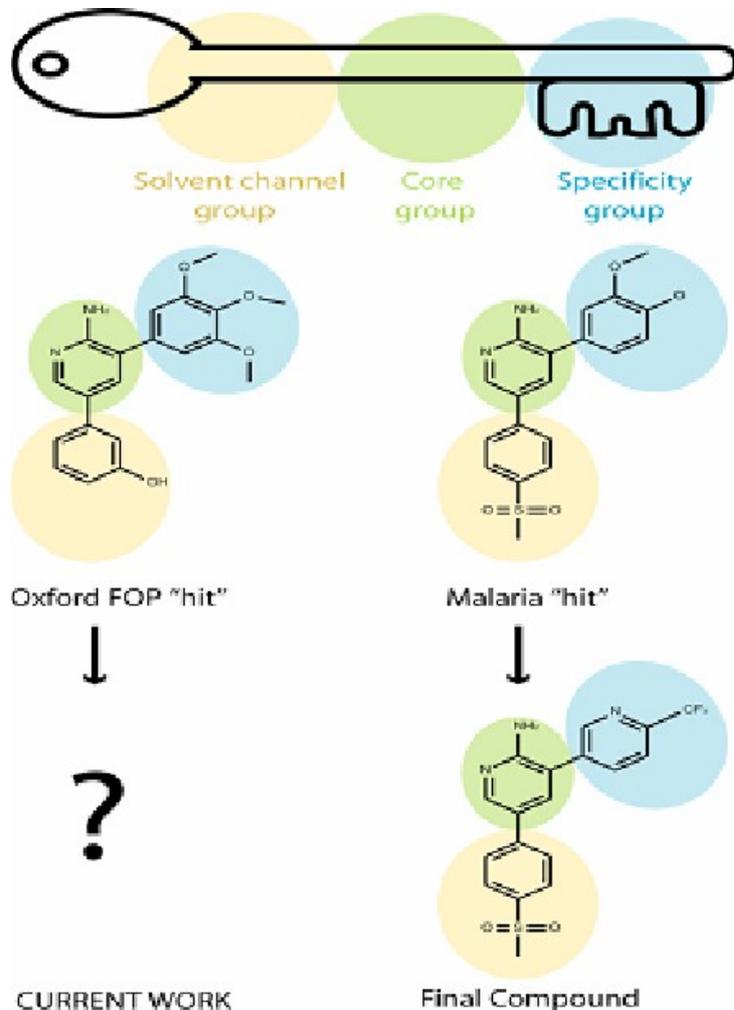


Figure 1.

La recherche sur les médicaments antipaludiques peut-elle bénéficier à la FOP?

Un inhibiteur agoniste d'une kinase telle que l'ACVR1/ALK2 peut être comparé à la clé bien spécifique d'une serrure. Cette clé a une spécificité à un bout, un élément central de liaison au milieu et un dernier élément qui couvre l'entrée de la serrure. Les trois éléments contribuent à l'ajustement global et aux performances de la clé. Le «FOP hit » d'Oxford est étonnamment similaire à l'antipaludique « hit » identifié par le consortium MMV.

Les travaux en cours visent à modifier le «FOP hit » vers un composé final efficace.

Cette excellente nouvelle nous donne l'espoir que notre molécule « hit » K02288 est un bon point de départ pour le développement d'une thérapie efficace contre la FOP. Nous commençons cet effort, en collaboration avec le laboratoire de Harvard qui a identifié la *Dorsomorphin* et son dérivé *LDN-193189*. Un tel travail est exigeant et nécessite une expertise considérable, du temps et des ressources pour obtenir une molécule qui est à la fois sûre et efficace pour les patients. Par conséquent, nous explorons également de nouvelles possibilités de subventions pour financer ces travaux. Comme mentionné précédemment, vous pouvez voir comment la molécule agoniste se lie à l'ACVR1/ALK2 dans notre vidéo YouTube ci-dessous:

<http://www.youtube.com/watch?v=Dg5i2DBYbgY&feature=youtu.be>

- **Comment les mutations de la FOP activent l'ACVR1/ALK2 ?**

Notre travail d'élucidation de la structure atomique en 3D de la protéine FOP ACVR1/ALK2 dans un complexe avec sa protéine régulatrice FKBP12 et la première molécule agoniste de type *Dorsomorphin* est maintenant publié dans *The Journal of Biological Chemistry*. Ce travail nous indique la forme 3D de la cible, la serrure, qui nous permettra de concevoir les futurs agonistes « clés » de façon plus efficace. Cet article est librement disponible via le lien internet ci-dessous:

Structure of the BMP Receptor ALK2 and Implications for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. J Biol Chem. (2012). In press September.

Apirat Chaikuad, Ivan Alfano, Georgina Kerr, Caroline E. Sanvitale, Jan H. Boergemann, James T. Triffitt, Frank von Delft, Stefan Knapp, Petra Knaus, Alex N. Bullock.

<http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M112.365932>

Les protéines sont des polymères biologiques qui sont traduits à partir de nos gènes. Ils sont souvent décrits comme «des perles sur un fil», où chaque perle est un acide aminé. Il y a 20 différents types de « perle ». La FOP résulte d'un changement où une perle dans la chaîne est incorrecte. En règle générale, les protéines acquièrent leur activité lorsque les « perles sur un fil » sont pliées en une forme 3D précise. Celles-ci ont des motifs répétitifs, y compris en spirale à « hélices » et en brins « droits ». Afin de simplifier et de reconnaître ces formes complexes de protéines, nous les affichons normalement dans une chaîne de caractères (ou soi-disant «ruban») qui définit la topologie globale ou le pli de la chaîne protéique. L'ACVR1/ALK2 est un type particulier de protéines de signalisation connu sous le nom de protéine *kinase*. Elle fonctionne comme un commutateur biologique pour le développement des os en modulant sa forme. Nous pouvons comparer l'ACVR1/ALK2 à un « Jack in the Box ». Notre structure 3D capture l'ACVR1/ALK2 dans un état bloqué dans lequel la boîte est fermée. La protéine régulatrice FKBP12 se trouve au sommet l'ACVR1/ALK2 et peut être assimilée à un poids sur le couvercle du «*Jack in the Box* ». Il sert à s'assurer que la boîte ne s'ouvre pas accidentellement.

Par analogie, le « *Jack in the Box* » ne devrait être libéré que lorsque le stimulant (une protéine morphogénétique osseuse) touche le haut pour ouvrir le couvercle. Ensuite, le *Jack* permet de signaler correctement la formation d'os nouveau. Dans la FOP, le mécanisme de fermeture est endommagé et le couvercle est resté entrouvert. Comme décrit dans la figure 2, la structure 3D nous raconte comment les mutations associées à la FOP ont brisé les interactions qui maintiennent normalement la serrure de l'ACVR1/ALK2 active. Certaines mutations agissent sur la serrure du couvercle de « *Jack in the Box* », tandis que d'autres affectent la poignée. En testant les activités des différents mutants de la FOP nous avons constaté que certains sont susceptibles de déloger le poids FKBP12, mais cassent seulement en partie la serrure ou déplacent la poignée. D'autres cassent la serrure, mais restent partiellement limitée par le poids FKBP12 sur le dessus. L'expression globale de ces mutations est susceptible d'être la somme de ces effets et ces différences peuvent contribuer aux symptômes variables que nous observons chez les différents patients qui ont une forme classique ou atypique de la FOP.

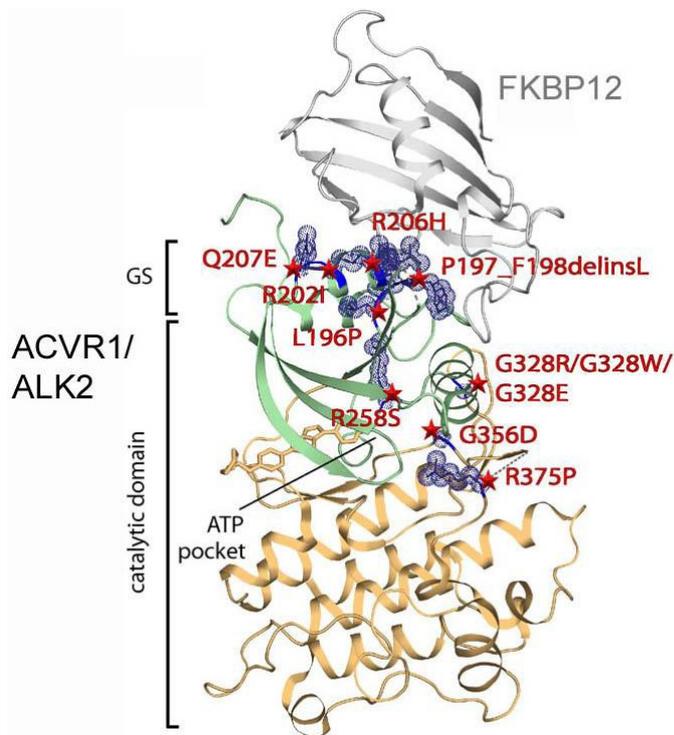


Figure 2. La structure cristalline 3D de la protéine ACVR1/ALK2 liée au FKBP12 et à la *Dorsomorphin*. La structure (à gauche) est simplifiée en une représentation de ruban qui définit le pliage de la chaîne protéique. La protéine régulatrice FKBP12 se trouve au sommet de l'ACVR1/ALK2 et peut être assimilée à un poids sur le couvercle d'un «*Jack in the Box*». Les positions des mutations associées à la FOP sont marquées sur la structure. Les mutations se produisent à des positions clés qui contrôlent l'ouverture de la boîte. En perturbant ces sites, elles déstabilisent la fixation libérant ainsi le *Jack* (à droite). Les petites molécules agonistes qui se lient la poche ATP dans la structure peuvent fonctionner comme une clé pour piéger le *Jack* à l'intérieur de la boîte, même si la serrure est endommagée et que le couvercle est ouvert en raison de la mutation.

- **Réunions scientifiques**



L'équipe de recherche sur la FOP de l'université d'Oxford continue de communiquer son travail à d'autres chercheurs et membres de l'industrie pharmaceutique. Cet été, Oxford a accueilli la 5^{ème} atelier international sur les progrès de la pharmacologie moléculaire et thérapeutique sur les maladies osseuses. Alex a fait une présentation de 20 minutes lors d'une session intitulée «L'impact de la biologie structurale sur la découverte de médicaments: la science et le Consortium de génomique structurale (SGC) » qui a été présidé par Jim. Alex a présenté notre compréhension récente des causes de la FOP ainsi que les premières molécules agonistes que nous avons identifiées pour le développement. Alex a également parlé de la FOP lors de deux réunions importantes de l'industrie pour la recherche médicale, une aux États-Unis et une en Europe. Au cours de ses voyages pour ces congrès, il a également présenté la maladie à deux sociétés pharmaceutiques afin de les sensibiliser sur la nécessité de nouveaux médicaments. George a également présenté son travail lors d'une conférence européenne sur la médecine moléculaire. Par ces rencontres de nouveaux contacts ont été pris et des discussions sont en cours pour attirer davantage de soutien pour la recherche sur la FOP.

- **La participation du public**

En plus de son rôle essentiel dans la recherche sur la FOP, l'équipe d'Oxford et son laboratoire d'accueil, le SGC, ont été impliqués dans un certain nombre d'événements pour s'engager auprès du public, du gouvernement et de l'industrie afin d'aider à communiquer sur l'importance de la recherche médicale ainsi que son application sur les maladies rares telles que la FOP. En conséquence, ce trimestre a connu un certain nombre d'événements, de tournage, des réunions scientifiques et de manifestations que nous résumons ici.

(I) Responsabiliser: L'accès à la médecine

Access to Medicine

The Campaign

Access to Medicine

The current situation

Empowering change

Les Halpin

A short film explaining the background to Empower: Access to Medicine and the key issues involved has been produced in support of the campaign. This short film follows founder Les Halpin as he explains his background and the campaign's objectives. Les is joined by a range of leading and influential individuals in the fields of pharmaceutical, medical research and academia to discuss the current situation and how barriers can be removed to enable earlier access to drugs for people with rare, life threatening illnesses.

03:38

vimeo

Figure 3. Capture d'écran du nouveau site «*Empower: Access to Medicine*» montrant une molécule agoniste (bleu) se liant à la protéine FOP ACVR1/ALK2 (orange).

Il s'agit d'une nouvelle campagne visant à responsabiliser les patients, les décideurs, les universitaires et l'industrie pharmaceutique pour modifier le processus de développement de médicaments dans le but d'accélérer leur livraison afin de sauver et d'améliorer la vie des personnes atteintes de maladies rares et mortelles. Le SGC a contribué à un court métrage qui explique le contexte de ce problème et les questions clés auxquelles cette campagne tente de répondre. Le film comprend une entrevue avec notre directeur, le professeur *Chas Bountra*, ainsi que des aperçus de nos molécules agonistes liées à l'ACVR1/ALK2 (voir la figure 3 ci-dessus). La vidéo de cette campagne d'information peut être visionnée avec ce lien :

<http://www.accesstomedicine.co.uk/the-campaign/access-to-medicine>

(II) Département pour l'innovation des entreprises et des compétences (BIS)

Une vidéo promotionnelle intitulée «Stratégie du Royaume-Uni pour les sciences de la vie» a été commandée par le Bureau des sciences de la vie / UK / Département pour l'innovation des entreprises et des compétences (BIS). Le SGC a été l'un des trois centres choisis pour être filmé afin de mettre en évidence la recherche innovatrice réalisée au Royaume-Uni (figure 4).



Figure 4. Capture d'écran de la vidéo « *Life Sciences* » du gouvernement.

Ce court film promotionnel sera présenté sur leur site officiel et sera utilisé dans l'avenir par le BIS et lors de missions commerciales à l'étranger. La vidéo est présentée par *Earl Howe*, Secrétaire d'État (*Department of Health*). De courts extraits montrent tout au long du reportage notre laboratoire, notre matériel et notre personnel (par exemple, notre boursière *Ellie* est présentée entre l'instant 2' 40" et 3' de la vidéo). En outre, il y a des entretiens avec notre directeur, le professeur *Chas Bountra*, ainsi qu'avec notre coordonnateur des partenariats scientifiques avec l'extérieur, le Dr. *Wen Hwa Lee*. La version finale de la vidéo mise en ligne en juin peut être vue sur le canal YouTube du BIS via le lien ci-dessous:

http://www.youtube.com/watch?v=wDvd5RgkJWU&list=UUraapMxjU9h7QVCgVWcvb_w&index=4&feature=plcp

(III) Public Journées Portes Ouvertes

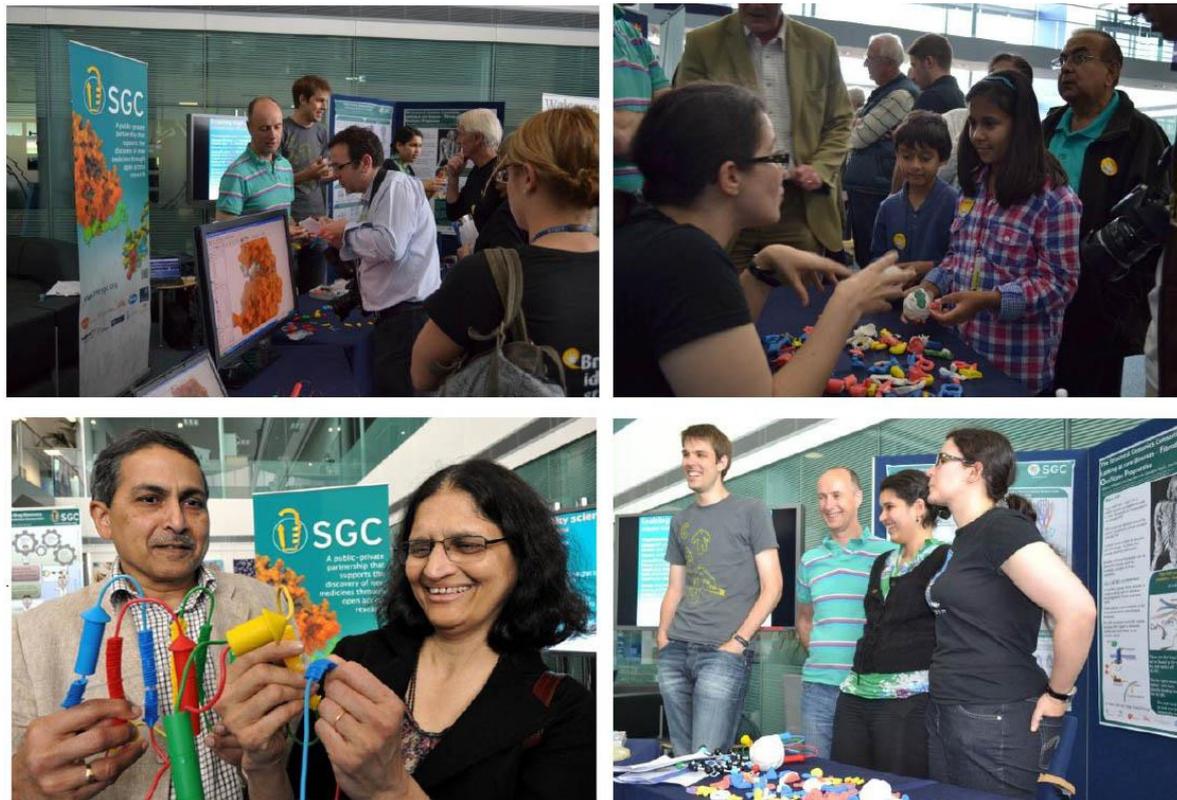


Figure 5. Journée portes ouvertes au *Diamond Light Source*. Photos capturées de l'équipe du SGC lors de la manifestation de cette année pour célébrer le 10^{ème} anniversaire de l'établissement (en haut à gauche). *Ellie* a expliqué aux visiteurs la structure et la fonction des protéines humaines (en haut à droite). Ceux-ci sont traduits par notre ADN en acides aminés qui ressemblent à des « perles sur un fil » avec le potentiel de se replier en différentes formes de différentes tailles en fonction de la séquence d'acides aminés de base (exemple avec un kit pédagogique en plastique en bas à gauche). *Ellie* a également présenté une affiche de certains de ses travaux sur la FOP (en bas à droite).

Le *Diamond Light Source* est un grand bâtiment en forme de beignet sur *Oxfordshire* qui accélère les électrons jusqu'à les rapprocher de la vitesse de la lumière autour d'un anneau de 561 mètres afin de générer des faisceaux brillants de lumière allant de l'infrarouge aux rayons X et qui sont utilisés pour la recherche universitaire ou dans l'industrie. Notre service au SGC est l'un de ses principaux utilisateurs. On utilise ces puissants rayons X comme un microscope géant pour déverrouiller la structure cachée des atomes tels que les protéines ACVR1/ALK2 afin de visualiser comment ils se lient à des molécules agonistes.

Les journées portes ouvertes ont été suivies par un certain nombre d'écoles ainsi que par le grand public. *Ellie* a présenté un atelier du SGC pour éduquer les visiteurs sur le travail qui se fait dans notre laboratoire au sein de l'Université d'Oxford (voir la figure 5 ci-dessus). Pour plus d'informations voir la page Internet ci-dessous:

http://www.diamond.ac.uk/Home/Media/LatestNews/27_06_12.html

(IV) SGC Podcast

Si vous souhaitez en savoir plus sur notre laboratoire, vous pouvez regarder un nouveau podcast réalisé par le SGC et *the Nuffield Department of Medicine*. Ce court métrage présente de nombreuses scènes de notre laboratoire et nos recherches expliquées dans un langage accessible au profane. Elle a contribué à la voix sur de nombreuses scènes, qui comprennent des plans de l'ACVR1/ALK2. La version finale de la vidéo mise en ligne en juillet peut être consultée via le lien ci-dessous:

<http://www.ndm.ox.ac.uk/sgc-podcast>

- **Conclusion et perspective**

L'engagement et l'implication de toutes les familles de la communauté FOP au travers de nombreuses activités continuent de nous motiver en vue de trouver un traitement efficace. Les prochains mois verront une analyse plus approfondie du K02288 et son cousin associé au paludisme. Nous sommes également impatients de partager ces données à la prochaine réunion du Consortium européen sur la FOP de novembre. En outre, le SGC accueillera un symposium sur les maladies rares à Oxford en janvier. Cette rencontre scientifique réunira des experts pour discuter des moyens de produire de nouveaux médicaments pour les maladies rares n'ayant aucun remède actuellement. Enfin, il est intéressant de considérer que les nouveaux médicaments doivent être prouvés sûrs et efficaces par des essais cliniques sur les patients avant qu'ils puissent être approuvés pour une utilisation. Un mot clé ici est «prouvés». Cela exige que nous comprenions plus l'inflammation et la nature imprévisible des poussées de la FOP. C'est pourquoi nous soutenons l'initiative de l'IFOPA de procéder à une étude exhaustive de ces poussées.

Sincèrement,

*Prof. Jim Triffitt
Nuffield Department of Orthopaedics
Rheumatology and Musculoskeletal Sciences*

*Dr. Alex Bullock
SGC
Nuffield Department of Clinical Medicine*